

A D-vitamin és a klinikai jellemzők vizsgálata asztma-COPD
overlap szindrómában

Doktori tézisek

Dr. Odler Balázs

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Müller Veronika, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Vajer Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Böcskei Csaba, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szabó András, az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Becker Dávid, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Antus Balázs, Ph.D., az MTA doktora,
osztályvezető főorvos

Budapest
2016

1. BEVEZETÉS

Az asztma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) jelentős népegészségügyi problémát jelentenek világszerte, és vezető szerepet töltenek be a morbiditási és mortalitási okok között. Annak ellenére, hogy mindkét betegség a légutak krónikus gyulladásával jár együtt és légúti obstrukció jellemzi, külön entitásként kezeljük őket, a patogenezisben, diagnosztikában, illetve a terápiás és prognosztikus jellemzőkben észlelhető különbségek alapján. Utóbbiak mégsem fedik le teljes mértékben az obstruktív tüdőbetegségek teljes spektrumát, amelyek a klinikai gyakorlatban gyakran előfordulnak. Példaként említendők azon dohányos asztmás betegek, akiknél a légzésfunkció fokozott romlása figyelhető meg, vagy azok az esetek, amikor a COPD-ben szenvedő betegeknél fennáll allergiás megbetegedés és jelentős légúti reverzibilitás észlelhető.

A két betegség gyakoriságánál fogva együttesen is előfordulhat, vagy az egyik állapot képes a másik legfontosabb jellemzőit mutatni és esetenként a másik kórképbe átalakulni. Ezt a kevert, mindkét kórkép jellemzőit mutató asztma-COPD fenotípust nevezzük asztma-COPD átfedési (overlap) szindrómának (ACOS). Az ACOS diagnózisa a klinikai gyakorlatban akkor mondható ki, ha mind a két betegség jellemzői fellelhetőek egy adott betegnél. Az elérhető adatok alapján a kórkép az obstruktív tüdőbetegek 15-45%-át is kiteheti, azonban a magas prevalencia ellenére a betegek jelentős része eddig kizárásra került a kontrollált, kettős vak, illetve prospektív klinikai vizsgálatokból és az inhalatív gyógyszerek

hatásossági vizsgálataiból. Ennek következtében a hatásos és eredményes terápia, illetve klinikai jellemzők ezen betegek esetében nem ismertek. További probléma, hogy nincs jelenleg általánosan elfogadott, elérhető és validált kritériumrendszer az ACOS diagnózisához.

A D-vitamin fiziológiás szerepe a szervezetben a kalcium –és foszfát homeosztázis regulációjához és az egészséges csontozat fenntartásához köthető leginkább. Az elmúlt években végzett kutatások jelentős száma bizonyította, hogy funkciója szélesebb, így többek között szerepet játszik a sejtek proliferációjában, a gyulladásos folyamatokban vagy az immunválasz kialakításában. A légzőrendszerben is fontos funkcióval rendelkeznek, ahol képes befolyásolni a tüdő sejteinek működését és az immunválaszt. Számos tanulmányban igazolták a D-vitamin hiány jelenlétét COPD-ben és összefüggését a rosszabb légzésfunkciós értékekkel. Asztmában a magasabb D-vitamin szint kevesebb exacerbációval, jobb glükokortikoidra adott terápiás válasszal, enyhébb légúti hyperreaktivitással és jobb légzésfunkciós értékekkel társult. A D-vitamin pótlása hatásos lehet az asztma exacerbációk megelőzésében is. A vitamin tüdőfejlődésre gyakorolt hatása az in utero és korai életszakaszban befolyásolhatja mind az asztma, mind a COPD későbbi kialakulását. Abból adódóan, hogy az ACOS új klinikai entitásnak számít, a számos eddigi tanulmány ellenére nem ismert, hogy a D-vitamin milyen szerepet játszhat a betegség patofiziológiájában és klinikai jellemzőinek alakulásában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásaink célkitűzése az alábbi kérdések megválaszolása volt:

1. Obstruktív tüdőbetegek - asztma bronchiale, COPD és ACOS - klinikai jellemzőinek vizsgálata és összehasonlítása.

Az egyes vizsgálati felállásoknak megfelelően további kérdésfelvetéseket fogalmaztunk meg, az alábbiaknak megfelelően:

2. Azonosítható-e D-vitamin hiány az ACOS-ban, illetve hogyan alakul a szintje a különböző obstruktív tüdőbetegségekben?

3. Mutat-e összefüggést a D-vitamin szint a légzésfunkciós paraméterekkel obstruktív tüdőbetegekben, illetve ACOS betegekben?

4. Miként befolyásolja az életminőség és a betegségkontroll alakulását a D-vitamin szintje obstruktív tüdőbetegekben, illetve ACOS betegekben?

5. Milyen rizikófaktorok hajlamosítanak D-vitamin hiány kialakulására obstruktív tüdőbetegségekben?

6. Milyen mértékben mutatnak a COPD és ACOS betegek légúti reverzibilitást szalbutamol használatát követően?

7. Miként alakulnak a reverzibilitást mutató –és nem mutató betegek klinikai jellemzői?

8. Mely klinikai faktorok befolyásolhatják a légúti reverzibilitás alakulását?

9. Különböző inhalációs eszközből alkalmazott szalbutamol esetén a betegadherencia miként alakul a beteg által érzékelt hatás szerint?

3. MÓDSZEREK

A vizsgálatokban résztvevő alanyok

Obstruktív tüdőbetegségeket elemző keresztmetszeti vizsgálatainkban a D-vitamin szerepét 4 vizsgálati csoportban: asztma bronchiale (asztma), COPD, ACOS betegek és egészséges, önkéntes kontroll személyek (kontroll) tanulmányoztuk. A légúti reverzibilitást vizsgáló elemzésben a COPD és ACOS betegek az asztma csoporttal kerültek összehasonlításra. A D-vitamin vizsgálatunkban 44 asztma, 21 COPD, 20 ACOS és 21 kontroll személy volt. A légúti reverzibilitás vizsgálatba összesen 151 beteg került bevonásra, akik közül 121 beteg mutatott légúti obstrukciót, így a végleges vizsgálatban az ő adataik kerültek elemzésre. Az asztma, COPD és ACOS alanyok a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján kerültek bevonásra. Az asztma betegeket az aktuális GINA (Global Initiative for Asthma) dokumentum és hazai irányelvnek megfelelően választottuk ki, míg a különböző súlyossági fokú COPD betegek diagnózisa az aktuális GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) dokumentum alapján került felállításra. Az ACOS diagnózisát a GINA és GOLD dokumentumokban megadott javaslatokat alapul véve határoztuk meg. Az egészséges, kontroll alanyok önkéntes jelentkezők voltak.

A D-vitamin insufficiencia és deficiencia megállapításához a következő kritériumokat használtuk: D-vitamin szufficiencia > 30 ng/ml; D-vitamin insufficiencia ≤ 30 ng/ml és ≥ 20 ng/ml; D-vitamin deficiencia < 20 ng/ml.

A betegek bevonása során a dohányzási szokások nem jelentettek kizárási kritériumot, A dohányzásra, korra, nemre, diagnózisra, testtömegindexre vonatkozó, illetve a klinikai adatokat a betegek dokumentációjából gyűjtöttük ki.

Légzésfunkciós vizsgálatok

A légzésfunkciós vizsgálatok elektromos spirométerrel és testpletysmográfias eszközzel (PDD-301/s, Piston, Budapest, Magyarország) történtek az aktuális ajánlásoknak megfelelően. A reverzibilitási vizsgálatokat bizonyított obstrukció esetén, 400 μ g szalbutamol, Easyhaler® szárazpor inhalációs eszköz (DPI) használatával történő beadását követően végeztük el, ahol ismételt légzésfunkciós méréseket végeztünk 15-20 perccel az inhaláció után.

COPD életminőség és asztma kontroll mérése

A COPD és ACOS betegek esetében a betegségükkel kapcsolatos tünetek felmérése a 'COPD Állapotfelmérő Teszt' (CAT®) magyar nyelvű verziójával történt. COPD betegek esetében felmértük a nehézlégzés súlyosságát is, amihez a módosított mMRC kérdőívet használtuk. A betegeket a GOLD dokumentumnak megfelelően osztályoztuk (GOLD A,B,C,D kategóriák). Az asztma betegek esetében az asztma kontroll méréséhez a validált, betegek számára készült asztma kontroll teszt (ACT) magyar nyelvű változatát alkalmaztuk.

A gyors hatású β_2 agonista eszköz preferenciájának mérése

A betegektől megkérdeztük a korábban használt rövidhatású β_2 agonista gyógyszereiket. Továbbá minden beteget arra kértük, hogy

válaszoljanak az Easyhaler® DPI vagy klasszikus adagolószelepes inhalációs készülékkel (pMDI) történő inhalálással kapcsolatos összehasonlító kérdésekre, a használat nehézségére, az észlelt bronchodilatátor hatásra és a köpet felköhögésre vonatkozóan.

A D-vitamin szintjének laboratóriumi mérése

A perifériás vénából laboratóriumi vizsgálatokra levett minta vizsgálat után fennmaradó részét külön gyűjtöttük. A szérumot centrifugálással elszeparáltuk, és a mintákat a mérésekig -80°C -on tároltuk. A szérum teljes 25(OH)D-vitamin koncentrációjának méréséhez kereskedelmi forgalomban kapható enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tesztet (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Olaszország) használtunk a gyártó utasításai szerint. A 25(OH)D-vitamin detektálási határa $4.0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ volt. A mérések a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében készültek. A vérkép eredményei és a kémiai laboratóriumi eredmények a betegek kórlapjaiból kerültek rögzítésre.

Statisztikai analízis

Az eredmények statisztikai feldolgozásakor Kruskal-Wallis-próbát, chi-négyzet próbát, egyutas varianciánálízist (ANOVA), Spearman és Pearson korrelációs próbákat, illetve Dunns és Newman-Keuls post-hoc tesztet alkalmaztunk, a vizsgálati kérdésfelvetésnek és az adatok jellemzőinek megfelelően. Az egyes rizikófaktorok megállapításához univariáns logisztikus regressziós, illetve multinomiális logisztikus regressziós analíziseket végeztünk. Az adatokat átlag \pm standard hiba formában adtuk meg, amennyiben

nem jelöltük másként. Az egyes csoportok közötti eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

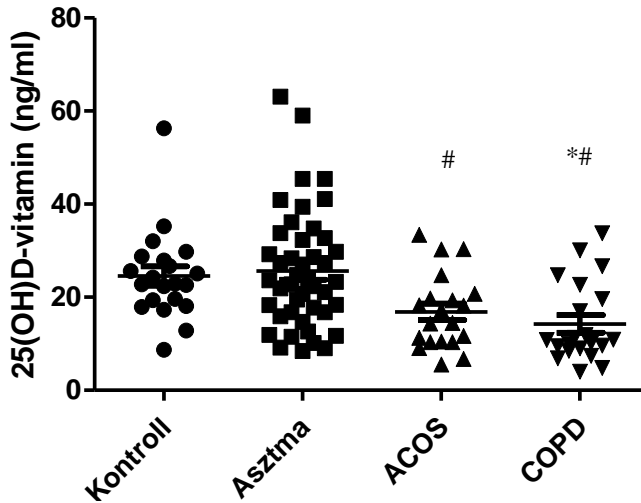
A D-vitamin vizsgálat eredményei

Klinikai adatok

A betegek átlag életkora alacsonyabb volt a kontroll és asztma csoportokban, összehasonlítva a COPD és ACOS csoportokkal (38,00 [tartomány: 25-71] év és 44,84 [tartomány: 22-85] év vs. 66,33 [tartomány: 43-86] év és 65,45 [tartomány: 50-83] év; $p < 0,0001$). A legmagasabb testtömeg index (BMI) az ACOS csoportban volt megfigyelhető, azonban szignifikáns különbséget csupán a COPD és ACOS csoportok között figyeltünk meg ($24,33 \pm 0,95$ vs. $29,12 \pm 1,45$ kg/m^2 ; $p < 0,05$). Az asztma betegek jelentős része soha nem dohányzott ($n=41$; 93%), ezzel szemben a COPD és ACOS betegek legnagyobb része ex-dohányos volt ($n=15$; 71% és $n=14$; 70%). A legtöbb komorbiditás a COPD csoportban volt megfigyelhető (2,19 [tartomány: 0-4]).

A D-vitamin szintje a vizsgálati csoportokban

Az asztma betegek 36%-ának (16/44), a COPD betegek 76%-ának (16/21) és az ACOS betegek 60%-ának volt D-vitamin deficienciája. Az átlag 25(OH)D-vitamin szint a COPD és ACOS csoportokban szignifikánsan alacsonyabb volt, összehasonlítva az asztma csoporttal. Nem találtunk különbséget a COPD és ACOS csoportok, illetve a kontroll csoport és asztma és ACOS csoportok között sem. (1. ábra)



1. ábra: a 25(OH)D-vitamin szintje a különböző vizsgálati csoportokban

* $p < 0,05$ vs. kontroll; # $p < 0,05$ vs. asztma

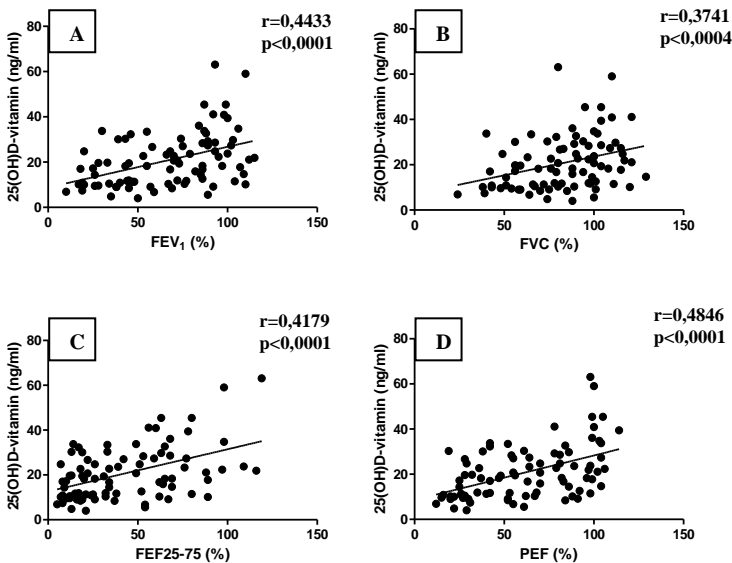
Az alkalmazott inhalációs kortikoszteroid (ICS) dózis (nem használó/alacsony, -közepes, -és magas dózis) szerepét vizsgálva, nem találtunk különbséget a 25(OH)D-vitamin szint esetében ezekben a betegcsoportokban.

A D-vitamin szint összefüggése a légzésfunkciós paraméterekkel

Az asztma és ACOS csoportok összehasonlítása esetén az 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen (FEV₁%), a forszírozott vitálkapacitás (FVC%), az erőltetett vitálkapacitás kilégzési áramlásának 25-75% közötti értéke (FEF₂₅₋₇₅%) és a kilégzési csúcsáramlás (PEF%) értékek esetében találtunk szignifikáns különbséget (minden p érték $< 0,0001$ volt), míg a légúti ellenállás

%-os (Raw%) értéke nem mutatott különbséget ($p=0,29$). A COPD és ACOS csoportok összehasonlítása esetében, szignifikánsan alacsonyabb FEV₁%, FVC%, FEF₂₅₋₇₅%, PEF% és Raw% értékek voltak megfigyelhetőek a COPD betegek esetében (minden p érték $<0,001$).

A 25(OH)D-vitamin szintje pozitív korrelációt mutatott a FEV₁% ($r=0,4433$; $p<0,0001$; 2/A ábra), FVC% ($r=0,3741$; $p=0,0004$; 2/B ábra), FEF₂₅₋₇₅% ($r=0,4179$; $p<0,0001$; 2/C ábra) és PEF% ($r=0,4846$; $p<0,0001$; 2/D ábra) légzésfunkciós értékekkel, továbbá negatívan korrelált a Raw% értékkel ($r=-0,2988$; $p=0,0079$; nincs ábra mellékelve). Külön megvizsgálva az egyes betegcsoportokat, csupán az asztma csoport mutatott pozitív korrelációt és csak a PEF% ($r=0,3196$; $p=0,0345$; nincs ábra mellékelve) értékével.

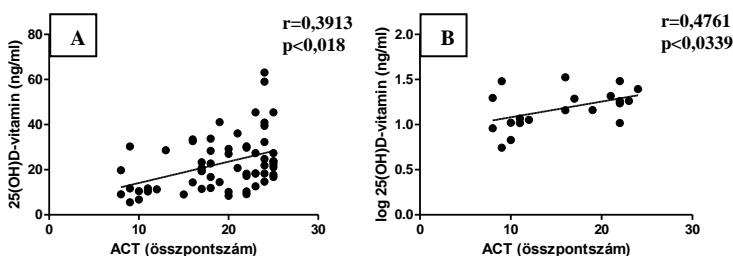


2. ábra: a 25(OH)D-vitamin összefüggése a légzésfunkciós paraméterekkel obstruktív tüdőbetegekben

A D-vitamin összefüggése az életminőség tesztekkel és az asztma kontrollal

A COPD csoportban magasabb mMRC összpontszám volt megfigyelhető, mint az ACOS csoportban. (1,80 [1-3] vs. 3,57 [2-4] – átlag [tartomány]).

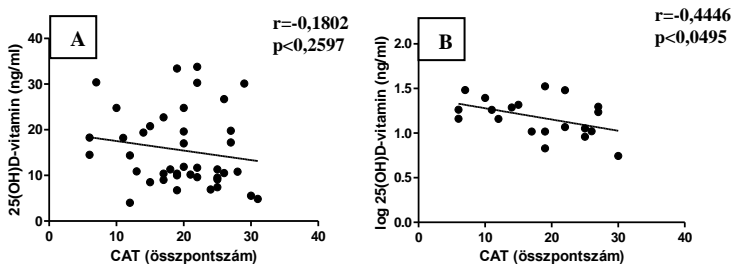
Az ACOS betegek jobb ACT összpontszámmal rendelkeztek, mint az asztma betegek (20,95 [9-25] vs. 15,60 [8-24] – átlag [tartomány]; $p < 0,0001$). Pozitív korrelációt találtunk az ACT összpontszám és a 25(OH)D-vitamin szint között a betegcsoportokat (asztma és ACOS) együttesen vizsgálva ($r = 0,3913$; $p = 0,018$; 3/A ábra). Külön vizsgálva azonban csupán csak az ACOS betegek esetében járt az alacsonyabb 25(OH)D-vitamin szint rosszabb betegségkontrollal együtt ($r = 0,4761$; $p = 0,0339$; 3/B ábra).



3. ábra: a 25(OH)D-vitamin összefüggése az ACT összpontszámokkal asztmában és ACOS-ban együttesen (A) és ACOS-ban önállóan (B)

Az átlag CAT összpontszámok esetében nem különböztek a COPD és ACOS csoportok között (21,14 [12-31] vs. 17,95 [6-30] – átlag [tartomány]; $p = 0,11$). A COPD és az ACOS csoportokat együtt vizsgálva nem volt összefüggés a 25(OH)D-vitamin és CAT összpontszámok között ($r = -0,1802$; $p = 0,2597$; 4/A ábra). Csak

ACOS betegek esetében a magasabb CAT pontszám negatív korrelációt mutatott a szérum 25(OH)D-vitamin szinttel ($r=-0,4446$; $p=0,0495$; 4/B ábra), míg a COPD csoportban ez nem volt igazolható.



4. ábra: a 25(OH)D-vitamin összefüggése a CAT összpontszámokkal COPD-ben és ACOS-ban együttesen (A) és ACOS-ban önállóan (B)

A D-vitamin deficienciával összefüggő rizikófaktorok

A COPD és ACOS klinikai diagnózisa rizikófaktorot jelent az állapot kialakulására, illetve meglétére, ezzel szemben az asztma bronchiale csökkent rizikót jelent. A klinikai paraméterek közül az életkor, FEV₁% és PEF <80% értékek, az ACT összpontszám, az atópiás jelleg és az alacsony-dózisú ICS használat jelentett rizikófaktorot. Megvizsgálva, hogy ezek közül mely paraméterek jelenthetnek független rizikófaktorot az állapot kialakulására, csupán az atópiás jelleg ért el szignifikáns szintet (OR: 0,176; 95% CI: 0,036-0,862; $p=0,032$).

A légúti reverzibilitást vizsgáló tanulmány eredményei

Klinikai adatok

A vizsgálati populációt összesen 72 nő és 49 férfi alkotta, a COPD betegek idősebbek voltak, mint az asztma csoport (62,8±11,8 vs. 50,2±21,0 év; $p<0,05$). A betegek 30%-a (37 fő) volt dohányos, 38%-uk (46 fő) ex-dohányos volt, míg 38 beteg (32%) soha nem dohányzott. A 37 dohányos betegből 32-en (89%) COPD betegek voltak.

A COPD betegek kiindulási FEV₁ (1,32±0,61 vs. 1,98±0,86 liter; $p<0,0001$), FEV₁% (50,60±16,74 vs. 67,93±16,71%; $p<0,0001$) és FEV₁/FVC aránya (56,56±11,60 vs. 63,97±7,58; $p<0,0001$) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az asztma betegeké. Ezzel szemben a Raw (0,62±0,46 vs. 0,42±0,17 kPa/s; $p<0,05$) és RV (167,56±55,99 vs. 150,35±48,62%; $p<0,05$) értékek a COPD betegekben magasabbak voltak, összehasonlítva az asztma csoporttal, míg a TLC értékek nem különböztek. A COPD és asztma betegcsoportok átlag BMI értékei nem különböztek egymástól. Az ACOS betegek átlagéletkora hasonlóan alakult, mint a COPD betegcsoporté, azonban a légzésfunkciós értékeik jobbak voltak és közel megegyeztek az asztma csoportban észlelt értékekkel (FEV₁ [1,93±0,56 vs. 1,32±0,61 liter; $p<0,05$], FEV₁% [68,50±14,88 vs. 50,60±16,74 %; $p<0,05$], FEV₁/FVC arány [65,74±7,39 vs. 56,56±11,60; $p<0,05$]). A BMI átlagértéke nem mutatott szignifikáns különbséget a két másik csoporthoz képest, azonban összehasonlításban ebben a csoportban volt a legmagasabb érték megfigyelhető.

A posztbronchodilatátor (PB) légzésfunkciós értékek alakulása

Az 1. táblázatban foglaltuk össze a 400 µg szalbutamol Easyhaler® DPI eszközön keresztül való inhalálását követő légzésfunkciós értékek alakulását a különböző vizsgálati csoportokban.

1. táblázat: a posztbronchodilatátor légzésfunkciós értékek a vizsgálati csoportokban.

Változó	COPD (n=63)	ACOS (n=12)	Asztma (n=46)	összesített p-érték
Poszt-FVC (L)	2,50±0,85	3,05±0,75	3,30±1,23*	<0,0001
Poszt-FVC (%)	79,08±18,34	87,58±18,94	94,72±18,39*	<0,0001
Poszt-FEV ₁ (L)	1,44±0,65	2,05±0,57	2,24±0,96*	<0,0001
Poszt-FEV ₁ (%)	55,27±17,46	73,17±15,80	77,09±19,12*	<0,0001
Poszt-FEV ₁ /FVC	56,88±11,95	67,37±7,48	67,24±8,79*	<0,0001
Poszt-TLC (L)	6,18±1,38	6,00±0,83	6,11±1,30	0,904
Poszt-TLC (%)	112,35±21,10 [#]	91,58±30,10	109,19±18,91	0,011
Poszt-RV (L)	3,41±1,21 [#]	2,56±0,75	2,53±0,77	<0,0001
Poszt-RV (%)	161,85±51,03 [#]	116,92±34,07	135,74±45,59	0,002
Poszt-Raw (kPa*s/L)	0,45±0,28 [#]	0,24±0,07	0,31±0,14	<0,0001

Az adatok átlag \pm SD értékben vannak kifejezve. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve. * $p < 0,05$ asztma vs. COPD; # $p < 0,05$ COPD vs. asztma

Az átlagos FEV₁ javulás +0,12 liter volt a COPD csoportban, ami szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll asztma csoportban (+0,26 liter). Az ACOS csoportban a FEV₁ javulása megegyezett az asztma csoportban látott változással (+0,26 liter). Reverzibilitás a betegek 34%-ában (41 beteg) volt megfigyelhető. A COPD és asztma betegek nagyobb százalékban mutattak reverzibilitást, mint az ACOS betegek. A >12% és ≥ 200 ml FEV₁ javulás összesen 21 COPD (33%) és 18 asztma betegben (39%) volt látható. Csupán 2 fő a 12 ACOS betegből (17%) mutatott reverzibilitást.

Klinikai tényezők hatása a reverzibilitásra

A dohányzás nem befolyásolta a reverzibilitást. Egyedül a testsúly volt szignifikáns prediktor a reverzibilitás tekintetében. A nem-reverzibilis COPD betegek magasabb átlag súllyal, BMI-vel és FEV₁/FVC aránnyal rendelkeztek. A reverzibilitást mutató –és nem mutató COPD betegek adatainak összehasonlítását a 2. táblázat összegzi.

2. táblázat: a reverzibilitást mutató és nem mutató COPD betegek jellemzői

Változó	reverzibilis COPD	Nem-reverzibilis COPD	p- érték
Életkor (év)	61,6	62,4	0,790
Férfi (n)	10	20	0,783
Nő (n)	13	30	0,783

Jelenlegi és ex-dohányos (n)	17	44	0,969
Nem dohányos (n)	2	5	0,969
Testsúly (kg)	64,0	77,1	0,003
Magasság (cm)	165,4	166,7	0,564
BMI (kg/m ²)	23,3	27,7	0,001
FEV ₁ (L)	1,38	1,62	0,188
FEV ₁ (%)	52,1	60,4	0,068
FEV ₁ /FVC	53,7	62,5	0,010
FVC (L)	2,58	2,53	0,798
FVC (%)	80,7	77,9	0,537

A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

A betegek értékelése a szalbutamol Easyhaler® DPI eszközről

A betegek jelentős része használt gyors-hatású béta agonista (RABA) gyógyszert a vizsgálat idejében. A napi szintű bronchodilatátor használat a COPD betegek körében volt a leggyakoribb. A betegek egyszerűnek és könnyebben használhatónak, illetve az összehasonlító kérdésekben is jobbnak ítélték meg az Easyhaler® DPI eszköz használatát összehasonlítva a pMDI eszközökkel. Szubjektív megítélésük szerint jobb bronchodilatátor hatással, expektoráció indukcióval és a reggeli aktivitás javulásával társult. Az inhalátorok között észlelt különbségeket nem befolyásolta a reverzibilitás.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Az elvégzett vizsgálatok alapján a célkitűzésekben feltett kérdésekre az alábbi eredmények igazolására került sor:

1. Eredményeinket figyelembe véve az ACOS megjelenésére későbbi életkorban lehet számítani hasonlóan a COPD-hez, tendenciájában magasabb testsúly figyelhető meg ezen betegeknél, illetve jelentős részüknek az anamnézisében szerepel a dohányzás. Az ACOS betegekben rosszabb betegségkontroll figyelhető meg, mint az asztma betegek esetében, illetve jelentős légúti tünetesség jellemzi őket, amely azonban kevésbé jelentős, mint súlyos COPD-ben. A komorbiditások száma alacsonyabb ACOS-ban a COPD-vel összehasonlítva, viszont tendenciájában magasabb, mint az asztma betegekben.

2. Az ACOS betegekben a COPD-hez hasonlóan jelentős D-vitamin deficiencia figyelhető meg, míg asztmában inkább D-vitamin inszufficiencia megjelenése a jellemző.

3. Az alacsonyabb D-vitamin szint rosszabb légzésfunkciós értékekkel párosul a FEV₁%, FVC%, FEF₂₅₋₇₅%, PEF% és Raw% értékek esetében az obstruktív tüdőbetegeket együttesen vizsgálva. Az egyes betegcsoportokat (asztma, COPD, ACOS) külön vizsgálva asztmában csupán a PEF% értékkel kapcsolatban igazolható pozitív korreláció.

4. Az ACT összpontszámok pozitív korrelációját figyeltük meg a D-vitamin szinttel, azonban külön vizsgálva az asztma betegek esetében ez az összefüggés nem látható. Ezzel szemben ACOS-ban a rosszabb betegségkontroll alacsonyabb D-vitamin szinttel társult. A

CAT összpontszám esetében ugyancsak az ACOS csoport esetében volt látható összefüggés, mely betegekben a magasabb CAT összpontszám mellé alacsonyabb D-vitamin szint társult.

5. Önmagában a COPD és az ACOS diagnózisa D-vitamin deficiencia, míg az asztma bronchiale diagnózisa D-vitamin inszufficiencia megjelenésére hajlamosít. Olyan további klinikai jellemzőket az obstruktív tüdőbetegek esetében, amelyek független rizikófaktorként további veszélyt jelentenének az állapot megjelenésére nem találtunk, azonban az atópiás jelleg az anamnézisben csökkentette a D-vitamin hiány rizikóját.

6. A posztbronchodilatátor reverzibilitás mértéke az asztma és ACOS betegek esetében jelentősebb volt, mint a COPD betegekben, azonban az ACOS csoporton belül a betegek kisebb aránya mutatott reverzibilitást, mint a másik két betegcsoportban.

7. A reverzibilitást mutató COPD betegekre magasabb testsúly, BMI és magasabb FEV₁/FVC arány volt jellemző.

8. A reverzibilitás alakulását a dohányzási szokások nem befolyásolták, míg a klinikai faktorok közül egyedül a testsúly bizonyult szignifikáns prediktornak.

9. A vizsgálatunkban résztvevő betegek jelentős része egyszerűbbnek találta a szalbutamol DPI (Easyhaler®) használatát, mint a pMDI-k alkalmazását. Az eszközhasználatban látott különbségeket nem befolyásolta a reverzibilitás.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz témaköréhez kapcsolódó közlemények:

1. **Odler B**, Ivancsó I, Somogyi V, Benke K, Tamási L, Gálffy G, Szalay B, Müller V. Vitamin D deficiency is associated with impaired disease control in asthma-COPD overlap syndrome patients. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2015; 10: 2017-2025.
2. Müller V, Gálffy G, Orosz M, Kováts Z, **Odler B**, Selroos O, Tamási L. Characteristics of reversible and non-reversible COPD and asthma and COPD overlap syndrome patients: an analysis of salbutamol Easyhaler data. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2016; 11: 93-101.
3. **Odler B**, Müller V. Asztma-COPD overlap szindróma. *Orv Hetilap*. 2016; 157(33): 1304-1313.

A disszertációhoz témaköréhez nem kapcsolódó közlemények:

1. **Odler B**, Bikov A, Streizig J, Balogh C, Kiss E, Vincze K, Barta I, Horváth I, Müller V. CCL21 and IP-10 as blood biomarkers for pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2016 Sep 10. doi: 10.1177/0961203316668418.
2. **Odler B**, Cseh Á, Constantin T, Fekete G, Losonczy G, Tamási L, Benke K, Szilveszter B, Müller V. Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. *Clin Respir J*. 2016 jan 13. doi: 10.1111/crj.12446.

3. Benke K, Ágg B, Szabó L, Szilveszter B, **Odler B**, Pólos M, Cao C, Maurovich-Horvat P, Radovits T, Merkely B, Szabolcs Z. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg.* 2016; 11:19. doi: 10.1186/s13019-016-0418-y.
4. Farkas Á, Jókay Á, Furi P, Balásházy I, Müller V, **Odler B**, Horváth A. Computer Modelling as a Tool in Characterization and Optimization of Aerosol Drug Delivery. *Aerosol and Air Quality Research.* 2015; DOI: 10.4209/aaqr.2015.03.0144.
5. Benke K, Ágg B, Mátyás G, Szokolai V, Harsányi G, Szilveszter B, **Odler B**, Pólos M, Maurovich-Horvát P, Radovits T, Merkely B, Nagy ZB, Szabolcs Z. Gene polymorphisms as risk factors for predicting the cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Role of folic acid metabolism enzyme gene polymorphisms in Marfan syndrome. *Thromb Haemost.* 2015; 114(4): 748-756.
6. Ágg B, Benke K, Szilveszter B, Pólos M, Daróczy L, **Odler B**, Nagy ZB, Tarr F, Merkely B, Szabolcs Z. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14(1): 47.
7. **Odler B**, Constantin T, Fekete G, Tamási L, Müller V. Légúti obstrukció hátterében álló ritka kórkép: Fabry-kór. *Med Thor* 2013; 66(1): 31-35.
8. Vincze K, **Odler B**, Müller V. A szisztémás lupus erythematosus pulmonális manifesztációi. *Orv Hetilap.* 2016; 157(29): 1154-1560.

9. Benke K, Sayour AA, Ágg B, Radovits T, Szilveszter B, **Odler B**, Németh BT, Pólos M, Oláh A, Mátyás Cs, Ruppert M, Hartyánszky I, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Szabolcs Z. Génpolimorfizmusok, mint rizikófaktorok a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris manifesztációinak előrejelzésében. *Card Hungarica*. 2016; 46: 76-81.
10. Müller V, Horváth G, Tamási L, Eszes N, Bohács A, Vincze K, Kovács Z, Lázár Z, **Odler B**, Kornafeld A, Erdélyi T, Somogyi V, Losonczy G. Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein. *Med Thor*. 2015; 68(1): 6-12.
11. Benke K, Ágg B, Szilveszter B, **Odler B**, Nagy ZB, Pólos M, Merkely B, Szabolcs Z. A Marfan-szindróma molekuláris patomechanizmusa. *Card Hungarica*. 2014; 44: 3-9.