



Æðasjúkdómar í langvinnri lungnateppu

Ólöf Birna Margrétardóttir

**Ritgerð til meistaragraðu
Háskóli Íslands
Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið**



HÁSKÓLI ÍSLANDS

Æðasjúkdómar í langvinnri lungnateppu

Ólöf Birna Margrétardóttir

Ritgerð til meistaraþráðu í líf- og læknáámsindum

Umsjónarkennari: Vilmundur Guðnason

Meistaranaámsnefnd: Vilmundur Guðnason, Gunnar Guðmundsson, Þórarinn Gíslason

Læknadeild

Heilbrigðisvísindasvið Háskóla Íslands

Ágúst 2013

Vascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease

Ólöf Birna Margrétardóttir

Thesis for the degree of Master of Science

Supervisor: Vilmundur Guðnason

Masters committee: Vilmundur Guðnason, Gunnar Guðmundsson, Þórarinn Gíslason

Faculty of Medicine

School of Health Sciences

August 2013

Ritgerð þessi er til meistaragráðu í líf- og læknávisindum og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

© Ólöf Birna Margrétardóttir 2013

Prentun: Háskólaprent

Reykjavík, Ísland 2013

Ágrip

Inngangur: Langvinn lungnateppa (LLT) er algengur sjúkdómur sem er orsakaður af reykingum og veldur mikilli sjúkdómsbyrði og dauðsföllum. Hjarta- og æðasjúkdómar valda gjarnan dauðsföllum í LLT og kerfisbólga finnst einnig í LLT sem bendir til þess að um kerfissjúkdóm sé að ræða. Takmörkuð vitneskja er um hjarta- og æðasjúkdóma í LLT. Rannsóknir benda til þess að þeir séu algengir og mögulegt er að meta þá með rannsóknum án inngripa.

Markmið: Að mæla kerfisbólgu og meta teikn um hjarta- og æðasjúkdóma án inngripa í rannsóknarhópnum.

Efniviður og aðferðir: Fundnir voru einstaklingar með LLT í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar (AGES). Rannsóknarhópnum var skipt í fernt; þá sem höfðu aldrei reykt og voru með eðlilegt blásturspróf (EB-AR), reykingafólk með eðlilegt blásturspróf (EB-R), einstaklinga sem höfðu aldrei reykt og voru með óeðlilegt blásturspróf (ÓB-AR) og reykingafólk með óeðlilegt blásturspróf (ÓB-R). Bólguþæfni (C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), hvít blóðkorn) voru mæld. Tilvist smá- og stóræðasjúkdóms var metin með tölvusneiðmyndum (TS) af kransæðum og ósæð, ómskoðun af hálsslagæðum og segulómskoðun (SÓ) af heila.

Niðurstöður: Fjöldi einstaklinga í hópnum og meðalaldur var eftirfarandi: EB-AR 368 einstaklingar (76,0 ár), EB-R 441 einstaklingur (74,9 ár), ÓB-AR 128 einstaklingar (79,4 ár), ÓB-R 292 einstaklingar (76,7 ár). ÓB-R hópurinn var með hæstu gildin af CRP og hvítum blóðkornum. Niðurstaðan var marktæk þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og líkamsþyngdarstuðli (LPS). ÓB-R hópurinn var með mesta kalkið í kransæðum og ósæð. Þetta reyndist marktækt þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og fyrri sögu um hjartatengdan atburð. Mælingar á þykkt og skellum (plaque) í hálsslagæð gaf svipaðar niðurstöður sem voru marktækar þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og notkun blóðfitulækkandi lyfja. Niðurstöður fyrir kalk í kransæð og ósæð og breytingar í hálsslagæð breyttust ekki þegar einnig var leiðrétt fyrir kerfisbólgu. Mælingar á breytingum í heila (merki um smáblæðingar eða blóðpurrð) voru ekki marktækar.

Ályktun: Reykingamenn með LLT voru með meiri kerfisbólgu. Æðabreytingar sáust í brjóstholi en ekki í heila sem bendir til þess að LLT hafi helst áhrif á æðakerfið í nágrenni lungnanna.

Lykilorð: LLT, hjarta- og æðasjúkdómar, kerfisbólga

Abstract

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease caused by tobacco smoking with significant morbidity and mortality. Cardiovascular diseases are a common cause of mortality in COPD. Systemic inflammation has been found in COPD and suggests a systemic disease. Limited information is available on vascular disease in COPD. Studies suggest it is common and can be found with non-invasive laboratory studies.

Objective: To evaluate systemic inflammation and to measure signs of cardiovascular disease with non-invasive laboratory studies in the study population.

Methods: Subjects with COPD were identified among subjects in the Age Gene/Environment Susceptibility (AGES) study. Study population was divided into four groups; non-smokers with normal spirometry (NS-NS, control group), smokers with normal spirometry (S-NS), non-smokers with abnormal spirometry (NS-AS) and smokers with abnormal spirometry (S-AS). Inflammatory markers (C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), white blood cells (WBC)) were measured. Arterial macrovascular and microvascular disease was evaluated with computerized tomography (CT) of coronary arteries and aorta, ultrasound of carotid arteries and magnetic resonance imaging (MRI) of brain.

Results: Number of individuals and mean age in the groups was following: NS-NS 368 individuals (76.0 years), NS-S 441 individuals (74.9 years), NS-AS 128 individuals (79.4 years), S-AS 292 individuals (76.7 years). S-AS group had the highest values of CRP and WBC. This finding was significant after adjustment for age, gender and body mass index (BMI). S-AS group had the most calcium in the coronary arteries and aorta. This was significant after adjustment for age, gender and history of cardiac event. Measurements of carotid intima-media thickness (IMT) and plaque showed similar results that were significant after adjustment for age, gender and statin use. Results for coronary and aortic calcium and changes in carotid artery did not change when adjusted for systemic inflammation. Measurements of changes in the brain (signs of microbleeds and infarcts) were non-significant.

Conclusion: Smokers with COPD had more inflammation. Vascular changes were seen in thorax but not in the brain, suggesting that COPD has the most effect on the vascular system in vicinity of the lungs.

Keywords: COPD, cardiovascular disease, systemic inflammation

Þakkir

Ég vil byrja á að þakka Gunnari Guðmundssyni, aðalleiðbeinanda mínum, fyrir frábært og lærdómsríkt samstarf. Hann á heiður skilinn fyrir að missa ekki trúna á verkefninu og ómetanlegan stuðning. Vilmundur Guðnason og Þórarinn Gíslason sátu í meistaránámsnefndinni og komu þeir með gagnlegar ábendingar og góðar umræður. Kann ég þeim bestu þakkir fyrir.

Þakklæti til allra þátttakenda í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar.

Að leita til starfsfólks Hjartaverndar varðandi verkefnið var auðsótt. Thor Aspelund hefur reynst mér gríðarlega vel í allri tölfræðivinnslu og frábært að leita til hans, alltaf með svör á reiðum höndum. Alda M. Hauksdóttir á rannsóknastofu Hjartaverndar var hjálpsöm og greiðvikin þegar mælingar á IL-6 stóðu yfir. Sigrún Halldórsdóttir og Guðný Eiríksdóttir hjá Hjartavernd voru mér innan handar við að útvega gögn fyrir rannsóknina. Sigurður Sigurðsson yfirgeislafræðingur gaf mér oftast en einu sinni gagnlegar upplýsingar. Eiga þau öll þakkir skildar.

Elizabeth Cook náttúrufræðingur á rannsóknastofu Landspítalans í Fossvogi fær þakkir fyrir góða aðstoð og lán á tækjum í tengslum við IL-6 mælingar.

Óendanlegt þakklæti til sambýlismannsins, Sigurðar James, fyrir allan stuðninginn og hjálpinu. Þakklæti fyrir þolinmæði til barnanna minna þriggja, Ingibjargar Soffíu 4 ára, Stefáns Daða 2ja ára og Margrétar Birtu 2ja mánaða, en þau komu öll í heiminn meðan á verkefninu stóð.

Mín kæra systir, Soffía Anna, og góð vinkona, doktor Erna Sif, fá bestu þakkir fyrir yfirlestur, góðar ábendingar og móralskan stuðning.

Rannsóknin var styrkt af Rannsóknamiðstöð Íslands og Vísindasjóði Landspítalans og kunna aðstandendur rannsóknarinnar styrktaraðilum bestu þakkir.

Frumniðurstöður hafa verið birtar á eftirfarandi ráðstefnum í læknisfræði: 1) Þingi Félags íslenskra lyflækna í október 2010. 2) Ráðstefnu um rannsóknir í líf- og heilbrigðisvísindum í Háskóla Íslands í janúar 2011. 3) Sameiginlegu vísindapingi svæfinga- og skurðlækna á Íslandi í apríl 2013. 4) Vísindum á vordögum, árlegri ráðstefnu vísindamanna á Landspítala, í apríl 2013. 5) Norræna lungnaþinginu í júní 2013. Niðurstöður verða einnig kynntar á þingi European Respiratory Society í september næstkomandi.

Hvorki undirrituð né samstarfsaðilar hafa fjárhagslegra hagsmuna að gæta varðandi rannsóknarefnið.

Efnisyfirlit

Ágrip	3
Abstract	4
Þakkir	5
Efnisyfirlit	6
Myndaskrá	8
Töfluskrá.....	8
Listi yfir skammstafanir	9
1 Inngangur	11
1.1 Langvinn lungnateppa (LLT)	11
1.2 Greining á LLT	12
1.3 Kerfisbólga og LLT	14
1.4 Orsakir dauðsfalla í LLT	16
1.5 Hjarta- og æðasjúkdómar í LLT	19
1.5.1 LLT og kalk í kransæðum og ósæð	21
1.5.2 LLT og breytingar í hálsslagæð	22
1.5.3 LLT og breytingar í heila	24
1.6 Samantekt	26
2 Markmið.....	27
3 Efni og aðferðir	28
3.1 Rannsóknarhópurinn.....	28
3.2 Val á gögnum	28
3.3 Blásturspróf	28
3.4 Skilgreining á LLT	29
3.5 Skipting í hópa	29
3.6 Þyngd, hæð og LPS	29
3.7 Ummál.....	29
3.8 Fitulaus massi	29
3.9 Blóðþrýstingur	30
3.10 Hjartalínurit og saga um hjartasjúkdóma.....	30
3.11 Glúkósi og langtímasykur	30
3.12 Insúlín	30
3.13 Kólesteról.....	30
3.14 CRP	30
3.15 IL-6.....	30
3.16 Hvít blóðkorn.....	31
3.17 Kalk í kransæðum og ósæð.....	31
3.18 Breytingar í hálsslagæðum	31
3.19 Breytingar í heila	31
3.20 Tölfræðivinnsla	31
4 Niðurstöður	33
4.1 Blásturspróf og reykingar	33
4.2 Lýðfræðilegar upplýsingar	36
4.3 Hjarta- og æðasjúkdómar.....	37

4.4	Blóðrannsóknir	38
4.5	Kerfisbólga	39
4.6	Kalk í kransæðum og ósæð	40
4.7	Breytingar í hálsslagæð	43
4.8	Breytingar í heila	44
5	Umræða	46
5.1	LLT og kerfisbólga.....	46
5.2	LLT og hjarta- og æðasjúkdómar.....	47
5.3	LLT og kalk í kransæðum og ósæð	47
5.4	LLT og breytingar í hálsslagæð	48
5.5	LLT og breytingar í heila	49
5.6	Veikleikar og styrkleikar rannsóknarinnar	50
5.7	Næstu skref	50
6	Ályktanir	51
	Heimildaskrá	52

Myndaskrá

Mynd 1. Samspil hjarta- og lungna.....	15
Mynd 2. Áhrif LLT á áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum.....	19
Mynd 3. Möguleg ferli kerfisbólgu og æðakölkunar í LLT.	21
Mynd 4. Úrtak rannsóknarinnar	33
Mynd 5. FEV ₁ af spáðu eftir hópum.	35
Mynd 6. Reykingastaða.....	35
Mynd 7. Fjöldi pakkaára.	36
Mynd 8. CRP eftir hópum.....	40
Mynd 9. Hvít blóðkorn eftir hópum.	40
Mynd 10. Kransæðakalk eftir hópum.....	41
Mynd 11. Kalk í ósæðarboga eftir hópum.	42
Mynd 12. Kalk í fjærósæð eftir hópum	42
Mynd 13. Meðalveggþykkt eftir hópum.	43
Mynd 14. Mesta veggþykkt eftir hópum.	44
Mynd 15. Skellur eftir hópum.....	44

Töfluskrá

Tafla 1. Stigun LLT	13
Tafla 2. Algengi fylgisjúkdóma í LLT.	17
Tafla 3. Hópaskipting.....	34
Tafla 4. Lýðfræðilega upplýsingar.	37
Tafla 5. Hjarta- og æðasjúkdómar.....	38
Tafla 6. Blóðrannsóknir.	39
Tafla 7. Kerfisbólga.	39
Tafla 8. Kalk í æðum.	41
Tafla 9. Breytingar í hálsslagæð.....	43
Tafla 10. Breytingar í heila.	45

Listi yfir skammstafanir

ABI=ankle-brachial index

ADL=athafnir daglegs lífs

AGES=Age Gene/Environment Susceptibility

ARIC= Atherosclerosis Risk in Communities

BMI=body mass index

BOLD=Burden of Obstructive Lung Disease

CDC=Centers for Disease Control and Prevention

CI=confidence interval

CIIS= Cardiac Infarction Injury Score (CIIS)

COPD=chronic obstructive pulmonary disease

CRP=C-reactive protein

CT=computerized tomography

EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt

EB-R=eðlilegt blásturspróf, reykt

ECLIPSE=Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay

FEV₁=forced expiratory volume in 1 second

FVC=forced vital capacity

GOLD=Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease

HÁ=hlutfallsleg áhætta

HDL=high-density lipoprotein

HH=hættuhlutfall

HR=hazard ratio

HRQOL=Health-related quality of life

HÚF=hámarksútöndunarflæði

IL-6=interleukin-6

IMT=intima-media thickness

LDL=low-density lipoprotein

LH=líkindahlutfall

LLN=lower limits of normal

LLT=langvinn lungnateppa

LpS=líkamsþyngdarstuðull

MESA=The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

MMSE=Mini Mental State Examination

MRI=magnetic resonance imaging

NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey

NIA=National Institute of Aging

NIH=National Institute of Health

NS-AS=non-smokers, abnormal spirometry

NS-NS=non-smokers, normal spirometry

OR=odds ratio

ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt

ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, reykt

PEF=peak expiratory flow

PLATINO= Proyecto Latinoamericano de Investigación Obstrucción Pulmonar

RR=risk ratio

S-AS=smokers, abnormal spirometry

S-NS=smokers, normal spirometry

SÓ=segulómskoðun

TNF-alfa=tumor necrosis factor alfa

TORCH=Towards a Revolution in COPD Health

TS=tölvusneiðmynd

WBC=white blood cells

YLD=global years lived with disability

ÞIV=þykkt á inn-og vöðvalagi

ÖB=öryggisbil

ÖHH=ökkla-handleggshlutfall

1 Inngangur

Langvinn lungnateppa (LLT) er algengur sjúkdómur sem veldur mikilli sjúkdómsbyrði og dauðsföllum. LLT veldur skerðingu á blástursgetu sem er óafturkræf. Tíðni fylgisjúkdóma er há meðal einstaklinga sem eru með LLT og eru hjarta- og æðasjúkdómar algeng ástæða dauðsfalla (1).

1.1 Langvinn lungnateppa (LLT)

Langvinn lungnateppa (LLT) er algengur sjúkdómur sem einkennist af óafturkræfri teppu í lungum, ofpenslu á lungum, loftflæði stöðvast á skemmdum svæðum og loftskipti verða óeðlileg. Þetta veldur hósta og mæði, sjúkdómsbyrði eykst og dauðsföllum fjölgar (1). Sjúkdómurinn versnar á löngum tíma og öndunarbílun getur dregið sjúklinga til dauða nema fylgisjúkdómar eins og hjarta- og æðasjúkdómar og lungnakrabbamein séu fyrri til (2).

Tóbaksreykingar eru algengasti áhættuþátturinn fyrir LLT. Reykingamenn hafa frekar öndunarfæraeinkenni og skerta lungnastarfsemi, FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second, rúmmál lofts sem einstaklingur getur blásið frá sér á einni sekúndu), fellur hraðar hjá þeim með tímanum og þeir deyja frekar vegna LLT en þeir sem ekki reykja (1). Í loftvegum og lungum verður aukið langvarandi bólguviðbragð þegar einstaklingur andar að sér skaðlegum ögnum og gösum. Þetta langvarandi bólguviðbragð getur valdið niðurbroti á starfsvefjum (sem veldur lungnapembu) og truflað eðlileg viðgerðar- og varnarferli (sem veldur trefjun (fibrosis) í smáum loftvegum). Þetta veldur skerðingu á loftflæði (1). Hins vegar er aðeins u.þ.b. 25% reykingsfólks sem fær LLT og bendir það til þess að erfðapættir eða aðrir þættir í sjúklingnum geri hann útsettan fyrir sjúkdómnum (2).

Margar ástæður geta legið að baki skertu FEV₁ en talið er að u.þ.b. 80% af einstaklingum 45 ára og eldri sem hafa skert FEV₁ (<80% af spáðu) séu með lungnateppu. Því er talið að skert FEV₁ sé næg ástæða til að ætla að einstaklingur sé með LLT í þýðisrannsóknnum (3). Í alþjóðlegri rannsókn á algengi LLT (BOLD – Burden of Obstructive Lung Disease) sem Ísland tók þátt í reyndust 9% Íslendinga 40 ára og eldri vera með LLT (GOLD (Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease) stig 2 eða hærra) (sjá GOLD stigun í töflu 1). Hjá einstaklingum 70 ára og eldri var algengið 43% (4). Um var að ræða þýðisrannsókn þar sem blásturspróf var notað til að greina lungnateppu. Í sömu rannsókn kom fram að ríflega 60% höfðu reykst einhvern tíma á ævinni og í ljósi þess og aldurssamsetningar þjóðarinnar er talið að algengi LLT á Íslandi muni aukast enn frekar (4). Hvað varðar algengi í öðrum löndum má nefna rannsókn sem Centers for Disease Control and Prevention (CDC) birti seinnipart árs 2012. Þar voru 500 þúsund einstaklingar eldri en 18 ára í Bandaríkjunum spurðir hvort þeim hefði verið tjáð af lækni að þeir hefðu LLT og voru 6% sem svöruðu játandi, algengi jókst með aldri og var rúm 10% hjá elstu einstaklingunum. Af þeim höfðu yfir 70% verið greindir með blástursprófi (5). Samantekt sem birtist í Chest árið 2003 taldi algengi LLT vera á bilinu 4-10% en mikinn breytileika í algengitölum mætti skýra með mismunandi greiningarskilmerkjum (6). Aryal og félagar tóku saman algengi LLT úr PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación Obstrucción Pulmonar) og BOLD rannsóknunum og þar var algengið á bilinu frá tæpum 5% og upp í ríflega 20% en almennt talað um algengi í kringum 10% eftir 40 ára aldur (7).

LLT var fjórða algengast ástæða dauðsfalla á heimsvísu á tíunda áratugnum (8,9) og nýleg grein eftir Lozano og félagar sýnir að árið 2010 var LLT komin í þriðja sætið á eftir blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta og heilablóðfalli (9). Talið er að LLT verði í fimmta sæti yfir sjúkdómsbyrði og í þriðja sæti þegar kemur að dánartíðni á heimsvísu árið 2020 samkvæmt Vestbo (1). Aukin dánartíðni vegna LLT er aðallega vegna vaxandi fjölda reykingafólks, minnkaðrar dánartíðni í öðrum sjúkdómum og hækkandi aldurs (1). Stórar rannsóknir á algengi LLT (PLATINO, BOLD) hafa sýnt að sjúkdómurinn er vangreindur og er í raun alvarlegri og mun algengari en talið hefur verið. Algengi meðal reyklausra er einnig mun hærra (3-11%) en rannsakendur höfðu áður gert sér í hugarlund (1).

Áhrif sjúkdómsins á lífsgæði eru talsverð. Rannsókn gerð í Noregi á árunum 2005 til 2007 sýndi að sjúklingar með LLT sem voru á bið eftir lungnaendurhæfingu skoruðu marktækt lægra en almenningur og einstaklingar með aðra langvinna sjúkdóma á SF-36 spurningalistanum sem metur heilsutengd lífsgæði (health-related quality of life (HRQOL)). Þeir höfðu auk þess marktækt fleiri fylgisjúkdóma og fengu fleiri hjartaáföll en samanburðarhóparnir (10). LLT var í sjötta sæti yfir lífuð hnattár með fötlun (global years lived with disability (YLDs)) árið 1990 en var komin upp í fimmta sætið árið 2010. Langvinnir lungnasjúkdómar voru 6,3% af lífuðum hnattárum með fötlun þar sem LLT lagði mest til og hefur farið vaxandi á meðan sambærilegar tölur fyrir astma fara lækkandi (11).

Sjúkdómsbyrði vegna LLT eykst með aldri og geta aðrir sjúkdómar (hjarta- og æðasjúkdómar, stoðkerfisvandamál, sykursýki) sem eru algengir hjá sjúklingum með LLT haft mikil áhrif til hins verra (1). Sjúklingar með LLT deyja frekar af hjartatengdum orsökum og lungnakrabbameini en öndunarbílun. Anthonisen og félagar skoðuðu tæplega sex þúsund reykingamenn í 10 rannsóknasetrum með miðlungsskerðingu á lungnastarfsemi. Þeim var fylgt eftir í fimm ár og kannaðar voru sjúkrahússinnlagnir og dauðsföll. Niðurstöður sýndu að hjarta- og æðasjúkdómar komu að tæplega helmingi innlagna og að 25% dauðsfalla hjá sjúklingum voru vegna hjartasjúkdóma (meðalaldur 50 ár, meðal FEV₁ 79% af spáðu) (12). Í TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) rannsókninni var ríflega sex þúsund sjúklingum með alvarlega LLT fylgt eftir í þrjú ár og þar var dánarorsök hjarta- og æðasjúkdómar í 26% tilfella (meðalaldur 65 ár, meðal FEV₁ 44% af spáðu) (13). Dauði hjá sjúklingum með LLT tveimur árum eftir sjúkrahúsinnlögn var 29% samkvæmt rannsókn sem fór fram á fimm stöðum á Norðurlöndunum, m.a. á Íslandi. Þar reyndust hjartasjúkdómar valda dauða í 17% sjúklinga (14).

1.2 Greining á LLT

Sjúkdómsgreiningin LLT ætti að koma upp í hugann ef sjúklingur lýsir mæði, langvinnum hósta og/eða uppgangi og/eða að hann hefur verið útsettur fyrir áhættuþáttum. Blásturspróf þarf að framkvæma til að staðfesta greiningu og er þá stuðst við lækkað hlutfall (<0,70) FEV₁/FVC (forced vital capacity, heildarrúmmál lofts sem einstaklingur getur blásið frá sér), eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs. Stigun sjúkdómsins fer svo eftir því hve mikil skerðing er á FEV₁ (tafla 1) (1).

Tafla 1. Stigun LLT

Stigun á alvarleika blástursskerðingar í LLT (byggt á FEV ₁ eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs)		
Í sjúklingum með FEV ₁ /FVC <0,70:		
GOLD 1:	Væg teppa	FEV ₁ ≥ 80% af spáðu
GOLD 2:	Miðlungs teppa	50% ≤ FEV ₁ < 80% af spáðu
GOLD 3:	Alvarleg teppa	30% ≤ FEV ₁ < 50% af spáðu
GOLD 4:	Mjög alvarleg teppa	FEV ₁ < 30% af spáðu

Leiðbeiningar frá GOLD (Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease)

Stuðst er við FEV₁ mælingu við greiningu á LLT þrátt fyrir að FEV₁ sé ósértækur endapunktur sem greinir ekki á milli áhrifa lungnaþembu, langvinnrar berkjubólgu, astma og/eða berkjuskúlks (bronchiectasis) á skert loftflæði (1,15). Eiginleikar lungna eru taldir breytast með aldri og því gefi FEV₁ mælingar til að greina LLT ekki alltaf rétta mynd af blástursgetu. Mögulegt er að þær geti valdið falskt jákvæðum niðurstöðum um sjúkdóminn í öldruðum og að sjúkdómurinn sé vangreindur í einstaklingum yngri en 45 ára (1). Kostir þess að mæla FEV₁ eru þeir að það er sú mæling sem gengur best að endurtaka og það mælir breytingar bæði í lungnateppu og lungnaherpu (15).

Þó að mælt sé með FEV₁ mælingu eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs er oft ekki kostur á öðru en FEV₁ mælingu án berkjuvíkkandi lyfs, bæði í klínísku starfi og í rannsóknum. Kato og félagar báru saman niðurstöður blástursprófa úr BOLD rannsókninni í þeim tilgangi að meta hve mikla skekkju um væri að ræða eftir því hvort gefin væru berkjuvíkkandi lyf eða ekki. Þeir veltu einnig fyrir sér hvort FEV₁/FVC < 70% viðmið GOLD fyrir greiningu á LLT væri gott viðmið. Niðurstöður þeirra sýndu að blásturspróf án gjafar berkjuvíkkandi lyfs minnkaði næmi rannsóknarinnar við að finna einstaklinga með LLT. Hægt var að auka næmið með því að bæta föstu rúmmáli við mælingu án gjafar berkjuvíkkandi lyfs og áætla þannig niðurstöður eins og berkjuvíkkandi lyf hefði verið gefið. Þeir mæla með notkun neðri marka þess sem telst eðlilegt (lower limits of normal (LLN)) fyrir hlutfallið FEV₁/FVC til að finna einstaklinga með LLT í faraldsfræðirannsóknum frekar en föstu hlutfalli FEV₁/FVC < 70% þó að rannsóknum beri ekki saman um það (16). Fleiri taka í sama streng og benda á að fasta hlutfallið ofgreini sjúkdóminn í eldra fólki og vangreini hann í þeim yngri (17,18). Mannino birti niðurstöður rannsóknar í Thorax 2007, þar sem rannsakaðir voru 4965 einstaklingar með LLT. Skoðuð voru bæði greiningarskilmerkin (fasta hlutfallið og neðri mörk þess eðlilega). Þeir einstaklingar sem lentu á milli þessara tveggja aðferða voru í aukinni hættu á dauða og sjúkrahúsvist tengdri LLT. Hann vill því meina að neðri mörk þess eðlilega séu minna næm en fasta hlutfallið, sérstaklega þegar um er að ræða einstaklinga yfir 45 ára, og þetta leiði til vangreiningar á sjúkdómnum (19). Kato og félagar enda þó á því að segja að munurinn á mælingaraðferðum og túlkun þeirra sé í raun frekar lítill og skipti litlu máli í klínísku starfi, að blásturspróf skuli nota í samblandi við aðrar upplýsingar um ástand sjúklings til

að stýra meðferð (16). Vinnuhópur BOLD rannsóknarinnar skrifar árið 2009 að notkun neðri marka þess sem er eðlilegt fyrir FEV_1/FVC minnki aldursbundna aukningu á algengi LLT sem sést hjá reyklusum þegar fasta hlutfallið $FEV_1/FVC < 0,70$ er notað. Notkun $FEV_1 < 80\%$ af spáðu eða undir neðri mörkum þess eðlilega minnkaði enn frekar aldurstengda aukningu. Sams konar niðurstöður á algengi fengust þegar notað var FEV_1/FEV_6 hlutfall við útreikninga (20). Nýlega birtist grein úr Öldrunarrannsókn Hjartaverndar þar sem könnuð voru mismunandi greiningarskilmerki fyrir LLT. Skoðaðir voru 495 reyklusir einstaklingar (150 karlar, 345 konur, meðalaldur 77 ár). Þegar notað var fast hlutfall ($FEV_1/FVC < 0,7$) til greiningar þá reyndust allt að 32% kvennanna vera með LLT og allt að 26% karlanna og jukust líkurnar á greiningu með hækkandi aldri. Þegar neðri mörk þess eðlilega voru notuð til greiningar þá minnkaði algengi LLT niður í 1,4% (21). Rannsóknarhópur Chinn leitaðist við að finna út hvort aðrar breytur en prósent af spáðum gildum úr blástursprófum myndu henta í rannsóknir og gefa betri mynd af lungnastarfsemi. Skoðuð voru tengsl við dauðsföll og reyndust breyturnar $FEV_1/hæð^2$ og $FEV_1/hæð^3$ spá best fyrir um útkomu (22).

Lamprecht og félagar í Austurríki notuðu niðurstöður BOLD rannsóknar þar í landi til að kanna hvort einstaklingar sem að eigin sögn höfðu verið greindir með LLT höfðu farið í blásturspróf og hvort það væri líklegra að greiningin á LLT væri rétt ef blásturspróf var framkvæmt. Aðeins 25% þeirra sem höfðu greininguna LLT höfðu farið í blásturspróf á sl. 12 mánuðum og 68% á einhverjum tímamarki. Líkurnar á rétttri greiningu voru ekki mismunandi eftir því hvort viðkomandi hafði farið í blásturspróf eða ekki. Höfundar drógu því þá ályktun að blásturspróf væru vannýtt við greiningu og eftirfylgd á LLT og þegar þau væru notuð væru gæði þeirra ekki nægjanleg til að fá rétta greiningu (23).

1.3 Kerfisbólga og LLT

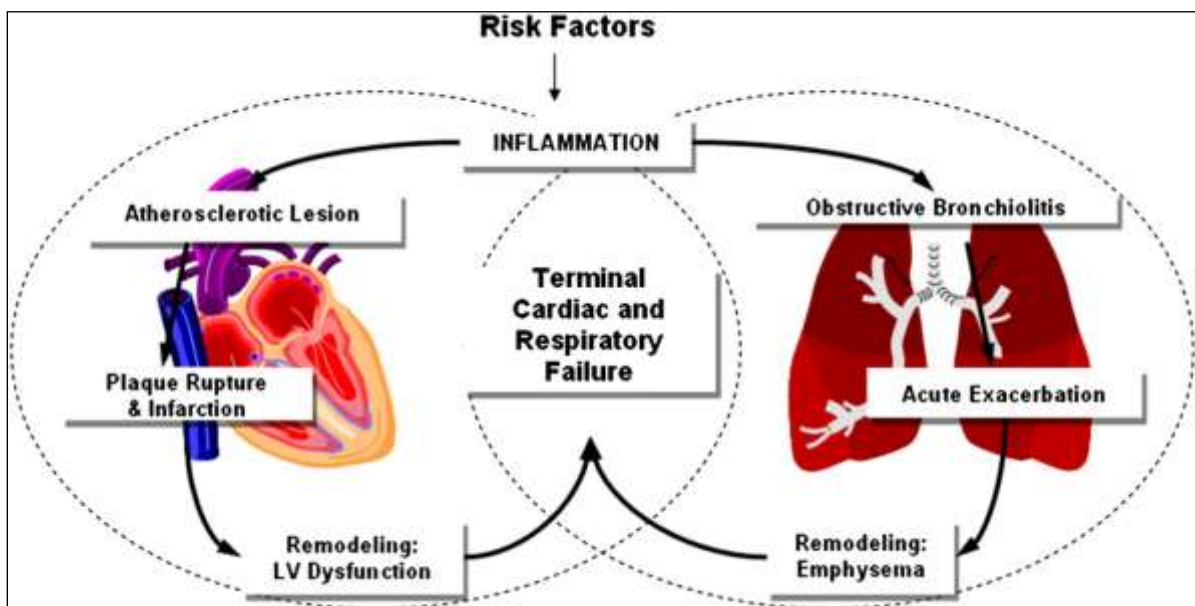
Ekki er til nein almenn og viðurkennd skilgreining á kerfisbólgu en hún er oft skilgreind sem óeðlilega hækkuð gildi á sameindum í blóði sem tilheyra bólgusvari. C-reactive protein (CRP), fíbrínógen, tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), interleukin-6 (IL-6) ásamt hækkun á hvítum blóðkornum eru þær sameindir sem eru oftast notaðar til að greina kerfisbólgu (2,24,25). Í loftvegum er til staðar einkennandi bólgumynstur með auknum fjölda átfruma, T- fruma, B-fruma og hvíttra blóðkorna. Þá virðast átfrumur leika lykilhlutverk í meinalífeðlisfræði LLT og stjórna mögulega bólgusvarinu. Það fyrirfinnst fimm- til tífold aukning á þeim í loftvegum, lungnastoðvef, lungnaskoli og hráka hjá sjúklingum með LLT. Bólgusvarið virðist vera aukið hjá sjúklingum með LLT og eykst ennþá frekar í versnunum. Ekki er vitað hvers vegna en talið er að erfðapættir komi að máli (2). Kerfisbólga er stór áhættuþáttur fyrir sjúkdómsástandi og dauða, sérstaklega af hjartatengdum orsökum (24,26–28). Æðakölkun á sér stað í stórum og miðlungsstórum slagæðum og byrjar oft með bilun í innþeli æðanna. Þar er bólga talin leika stórt hlutverk (29).

Yfirlitsgrein eftir Gan og féлага sýndi að sjúklingar með LLT eru með kerfisbólgu og sést hún með aukinni tjáningu á CRP, fíbrínógeni, hvítum blóðkornum, TNF-alfa og IL-6 í kerfisblóðrás. Mælanleg kerfisbólga er til staðar hjá fyrrum reykingamönnum með skerta blástursgetu og því talið að ef einstaklingur fær LLT þá muni bólguviðbragðið sem er komið af stað í LLT ekki ganga til baka að fullu þrátt fyrir reykleysi. Sterk tengsl milli CRP og LLT í þýðisrannsóknnum benda til þess að LLT sé í raun áhættuþáttur fyrir hækkuðu CRP í almennu þýði (30).

Niðurstöður NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) rannsóknarinnar sýndu að magn hvítra blóðkorna, blóðflagna, fíbrínógens og CRP í blóði var meira hjá einstaklingum með skerta blástursgetu samanborið við þá sem höfðu eðlilega blástursgetu og voru hæstu gildin hjá þeim sem voru með mesta skerðingu á blástursgetu (31). Niðurstöður annarrar rannsóknar sýndu fram á að sjúklingar í lægstu fjórðungum á FEV₁ og FVC voru með marktækt hærri gildi á CRP miðað við hina þrjá fjórðungana (32). Hækkuð gildi á CRP og IL-6 höfðu marktæk tengsl við lægri gildi á FEV₁ og FVC samkvæmt niðurstöðum BOLD rannsóknarinnar á Íslandi (33). Ein rannsókn sýndi að í almennu þýði veldur hækkun á fíbrínógeni í plasma um 1 g/L 2,7-faldri aukningu á líkum á kransæðatengdu dauðsfalli, 3,7-faldri á dauða vegna LLT, 2,3-faldri á á dauða vegna reykingatengds krabbameins og 2,2-faldri á dauða af hvaða ástæðu sem er (34). Ekki ljóst hvaðan kerfisbólga kemur í LLT (2,25,35).

Einstaklingur sem er útsettur fyrir reykingum í langan tíma verður fyrir lungnaskaða og bólga verður algeng. Bólga í lungunum er til staðar jafnvel eftir að reykingum er hætt og helst magn bólgusvarsins í hendur við alvarleika undirliggjandi LLT. Niðurstöður úr krufningum, lungnavefjasýnum, lungnaskolum og hráka benda til þess að bólga sé til staðar hjá öllum sem reykja. Ekki er vitað hvers vegna blástursgeta minnihluta reykingamanna skerðist jafn mikið og raun ber vitni en talið er að bólguviðbragð sé magnað í þessum hópi (35).

Ukena og félagar 2010 sýndu að kransæðasjúkdómur, langvinn hjartabilun og LLT eru gjarnan til staðar í sama sjúklingnum og tengjast sams konar bólguviðbrögðum. Bólga spilar lykilhlutverk í öllum þessum sjúkdómum og er CRP talið aðalbólguþæfni, IL-6 þó einnig nefnt. Vilja höfundar kalla þetta flókna samspil samfellu hjarta og lungna (cardiopulmonary continuum) (mynd 1) (36).



Mynd 1. Samspil hjarta- og lungna.

Hugmynd að kerfisbólguferlum sem undirliggjandi meinalífræðilegt samband milli LLT og kransæðasjúkdóms. Fengin að láni frá Ukena (36)

Nýleg yfirlitsgrein eftir Rosenberg tengir hækkun á CRP og fíbrínógeni við skerta lungnastarfsemi síðar á ævinni bæði í ungu fólki og almennu þýði (37). Í sömu grein var skoðað hvaða mælingar mætti nota til að meta virkni sjúkdóms, horfur og svörun við meðferð. Þar voru nefndir daufkyrningar (neutrophils) í hráka, PARC/CCL-18 sem er bólguprótein frá lungum sem finnst í sermi og CC-16 sem er prótein seytt af bifháralausum Clara frumum og verndar lungun fyrir oxunarálagi. Í þvagi voru desmosine mæld og fundust marktæk tengsl við mælingar á lungnastarfsemi. Til að meta versnun á LLT hafa fíbrínógen, IL-6, CRP og amyloid prótein A í sermi reynst gagnlegt og þá einna helst amyloid prótein A ásamt einu eða fleiri einkennum versnunar (aukin mæði, aukið magn uppgangs eða graftarkenndur uppgangur) (37). Larsson nefnir rannsóknir á CRP, IL-6 og fíbrínógeni í tengslum við LLT og kerfisbólgu. Hann segir að hækkað CRP sé áhættuþáttur fyrir hjarta- og æðasjúkdóma og áhættan sé meiri ef lungnateppa er til staðar. Hátt CRP auki einnig áhættu á sjúkráðssvist og dauðsföllum. Hann telur líklegt að frekari rannsóknir muni auka skilning á heildaráhrifum sjúkdómsins, sérstaklega ef hjarta- og æðasjúkdómar eru einnig fyrir hendi (24). Thomsen og félagar birtu grein árið 2012 og þar var sýnt fram á að kerfisbólga (hækkað CRP, fíbrínógen og hvít blóðkorn) jók áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum, sykursýki, lungnakrabbameini og lungnabólgu tvö- til fjórfalt í stórrí þýðisrannsókn (38).

Enn er óljóst hvort merki um kerfisbólgu séu yfirfall (spill-over) frá lungunum, komi annars staðar frá eða tengist fylgisjúkdómum sem hafa áhrif á lungum. Hvort heldur sem er þá er líklegt að kerfisbólga skýri almenn áhrif LLT á líkamann og geti gert fylgisjúkdóma verri (2).

1.4 Orsakir dauðsfalla í LLT

Meginorsakir dauðsfalla í einstaklingum með LLT eru hjarta- og æðasjúkdómar (blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta, hjartabilun, gáttatíf og háþrýstingur). Aðrir fylgisjúkdómar sem eru algengir eru beinþynning, þunglyndi, lungnakrabbamein, alvarlegar sýkingar, efnaskiptaheilkenni (metabolic syndrome) og sykursýki og gera þessir sjúkdómar horfur verri (1,7,39,40).

ECLIPSE rannsóknin (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) sem fór fram á 46 rannsóknasetrum í 12 löndum bar saman 2164 einstaklinga með LLT, 337 reykingamenn með eðlilega lungnastarfsemi og 245 einstaklinga sem höfðu aldrei reykt. Hvað fylgisjúkdóma varðar þá voru 38% einstaklinga með LLT með meira en einn fylgisjúkdóm (23% hjá reykingamönnum, 16% hjá reyklusum; $p < 0.001$). Lungnaþemba var marktækt meiri hjá þeim sem voru með LLT samanborið við viðmið og berkjuskúlk var til staðar í 4% en var ekki að finna hjá viðmiðunarhópnum. Einstaklingar með LLT voru með marktækt fleiri hjartaáföll, heilablóðföll, hjartsláttartruflanir og höfðu frekar beinþynningu, sykursýki, magasár og bakflæði borið saman við viðmið (41).

Rannsókn gerð í Bretlandi árið 2005 kannaði algengi fylgisjúkdóma hjá einstaklingum með LLT. Þar kom í ljós að 28% höfðu hjarta- og æðasjúkdóm, 9,9% höfðu fengið heilablóðfall og 12,2% voru með sykursýki samanborið við 7,2%, 3,2% og 6,4% hjá einstaklingum sem ekki voru með LLT. Þeir sem voru með LLT voru með einn eða fleiri fylgisjúkdóm í 39,2% tilfella en hjá þeim sem voru ekki með LLT var það 13,9% (42).

Bandarísk rannsókn skoðaði gögn rúmlega 20 þúsund einstaklingar 45 ára og eldri með tilliti til LLT og fylgisjúkdóma. Einstaklingar með LLT og GOLD stig 3 eða 4 tengdist hærri líkum á sykursýki (líkindahlutfall (LH) (odds ratio, OR) 1,5, 95% öryggisbil (ÖB) 1,1–1,9), háþrýstingi (LH 1,6, 95% ÖB 1,3–1,9) og hjarta- og æðasjúkdómum (LH 2,4, 95% ÖB 1,9–3,0). Þeir voru einnig líklegri til að hafa einn eða fleiri fylgisjúkdóm samanborið við einstaklinga með eðlilega lungnastarfsemi. Sams konar niðurstöður fengust fyrir GOLD stig 2, GOLD stig 0 og einstaklinga með merki um herpusjúkdóm. Skert lungnastarfsemi ásamt fylgisjúkdómi spáði fyrir um hærri dánartíðni (39).

Í rannsókn Fumagalli og félaga frá 2013 skoðuðu þeir sjúklinga með LLT og tíðni fylgisjúkdóma. Þar reyndust 94,1% vera með fylgisjúkdóm (háþrýstingur algengastur), 46,5% af þátttakendum voru með þrjá eða fleiri fylgisjúkdóma (43).

NHANES rannsóknin fór fram 1999-2008 og í henni voru 14828 einstaklingar 45 ára og eldri. Þar af voru tæplega eitt þúsund með LLT. Athuguð voru tengsl LLT við 22 fylgisjúkdóma. Einstaklingar með LLT greinda af lækni voru marktækt líklegri til að hafa gigt, þunglyndi, beinþynningu, krabbamein, kransæðasjúkdóm, langvinna hjartabilun og heilablóðfall samanborið við þá sem ekki höfðu LLT (44).

Árið 2013 var birt samantekt á niðurstöðum nokkurra rannsókna sem könnuðu algengi fylgisjúkdóma hjá einstaklingum með LLT. Samantekt er sýnd í töflu 2 (7). Lækkað FEV₁ í almennu þýði hefur einnig verið tengt auknum dauðsföllum af hvaða orsök sem er og af hjarta- og æðatengdum orsökum (15).

Tafla 2. Algengi fylgisjúkdóma í LLT.

Sjúkdómar	Tíðni
<i>Öndunarfærasjúkdómar</i>	22 – 40%
<i>Hjartasjúkdómar</i>	13 – 65%
<i>Sykursýki</i>	2 – 19%
<i>Háþrýstingur</i>	18 – 52%
<i>Blóðfituröskun</i>	9 – 51%
<i>Beina- og vöðvasjúkdómar</i>	14 – 42%
<i>Illkynja sjúkdómar</i>	2 – 18%
<i>Geðsjúkdómar</i>	8 – 35%
<i>Meltingarfærasjúkdómar</i>	15 – 62%
<i>Nýrnasjúkdómar</i>	0,6 – 6%

Einfölduð tafla frá Aryal 2013 (7).

Á árunum 2002-2010 voru rúmlega 12 milljón sjúkrahússinnlagnir í Sviss samkvæmt landsgagnagrunni þar í landi. Þar af reyndust 2,6% innlagna vera vegna LLT. Einstaklingar undir 40 ára voru teknir úr rannsókninni og hver einstaklingur með LLT fékk parað viðmið. Rannsóknarhópurinn

hafði marktækt verri horfur miðað við viðmiðunarhóp. Endurinnlagnir voru algengari, þeir dvöldu lengur á sjúkrahúsi, höfðu fleiri fylgisjúkdóma og dánartíðni á sjúkrahúsi var hærrí ($p < 0,001$) (40).

Tíðni lungnakrabbameins hjá sjúklingum með LLT er meira en tíu sinnum hærrí en hjá reykingafólki sem hefur ekki teppusjúkdóm og LLT er algeng hjá sjúklingum með lungnakrabbamein. Æxlismyndandi áhrif langvarandi bólgu eru mögulega talin skýra þessi tengsl samanber sambærileg tengsl í öðrum krabbameinum (t.d. tengsl ristilkrabbameins og bólgujúkdóma í ristli) (2)

Rannsóknahópur kannaði samspil háþrýstings, kerfisbólgu, LPS og blástursgetu úr BOLD rannsókninni á Íslandi. Þar voru einstaklingar með háþrýsting með lægri blástursgildi og hærri CRP og LPS miðað við þá sem ekki höfðu háþrýsting (45).

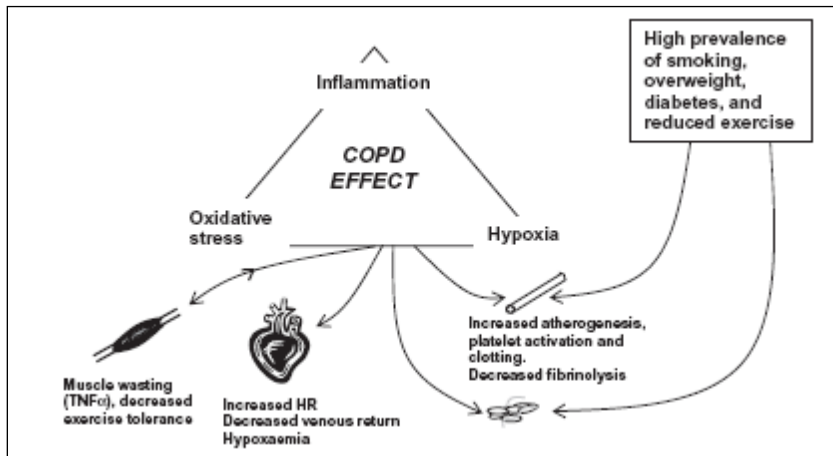
Algengi hjarta- og æðasjúkdóma er aukið meðal sjúklinga með LLT (1,7) og er sjúkdómurinn oft vangreindur. Um 30% sjúklinga með LLT eru hjartabílaðir og getur það flækt klíníska mynd þegar versnun á LLT á sér stað (1). Lungnateppa var talin undirliggjandi orsök dauða hjá einstaklingum með staðfesta væga lungnateppu ($FEV_1/FVC < 65\%$ og $FEV_1\%$ af spáðu 50-70%) fyrir andlát í 7% tilfella í Tucson Epidemiology Study of Airways Obstructive Disease. Jafnvel meðal þeirra sem voru með alvarlegan lungnateppusjúkdóm ($FEV_1/FVC < 65\%$ og $FEV_1 < 50\%$ af spáðu) létust færri en 25% vegna öndunarbílunar. Þegar lungnateppusjúkdómur var talinn eiga þátt í dauðsfalli voru hjarta- og æðasjúkdómar og illkynja mein sett sem meginástæða andláts í 50% og 25% tilfella (46).

Niðurstöður áðurnefndar TORCH rannsóknar á ástæðum dauðsfalla hjá 911 einstaklingum sýndu að 26% létust af hjarta- og æðatengdum orsökum, 35% tengdust öndunarfærum og krabbamein var skýringin í 21% tilfella (13). Anthonisen og félagar framkvæmdu The Lung Health Study og rannsókuðu þar 5887 reykingamenn á aldrinum 35 til 60 ára með væga eða miðlungsslæma lungnateppu. Á fyrstu fimm árum rannsóknarinnar höfðu 2,5% af rannsóknarhópnum látist. Meira en helmingur dauðsfalla var vegna lungnakrabbameins (38%) og hjarta- og æðasjúkdóma (25%) (47). Innlagnir vegna öndunarfærasýkinga voru aðeins þriðjungur af innlögnum vegna hjarta- og æðavandamála. Fyrir hver 10% sem FEV_1 minnkaði þá jókst heildardánartíðni um 14%, dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma jókst um 28% og vegna kransæðasjúkdóma sem leiddu ekki til dauða um næstum 20%, jafnvel eftir leiðréttingar vegna aldurs, kyns, reykingasögu og meðferð (12).

Ein rannsókn kannaði fjölda hjarta- og æðatengdra atburða hjá reykingamönnum, þar var þeim skipt um í þriðjunga eftir því hve hratt FEV_1 var að falla. Þar sem FEV_1 var að falla hraðast voru einstaklingar með 56,0 atburði, miðhópurinn var með 41,0 atburð og þeir sem féllu hægst voru með 22,7 atburði á hver 1000 persónuár ($p = 0,01$). Höfundar draga því þá ályktun að hægt sé að meta hversu útsettur einstaklingurinn er fyrir hjarta- og æðasjúkdómum og dauða eftir því hversu hratt blástursgildin falla (48).

Í öldrunarrannsókn sem var framkvæmd í Baltimore reyndust einstaklingar með hröðustu lækkun á FEV_1 á 17 ára tímabili þrisvar til fimm sinnum líklegri til að deyja af hjartatengdum orsökum en þeir sem voru með hægstu lækkun á FEV_1 . Það átti einnig við þegar búið var að leiðrétta fyrir aldri, grunnildi FEV_1 , reykingasögu, háþrýstingi og magni kólesteróls í sermi (49). Rannsókn sem skoðaði einstaklinga sem aldrei höfðu reykt sýndi að hraðari lækkun á FEV_1 tengdist fimm til tífaldrí aukningu á áhættu á dauða vegna hjartatengds sjúkdóms. Það bendir til þess að breytingar á FEV_1 og

hjartatengdir atburðir eigi sér stað óháð áhrifum frá reykingum. Hvort reykingar spila inn í eða breyta tengslum milli aukinnar lækkunar á FEV₁ og útkomu eftir hjarta- og æðatengda atburði er óljóst. Í sömu rannsókn eru vísbendingar um að lungnateppusjúkdómur sé sjálfstæður áhættuþættur fyrir blóðpurrðarsjúkdóm í hjarta og skýrist að hluta vegna kerfisbólguáhrifa LLT á kransæðar (50) (mynd 2). Ljóst þykir að það er mikilvægt að finna fylgisjúkdóma LLT og meðhöndla þá (1).



Mynd 2. Áhrif LLT á áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Fengin að láni frá Maclay (25).

1.5 Hjarta- og æðasjúkdómar í LLT

Þó að niðurstöður ýmissa rannsókna séu ekki alveg samhljóða þá benda rannsóknir til þess að lækkað FEV₁ sé mikilvægur áhættuþættur fyrir dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, óháð þekktum áhættuþáttum eins og reykingum, heildarkólesteróli og háþrýstingi (50).

Blóðpurrðarsjúkdómur í hjarta er veigamesti fylgisjúkdómur af hjarta- og æðatengdum toga hjá einstaklingum með LLT. Fjöl margar rannsóknir hafa sýnt að algengi og líkur á því að einstaklingur þrói með sér blóðpurrðarsjúkdóm í hjarta eru talsvert auknar hjá þeim sem hafa LLT samanborið við þá sem ekki hafa sjúkdóminn, jafnvel þegar leiðrétt er fyrir þekktum áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma (7)

Niðurstöður Sin og félaga sýndi að einstaklingar með alvarlega skerðingu á blástursgetu voru meira en tvöfalt líklegri til að hafa teikn um mögulegt hjartaáfall á hjartalínuriti samanborið við viðmiðunarhóp. Áhættan var einnig aukin hjá þeim sem voru með miðlungsskerðingu á blástursgetu. Allir einstaklingar sem voru með skerta blástursgetu á hvaða stigi sem er voru með hækkuð gildi í Cardiac Infarction Injury Score (CIIS). Þannig bentu niðurstöður til þess að skert blástursgeta væri mikilvægur áhættuþættur fyrir hjartaskaða og ef CRP hækkan var einnig til staðar þá jókst áhættan tvöfalt. Það bendir til þess að samspil kerfisbólgu og skertrar blástursgetu sé mikilvægt hvað varðar tilkomu hjarta- og æðasjúkdóma (31).

Ný yfirlitsgrein tekur í sama streng. Það þykir ljóst að það bólguástand sem er til staðar við LLT takmarkist ekki við lungun heldur nái í kerfisblóðrás og til annarra líffæra. Rannsóknir hafa sýnt að LLT tengist hárrí tíðni kransæðasjúkdóms, hjartabilunar og hjartsláttartruflana óháð sameiginlegum

áhættuþáttum. Sýnt hefur verið fram á sterk tengsl lækkunar á FEV₁ og dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma í fjölmörgum rannsóknum. Tilvist hjarta- og æðasjúkdóma hjá einstaklingum með LLT er áhættuþáttur fyrir verri horfur (51).

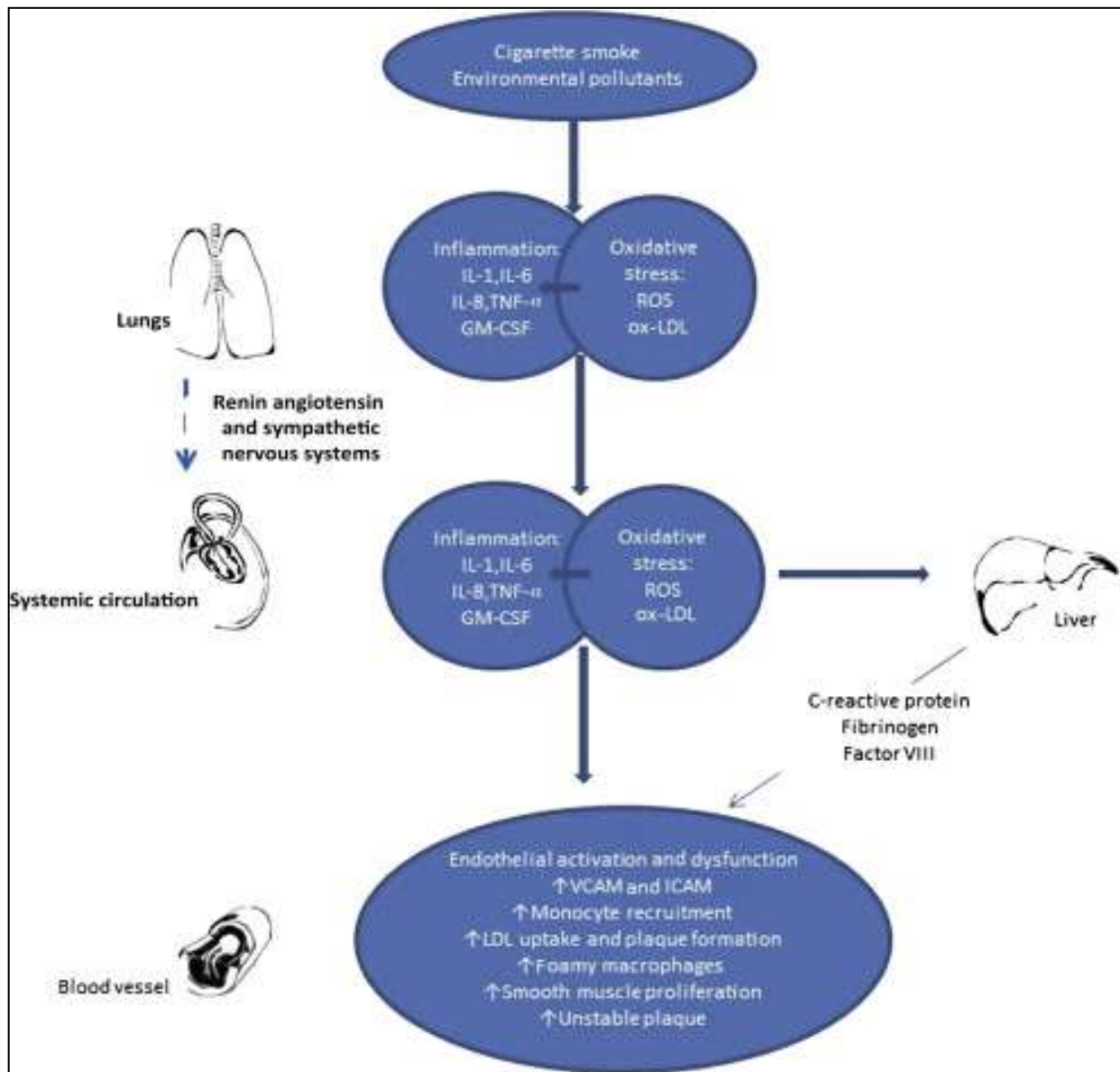
Multifactor Primary Prevention rannsóknin í Gautaborg náði til rúmlega sex þúsund karlmannna á sextugsaldri yfir 16 ára tímabil. Þar reyndust einstaklingar sem voru með hósta og uppgang daglega 42% líklegri til að deyja af hjarta- og æðatengdum orsökum en þeir sem voru án öndunarfæraeinkenna (95% ÖB, 16-75%). Þeir sem lýstu mæði við áreynslu voru tvöfalt líklegri til að deyja af hjarta- og æðatengdum orsökum miðað við samanburðarhóp (95% ÖB, 67-130%) (52).

Finnsk, lýðgrunduð rannsókn á 9342 körlum og 10102 konum fæddum milli 1913 og 1947 kannaði tengsl langvinnrar berkjubólgu og áhættu á kransæðasjúkdómi. Þeir einstaklingar sem lýstu einkennum um langvinna berkjubólgu (hósti flesta daga eða nætur í þrjá mánuði á ári) voru með u.þ.b. 50% aukna áhættu (risk) á dauða vegna kransæðasjúkdóms miðað við þá sem voru án sjúkdóms og átti þetta líka við þegar búið var að leiðrétta fyrir aldri, rannsóknarári, magni kólesteróls í sermi og reykingum (hlutfallsleg áhætta (HÁ) (risk ratio, RR) 1,55; ÖB 95% 1,26-1,90 í körlum; HÁ 1,41; ÖB 95% 0,92-2,16 í konum) (53).

Feary skoðaði einstaklinga með LLT og fylgisjúkdóma í Bretlandi. LLT tengdist fimmfalt auknum líkum á að fá hjarta- og æðasjúkdóm (LH 4,98, 95% ÖB 4,85-5,81; p<0.001) og þrefalt auknum líkum á að fá heilablóðfall (LH 3,34, 95% ÖB 3,21-3,48; p<0.001) þegar þeir voru bornir saman við þá sem ekki höfðu LLT. LLT jók líkur 3,5-falt á bráðri kransæðastíflu (acute myocardial infarction) (95% ÖB 3,02-4,13; p<0.001) og 2,8-falt á heilablóðfalli (95% ÖB 2,56-3,04; p<0.001) miðað við þá sem voru ekki með LLT. Einstaklingar með LLT eru því líklegri til að hafa hjarta- og æðasjúkdóm eða hafa fengið heilablóðfall og því í meiri áhættu á snemmbærum dauða (42).

Árið 2013 birtist yfirlitsgrein í tímaritinu Chest og könnuðu höfundar hennar fylgisjúkdómar af hjarta- og æðatengdum toga hjá einstaklingum með LLT. Stuðst var við 25 vísindagreinar sem fundust við leit í gagnagrunnum og komust þeir að þeirri niðurstöðu að LLT tengist auknum líkum á hjarta- og æðasjúkdómum og líkurnar aukist eftir því sem blástursgetan var lakari (út frá GOLD stigun). Tíðni hjarta- og æðasjúkdóma af hvaða toga sem er reyndist vera á bilinu 28-70% og aðlöguð hlutfallsleg áhætta (HÁ) 1,6-2,7. Einstaklingar með LLT voru einnig í aukinni hættu á sjúkrahúsinnlögnum vegna hjarta- og æðasjúkdóma. Tíðni kransæðasjúkdóms var á bilinu 4,7-60% og aðlöguð HÁ 0,7-6,8. Tíðni heilablóðfalls reyndist vera 6,9-9,9% og aðlöguð HÁ 1,0-1,6 (54).

Sá hlekkur sem tengir LLT og æðakölkun er ekki þekktur en langvarandi bólguástand er það sem er einna helst nefnt í þessu samhengi. Rannsóknir hafa sýnt að þykkt inn- og vöðvalags í hálsslagæðum geti spáð fyrir um sjúkdómsástand og dauða í LLT. Stífleiki í slagæðum, kalkanir í brjósthluta ósæðar og í kransæðum er einnig aukið í LLT (mynd 3) (51).



Mynd 3. Möguleg ferli kerfisbólgu og æðakölkunar í LLT.

Fengin að láni frá Bhatt (51).

1.5.1 LLT og kalk í kransæðum og ósæð

Rannsókn frá 2001 tók til 614 einstaklinga, 67 ára og eldri, sem tóku þátt í Cardiovascular Health Study. Þeir notuðu tölvusneiðmyndir til að meta kalk í kransæðum þátttakenda ásamt því að meta áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Niðurstöður sýndu að tíðni LLT var 77-91% hærrí í fjórðungshópnum sem var með mest kransæðakalk samanborið við fjórðungshópinn sem hafði minnst kransæðakalk (aðlagð LH 1,47; ÖB 1,002-2,15; $p=0,048$) (55).

Park og félagar framkvæmdu rannsókn á 4505 karlmönnum án fyrri hjartasögu í Seúl og birtist í Respiratory Medicine 2010. Þeir leituðust m.a. við að kanna tengsl lungnastarfsemi og kalks í kransæðum. Hópnum var skipt í fjórðunga eftir blástursgetu og kom í ljós að kransæðakalk jókst

marktækt eftir því sem blástursgildin (FEV_1 , FVC) urðu lægri. Líkindahlutföll (LH) fyrir tilvist kransæðakalks hjá fjórðungum með lægstu gildin á FVC og FEV_1 voru 1,31 (95% ÖB, 1,09-1,58, $p=0,004$) og 1,22 (95% ÖB, 1,02-1,46, $p=0,029$) (32).

MESA lungnarannsóknin (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) sem fór fram í Bandaríkjunum 2004-2006 var með tæplega fjögur þúsund þátttakendur og litið var til tengsla skertrar blástursgetu og merkja um hjarta- og æðasjúkdóma. Í þeirri rannsókn fundust engin tengsl milli niðurstaða úr blástursprófi og kalks í kransæðum (56).

Sambærilegar niðurstöður fengust í rannsókn sem notaði gögn úr Öldrunarrannsókn Hjartaverndar til að skoða samband lungnastarfsemi og vitrænnar getu. Þar var þátttakendum skipt í fjórðunga eftir blástursgetu og það reyndist ekki vera munur á kalki í kransæðum milli hópa ($p=0,37$) (57).

Lugnastarfsemi hefur einnig verið tengd við stífleika og kalkanir í ósæð eins og áður sagði. Niðurstöður fyrir 1917 þátttakendur í MESA rannsókninni voru birtar árið 2011. Lækkað FEV_1 tengdist auknum kölkunum í fjærósæð óháð reykingum og öðrum áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Ekki fundust tengsl við kalk eða teygjanleika í nærósæð (58).

Dransfield og félagar gerðu rannsókn á 240 körlum og konum, 55-74 ára, með a.m.k. 30 pakkaár. Þátttakendum var skipt í tvo hópa eftir því hvort þeir voru með LLT samkvæmt blástursprófi og reyndust tveir þriðju af rannsóknarhópnum vera með LLT. Einstaklingar með LLT voru eldri (62,6 ár miðað við 60,7 ár, $p=0,009$), frekar karlar (70% miðað við 52%, $p=0,006$) og með meiri lungnaþembu á TS (7,91% miðað við 3,34%, $p<0,001$) en þeir sem höfðu ekki LLT. Það að vera með skerta blástursgetu ($p=0,0046$) og lækkað FEV_1 ($p=0,003$) tengdist hærra kalkskori í brjósthluta ósæðar (59)

1.5.2 LLT og breytingar í hálsslagæð

Í fyrrnefndri MESA rannsókn tengdust lækkað FEV_1 og FEV_1/FVC hlutfall þykkun á inn- og vöðvalagi (ÞIV) (intima-media thickness, IMT) í hálsslagæðum hjá reykingafólki. Einnig tengdist ökkla-handleggshlutfall (ÖHH) (ankle-brachial index (ABI)) öllum blástursmælingum (FEV_1 , FVC og FEV_1/FVC) (56).

ARIC rannsóknin (Atherosclerosis Risk in Communities study) var framkvæmd á 14 þúsund fullorðnum einstaklingum í Bandaríkjunum. Um var að ræða framskyggna þversniðsrannsókn sem kannaði tengsl lungnastarfsemi og merkja um æðakölkun (ÖHH, ÞIV, tilvist skella í hálsslagæð). Lækkað FEV_1 tengdist lægra ÖHH. Það tengdist einnig þykkun á hálsslagæð og voru niðurstöður svipaðar fyrir karla og konur og einnig fyrir reyklausa. Þessi tengsl jukust þegar leiðrétt var fyrir áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Ekki voru marktæk tengsl við skellur í hálsslagæð. Svipaðar niðurstöður fengust fyrir aðrar mælingar í blástursprófi (FVC, FEV_1/FVC) nema að engin tengsl fundist milli lækkaðs hlutfalls FEV_1/FVC og þykkunar á hálsslagæð í reyklusum (60).

Zureik og félagar rannsökuðu 656 einstaklinga með tilliti til blástursgetu og tengsla við skellur í hálsslagæð. Þátttakendur voru á aldrinum 59 til 71 árs og höfðu ekki sögu um kransæðasjúkdóm eða heilablóðfall við upphaf rannsóknar. Hámarksútöndunarflæði (HÚF) (peak expiratory flow (PEF)) var mælt í byrjun og spáð gildi reiknuð út frá spájöfnum og skipt í fimmtunga. Ómun af hálsslagæð til að meta skellur var framkvæmd í byrjun, eftir tvö ár og síðan fjórum árum frá byrjun rannsóknar. Líkindahlutföll (LH) á því að vera með skellur voru 1,00 (hæsti fimmtungur), 1,07 (95% ÖB, 0,69-2,79),

1,08 (95% ÖB, 0,52-2,24), 1,38 (95% ÖB, 0,69-2,79) og 3,07 (95% ÖB, 1,62-5,85) ($p < 0,001$). Leiðréttingar fyrir þekktum áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma breyttu ekki niðurstöðunum og við fjölþátta leiðréttingu var ennþá marktækur munur á líkindahlutföllum þess að hafa skellur í hálsslagæð þegar hæsti og lægsti fimmtungur HÚF voru bornir saman ($p < 0,001$) (61).

Rannsókn sem birtist árið 2009 tók til heilbrigðra miðaldra karla (meðalaldur 55,3 ár), reykingamanna með skerta blástursgetu ($n=61$), aldursparaðra viðmiða reykingamanna ($n=122$) og reyklausa viðmiða ($n=122$). Allir þátttakendur gengust undir lungnamynd, blásturspróf, blóðrannsókn og ómskoðun af hálsslagæð. CRP var marktækt hærra hjá reykingamönnum með skerta blástursgetu borið saman við reyklus viðmið. Reykingamenn með skerta blástursgetu voru með meiri ÞIV (0,78 mm) miðað við hina reykingamennina (0,73 mm) ($p=0,01$) og reyklus (0,73 mm) ($p=0,005$). Skellur í hálsslagæð voru marktækt algengari hjá reykingamönnum með skerta blástursgetu (73,8%) miðað við reyklus (48,4%) ($p=0,005$). Draga höfundar þá ályktun að reykingamenn með skerta blástursgetu séu með aukna æðakölkun og að skert blástursgeta tengist æðakölkun frekar en reykingasaga (62).

Önnur rannsókn sem var framkvæmd í tveimur bæjum í Bretlandi birtist í Stroke árið 1999 og kannaði hún tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og áhættuþætti þeirra. Tæp 60% þátttakenda reyndust hafa skellur í hálsslagæð. ÞIV var einnig metin í hálssamslagæð (common carotid artery) og við skiptingu (bifurcation) hálsslagæðar. Þykkara inn- og vöðvalag í hálssamslagæð tengdist marktækt lélegri gildum á FEV_1 en ekki fundist sambærileg tengsl við mælingar við skiptingu hálsslagæðar (63).

Lýðgrunduð rannsókn sem fór fram í Malmö á árunum 2004 til 2007 kannaði tengsl ólíkra mælinga með blástursprófi og hvort skellur í hálsslagæð væru til staðar. Rannsóknarhópnum var skipt upp í þrjá hópa; reyklus, núverandi og fyrrverandi reykingamenn. Skellur voru til staðar hjá 52% af hópnum og reyndust þeir einstaklingar vera eldri, með hærri blóðþrýsting, meiri reykingasögu, hærri CRP og langtímasykur. Þeir höfðu einnig frekar verið greindir með LLT. FEV_1 , lungnarymd (vital capacity) og loftdreifipróf (diffusing capacity ($D_{L,CO}$)) voru marktækt lægri og loftleif (residual volume) marktækt meiri hjá þeim sem höfðu skellur borið saman við þá sem voru án þeirra. Sambandið hélst marktækt fyrir loftdreifipróf ($p=0,014$) og loftleif ($p=0,020$) þegar leiðrétt var fyrir þekktum áhættuþáttum æðakölkunar (64).

Sjúklingar ($n=585$) sem gengust undir æðaskurðaðgerð voru þátttakendur í rannsókn í Hollandi á árunum 2004-2009 með meðaleftirfylgd eitt og hálf ár. Sú rannsókn mat tengsl LLT og ÞIV í hálsslagæð og samband þess við dauðsföll. Einstaklingar með LLT, nýrnasjúkdóm og sögu um heilablóðfall voru með aukna þykkt í hálsslagæð ($p < 0,05$ fyrir alla hópa). Um þriðjungur af sjúklingum með LLT voru með aukna þykkt í hálsslagæð samanborið við 23% sjúklinga sem höfðu ekki LLT ($p < 0,01$). LLT tengdist marktækt aukinni veggþykkt þegar leiðrétt var fyrir öðrum áhættuþáttum. Aukin veggþykkt í hálsslagæð tengdist hærri tíðni dauðsfalla af öllum orsökum (hættuhlutfall (HH) (hazard ratio, HR), 3,18 95% ÖB 1,93-5,24) og af hjarta- og æðatengdum orsökum (HH 7,28, 95% ÖB 3,76-14,07) (65).

Niðurstöður Rotterdam rannsóknarinnar sýndu að LLT er sjálfstæður áhættuþáttur fyrir blóðþurrðarslagi og að áhættan eykst eftir því sem blástursgetan er lakari. Þeir sem voru með LLT voru með tvöfalda áhættu á að hafa þykkun á hálsslagæð (LH 2,0, 95% ÖB 1,44–2,85; $p < 0,0001$) borið saman við viðmiðunarhóp. Þeir sem voru með LLT á alvarlegri stigum (severe airflow limitation)

voru með meira en sexfalda áhættu á að hafa þykkun á hálsslagæð borið saman við viðmiðunarhóp óháð aldri, kyni, LPS, reykingasögu, sögu um háþrýsting, kólesterólgildum, hemóglóbíngildum, sykursýki og kreatíníngildum. Fyrir hækkun á FEV₁ um 10% minnkaði áhættan á kölkun í hálsslagæð um 14% og fyrir hvert prósent sem FEV₁/FVC var hærra minnkaði áhættan um 4%. Þar að auki reyndust skellur með lípíðakjarna (sem eru óstöðugri) vera marktækt algengari í einstaklingum með LLT samanborið við viðmiðunarhóp (66).

1.5.3 LLT og breytingar í heila

Niðurstöður úr Kaupmannahafnarhjartarannsókninni voru birtar árið 2001. Þar voru skoðuð tengsl FEV₁ og áhættunnar á að fá heilablóðfalli hjá tæplega 13 þúsund einstaklingum á aldrinum 45-84 ára. Fyrir hverja 10% lækkun á FEV₁ þá jókst hlutfallsleg áhætta um 1,05 (95% ÖB; 1,00–1,09, p=0,03). Það þýddi um 30% meiri áhætta á heilablóðfalli í hópnum sem var með lökustu lungnastarfsemina samanborið við hópinn sem hafði bestu lungnastarfsemina. Tengsl lungnastarfsemi og áhættunnar á að deyja af völdum heilablóðfalls voru svipuð, hlutfallsleg áhætta var 1,11 (95% ÖB; 1,03–1,19) fyrir hverja 10% lækkun á FEV₁. Áhættan á dauða vegna heilablóðfalls var því tvöföld fyrir hópinn sem var með lökustu lungnastarfsemina miðað við hópinn með bestu lungnastarfsemina (67).

Á 8. áratugnum tóku rúmlega 15 þúsund einstaklingar á aldrinum 45 til 64 ára þátt í Renfrew/Parsley rannsókninni sem fór fram í Skotlandi. Þeim var fylgt eftir 20 árum síðar og niðurstöður með tilliti til áhættuþátta hvað varðar heilablóðfall birtust í tímaritinu Stroke árið 2009. Einstaklingar sem voru með lægstu FEV₁ gildin voru með marktækt hærri tíðni heilablóðfalls, bæði hjá körlum og konum. Aðrir áhættuþættir sem tengdust marktækt aukinni tíðni heilablóðfalls voru hærri blóðþrýstingur, reykingar, hjartastækkun, kransæðasjúkdómur og sykursýki (68).

Vidal og félagar könnuðu tengsl lungnastarfsemi og vitrænnar getu hjá 3665 einstaklingum í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar. Lakari lungnastarfsemi leiðir til minna súrefnisflæðis til heilans og hefur verið tengd við verri niðurstöður úr vitrænum prófum. Rannsóknir hafa sýnt að lungnastarfsemi er lakari hjá einstaklingum með heilabilun (dementia) í þversniðsrannsóknum og tengist einnig aukinni áhættu á að greinast með heilabilun. Algengi heilabilunar í rannsókn Vidal reyndist vera 5,6% hjá þeim fjórðungi sem var með lélegustu lungnastarfsemina borið saman við 1,9% hjá fjórðungnum með bestu gildin. Algengi vægrar vitrænnar skerðingar var 10,5% samanborið við 4,8% fyrir sömu hópa. Þeir sem voru með lélegri lungnastarfsemi í upphafi voru líklegri til að koma verr út úr vitrænum prófum eða þróa með sér heilabilun 23 árum síðar. Marktækur munur var einnig í fyrri sögu um kransæðasjúkdóm (p=0,02), LLT (p<0,001), sykursýki (p=0,01), háþrýsting (p<0,001) þar sem þessir sjúkdómar voru algengari hjá þeim sem voru með verri lungnastarfsemi (57).

Önnur rannsókn kannaði 25 einstaklingar með LLT og 25 þöruð viðmið tæplega sjötug að aldri í Kína 2009-2011. Þar reyndust einstaklingar með LLT vera með marktækt lægri súrefnismettun og hlutþrýsting súrefnis í slagæðablóði, hærri hlutþrýsting koldíoxíðs í slagæðablóði og hraðari púls. Þeir voru einnig með lægri skor í mati á athöfnum daglegs lífs (ADL) og MMSE (Mini Mental State Examination). Segulóm skoðun af heila leiddi í ljós minnkaða þéttni gráa efnis á vissum stöðum í heila (69).

Japanskur rannsóknahópur taldi mikilvægt að tengja saman lungnastarfsemi og uppbyggingu heila (brain structure) til að skilja betur áhrif lungna á heilann og vitræna starfsemi. Þeir gerðu rannsókn á heilbrigðu, eldra fólki sem birtist fyrir stuttu. Hún sýndi marktæk tengsl lækkaðs FEV₁ við minnkað rúmmál hvíta efnis í litla heila, einnig þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og heilarúmmáli. Engin tengsl fundust við rúmmál gráa efnis (70).

Lýðgrunduð rannsókn á 1077 einstaklingum á aldrinum 60-90 ára var framkvæmd í Hollandi á árunum 1995-96. Mæld var súrefnismettun, metið hvort viðkomandi var með LLT og gerð segulóm skoðun af höfði. Tilgangurinn var að meta tengsl súrefnismettunar og LLT við skemmdir á hvítaefni og punktskemmdir (lacunar infarcts) í heila. Lægri súrefnismettun og það að vera með LLT tengdist alvarlegri skemmdum á hvítaefni næst heilahólfum (periventricular white matter lesions) en ekki við neðanbarkarskemmdir (subcortical lesions) eða punktskemmdir (71).

Árið 2012 birtist rannsókn í American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Um var að ræða 25 einstaklinga með LLT í stöðugu ástandi og jafnmörg þöruð viðmið. Lýðfræðilegar upplýsingar voru fengnar, alvarleiki LLT og áhætta á heilablóðfall metið, ásamt taugasálfræðilegu mat og segulóm skoðun af höfði. Það reyndist vera marktækur munur á Charlson comorbidity index og öllum vitrænum prófum nema atburðaminni ($p=0,05$) þar sem LLT hópurinn kom verr út. Einstaklingarnir með LLT voru með marktækt fleiri skemmdir í hvítaefni borið saman við viðmiðunarhópinn. Munurinn hélst marktækur þegar leiðrétt var fyrir pakkaárum, áhættu á heilablóðfalli og Charlson comorbidity index. Niðurstöðurnar eru taldar styðja hugmyndir um áhrif LLT á smáæðar í heila (72).

Lýðgrunduð þversniðsrannsókn rannsakaði 1917 einstaklinga með tilliti til tengsla lungnastarfsemi og heilaskemmda með SÓ af höfði. Lækkun á FEV₁ um eitt staðalfrávik í reyklusum einstaklingum hafði líkindahlutföllin 1,63 (95% ÖB, 1,31-2,03) fyrir heilablóðfall og 1,35 (95% ÖB, 1,08-1,69) fyrir skemmdir á hvítaefni eftir að leiðrétt hafði verið fyrir aldri, kynþætti, kyni og hæð. Þeir sem voru í lægsta fjórðungi á FEV₁ höfðu merki um heilablóðfall og hvítaefnisskemmdir í 15% tilfella samanborið við 6% hjá hæsta fjórðungnum, FVC gaf sambærileg gildi. Svipaðar niðurstöður fengust fyrir núverandi reykingamenn. Þessi tengsl héldust þegar leiðrétt var fyrir hefðbundna áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, fylgisjúkdóma og vitræna getu. Þessar niðurstöður benda til þess að tengsl lélegrar lungnastarfsemi og meiri áhættu á afbrigðileika í heila skýrist ekki eingöngu af áhrifum tóbaksreykinga. Þannig er talið að léleg lungnastarfsemi auki áhættu á eða geri einstaklinginn útsettari fyrir æðasjúkdómi í heila (73).

Tengsl skertrar lungnastarfsemi og heilablæðinga hefur verið minna rannsökuð. Árið 2012 birtu Söderholm og félagar niðurstöður rannsóknar á tæplega þrjátíu þúsund einstaklingum í Malmö í Svíþjóð. Á rannsóknartímabilinu fengu 145 einstaklingar innanskúmsblæðingu (subarachnoidal hemorrhage). Hættuhlutfallið á að fá blæðingu var 2,24 fyrir FEV₁ (95% ÖB; 1,32-3,81; $p=0,014$) og FEV₁/FVC 1,92 (95% ÖB; 1,14-3,23; $p=0,003$) þegar lægsti fjórðungur var borinn saman við þann hæsta í blástursprófum og leiðrétt var fyrir LPS, blóðfitugildum, sykursýki, kyrrsetu og sökki. Þessar niðurstöður héldust þegar reyklusir voru eingöngu skoðaðir. Engin marktæk tengsl fundust við FVC og tíðni innanskúmsblæðingar. Þetta bendir til þess að lág blástursgildi (FEV₁ og FEV₁/FVC) séu áhættuþáttur fyrir innanskúmsblæðingu óháð reykingum (74).

1.6 Samantekt

LLT er algengur sjúkdómur með markverðri sjúkdómsbyrði og dánartíðni sem er oft vegna hjarta- og æðasjúkdóma. Kerfisbólga á sér stað í LLT og hjarta- og æðasjúkdómar eru algengir í LLT í faraldsfræðirannsóknum. Samkvæmt Sin og félögum er ýmsum spurningum varðandi tengsl LLT og hjarta- og æðasjúkdóma ósvarað. Ekki er ljóst hvort LLT magnar upp slæm áhrif reykinga á hjarta- og æðakerfið eða hvort áhrifin séu fyrst og fremst um reykingar og áhrif þeirra á hjartasjúkdóma. Með hvaða hætti LLT stuðlar að æðakölkun og hjarta- og æðasjúkdómum er ekki vitað (50).

2 Markmið

Meginmarkmið þessarar rannsóknar er að kanna hvort hjarta- og æðasjúkdómar fyrirfinnist í auknum mæli hjá einstaklingum með LLT í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar.

- rannsóknarhópnum verður skipt í 4 hópa eftir reykingasögu og blástursgetu.
- kannað hvort það sé munur á reykingasögu (reykja enn, pakkaár) milli reykingahópanna tveggja.
- hóparnir verða skoðaðir með tilliti til aldurs og kyns
- hæð, þyngd, mittismál, LPS og fitufrír massi hjá hópunum verður einnig skoðað.
- athugað hvort það sé munur á fjölda lyfja milli hópa.
- kannað hvort algengi háþrýstings, hjartasögu og sykursýki sé ólíkt milli hópa, bæði út frá spurningalista og mælingum.
- blóðsykurs- og kólesterólmælingar hjá hópnum skoðaðar og athugað hvort þar sé að finna mun milli hópa.
- merki um kerfisbólgu verða skoðuð með mælingum á magni hvíttra blóðkorna, CRP og IL-6.
- kanna hvort sé munur á merkjum um æðasjúkdóm milli hópa, leiðrétt fyrir aldri og kyni:
 - kalkanir í kransæðum og ósæð á TS af brjóstakassa
 - kalkanir í hálsslagæð með ómun
 - merki um heilablóðfall eða heilablæðingu á SÓ af höfði
- skoða hvort mun á merkjum um æðasjúkdóma megi skýra með kerfisbólgu, þá eru niðurstöður æðarannsóknna leiðréttar fyrir kerfisbólgu.

3 Efni og aðferðir

3.1 Rannsóknarhópurinn

Einstaklingar sem tóku þátt í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar og höfðu framkvæmt blásturspróf tilheyrðu hópnum. Öldrunarrannsókn Hjartaverndar er faraldsfræðirannsókn sem skoðar öldrunarferlið með áherslu á fjögur líffærakerfi: hjarta-og æðakerfi, tauga- og vitsmunakerfi, bein og vöðva, efnaskipti og samsetningu líkamans. Rannsóknin er samvinnuverkefni Hjartaverndar og Öldrunarstofnunar bandaríska heilbrigðisrannsóknarstofnunarinnar (National Institute of Aging, NIA). Hún er til komin frá Reykjavíkurrannsókninni sem er stór langsníðsrannsókn úr almennu þýði með megináherslu á hjarta- og æðasjúkdóma. Körlum fæddum 1907-1934 og konum fæddum 1908-1935 búsettum í Reykjavík og nálægum sveitarfélögum árið 1966 var boðið af handahófi að taka þá í Reykjavíkurrannsókninni. Um 30 þúsund manns fengu boð um þátttöku og voru um 70%, eða 19390 einstaklingar, sem þáðu boðið. Rannsóknarþýðinu var skipt í sex hópa eftir fæðingardegi og -ári og voru þátttakendur kallaðir inn sex sinnum, 1967-69 (stig I), 1970-72 (stig II), 1974-79 (stig III), 1980-84 (stig IV), 1985-91 (stig V) og 1992-96 (stig VI). Árið 2002 var 11549 einstaklingum sem höfðu tekið þátt í Reykjavíkurrannsókninni og voru enn á lífi boðið að taka þátt í Öldrunarrannsókninni. Sú rannsókn átti sér stað á árunum 2002-2006 og samanstóð rannsóknarhópurinn af 5764 einstaklingum. Viðtal með útfyllingu ítarlegra spurningalista, líkamsskoðun og myndgreiningu var framkvæmt á þremur dögum innan sex vikna. Nánari lýsingu á framkvæmd Öldrunarrannsóknarinnar er að finna annars staðar (75).

Öldrunarrannsókn Hjartaverndar fékk tilskilin leyfi frá Vísindasiðanefnd (VSN: 00-063), Persónuvernd og Öldrunarstofnun bandaríska heilbrigðisráðuneytisins. Rannsóknin var styrkt af bandaríska heilbrigðisráðuneytinu (National Institute of Health, NIH) (N01-AG-1-2100), Intramural Research prógrammi Öldrunarstofnunarinnar, Rannsóknamiðstöð Íslands, Hjartavernd og Alþingi.

3.2 Val á gögnum

Notast var við ákveðna hluta úr spurningalista sem var lagður fyrir þátttakendur í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar. Lýðfræðilegar upplýsingar, heilsufar, einkenni, lyfjanotkun og reykingasaga voru þættir sem voru skoðaðir. Einstaklingar með sögu um astma voru teknir út og einnig þeir einstaklingar þar sem ekki voru upplýsingar um reykingasögu. Notaðar voru niðurstöður úr blástursprófum þar sem stuðst var við gildi sem annars vegar mældu magn lofts á fyrstu sekúndu fráblásturs (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) og heildarmagn lofts sem einstaklingur gat blásið frá sér (forced vital capacity, FVC). Mælingar á hæð, þyngd, mittismáli og fitufríum massa auk blóðþrýstingsmælinga voru notaðar. Niðurstöður blóðrannsóknna voru skoðaðar (blóðfita, blóðsykur, langtímasykur, insúlín, bólguboðefni) sem og hjartalínurit. Einnig var farið yfir niðurstöður myndgreininga (TS af brjóstakassa, ómun af hálsslagæðum, SÓ af höfði).

3.3 Blásturspróf

Einstaklingar með skerta blástursgetu voru greindir með blástursprófi og stuðst við GOLD skilmerki (1) út frá FEV₁ og FVC gildum. Einstaklingur þurfti að hafa framkvæmt a.m.k. tvær mælingar, geta blásið frá sér í a.m.k. sex sekúndur og ekki mátti muna meiru en 300 ml á milli mælinga til að blástursgetan

teldist fullnægjandi. Blásturspróf voru framkvæmd með Vitalograph Gold Standard Plus mæli (Vitalograph Ltd., Buckingham, UK). Framkvæmdin var útskýrð áður en mælingin fór fram. Hver þátttakandi gerði þrjár tilraunir til blásturs. Blásturspróf var gert í sitjandi stöðu þar sem þátttakandinn var með nefklemmu og einnota munnstykki. Mælirinn var kvarðaður reglulega með 1 L sprautu. Blástursgeta var mæld án gjöf berkjuvíkkandi lyfs og því voru einstaklingar með sögu um astma teknir út úr þessari rannsókn.

3.4 Skilgreining á LLT

Notuð voru GOLD skilmerki til að skilgreina LLT (1). Hlutfall milli FEV_1 og FVC undir 70% af spáðu (fast hlutfall) ásamt gildi á FEV_1 af spáðu ($FEV_1 \geq 80\%$ af spáðu: stig 1, $\geq 50\%$ og $< 80\%$; stig 2, $\geq 30\%$ og $< 50\%$; stig 3 $< 30\%$; stig 4), sjá töflu 1. Spáð gildi og prósent af spáðum gildum voru reiknuð fyrir FEV_1 , FVC og FEV_1/FVC voru fengin út frá spáðum jöfnum fyrir hvíta, fullorðna karlmenn og konur samkvæmt Third US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES–III) (76).

3.5 Skipting í hópa

Rannsóknarhópnum var skipt í fernt út frá reykingasögu og hvort blásturgeta var skert; þá sem höfðu aldrei reykt og voru með eðlilegt blásturspróf (EB-AR), reykingafólk með eðlilegt blásturspróf (EB-R), einstaklinga sem höfðu aldrei reykt og voru með óeðlilegt blásturspróf (ÓB-AR) og reykingafólk með óeðlilegt blásturspróf (ÓB-R). Skert blástursgeta var skilgreind sem $FEV_1/FVC < 0,70$.

3.6 Þyngd, hæð og LBS

Þyngd var mæld í kílógrömmum (kg) á Marel M1100 rafrænni vigt (Marel hf). Hæð var mæld í sentimetrum (sm) með Seca stadiometer 242. Tvær mælingar voru gerðar með höfuð í „Frankfort Horizontal Plane“. Ef það var meira en 4 mm munur á milli mælinga var tveimur mælingum bætt við og þær mælingar notaðar í rannsókninni. LBS var reiknaður út frá þyngd og hæð samkvæmt jöfnunni $LBS = \text{þyngd (kg)} / (\text{hæð (m)})^2$.

3.7 Ummál

Ummál var mælt í sentimetrum með hefðbundnu málbandi utan um líkamann í naflahæð og án fata, það laust að mögulegt var að smeygja einum fingri undir málbandið. Þátttakandi var standandi meðan á mælingu stóð og sá sem mældi var sitjandi.

3.8 Fitulaus massi

Til að mæla líkamssamsetningu var notað Xitron HYDRA ECF/ICF, Model 4200 og mælir það viðnáms með lífrafsviðnámsaðferð (bio-electrical impedance method (BIA)). Út frá þessari mælingu og fleiri breytum (t.d. aldri, kyni og líkamsþyngd) var hægt að áætla fitulausan massa í kílógrömmum út frá spájöfnum. Fitufrír massi var mældur hjá 974 þátttakendum í þessari rannsókn.

3.9 Blóðþrýstingur

Blóðþrýstingur (mælieining: millimetrar kvikasilfurs, mmHg) var mældur með kvikasilfursblóðþrýstingsmæli og stórum belg. Meðalgildi tveggja mælinga í röð var notað í rannsóknina.

3.10 Hjartalínurit og saga um hjartasjúkdóma

Hjartalínurit voru tekin í hvíld á Marquette/MAC 5000 tæki (GE Medical Systems, U.S.A. Software Version 006A, PN 2000657-033, Revision A). Öll hjartalínurit voru handskoðuð og kóðuð samkvæmt Minnesota kóðunarkerfinu. Upplýsingar um hjartatengda atburði voru fengnar úr sjúkráhússgögnum.

3.11 Glúkósi og langtímasykur

Allar mælingar voru gerðar á Rannsóknastofu Hjartaverndar. Mælingar voru gerðar á sermi og mælitækið var Hitachi 912. Notuð voru hvarfefni frá Roche Diagnostics (Mannheim, Germany), glúkósa-oxidasa aðferð við glúkósamælingar (mmól/L) og langtímasykur (HbA1c) (%) mældur samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda. Mælingar á glúkósa voru framkvæmdar á öllum 1229 þátttakendum rannsóknarinnar og 1195 þátttakendur áttu mælingar á langtímasykri.

3.12 Insúlín

Allar mælingar voru gerðar á Rannsóknastofu Hjartaverndar. Mælingar gerðar á sermi með ónæmisensím aðferð (tvö einstofna mótEfni og samlokuaðferð), Access Ultrasensitive (Beckman Coulter, California, USA), og rafefnaljómun (electrochemiluminescence immunoassay) mæld á Roche Elecsys 2010 tæki. Mælieining $\mu\text{U/mL}$ og mælisvið 0,200-1000 $\mu\text{U/mL}$.

3.13 Kólesteról

Mælingar á kólesteróli, high-density lipoprotein (HDL) og þríglýseríðum voru gerðar á Rannsóknastofu Hjartaverndar. Mælt var í sermi, mælieining mmól/L. Notaður var Hitachi 912 mælir, hvarfefni frá Roche Diagnostics (Mannheim, Germany) og farið eftir leiðbeiningum framleiðanda. Low-density lipoprotein (LDL) var reiknað með Friedewald jöfnunni.

3.14 CRP

Allar mælingar voru gerðar á Rannsóknastofu Hjartaverndar. Sermi var geymt í frysti við -80°C . High sensitivity CRP var mælt á Hitachi 912 mæli með efnum frá Roche Diagnostics (Mannheim, Þýskaland) samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda (latex-enhanced immunoturbidimetric assay). Mælieining var mg/L. Gæðaprófanir voru notaðar, bæði innan mælinga og milli mælinga. Breytistuðull (coefficient of variation) var á bilinu 1,3-3,4% á meðan á mælingum stóð. Minnsti styrkur sem þessi aðferð nemur er 0,1 mg/L og gildi lægri en það teljast ómælanleg. Allir þátttakendur í þessari rannsókn voru með mælanleg CRP gildi.

3.15 IL-6

Allar mælingar voru gerðar á Rannsóknastofu Hjartaverndar. Sermi var geymt í frysti við -80°C . Notuð voru ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) sett frá IBL (IBL International GMBH,

Hamburg, Germany). IL-6 gildi voru reiknuð út frá ljósgleypnimælingum og var hvert sýni mælt einu sinni. Ljósgleypni var mæld á Spectramax M2 ljósmæli. Mælieiningin var pg/mL. Mæligildi sem voru lægri en daufasti punktur í staðallínu (1,56 pg/mL) voru sögð ómælanleg. Breytistuðlar milli daga voru 14,2% við styrkinn 96,116 pg/mL og 20,2% við styrkinn 7,642 pg/mL. 87 einstaklingar áttu ekki mælingar á IL-6.

3.16 Hvít blóðkorn

Allar mælingar voru gerðar á Rannsóknastofu Hjartaverndar. Hvít blóðkorn voru talin í heilblóði í sjálfvirkum frumteljara, Coulter HmX AL Hematology Analyzer (Beckman Coulter, High Wycombe, England, UK). Mælieining var $10^9/L$. Gæðaprófanir milli mælinga voru notaðar og breytistuðull fyrir mælingar á hvítum blóðkornum var 1,42%.

3.17 Kalk í kransæðum og ósæð

Myndgreining til að meta kalk í kransæðum og ósæð var gerð með tölvusneiðmynd, notað var Siemens Somatom Sensation 4 multi-detector tölvusneiðmyndataeki (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) með aðstoð hjartalínurits. Hjarta og brjóstholshluti ósæðar voru skönnuð í tveimur aðskildum keyrslum hvorri á eftir annarri, byrjað ofan til á líkamanum og hélt einstaklingurinn inni í sér andanum á meðan. Kalk í kransæðum og brjóstholshluta ósæðar var metið að magni með Agatston aðferð. Kalk í kransæðum var metið samanlagt fyrir allar fjórar kransæðar og kalk í ósæð var metið samanlagt fyrir rishluta ósæðar (ascending aorta), ósæðarboga (aortic arch) og fallhluta ósæðar (descending aorta). Aðferðinni er nánar lýst annars staðar (77,78).

3.18 Breytingar í hálsslagæðum

Ómun af hálsslagæðum var gerð samkvæmt stöðluðum skönnunar- og greiningaraðferðarlýsingum til að meta þykkt inn- og vöðvalags (intima-media thickness), stífleika slagæða, hvort skellur væru til staðar og þá stærð þeirra (plaque severity). Allar mælingar voru gerðar á Sequoia C256, Acuson ómtæki (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) með 8,0 MHz ómhaus. Aðferðinni er nánar lýst annars staðar (79).

3.19 Breytingar í heila

Segulsómskoðun af höfði var gerð til að meta merki um blóðþurrð eða smáblæðingar. Gallar í starfsvef (parenchyme), smáblæðingar og skemmdir í hvíta efni (aðlægt heilahólfum (periventricular) og neðanbarkar (subcortical)) voru metin með T1, T2/PD, FLAIR og T2* vigtuðum segulómmyndum með hárrí greiningarhæfni úr 1,5 T Signa Twinspeed kerfi (General Electric Medical Systems) á DICOM myndgreiningarvinnustöð. Aðferðinni er nánar lýst annars staðar (80,81). Mögulegt var að meta smáblæðingar hjá 1067 þátttakendum, blóðþurrði í heila hjá 1082 þátttakendum, blóðþurrð í heilaberki hjá 1074 þátttakendum og blóðþurrð í litla heila hjá 1082 þátttakendum.

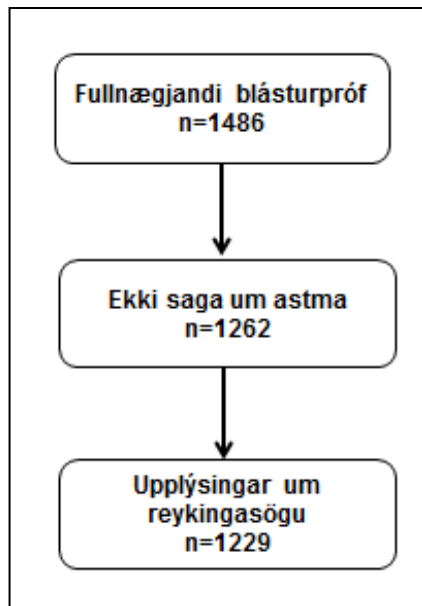
3.20 Tölfræðivinnsla

Öll tölfræðivinnsla var gerð á SAS Enterprise Guide 4.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Þátttakendum var skipt í fjóra hópa eftir blástursgetu ($FEV_1/FVC < 0,70$) og reykingasögu. Notast var

við lógaritmísk gildi fyrir CRP við útreikninga. IL-6 mælingar voru gerðar að tvíkosta breytu (mælanlegt og ekki mælanlegt). Tilvist smáblæðinga í heila var líka gerð að tvíkosta breytu. Einnig var notast við lógaritmísk gildi af kalki í kransæðum og ósæð að viðbættum einum við útreikninga. Línuleg aðhvarfsgreining var notuð til að finna mun milli hópanna í aldri, blástursgetu, pakkaárum, þyngd, hæð, mittismáli, LPS, fitulausum massa, fjölda lyfja, slagbilsprýstingi, lagbilsprýstingi, blóðsykursmælingum, kólesterólmælingum, CRP, hvítum blóðkornum, kalki í kransæðum og ósæð, veggþykkt í hálsslagæð og stærð blæðinga í heila. Lógístísk aðhvarfsgreining var notuð til að finna mun milli hópanna í kyni, núverandi reykingastöðu, tíðni sykursýki, tíðni ummerkja um hjartaáfall á hjartalínuriti, fyrri hjartasögu, tíðni jákvæðrar fjölskyldusögu, mælingum á IL-6, tíðni skella í hálsslagæð, tíðni smáblæðinga og merkja um blóðþurrð í heila. Kíkvaðrat var notað til að finna mun á milli hópanna í tengslum við háþrýsting. Fjölpátta aðhvarfsgreining var gerð með hinum ýmsu breytum eftir því sem við átti. Marktækni miðaðist við $p < 0,05$.

4 Niðurstöður

Alls reyndust 1486 einstaklingar uppfylla skilyrði fyrir gæðum á blástursprófi. Þar sem blásturspróf var ekki framkvæmt eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs þá voru einstaklingar með sögu um astma útilokaðir, alls 224 einstaklingar. Þá vantaði upplýsingar um reykingasögu hjá 33 einstaklingum og þeir einnig útilokaðir. Rannsóknarhópurinn samanstóð því af 1229 einstaklingum (mynd 4). Meðalaldur var 76,1 ár (spönn 66-92 ár) og voru 47,2% karlar.



Mynd 4. Úrtak rannsóknarinnar

4.1 Blásturspróf og reykingar

Tafla 3 sýnir hvernig einstaklingarnir skiptust í hópa eftir reykingasögu og blástursgetu. Tæp 30% af rannsóknarhópnum höfðu aldrei reykt og voru með eðlilegt blásturspróf. Þessir einstaklingar mynduðu viðmiðunarhópinn. Tæp 36% voru með eðlilegt blásturspróf þrátt fyrir reykingasögu á meðan rúm 10% voru með óeðlilegt blásturspróf þrátt fyrir að hafa aldrei reykt. Tæplega fjórðungur af hópnum var með sögu um reykingar og óeðlilega blástursgetu.

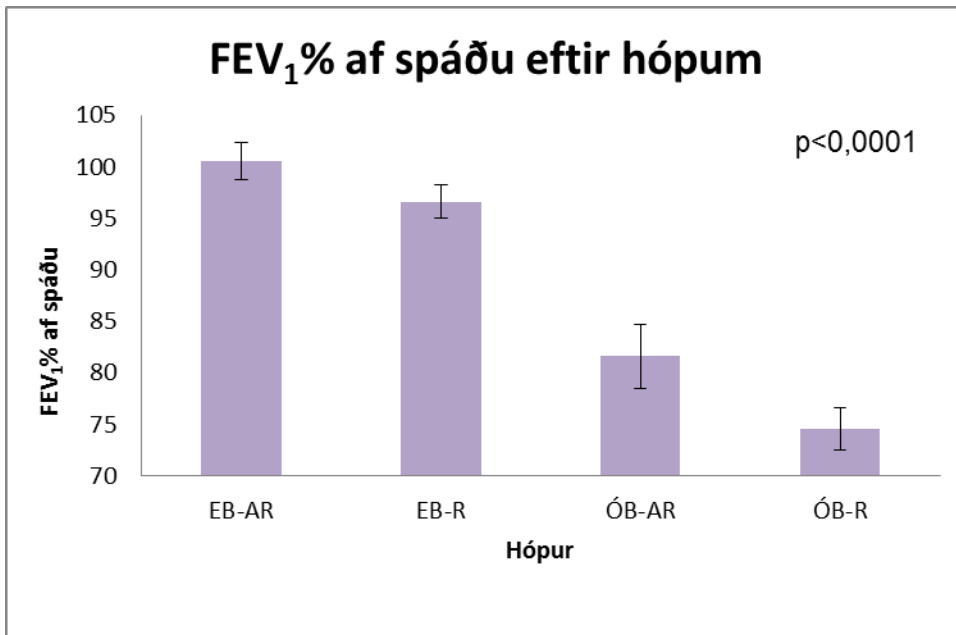
Tafla 3. Hópaskipting.

	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
Fjöldi (N)	29,9%(368)	35,9% (441)	10,4% (128)	23,8% (292)	
FVCmax (L)	2,96 (2,88-3,04)	3,30 (3,23-3,38)	2,85 (2,71-2,99)	2,93 (2,84-3,03)	<0,0001
FEV₁max (L)	2,26 (2,20-2,33)	2,52 (2,46-2,58)	1,76 (1,65-1,87)	1,82 (1,75-1,89)	<0,0001
FEV₁/FVC*	0,76 (0,76-0,77)	0,76 (0,76-0,77)	0,62 (0,61-0,63)	0,62 (0,61-0,63)	<0,0001
FEV₁ %	100,6 (98,7-102,4)	96,6 (94,9-98,3)	81,6 (78,5-84,7)	74,5 (72,5-76,5)	<0,0001
Reykt*	0	100% (441)	0	100% (292)	-
Reykir nú	0	16,6% (73)	0	29,8% (87)	<0,0001
Pakkaár	-	21,3 (19,3-23,2)	-	28,8 (26,5-31,1)	<0,0001

Gildin eru hlutföll (%) og meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga). FVCmax og FEV₁max eru bestu blástursgildin sem náðust, FEV₁/FVC er hlutfallið milli þessara gilda og FEV₁% er % af spáðu gildi út frá NHANES jöfnum. FEV₁/FVC<0,70 telst óeðlilegt blásturspróf.

*hóparnir skilgreindir út frá þessum breytum.

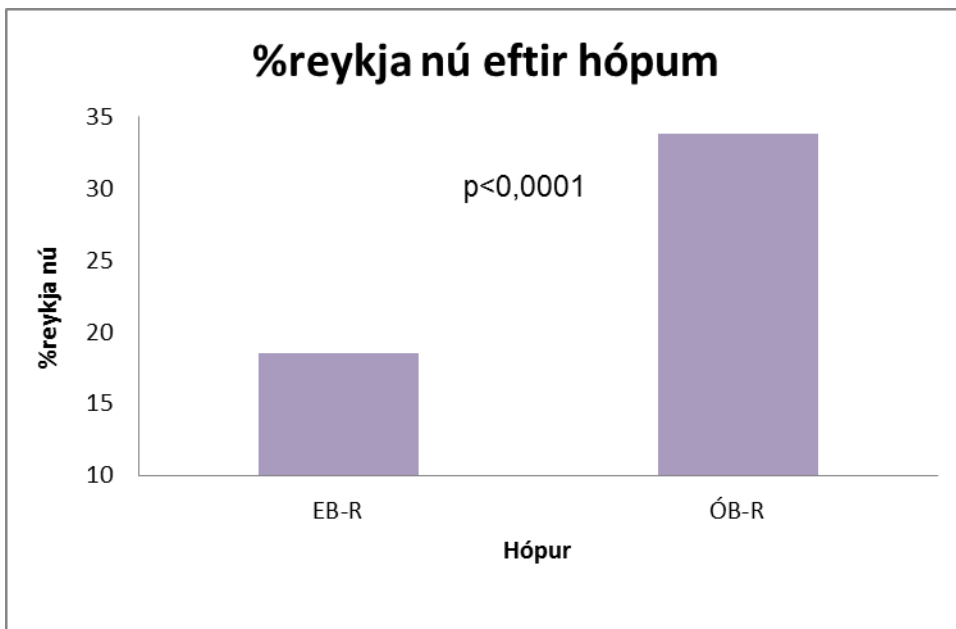
Þegar heildarfráblástur (FVC) var skoðaður þá voru hóparnir sem höfðu skerta blástursgetu með marktækt minna lungnarúmmál. Sams konar niðurstöður fengust fyrir rúmmál fráblásturs á fyrstu sekúndu (FEV₁) og %FEV₁ af spáðu gildi (mynd 5). Þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og LPS kom enn fram marktækur munur (p<0,0001).



Mynd 5. FEV₁ af spáðu eftir hópum.

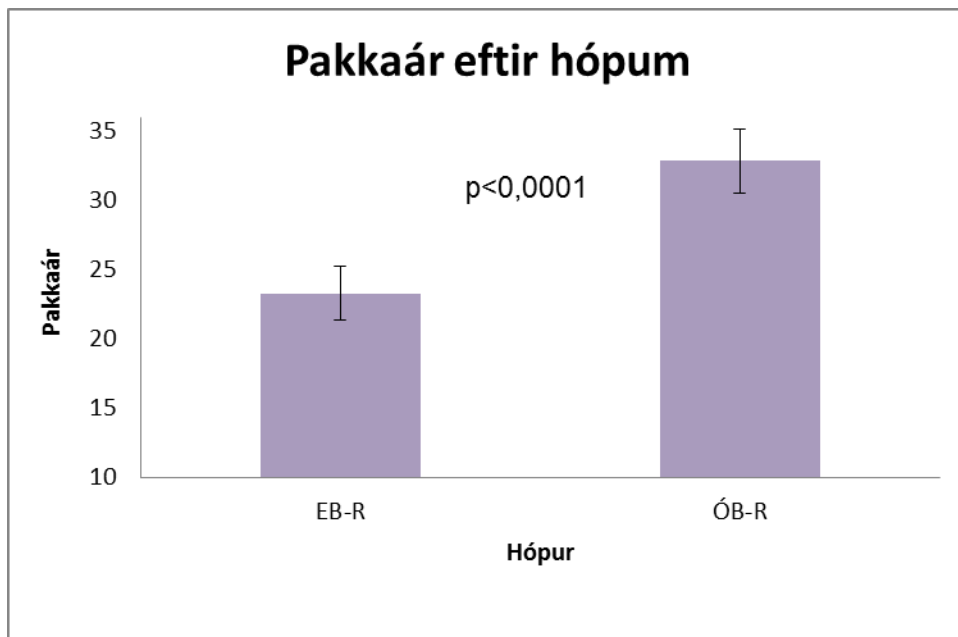
Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.

Reykingamenn sem höfðu óeðlilega blástursgetu voru síður hættir að reykja (mynd 6) og voru með fleiri pakkaár (mynd 7) samanborið við reykingamenn sem höfðu eðlilega blástursgetu. Munurinn milli hópanna var marktækur og hélst þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni ($p < 0,0001$ fyrir báðar breytur).



Mynd 6. Reykingastaða.

Gildin eru hlutföll (%). EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.



Mynd 7. Fjöldi pakkaára.

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-R=eðlilegt blásturpróf, hefur reyktt. ÓB-R=óeðlilegt blásturpróf, hefur reyktt.

4.2 Lýðfræðilegar upplýsingar

Lýðfræðilegar upplýsingar eru settar fram í töflu 4. Reykingamenn með eðlilegt blásturspróf voru yngri (meðalaldur 74,9 ár) og reyklausir með óeðlilegt blásturspróf voru eldri (meðalaldur 79,4 ár), munurinn var marktækur. Konur voru fleiri í reyklusu hópunum (hópum 1 og 3).

Marktækur munur ($p < 0,0001$) fyrirfannst í öllum líkamsmælingum. Hópur 2 (EB-R) var marktækt þyngri, hærri, með meira mittismál og meiri fitulausan massa en hinir hóparnir. Það hélst óbreytt þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni. Marktækt hærri LPS fyrirfannst hjá þeim sem höfðu eðlilegt blásturspróf (27,0 og 27,6 miðað við 25,3 og 25,7) og hélst sá munur þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni. Ekki var munur á tíðni sykursýki eða fjölda lyfja í hópunum. Notkun blóðfitulækkandi lyfja var einnig skoðuð (ekki í töflu) og reyndist ekki vera munur á notkun slíkra lyfja milli hópa.

Tafla 4. Lýðfræðilega upplýsingar.

	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
Fjöldi (N)	29,9% (368)	35,9% (441)	10,4% (128)	23,8% (292)	
Aldur (ár)	76,0 (75,5-76,6)	74,9 (74,4-75,5)	79,4 (78,4-80,3)	76,7 (76,0-77,3)	<0,0001
Karlar (N)	31,2% (115)	60,8% (268)	29,7% (38)	54,5% (159)	<0,0001
Þyngd (kg)	73,5 (72,1-75,0)	80,4 (79,1-81,7)	69,5 (67,0-72,0)	73,5 (71,9-75,2)	<0,0001
Hæð (sm)	164,8 (163,9-165,7)	170,5 (169,6-171,3)	165,5 (163,9-167,1)	168,8 (167,7-169,8)	<0,0001
Mittismál (sm)	73,5 (72,1-75,0)	80,4 (79,1-81,7)	69,5 (67,0-72,0)	73,5 (71,9-75,2)	<0,0001
LÞS (kg/m²)	27,0 (26,6-27,4)	27,6 (27,2-28,0)	25,3 (24,6-26,0)	25,7 (25,2-26,2)	<0,0001
Fitulaus massi (kg)	51,3 (50,0-52,7)	58,4 (57,2-59,6)	50,4 (48,0-52,8)	54,0 (52,5-55,4)	<0,0001
Sykursýki	11,4% (42)	14,3% (63)	7,8% (10)	13,0% (38)	0,2353
Fjöldi lyfja	3,7 (3,4-4,0)	4,0 (3,7-4,2)	4,2 (3,7-4,7)	4,0 (3,7-4,3)	0,2551

Gildin eru hlutföll (%) og meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga). LÞS=líkamsþyngdarstuðull.

*út frá spurningalista

4.3 Hjarta- og æðasjúkdómar

Hvað varðar hjartatengda sjúkdóma þá var ekki munur á tíðni háþrýstings milli hópa ($p=0,15$). Ekki var heldur marktækur munur á mælingum á slagbils- og lagbilsþrýstingi. Munur á tíðni breytinga á hjartalínuriti sem benda til hjartaáfalla var ekki marktækur milli hópa. Þegar fyrri hjartasaga var könnuð kom í ljós að reykingahóparnir (hópar 2 og 4) voru með hjartasögu í 20,4% og 19,1% tilfella en þeir reyklausu (hópar 1 og 3) í 11,3% og 7,1% tilfella ($p=0,0001$) og þetta hélst marktækt þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni. Ekki reyndist munur á jákvæðri fjölskyldusögu eftir hópum (tafla 5).

Tafla 5. Hjarta- og æðasjúkdómar.

	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
Slagbilsprýst.(mmHg)	141,6 (139,5-143,7)	141,2 (139,2-143,7)	146,3 (142,7-149,9)	141,0 (138,6-143,3)	0,0708
Lagbilsprýst. (mmHg)	73,9 (73,0-74,9)	74,2 (73,3-75,1)	72,2 (70,6-73,8)	73,2 (72,2-74,3)	0,1205
Háprýstingur[*]					0,15
Nei	3,0% (11)	6,4% (28)	4,7% (6)	7,5% (22)	
Forstig	16,9% (62)	17,2% (76)	16,4% (21)	13,4% (39)	
Já	80,2%(368)	76,4% (337)	78,9% (101)	79,1% (231)	
Hjartaáfall á hjartariti	4,6% (17)	5,9% (26)	3,9% (5)	6,8% (20)	0,5156
Fyrri hjartasaga	11,3% (41)	20,4% (89)	7,1% (9)	19,1% (55)	0,0001
Fjölskyldusaga	39,4% (145)	33,3% (147)	32,0% (41)	33,2% (97)	0,2066

Gildin eru hlutföll (%) og meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga).

*út frá spurningalista, lyfjum og blóðprýstingsmælingum.

4.4 Blóðrannsóknir

Niðurstöður blóðrannsókna eru í töflu 6. Hópur 2 hafði hæstu blóðsykursgildin (5,78, $p=0,0185$). Þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni var þessi munur ekki lengur marktækur. Ekki var marktækur munur á langtímasykri milli hópa. Þegar insúlíngildi voru skoðuð reyndist vera marktækur munur milli hópa þar sem reyklusir með óeðlilegt blásturspróf voru með lægstu gildin en marktæknin datt út þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni.

Í mælingum á blóðfitum var marktækur munur fyrir heildarkólesteról, HDL og LDL ($p<0,0001$) en ekki fyrir þríglýseríða ($p=0,0597$). Heildarkólesteról var marktækt hærra hjá hópum 1 og 3 miðað við hópa 2 og 4, þessi munur reyndist ekki marktækur þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni. HDL var lægst hjá hópi 2 og hélst þessi munur marktækur milli hópanna þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni. Hópar 1 og 3 voru með marktækt hærra LDL en hópar 2 og 4. Munurinn milli hópanna var einnig marktækur þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni.

Tafla 6. Blóðrannsóknir.

	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
Glúkósi (mmól/L)	5,78 (5,67-5,89)	5,93 (5,83-6,04)	5,60 (5,41-5,80)	5,79 (5,66-5,92)	0,0185
Langtímasykur (%)	5,77 (5,72-5,83)	5,77 (5,72-5,82)	5,75 (5,66-5,84)	5,81 (5,75-5,87)	0,6202
Insúlín (µU/ml)	9,51 (8,54-10,48)	10,62 (9,74-11,51)	7,77 (6,13-9,42)	9,66 (8,57-10,75)	0,023
Kólesteról (mmól/L)	5,81 (5,69-5,92)	5,50 (5,39-5,60)	5,83 (5,63-6,02)	5,47 (5,34-5,60)	<0,0001
HDL (mmól/L)	1,59 (1,55-1,63)	1,49 (1,45-1,53)	1,68 (1,60-1,75)	1,59 (1,54-1,64)	<0,0001
LDL (mmól/L)	3,68 (3,58-3,78)	3,45 (3,36-3,55)	3,66 (3,49-3,84)	3,36 (3,24-3,47)	<0,0001
Þríglýseríð (mmól/L)	1,18 (1,12-1,24)	1,23 (1,18-1,29)	1,08 (0,97-1,18)	1,16 (1,09-1,23)	0,0597

Gildin eru meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga). HDL=high-density lipoprotein, LDL=low-density lipoprotein.

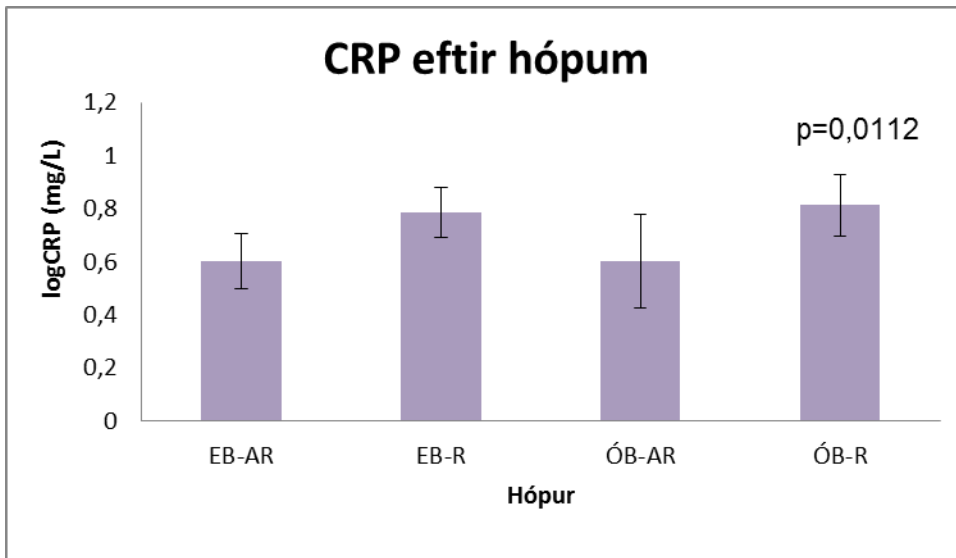
4.5 Kerfisbólga

Niðurstöður á mælingum bólguboðefna er að finna í töflu 7. CRP hjá reykingahópunum mældist 3,70 og 4,68 mg/L og hjá reyklusum 3,00 og 3,22 mg/L af CRP ($p=0,0112$) (mynd 8). Sams konar niðurstöður fengust fyrir mælingar á hvítum blóðkornum (mynd 9). Munurinn var áfram marktækur þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og LpS ($p=0,0046$ fyrir CRP, $p<0,0001$ fyrir hvít blóðkorn). Ekki var munur á mælanlegu IL-6.

Tafla 7. Kerfisbólga.

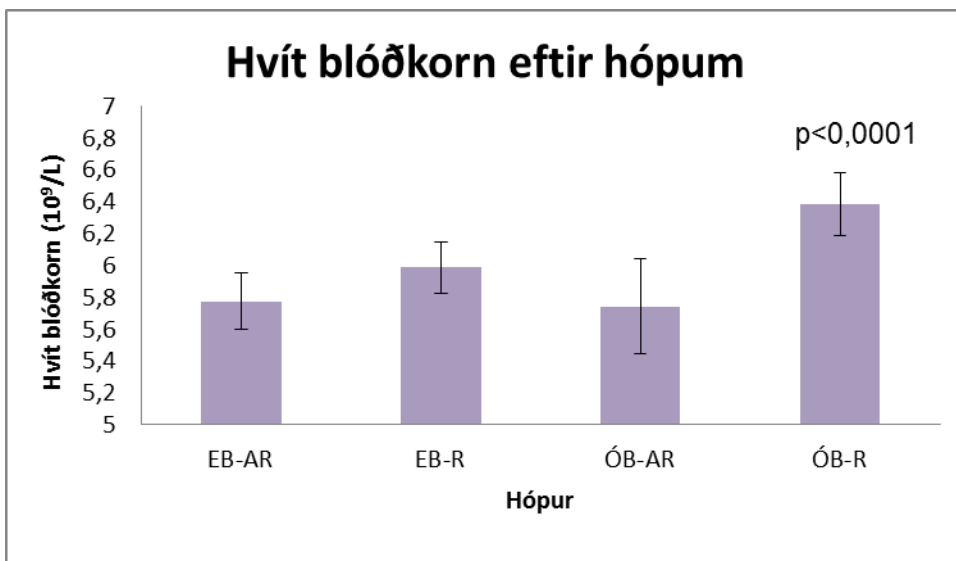
	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
CRP (mg/L)	3,00 (2,37-3,63)	3,70 (3,12-4,28)	3,22 (2,14-4,30)	4,68 (3,97-5,39)	0,0112
IL-6 mælanlegt (N)	53,9% (187)	51,9% (209)	51,3% (61)	54,0% (147)	0,9226
Hvít blóðkorn ($10^9/L$)	5,77 (5,60-5,95)	5,98 (5,82-6,14)	5,74 (5,44-6,04)	6,38 (6,18-6,58)	<0,0001

Gildin eru hlutföll (%) og meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga). CRP=C-reactive protein, IL-6=interleukin-6.



Mynd 8. CRP eftir hópum.

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.



Mynd 9. Hvít blóðkorn eftir hópum.

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.

4.6 Kalk í kransæðum og ósæð

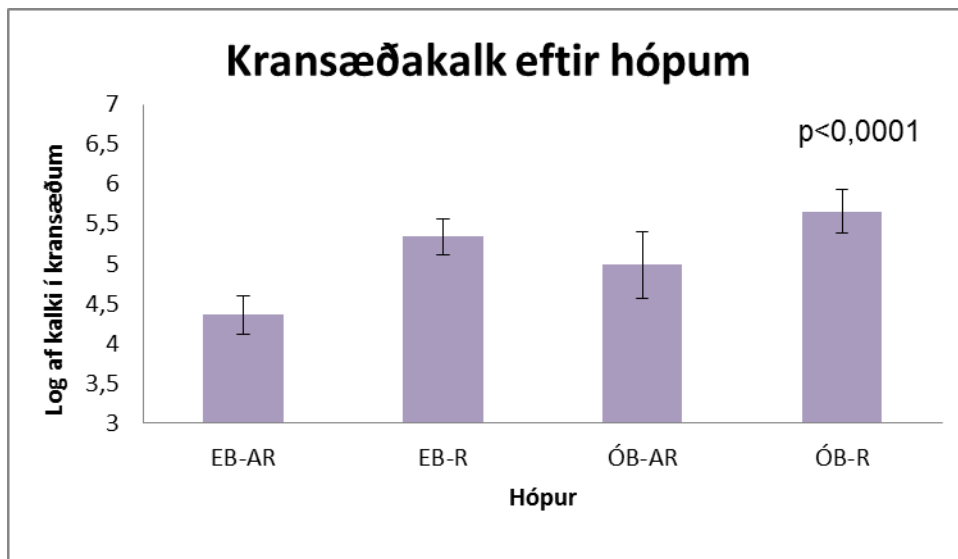
Tafla 8 sýnir kalk í æðum. Það reyndist marktækur munur ($p<0,0001$) fyrir kalk í kransæðum (mynd 10), ósæðarboga (mynd 11) og fjærst í ósæð (mynd 12) milli allra hópa og var hópur 4 alltaf með

hæstu gildin. Munurinn milli hópanna hélst marktækur þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og fyrri hjartasögu ($p < 0,0001$ fyrir allar breytur). Marktæknin var áfram til staðar þegar einnig var leiðrétt fyrir CRP og hvítum blóðkornum ($p = 0,0001$ fyrir kransæðar, $p < 0,0001$ fyrir báðar ósæðarbreytur).

Tafla 8. Kalk í æðum.

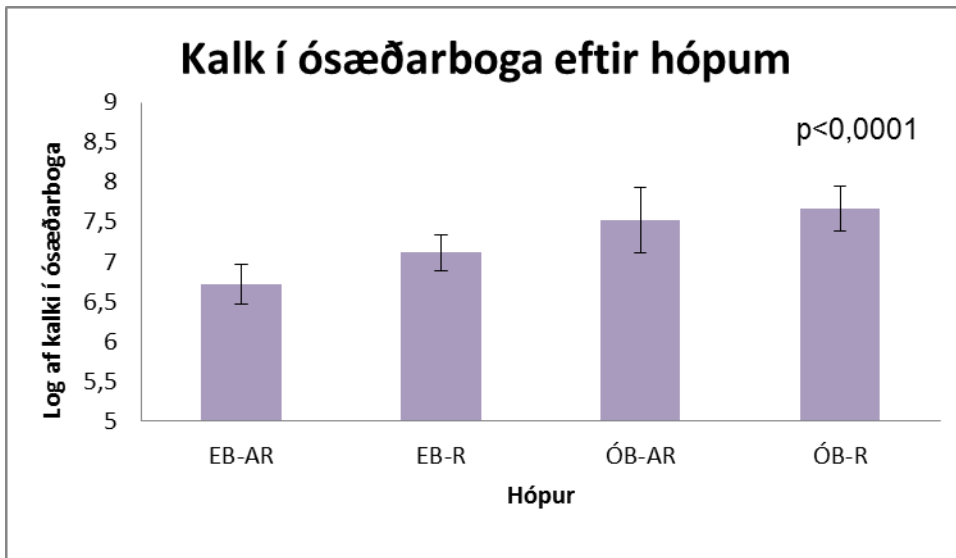
	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
Kalk í kransæðum	4,35 (4,11-4,60)	5,33 (5,11-5,56)	4,98 (4,57-5,40)	5,65 (5,38-5,93)	<0,0001
Kalk í ósæðarboga	6,72 (6,55-6,89)	7,11 (6,96-7,27)	7,52 (7,24-7,81)	7,66 (7,47-7,85)	<0,0001
Kalk fjærst í ósæð	4,17 (3,90-4,45)	4,61 (4,36-4,86)	5,32 (4,86-5,78)	5,54 (5,24-5,85)	<0,0001

Gildin eru meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga)., Kalkgildi eru log umbreytt Agatston skor.



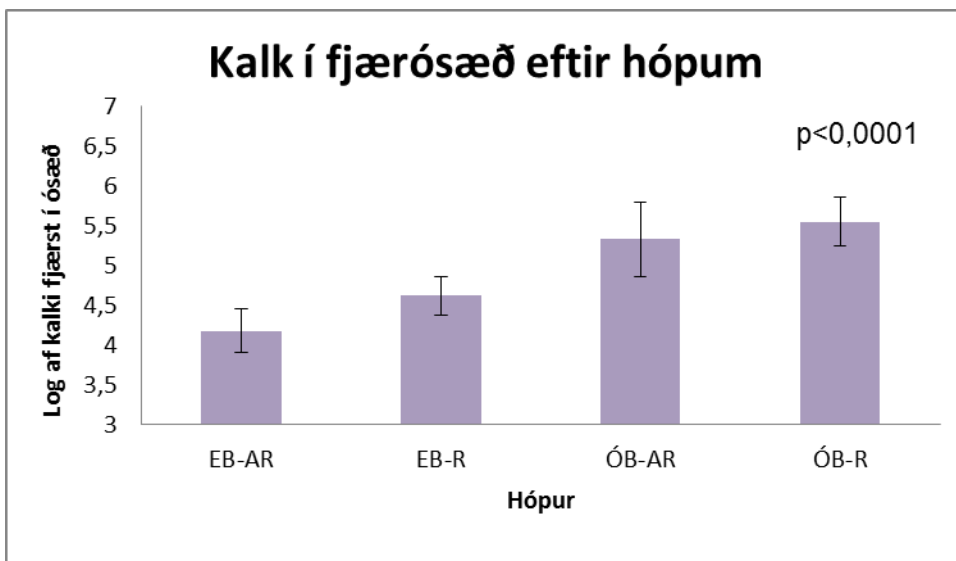
Mynd 10. Kransæðakalk eftir hópum.

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.



Mynd 11. Kalk í ósæðarboga eftir hópum.

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.



Mynd 12. Kalk í fjærósæð eftir hópum

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.

4.7 Breytingar í hálsslagæð

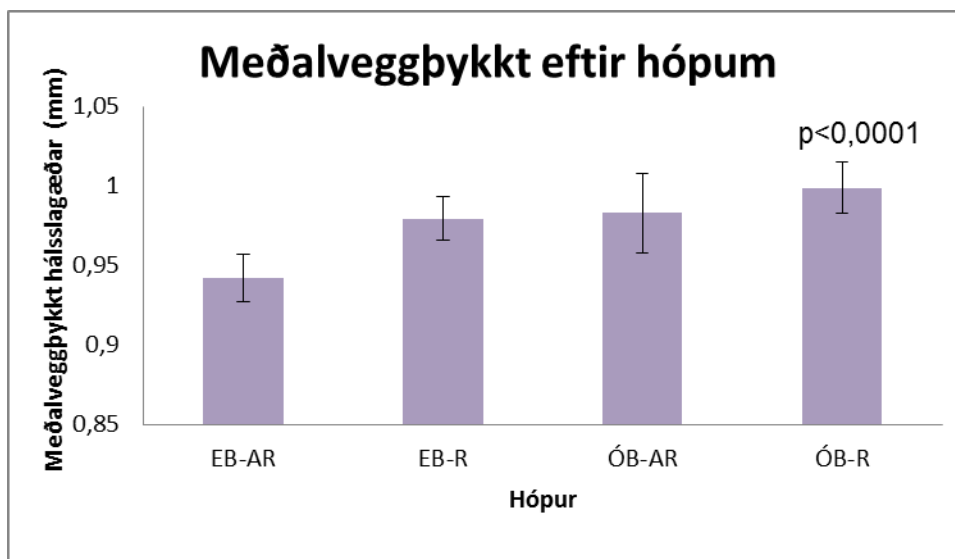
Niðurstöður ómunar á hálsslagæð er að finna í töflu 9.

Tafla 9. Breytingar í hálsslagæð.

	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
Mesta ÞIV (mm)	0,94 (0,13)	0,98 (0,14)	0,98 (0,16)	1,00 (0,15)	<0,0001
Meðal ÞIV (mm)	1,09 (0,15)	1,14 (0,16)	1,14 (0,18)	1,16 (0,27)	<0,0001
Skella til staðar	62,4% (224)	69,6% (297)	69,1% (87)	78,2% (226)	0,0003

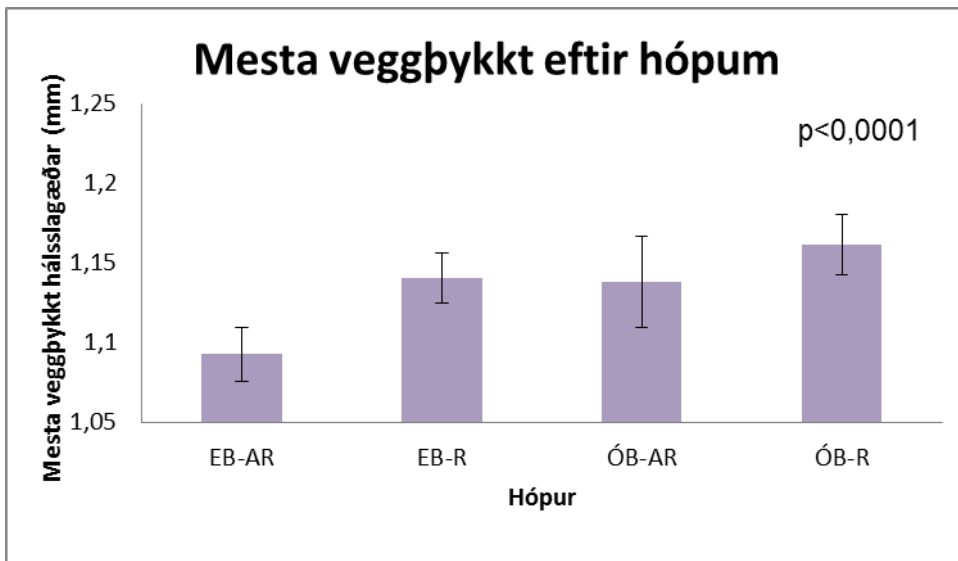
Gildin eru hlutföll (%) og meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga). ÞIV=þykkt á inn- og vöðvalagi.

Mælingar á mestu þykkt (mynd 13) og meðalþykkt (mynd 14) inn- og vöðvalags og hvort skellur (mynd 15) væru til staðar leiddu í ljós marktækan mun milli hópa. Hópur 1 var með minnstu þykkt og síður með skellur á meðan hópur 4 var með mestu þykkt og hærri prósentu var með skellur. Þessi munur hélst marktækur þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og notkun blóðfitulækkandi lyfja (meðalveggþykkt $p=0,0045$, mesta veggþykkt $p=0,0012$, skellur $p=0,0004$). Þegar leiðréttingum vegna bólguboðefna (CRP, hvít blóðkorn) var bætt við var áfram marktækur munur milli hópa (meðalveggþykkt $p=0,0109$, mesta veggþykkt $p=0,0035$, skellur $p=0,0017$).



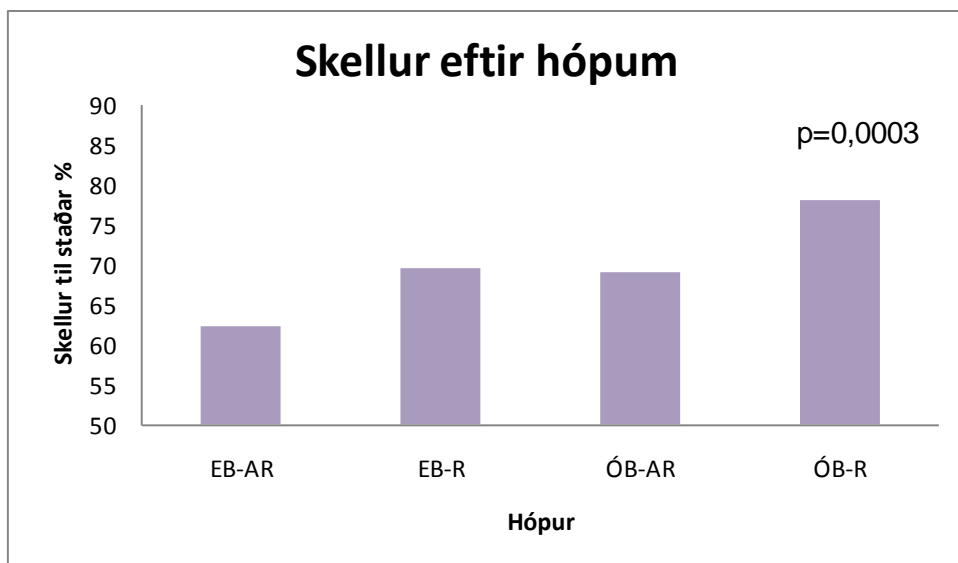
Mynd 13. Meðalveggþykkt eftir hópum.

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.



Mynd 14. Mesta veggþykkt eftir hópum.

Gildin eru meðaltöl með 95% öryggismörkum. EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.



Mynd 15. Skellur eftir hópum.

Gildin eru hlutföll (%). EB-AR=eðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. EB-R=eðlilegt blásturspróf, hefur reykt. ÓB-AR=óeðlilegt blásturspróf, aldrei reykt. ÓB-R=óeðlilegt blásturspróf, hefur reykt.

4.8 Breytingar í heila

Niðurstöður fyrir breytingar í heila eru sýndar í töflu 10. Ekki var marktækur munur fyrir þær breytur sem mátu blæðingar og blóðþurrð í heila. Þó reyndust vera marktækt fleiri með merki um blóðþurrð í heila í hópi 4 miðað við hóp 1 en sá munur var ekki til staðar þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni. Sams konar niðurstöður fengust fyrir merki um blóðþurrð í litla heila þegar hóparnir voru skoðaðir nánar

Tafla 10. Breytingar í heila.

	Eðlilegt blásturspróf (EB)		Óeðlilegt blásturspróf (ÓB)		p
	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	Aldrei reykt (AR)	Reykt (R)	
	Hópur 1 EB,AR	Hópur 2 EB,R	Hópur 3 ÓB,AR	Hópur 4 ÓB,R	
Smáblæðingar í heila	8,8% (29)	11,4% (44)	14,2% (15)	8,9% (22)	0,3286
Stærsta blæðing(mm)	8,75 (7,54-9,96)	9,07 (8,09-10,0)	7,40 (5,74-9,06)	9,00 (7,63-10,37)	0,3733
Blóðþurrð í heila	26,8% (89)	32,8% (129)	32,1% (34)	34,7% (87)	0,1818
Blóðþurrð í heilaberki	11,5% (38)	12,8% (50)	14,2% (15)	11,7% (29)	0,8716
Blóðþurrð í litla heila	15,7% (52)	17,3% (68)	20,8% (22)	23,9% (60)	0,065

Gildin eru hlutfall (%) og meðaltöl (95% öryggismörk innan sviga).

5 Umræða

Í þessari rannsókn var leitast við að finna tengsl LLT við æðasjúkdóma hjá konum og körlum með meðalaldur 76 ár. Rannsóknarþýðinu var skipt í fjóra hópa eftir blástursgetu og reykingasögu. Fleiri konur voru í reyklusu hópunum og skýrist það af því að tíðni reykinga hjá konum af þessari kynslóð var lægri en hjá körlum (82). Brengluð kynjahlutföll skýra svo að einhverju leyti mun í líkamsmælingum (hæð, þyngd, mittismál, fitulaus massi) milli hópa þar sem í reykingahópunum voru fleiri karlar en konur. Tíðni háþrýstings var svipuð milli hópa og mælingar á blóðþrýstingi einnig. Reykingahóparnir voru með marktækt meiri hjartasögu, einnig þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni. Ekki var munur á tíðni hjartalínuritsbreytinga eða jákvæðri fjölskyldusögu eftir hópum. CRP og hvít blóðkorn voru marktækt hærri hjá reykingahópunum og hélst sá munur marktækur þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og LPS. Kalk í ósæðarboga og fjærst í ósæð var minnst hjá viðmiðunarhópnum og hækkaði línulega eftir hópum þar sem reykingamenn með óeðlilegt blásturspróf höfðu mesta kalkið (EB-AR < EB-R < ÓB-AR < ÓB-R). Á þessum stöðum virðist blástursgetan hafa meira um æðakölkun að segja en reykingar. Kalk í kransæðum var hins vegar marktækt hærri hjá reykingahópunum og því má leiða líkum að því að reykingar hafi meira að segja þar. Mælingar á æðakölkun í kransæðum og ósæð voru einnig með marktækum mun þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og fyrri hjartasögu. Ómun á hálsslagæð sýndi að þykktin og tíðni skella var minnst hjá viðmiðunarhópnum, jókst eftir hópunum og var mest hjá hópi 4 (ÓB-R). Þessi munur var marktækur, líka þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og notkun blóðfitulækkandi lyfja. Skert blástursgeta hefur því meira að segja um æðabreytingar í hálsslagæð samkvæmt þessum niðurstöðum. Hvað varðar afleiðingar af æðasjúkdómum í heila þá var ekki að finna marktækan mun á milli hópa.

5.1 LLT og kerfisbólga

Hvít blóðkorn og CRP voru hærri hjá reykingahópunum í þessari rannsókn og virðist því benda til þess að kerfisbólgan sé frekar tengd reykingum en skertri blástursgetu. Aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á tengsl kerfisbólgu og reykinga (27,33,37). Í okkar rannsókn var reyklusu hópurinn sem er með óeðlilegt blásturspróf með hærri CRP en viðmiðunarhópurinn og mögulegt að blástursgetan eigi þar hlut að máli. Sama má segja um reykingahópana, það mældist hærri CRP og fleiri hvít blóðkorn meðal reykingamanna með óeðlilegan blástur. Margar rannsóknir hafa sýnt fram á tengsl CRP og LLT (30–33,37). Hækkun á hvítum blóðkornum hefur einnig verið tengd við LLT (30,31). Aðrar rannsóknir fjalla um skörun LLT og hjarta- og æðasjúkdóma þar sem kerfisbólga (þá helst CRP) virðist gegna lykilhlutverki (24,36)

Færri rannsóknir hafa skoðað tengsl LLT og IL-6 (24,30,33,36) og eru niðurstöður ekki jafn afgerandi og fyrir tengsl LLT og CRP. Munur á mælanlegu IL-6 milli hópa reyndist ekki marktækur í þessari rannsókn, um og yfir 50% voru með mælanlegt IL-6 sem er sambærilegt við það sem leiðbeiningar frá framleiðanda gefa upp. Ekki var hægt að mæla IL-6 hjá öllum í þessari rannsókn og það gæti átt þátt í því að tölfræðilegur munur fannst ekki.

5.2 LLT og hjarta- og æðasjúkdómar

Í þessari rannsókn fannst ekki munur á tíðni háþrýstings, tíðni breytinga á hjartalínuriti sem benda til hjartaáfalls eða fjölskyldusögu um hjartasjúkdóma á milli hópa. Hins vegar reyndust reykingahóparnir marktækt oftara vera með fyrri hjartasögu. Rannsóknir hafa bent til þess að FEV₁ sé mikilvægur áhættuþáttur fyrir dauða af hjartatengdum orsökum (50,51,53). Rannsóknir hafa einnig sýnt að einstaklingar með LLT er í talsvert aukinni áhættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm, þá helst kransæðasjúkdóm (7,42,51,54). Sin sýndi fram á að einstaklingar með skerta blástursgetu voru líklegri til að hafa hjartalínuritsbreytingar sem bentu til hjartaáfalls þegar borið var saman við viðmiðunarhóp (31) en þessi rannsókn sýndi ekki fram á það eins og áður sagði. Búast mátti við miðað við fyrrgreindar rannsóknir að það ætti að finnast munur á tíðni háþrýstings milli hópanna en svo reyndist ekki. Hér var bæði stuðst við svör úr spurningalista og mælingar á blóðþrýstingi hjá allstórum hópi einstaklinga, því kemur á óvart að enginn munur finnst. Möguleg skýring gæti verið að meðferð háþrýstings með lyfjum var algeng í þessum hópi.

5.3 LLT og kalk í kransæðum og ósæð

Reykingamenn með óeðlilegt blásturspróf reyndust vera með mest kalk í kransæðum, ósæðarboga og fjærst í ósæð miðað við hina hópana og var sá munur einnig marktækur, einnig þegar leiðrétt var fyrir aldri, kyni og fyrri hjartasögu. Reykingahóparnir tveir voru með meira kalk í kransæðum en hóparnir með reyklusum einstaklingum og því hægt að velja fyrir sér hvort reykingar eigi ríkari þátt í æðakölkun þar frekar en blástursgeta. Kransæðar gætu mögulega verið viðkvæmari en aðrar æðar fyrir lægri súrefnisstyrk í blóði samfara reykingum. Hvað varðar þátt kerfisbólgu í myndun kalks í kransæðum og ósæð þá breyttust niðurstöðurnar lítið við það að leiðréttu einnig fyrir CRP og hvítum blóðkornum. Kerfisbólga hefur tengsl við kalkmyndun í þessum æðum en skýrir ekki marktækan mun á milli hópanna.

Ekki er samhljómur milli þeirra rannsókna sem hafa skoðað tengsl blástursgetu og kalks í kransæðum. Newman sýndi árið 2001 að algengi LLT var meiri hjá þeim sem voru með mest kransæðakalk (55). Park birti rannsókn árið 2010 og þar jókst kransæðakalk eftir því sem blástursgetan var lakari (32). Niðurstöður úr MESA rannsókninni (56) og rannsókn Vidal (57) gáfu ekkert samband milli skertrar blástursgetu og aukins kalks í kransæðum. Mismunandi rannsóknaraðferðir skýra þetta misræmi að einhverju leyti. Rannsókn Newman var með rúmlega 600 þátttakendur þar sem meðalaldur var 80 ár og voru 60% konur. Ekki var gert blásturspróf til að greina LLT heldur var stuðst við sjúkrasögu. Rannsókn Park var umtalsvert stærri, tæplega 5 þúsund karlar með meðalaldur ríflega 50 ár og lungnastarfsemi metin með blástursprófi. Þannig ættu niðurstöðurnar að vera nokkuð áreiðanlegar en hafa ber í huga að aðeins karlar voru rannsakaðir og þeir voru talsvert yngri en þátttakendur í okkar rannsókn. Barr og félagar í MESA höfðu rúmlega 3600 einstaklingar af báðum kynjum en meðalaldur var talsvert lægri (61 ár) en hjá okkur. Þeir leiðréttu sínar niðurstöður fyrir fleiri þáttum en er gert í þessari rannsókn og í rannsókn Park. Ekki er hægt að útiloka að sambandið myndi minnka ef leiðrétt yrði fyrir fleiri þáttum. Vidal notaði FEV₁/hæð² til að meta blástursgetu en ekki FEV₁/FVC < 0,7 eins og gert er í þessari rannsókn og það gæti skýrt ólíkar niðurstöður.

Reykingamenn með óeðlilegt blásturspróf voru einnig með mesta kölkun í ósæð, bæði í ósæðarboga og fjærósæð. Næstmesta kalkið höfðu reyklusir með óeðlilegt blásturspróf, þá reykingamenn með eðlilegt blásturspróf og minnsta kalkið hafði viðmiðunarhópurinn. Kölkun í ósæð virðist því vera undir meiri áhrifum af skertri blástursgetu en reykingum, öfugt við kalk í kranæðum. Það eru ekki margar rannsóknir sem hafa skoðað ósæðarkalkanir og blástursgetu. McAllister (58) birti niðurstöður fyrir 1917 einstaklinga úr MESA rannsókninni. Sú rannsókn fann tengsl skertrar blástursgetu við aukið kalk í fjærósæð. Þar var leiðrétt fyrir fleiri þáttum en er gert hér og kalkskor metið fyrir allan hópin út frá breytingum á blástursgetu. Uppsetning þeirra rannsókna er því ólík þessari. Meðalaldur í þeirri rannsókn var aðeins ríflega 60 ár en kynjaskipting nokkuð jöfn. Dransfield (59) var með 240 einstaklinga í sinni rannsókn, allt reykingamenn með a.m.k. 30 pakkaár. Meirihlutinn voru karlmenn og meðalaldur rúm 60 ár. Skert blástursgeta tengdist meiri kölkun í brjósthluta ósæðar. Blástursgeta virðist því hafa áhrif á kalkmyndun í brjósthluta ósæð og samræmist það niðurstöðum þessarar rannsókna að einhverju leyti þar sem kölkun í ósæð var mest hjá hópunum með skert blásturspróf.

5.4 LLT og breytingar í hálsslagæð

Margar rannsóknir hafa sýnt fram á tengsl skertrar blástursgetu við aukna þykkt inn- og vöðvalags í hálsslagæð (56,60,62,63,65,66) og reynast niðurstöður okkar rannsókna engin undantekning á því. Reykingamenn með skerta blástursgetu voru með marktækt mesta þykkun á hálsslagæð og voru flestir í þeirra hópi með skellur. Viðmiðunarhópurinn var með lægstu tölurnar en hinir tveir hóparnir (EB-R, ÓB-AR) voru í miðjunni með nokkuð sambærileg gildi. Leiðrétt var fyrir aldri, kyni og notkun blóðfitulækkandi lyfja. Einnig var kannað hvaða áhrif það hefði á þessar niðurstöður að leiðrétt fyrir kerfisbólgu. Niðurstöðurnar breyttust lítið og því ljóst að fleiri þættir en kerfisbólga koma að sambandi LLT og breytinga í hálsslagæð.

Einstaklingar með LLT reyndust vera með aukna veggþykkt í hálsslagæð miðað við einstaklinga sem höfðu ekki LLT samkvæmt niðurstöðum van Gestel (65). Rannsókn Ebrahim leiddi í ljós að aukning á $\dot{V}IV$ í hálssamslagæð tengdist lægri gildum á FEV_1 en ekki fundust tengsl við mælingar við skiptingu hálsslagæðar (63). Iwamoto fann út í sinni rannsókn að reykingamenn með skerta blástursgetu höfðu meiri $\dot{V}IV$ í hálsslagæð en reykingamenn með eðlilega blástursgetu. Tilvist skella var einnig algengari hjá þeim hópi (62). Rotterdam rannsóknin sýndi fram á að þeir sem voru með LLT voru í marktækt aukinni áhættu á að hafa þykkun í hálsslagæð og var áhættan meiri eftir því sem blástursgetan var lakari (66). Í MESA rannsókninni fundust tengsl lækkaðs FEV_1 og FEV_1/FVC hlutfalls við aukna $\dot{V}IV$ í hálsslagæð hjá reykingafólki (56). Hópurinn sem birti niðurstöður úr ARIC rannsókninni komst að sambærilegri niðurstöðu, lækkuð blástursgildi tengdust þykkun á hálsslagæð en þar fundust ekki marktæk tengsl við skellur í hálsslagæð (60). Rannsókn Zureik fann samband milli HÚF og þess að hafa skellur í hálsslagæð, það reyndust vera marktækt auknar líkur á að hafa skellur eftir því sem blástursgetan var lakari, einnig þegar leiðrétt var fyrir þekktum áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma (61). Frantz tengdi ýmsar breytur úr blástursprófi við skellur í hálsslagæð. Þeir sem voru með skellur voru með marktækt slakari gildi á blástursprófi og héldust þessar niðurstöður þegar leiðrétt var fyrir þekktum áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma (64).

Þó að þessar rannsóknir séu með ólíku sniði eru niðurstöður samhljóða um að þykknun í hálsslagæð sé meiri hjá þeim sem eru með skerta blástursgetu. Niðurstöður rannsókna hvað varðar tilvist skella er ekki jafnafgerandi. Rannsókn Schroeder (60) innihélt niðurstöður fyrir tæplega 15 þúsund einstaklinga sem allir höfðu undirgengist blásturspróf og þar fundust ekki tengsl við það að hafa skellur í hálsslagæð. Þetta eru niðurstöður fyrir mun fleiri einstaklinga en þær rannsóknir sem voru á öndverðum meiði, því má ætla að niðurstöður Schroeder séu áreiðanlegri. Þó má benda á að meðalaldurinn er frekar lágur í þeirri rannsókn, 54 ár, en kynjaskipting nokkuð jöfn (57% konur). Meðalaldur í okkar rannsókn var rúm 76 ár og helmingur konur, hjá Zureik (61) og Frantz (64) var meðalaldur yfir 60 ár og konur í meirihluta en Iwamoto (62) rannsakaði bara karlmenn á sextugsaldri. Því er mögulegt að skellur hafi fundist í minna mæli hjá Schroeder (60) vegna aldurs þátttakenda.

5.5 LLT og breytingar í heila

Í þessari rannsókn fannst ekki samband milli LLT og afleiðinga æðasjúkdóma í heila. Möguleg skýring gæti verið vegna þess að staðbundin áhrif vegna yfirpenslu lungna hefðu áhrif á æðar í brjóstakassa og hálsi en næðu ekki til æða í heilanum. Eins gætu ólíkar æðagerðir á mismunandi stöðum haft eitthvað um þetta að segja.

Rannsóknir hafa sýnt aukna áhættu á að fá heilablóðfall samfara verri blástursgetu (67,68,73). Einnig hefur verið sýnt fram á að léleg lungastarfsemi hafi áhrif á vitræna getu til hins verra og er skert súrefnisflæði til heilans talin líkleg skýring (57,69,72). Breytingar á gráa og hvítaefni hafa einnig verið skoðaðar í tengslum við skerðingu á blástursgildum. Zhang og félagar sáu minnkaða þéttni gráa efnis hjá einstaklingum með LLT (69) en Taki og félagar fundu tengsl LLT við minnkað rúmmál hvíta efnis í litla heila en engin tengsl við rúmmál gráa efnis (70). Van Dijk tengdi LLT við skemmdir á hvítaefni næst heilahólfum en ekki við neðanbarkarskemmdir eða punktskemmdir (71). Niðurstöður rannsóknar Dodd sýndu einnig marktækt fleiri hvítaefnisskemmdir hjá einstaklingum með LLT borið saman við einstaklinga án LLT (72). Liao komst að svipaðri niðurstöðu þar sem lækkun á blástursgildum hafði í för með sér auknar líkur á skemmdum á hvítaefni, bæði hjá reykingamönnum og þeim sem ekki reyktu (73). Söderholm fann samband milli lækkaðs FEV_1 og hærri tíðni innanskúmsblæðinga óháð reykingum (74). Þannig virðast rannsóknir benda til þess LLT hafi áhrif á heilann og að reykingar einar og sér dugi ekki til þó að niðurstöður þessar rannsóknar hafi ekki leitt það í ljós. Ólík rannsóknasnið eru hluti af skýringunni. Rannsóknir Truelsen og Hart (67,68) mátu áhættu á heilablóðfalli út frá kóðum í sjúkraskrá og ekki var stuðst við myndgreiningu. Um helmingur þátttakenda voru konur og meðalaldur lægri en í okkar rannsókn. Liao (73) skoðaði einnig áhættu á heilablóðfalli ásamt skemmdum á hvítaefni. Þar var stuðst við myndgreiningu á tæplega tvö þúsund einstaklingum (meðalaldur 62 ár, 60% konur) sem gerir niðurstöðurnar nokkuð áreiðanlegar. Rannsóknarhópar Zhang (69) og Dodd (72) voru frekar fámennir, innihéldu báðir 25 einstaklinga með LLT og jafnmörg pörðu viðmið. Rannsókn Taki (70) var með rúmlega hundrað manns í sinni rannsókn en gerðar voru SÓ af höfði af öllum þátttakendum sem voru allir eldri en 69 ára af báðum kynjum. Rúmlega þúsund manns voru í rannsókn van Dijk og allir gengust undir SÓ af höfði, sem ætti að benda til sannfærandi niðurstaða. Þar var meðalaldur 72 ár og kynjahlutfall jafnt. Rannsókn Söderholm tók til um 28 þúsund einstaklinga en þar var stuðst við upplýsingar úr sjúkraskrá. Meðalaldur var lágur, 44 ár, og voru

konur aðeins 26% þátttakenda. Tiltölulega fáar rannsóknir hafa verið gerðar á þessu efni og líklegt að fleiri verði gerðar í framtíðinni sem geti þá varpað skýrara ljósi á tengsl LLT við afleiðingar æðasjúkdóma í heila.

5.6 Veikleikar og styrkleikar rannsóknarinnar

Sú staðreynd að blásturspróf rannsóknarinnar voru framkvæmd án þess að berkjuvíkkandi lyf væri gefið er einn af veikleikum þar sem GOLD skilgreinir LLT út frá niðurstöðum blástursmælinga eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs. Einstaklingar með LLT eiga að vera með óafturkræfa skerðingu á blæstri, þ.e. berkjuvíkkandi lyf eiga ekki að breyta niðurstöðu úr blásturspróf, ólíkt þeim sem eru með astma. Reynt var að bregðast við þessu með því að útiloka þá sem voru með sögu um astma samkvæmt spurningalista en ekki hægt að segja með vissu að einhverjir þátttakendur væru með afturkræfa teppu. Samkvæmt GOLD eru þeir sem eru með $FEV_1/FVC < 0,7$ með LLT. Sú skilgreining þykir umdeild eins og rætt er í kafla 1.2 og margir rannsakendur sem telja að með henni sé LLT ofmetin í öldruðum. Aðrir mælikvarðar, þá helst neðri mörk þess eðlilega, séu mögulega betur til þess fallnir að finna einstaklinga sem eru raunverulega með LLT. Í þessari rannsókn var ákveðið að styðjast við skilgreiningar frá GOLD þar sem þeirra leiðbeiningar eru notaðar við greiningu á LLT um allan heim.

Helstu styrkleikar rannsóknarinnar er hversu viðamikil hún er. Í henni er stuðst við vel skilgreint, lýðgrundað þýði karla og kvenna með búsetu á svæði með 15 km radius þar sem mengun er lítil. Rannsóknarhópurinn er stór og því ágætur fjöldi í öllum hópum sem gerir niðurstöðurnar áreiðanlegar. Þetta er þversniðsrannsókn sem takmarkar túlkun niðurstaðna að einhverju leyti en byggir á Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar sem er umfangsmikil langtímarannsókn. Rannsóknarþýðið samanstóð af eldra fólki og því ættu flestir sjúkdómar að hafa komið fram.

5.7 Næstu skref

Áhugavert væri að skoða gögnin með öðrum mælikvörðum á blástursgetu (neðri mörk þess eðlilega, $FEV_1/hæð^2$) og sjá hvort niðurstöðurnar breytast. Einnig gæti verið fróðlegt að leiðrétta niðurstöður fyrir fleiri þáttum en gert er hér. Það stendur til að skoða tengsl lungnaþéttleika á TS af brjóstholi við niðurstöður blástursprófa og kanna hvort það sé fylgni þar á milli. Ef svo reynist gæti verið athyglisvert að tengja lungnaþéttleika við sömu breytur og notaðar eru í þessari rannsókn.

Nú er einnig búið að kalla þátttakendur inn í seinni hluta Öldrunarrannsóknarinnar og því hægt að skoða gögnin með langsniði. Þannig væri hægt að bera saman þessar niðurstöður og sambærilegar niðurstöður úr seinni hluta Öldrunarrannsóknarinnar og sjá hvernig þróunin er. Áhugavert væri að sjá hvernig blástursgeta þróast með aldri því uppi hafa verið miklar umræður um ofmat LLT hjá öldruðum eins og áður er nefnt.

6 Ályktanir

Reykingamenn í þessari rannsókn voru með meiri hjartasögu og aukin merki um kerfisbólgu. Kalk í ósæðarboga og fjærst í ósæð tengdist verri blástursgetu frekar en reykingum. Það sama var upp á teningnum í breytingum á hálsslagæð. Kalk í kransæðum hafði hins vegar sterkari tengsl við reykingar. Þetta gæti bent til þess að áhrif reykinga sé meiri á minni æðar og að sama skapi áhrif skertrar blástursgetu meiri á stærri æðar. Í þessum niðurstöðum skýrði kerfisbólga ekki marktækan mun milli hópa hvað varðar breytingar í æðaveggjum. Því er líklegt að fleira þurfi að koma til í meingerð æðasjúkdóma í LLT. Ekki fundust tengsl skertrar blástursgetu við afleiðingar æðasjúkdóma í heila. Því má leiða líkur að því að LLT hafi helst áhrif á æðakerfið í nágrenni lungnanna.

Heimildaskrá

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–65.
2. Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. *European Respiratory Monograph*. 2013;(59):13–27.
3. National Center for Health Statistics. Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Hyattsville, MD: US Dept of Health and Human Services. 1994;Publication No. (PHS) 94–1308.
4. Benediktsdóttir B, Guðmundsson G, Jörundsdóttir KB, Vollmer W, Gíslason Þ. Hversu algeng er langvinn lungnateppa? - Íslensk faraldsfræðirannsókn. *Læknablaðið*. 2007;93:471–7.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults-United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(46):938–43.
6. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003;123(5):1684–92.
7. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Prevalence of COPD and comorbidity. *European Respiratory Monograph*. 2013;(59):1–12.
8. Murray CJ, Lopez a D. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9062):1347–52.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
10. Bentsen SB, Rokne B, Wahl AK. Comparison of health-related quality of life between patients with chronic obstructive pulmonary disease and the general population. *Scand J Caring Sci*. 2012;(9).
11. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–96.
12. Anthonisen NR. Hospitalizations and Mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333–9.
13. McGarvey LP, John M, Anderson J a, Zvarich M, Wise R a. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62(5):411–5.
14. Gudmundsson G, Gíslason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006;7:109.
15. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31(2):416–69.

16. Kato B, Gulsvik A, Vollmer W, Janson C, Studnika M, Buist S, et al. Can spirometric norms be set using pre- or post- bronchodilator test results in older people? *Respir Res.* 2012;13(1):102.
17. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Definition of COPD: based on evidence or opinion? *Eur Respir J.* 2008;31(3):681–2.
18. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J.* 2003;22(2):268–73.
19. Mannino DM, Sonia Buist a, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax.* 2007;62(3):237–41.
20. Vollmer WM, Gíslason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J.* 2009;34(3):588–97.
21. Runarsdottir SB, Gudmundsson G, Aspelund T, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V, et al. Prevalence of Airflow Obstruction in Nonsmoking Older Individuals Using Different Spirometric Criteria: The AGES Reykjavik Study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2013;10(4):493–9.
22. Chinn S, Gíslason T, Aspelund T, Gudnason V. Optimum expression of adult lung function based on all-cause mortality: results from the Reykjavik study. *Respir Med.* 2007;101(3):601–9.
23. Lamprecht B, Mahringer A, Soriano JB, Kaiser B, Buist AS, Studnicka M. Is spirometry properly used to diagnose COPD? Results from the BOLD study in Salzburg, Austria: a population-based analytical study. *Primary care respiratory journal.* 2013;22:doi: 10.4104/pcrj.2013.00032.
24. Larsson K. Inflammatory markers in COPD. *Clin Respir J.* 2008;2 Suppl 1:84–7.
25. Maclay JD, McAllister D a, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2007;12(5):634–41.
26. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson a, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321(7255):199–204.
27. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-günther, Döring A, Hutchinson WL, et al. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men. *Circulation.* 1999;99:237–42.
28. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836–43.
29. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–26.
30. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–80.
31. Sin DD. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases?: The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation.* 2003;107(11):1514–9.

32. Park HY, Lim SY, Hwang JH, Choi J-H, Koh W-J, Sung J, et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. *Respir Med.* Elsevier Ltd; 2010;104(9):1326–35.
33. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, et al. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: results from the BOLD study in Iceland. *Respir Med.* Elsevier Ltd; 2009;103(10):1548–53.
34. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005;294(14):1799–809.
35. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364(9435):709–21.
36. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors A a, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as “common soil” of heart and lung disease. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2010;145(2):172–6.
37. Rosenberg SR, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res.* Mosby, Inc.; 2012;159(4):228–37.
38. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol.* 2012;186(10):982–8.
39. Mannino DM, Thorn D, Swensen a, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962–9.
40. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and Burden of COPD: A Population Based Case-Control Study. *PLoS One.* 2013;8(5):e63285.
41. Agusti A, Calverley PM a, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas D a, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11(3):122.
42. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010;65(11):956–62.
43. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidiscip Respir M.* 2013;8(1):28.
44. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan J a, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):26.
45. Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G. Hypertension , Systemic Inflammation and Body Weight in Relation to Lung Function Impairment — An Epidemiological Study. *Respir Med.* 2012;6(4):250–5.
46. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol.* 1991;133:795–800.
47. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist a S, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272(19):1497–505.

48. Engström G, Hedblad B, Janzon L, Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers--an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7:267–72.
49. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, Metter EJ, Kao SY, Rampal KG, et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:390–8.
50. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8–11.
51. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. Mosby, Inc.; 2013:1–15.
52. Rosengren a, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int J Epidemiol*. 1998;27(6):962–9.
53. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996;348(9027):567–72.
54. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: Systematic literature review. *Chest*. 2013;doi: 10.1378/chest.12–2847.
55. Newman a. B, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman a., Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary Artery Calcification in Older Adults to Age 99: Prevalence and Risk Factors. *Circulation*. 2001;104(22):2679–84.
56. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman E a, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J*. 2012;39(4):846–54.
57. Vidal J-S, Aspelund T, Jonsdottir MK, Jonsson PV, Harris TB, Lopez OL, et al. Pulmonary function impairment may be an early risk factor for late-life cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):79–83.
58. McAllister D, MacNee W, Duprez D, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Criqui MH, et al. Pulmonary function is associated with distal aortic calcium, not proximal aortic distensibility. MESA lung study. *COPD*. 2011;8(2):71–8.
59. Dransfield M, Huang F. CT emphysema predicts thoracic aortic calcification in smokers with and without COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010;7:404–10.
60. Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):367–73.
61. Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetière P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1669–76.
62. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):35–40.
63. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides a. N, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent

- Cardiovascular Disease in Men and Women □ : The British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841–50.
64. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl C-G, Wollmer P. Atherosclerotic plaques in the internal carotid artery and associations with lung function assessed by different methods. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(2):120–5.
 65. van Gestel YRBM, Flu W-J, van Kuijk J-P, Hoeks SE, Bax JJ, Sin DD, et al. Association of COPD with carotid wall intima-media thickness in vascular surgery patients. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2010;104(5):712–6.
 66. Lahousse L, van den Bouwhuisen QJ a, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Witteman JCM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):58–64.
 67. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):145–51.
 68. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Comparison of Risk Factors for Stroke Incidence and Stroke Mortality in 20 Years of Follow-Up in Men and Women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke*. 2000;31(8):1893–6.
 69. Zhang H, Wang X, Lin J, Sun Y, Huang Y, Yang T, et al. Grey and white matter abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *BMJ open*. 2012;2(2):e000844.
 70. Taki Y, Kinomura S, Ebihara S, Thyreau B, Sato K, Goto R, et al. Correlation between pulmonary function and brain volume in healthy elderly subjects. *Neuroradiology*. 2013;55(6):689–95.
 71. van Dijk EJ. Arterial oxygen saturation, COPD, and cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosur Ps*. 2004;75(5):733–6.
 72. Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, Barrick TR, Charlton R a, Jones PW. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):240–5.
 73. Liao D, Higgins M, Bryan NR, Eigenbrodt ML, Chambless LE, Lamar V, et al. Lower Pulmonary Function and Cerebral Subclinical Abnormalities Detected by MRI: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Chest*. 1999;116(1):150–6.
 74. Söderholm M, Zia E, Hedblad B, Engström G. Lung function as a risk factor for subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Stroke*. 2012;43(10):2598–603.
 75. Harris TB, Launer LJ, Eiriksdottir G, Kjartansson O, Jonsson PV, Sigurdsson G, et al. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study: multidisciplinary applied phenomics. *Am J Epidemiol*. 2007;165(9):1076–87.
 76. Hankinson JL, Odenrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179–87.
 77. Carr JJ, Nelson JC, Wong ND, McNitt-Gray M, Arad Y, Jacobs DR, et al. Calcified coronary artery plaque measurement with cardiac CT in population-based studies: standardized protocol of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Radiology*. 2005;234(1):35–43.

78. Gudmundsson EF, Gudnason V, Sigurdsson S, Launer LJ, Harris TB, Aspelund T. Coronary artery calcium distributions in older persons in the AGES-Reykjavik study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(9):673–87.
79. Jonsson H, Helgadóttir GP, Aspelund T, Eiriksdóttir G, Sigurdsson S, Ingvarsson T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1696–700.
80. Sveinbjornsdóttir S, Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, Eiriksdóttir G, Valtýsdóttir B, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1002–6.
81. Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdóttir MK, Eiriksdóttir G, Jonsson PV, Garcia ME, et al. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke.* 2009;40(3):677–82.
82. Sigfússon N, Sigurðsson G, Sigvaldason H, Guðnason V. Breytingar á reykingavenjum miðaldra og eldri Íslendinga síðastliðin þrjátíu ár og ástæður þeirra. *Læknablaðið.* 2003;89:489–98.