

## *Comparison of the Frequency of Osteoporosis and Osteopenia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with and Without Emphysema in Sari*

Hossein Azadeh<sup>1</sup>  
Maghsoud Khalizadeh<sup>2</sup>  
Seyed Hossein Mehravaran<sup>3</sup>  
Masoud Aliyali<sup>4</sup>  
Aref Hosseinian Amiri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Resident in Internal Medicine, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 29, 2023 ; Accepted December 2, 2023)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive pulmonary ailment characterized by prolonged respiratory symptoms and airflow constriction. COPD stands as the third most prominent cause of mortality on a global scale. It is commonly linked to numerous extra-pulmonary conditions, such as cardiopulmonary disorders, musculoskeletal frailty, and anemia. Osteoporosis, regarded as one of the principal systemic complications arising from COPD, represents an elevated susceptibility to osteoporotic fractures and imposes a significant financial burden. Considering the clinical significance surrounding the emphysema phenotype in COPD, as well as the lack of investigation on this matter in the country, the objective of this study is to determine the comparative prevalence of osteoporosis and osteopenia in COPD patients, with and without emphysema, who receive medical attention at Tubi Sari Clinic and Imam Khomeini Hospital in Sari.

**Materials and methods:** This cross-sectional study was conducted in 2021 on patients referred to the rheumatology and lung clinic, and COPD patients admitted to Imam Khomeini Hospital in Sari. In this study, 50 patients with COPD with emphysema as a case group and 50 patients with COPD without emphysema as a control group were included in the study. Then, using densitometry and examining the bone mass density of all COPD patients, the patients were divided into two groups: with and without osteoporosis. Then, the patient's information was entered into SPSS software and analyzed.

**Results:** There was no significant difference in vitamin D serum levels, vertebral fracture score, or BMD between emphysema and non-emphysema patients ( $P=0.09$ ,  $P=0.098$ ). Multivariate analysis showed that (in a model including age, BMI, FEV1, PaO<sub>2</sub>, emphysema score, CRP, and dyspnea score) only BMI, FEV1, and PaO<sub>2</sub> decreased as independent risk factors for low BMD.

**Conclusion:** Our findings showed that emphysema is an independent risk factor for osteoporosis according to the multivariate model. Low BMI, severity of COPD, and hypoxia play a dominant role in the development of osteoporosis.

**Keywords:** osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema

**J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (227): 73-85 (Persian).**

**Corresponding Author: Hossein Azadeh** - School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.  
(E-mail: hosein.azade@gmail.com)

# مقایسه فراوانی استئوپروز و استئوپنی در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریه با و بدون آمفیزم در شهر ساری

حسین آزاده<sup>۱</sup>  
مقصود خالی زاده<sup>۲</sup>  
سید حسین مهرآوران<sup>۳</sup>  
مسعود علیالی<sup>۴</sup>  
عارف حسینیان امیری<sup>۲</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) نوعی بیماری پیشرونده ریه است که با علائم تنفسی طولانی مدت و محدودیت جریان هوا تشخیص داده می‌شود. COPD سومین علت مرگ و میر در سراسر جهان است و با بسیاری از بیماری‌های خارج ریوی مانند بیماری‌های قلبی ریوی، ضعف عضله اسکلتی و آنمی مرتبط می‌باشد. استئوپروز یکی از مهم‌ترین عوارض سیستمیک COPD می‌باشد که خطر شکستگی‌های استئوپروتیک را افزایش داده و بار اقتصادی سنگینی را به همراه دارد. نظر به اهمیت بالینی فنوتیپ آمفیزم در بیماری مزمن انسدادی ریه و عدم بررسی این موضوع در کشور ایران، هدف از این مطالعه مقایسه فراوانی استئوپروز و استئوپنی در بیماران مبتلا به COPD با و بدون آمفیزم در مراجعه کنندگان به کلینیک طوبی ساری و بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی ساری بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی-تحلیلی در سال ۱۴۰۰ بر روی بیماران مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی و ریه و بیماران COPD بستری در بیمارستان امام خمینی ساری انجام شد. ۵۰ بیمار مبتلا به COPD دارای آمفیزم به عنوان گروه مورد و ۵۰ بیمار مبتلا به COPD فاقد آمفیزم به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند و پس از بررسی و تایید با اسکن توموگرافی کامپیوتری رزولوشن بالا (HRCT) بیماران دارای آمفیزم و فاقد آمفیزم تفکیک شدند. سپس با استفاده از دانسیتومتری و بررسی تراکم توده استخوانی (BMD) همه بیماران COPD، بیماران به دو گروه با استئوپروز و بدون استئوپروز تقسیم شدند. اطلاعات بیماران وارد نرم‌افزار SPSS۲۳ شد و مورد تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی ویتامین D، نمره شکستگی مهره یا BMD بین بیماران آمفیزم‌ماتوز و غیر آمفیزم‌ماتوز با ( $P=0/09$  و  $P=0/098$ ) وجود نداشت. تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان داد که (در مدلی از جمله سن، BMI، FEV1، PaO2، امتیاز آمفیزم، CRP و امتیاز تنگی نفس) تنها BMI، FEV1 و PaO2 کاهش می‌یابد که عوامل خطر مستقل برای BMD پایین بودند.

**استنتاج:** یافته‌های این مطالعه نشان داد طبق مدل چند متغیره، آمفیزم یک عامل خطر مستقل برای پوکی استخوان می‌باشد. BMI پایین، شدت COPD و هیپوکسی نقش غالبی در ایجاد پوکی استخوان دارند.

**واژه های کلیدی:** استئوپروز، بیماری مزمن انسدادی ریه، پوکی استخوان، آمفیزم

E-mail: hosein.azade@gmail.com

**مؤلف مسئول:** حسین آزاده - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دستیار داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۶/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۶/۲۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۹/۱۱

## مقدمه

بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) نوعی بیماری پیشرونده ریه است که با علائم تنفسی طولانی مدت از جمله تنگی نفس، سرفه و محدودیت جریان هوا تشخیص داده می‌شود. COPD سومین علت مرگ و میر در سراسر جهان است که باعث مرگ ۳/۲۳ میلیون نفر در سال ۲۰۱۹ شده است. نزدیک به ۹۰ درصد از مرگ و میر ناشی از COPD در افراد زیر ۷۰ سال در کشورهای با درآمد کم و متوسط رخ می‌دهد. دو نوع کلاسیک و شایع COPD آمفیزم و برونشیت مزمن هستند. شایع‌ترین عامل خطر COPD، سیگار کشیدن است. سایر عوامل خطر شامل آلودگی هوا، قرار گرفتن در معرض محرک‌های شغلی مانند بخار کادمیوم و علل ژنتیکی مانند کمبود آلفا-۱ آنتی تریپسین می‌باشد (۲،۱). COPD با بسیاری از بیماری‌های خارج ریوی مانند بیماری‌های قلبی ریوی، کاشکسی، ضعف عضله اسکلتی و آنمی مرتبط می‌باشد (۴،۳). استئوپروز یک اختلال اسکلتی سیستمیک است که با تراکم استخوانی کم، تخریب بافت استخوانی و در نتیجه افزایش خطر شکستگی استئوپروژیک مشخص می‌شود. استئوپروز شایع‌ترین دلیل شکستگی استخوان در میان افراد مسن است. استخوان‌هایی که معمولاً می‌شکنند شامل مهره‌های ستون فقرات، استخوان‌های ساعد، مچ دست و لگن هستند. استئوپروز یکی از مهم‌ترین عوارض سیستمیک COPD می‌باشد و بار اقتصادی سنگینی را به همراه دارد (۵،۴).

در مطالعات مختلفی شیوع کلی استئوپروز در بیماران COPD حدود ۳۵/۱ درصد (محدوده‌ای از ۹ تا ۶۹ درصد) و شیوع استئوپنی در این افراد نیز ۳۸/۴ درصد (محدوده‌ای از ۲۷ تا ۶۷ درصد) گزارش شده است (۷،۶). مطالعات اپیدمیولوژیک یک افزایش خطر ۱/۵ تا ۲ برابری استئوپروز را در افراد COPD در مقایسه با گروه کنترل گزارش دادند (۹،۸). شکستگی‌های مهره‌ای در افراد COPD مبتلا به استئوپروز در ناحیه

میدتوراسیک شایع‌تر است که نه تنها کیفیت زندگی را بدتر می‌کند، بلکه همچنین دارای یک تاثیر منفی بر روی فیزیولوژی ریه می‌باشد (۱۱،۱۰). برآورد شده است که هر شکستگی مهره‌ای توراسیک منجر به یک کاهش ۹ درصد ظرفیت حیاتی ریه می‌شود (۱۲). استئوپروز در COPD به علل عمومی مانند سن، کاهش شاخص توده بدنی (BMI)، مصرف کورتیکواستروئیدها و هیپوگنادیسم یا به علل از دست دادن ماتریکس خارج سلولی خاص COPD نسبت داده می‌شود (۱۶-۱۳). COPD به صورت اندازه‌گیری حجم بازدمی در یک ثانیه (FEV1) نارسایی تنفسی، شدت تنگی نفس و فنوتیپ COPD ارزیابی شده در CT اسکن به صورت آمفیزم در مقابل غیر آمفیزم می‌باشد (۱۷). آمفیزم یک ظهور تصویربرداری اولیه در بیماران COPD است و به‌عنوان یک فنوتیپ مهم از COPD شناخته می‌شود (۱۸).

منطقه Low Attenuation Areas در CT اسکن قفسه سینه در بررسی ریه به‌طور گسترده‌ای برای ارزیابی کمی آمفیزم ریوی استفاده می‌شود (۱۹). این علاقه‌مندی به فنوتیپ در حال افزایش است، چون مطالعات مختلف نشان داده‌اند که آمفیزم با FEV1 کم‌تر، نمره دیسپنای بدتر و BMI کم‌تر مرتبط است (۱۷). مطالعات مختلفی پیشنهاد کردند که آمفیزم ریسک فاکتوری مستقل از سن، BMI یا مرحله بیماری ریوی برای استئوپروز می‌باشد (۹،۱۳،۲۰) و این ارتباط به‌عنوان «سوراخ‌هایی در ریه، سوراخ‌هایی در استخوان» نام گرفت (۲۱). فرض بر این است که یک ارتباط مشترک بین استئوپروز و آمفیزم بالا رفتن مارکرهای التهابی در هر دو وضعیت را در پی دارد (۲۲،۲۳). در واقع شباهت‌های بین آمفیزم پارانشیمال و استئوپروز، از جمله از دست دادن ماتریکس خارج سلولی و ارتباط مشترک با واسطه‌های التهابی به ارتباط مکانیستیک بالقوه بین این دو فرایند اشاره دارد (۲۲،۲۴). بیماران مبتلا به COPD دارای شواهدی از التهاب سیستمیک هستند که ممکن است مسئول برخی از بیماری‌های مرتبط با آن باشد. جالب است که سطوح سرمی

CRP به عنوان مارکر التهابی مرتبط با هر دو هم COPD و هم استئوپروز گزارش شده است که در فنوتیپ آمفیزم کم تر از فنوتیپ برونشکتازی Peribronchial thickening می باشد (۲۶،۲۵). برخی مطالعات گزارش کردند که سطوح سایتوکین های التهابی مانند IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  در گردش خون بیماران مبتلا به COPD افزایش می یابد. این سایتوکین ها هم چنین باعث کاهش مشخص تراکم استخوان در استئوپروز از طریق اثرشان بر روی فعالیت استئوکلاست ها می شوند (۲۷،۲۴). اما مطالعه طولی Framingham Offspring هیچ ارتباط پایداری بین استئوپروز و سطوح سرمی IL-6، CRP و TNF- $\alpha$  نیافتند (۲۸). در مقابل برخی مطالعات تناقضاتی را بیان کرده اند و FEV1 کم و wasting (که با آمفیزم جمع می شود) را به عنوان ریسک فاکتور در نظر گرفتند و آمفیزم را عامل اصلی استئوپروز نمی دانند (۲۹،۱۷). با این حال ارتباط بین آمفیزم و استئوپروز در بیماران COPD و مکانیسم زمینه ای احتمالی آن هنوز نامشخص است. نظر به اهمیت بالینی فنوتیپ آمفیزم در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و عدم بررسی این موضوع در کشور ایران، در این مطالعه بر آن شدیم تا برای اولین بار در کشور به بررسی ارتباط فنوتیپ آمفیزم در COPD با استئوپروز و بررسی این فرضیه که آمفیزم یک ریسک فاکتور مستقل از FEV1 و BMI پایین در استئوپروز می باشد، پردازیم تا در ادامه بتوان راهکارهای مفیدی برای درمان بیماران نیز معرفی نمود. امید است که نتایج این مطالعه بتواند گام مهمی در شناسایی ارتباط بین فنوتیپ آمفیزم COPD با استئوپروز برداشته و راهکارهای مناسبی را برای درمان این بیماران معرفی نماید. لذا هدف از این مطالعه، مقایسه فراوانی استئوپروز و استئوپنی در بیماران مبتلا به COPD با و بدون آمفیزم در مراجعه کنندگان به کلینیک طوبی ساری و بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی ساری بود.

## مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مقطعی و تحلیلی می باشد که بر روی

بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی و ریه طوبی و بیمارانی که دچار فرم شدیدی از COPD و تنگی نفس و سرفه های شدید بودند و در بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۱۴۰۰ بستری شدند، انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران تایید گردید (IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1401.050).

در این مطالعه هیچ مداخله ای خارج از فرآیند درمان رایج بر روی بیماران صورت نگرفت. بیمارانی که برای درمان بیماری خود احتیاج به بستری داشتند وارد مطالعه شده و جهت استفاده از نمونه بیماران رضایت آن ها به صورت کتبی اخذ گردید.

حجم نمونه طبق مطالعات Fouda و همکاران (۱۷) ۱۰۰ نفر شامل ۵۰ بیمار مبتلا به COPD دارای آمفیزم به عنوان گروه مورد و ۵۰ بیمار مبتلا به COPD فاقد آمفیزم به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود شامل تشخیص قطعی COPD توسط فوق تخصص ریه، نسبت FEV1 پس از برونکودیلاتور ظرفیت حیاتی اجباری کم تر از ۷۰، سن ۴۰ سال و بالاتر، استعمال حداقل ۱۰ پاکت سیگار در سال (۱۷) بود. معیارهای خروج توسط پزشک فوق تخصص ریه و پزشک فوق تخصص روماتولوژی، با توجه به معیارهای مرتبط فیلد هر یک شامل سابقه آسم یا سایر اختلالات مزمن ریوی به غیر از COPD، دریافت کورتون سیستمیک و بیماری های غده تیروئید و پارائتیروئید، انواع بدخیمی ها، سابقه بیماری های استخوان، بیماران دریافت کننده درمان پوکی استخوان یا دیورتیک های مانند فوروزماید بودند. برای تمامی بیماران مبتلا به COPD مورد بررسی در این مطالعه، جهت تشخیص آمفیزم از اسکن توموگرافی کامپیوتری رزولوشن بالا (HRCT) قفسه سینه با دستگاه SIEMENS آلمان استفاده شد. اسکن ریه در بیمارستان امام خمینی ساری انجام شده بود. پس از بررسی و تایید با HRCT بیماران دارای آمفیزم و فاقد آمفیزم تفکیک شدند. سپس با

استفاده از دانسیتومتری و بررسی تراکم توده استخوانی بیماران COPD دارای آمفیزم به دو گروه با استئوپروز و بدون با استئوپروز تقسیم شد. در این مطالعه بیماران COPD توسط پزشک فوق تخصص ریه تشخیص داده شد. هم‌چنین تمامی بیماران مبتلا به COPD در این مطالعه CT شده و CT به صورت یک نفره توسط متخصص رادیولوژی گزارش شد. هم‌چنین، آمفیزم این بیماران با گزارش CT متخصص رادیولوژی تایید شد.

تمامی بیماران مبتلا به COPD مورد بررسی در این مطالعه تحت درمان استاندارد COPD به صورت زیر بود:

- تیوتروپیم ۱۸ میکروگرم یک بار در روز
- آگونیست‌های  $\beta$ -2 طولانی اثر
- بودزوناید ۳۲۰ میکروگرم/فورموتول ۹ میکروگرم دو بار در روز

هم‌چنین، ارزیابی اشباع اکسیژن خون شریانی و اسپیرومتری با و بدون برونکودیلاتور استنشاقی با دستگاه شرکت Ganshorn آلمان جهت بیماران مبتلا به COPD انجام شد. جمع‌آوری کامل حجم بازسازی هر  $2/5$  میلی‌متر در سراسر قفسه سینه به دست آمد. تصاویر با استفاده از تنظیمات پنجره استاندارد به دست آمد (window level:  $-700$  Hounsfield Units [HU]; window width 1500 HU) از نمره‌دهی بصری کمی Goddard که به صورت ناحیه تضعیف پارانشیم ریه تعریف می‌شود، برای نمره‌دهی آمفیزم استفاده گردید. نمره صفر نشان دهنده عدم وجود ناهنجاری، نمره  $0/5$  نشان‌دهنده درگیری  $5-1$  درصدی، نمره  $1$  نشان‌دهنده درگیری  $25-6$  درصدی، نمره  $2$  نشان‌دهنده درگیری  $50-26$  درصدی، نمره  $3$  نشان‌دهنده درگیری  $75-51$  درصدی و نمره  $4$  نشان‌دهنده درگیری  $76$  درصدی و بیش‌تر است. نمره‌دهی در سه سطح قوس آئورت، دو شاخه شدن نای و بالاتر از دیافراگم انجام شد. اگر میانگین نمره  $\geq 1$  بود آمفیزم قابل توجه در نظر گرفته

شد (۳۰). برای تمامی بیماران مبتلا به COPD مورد بررسی در این مطالعه به جهت تشخیص استئوپروز از دانسیتومتری و بررسی تراکم توده استخوانی (BMD) با دستگاه شرکت Discovery hologic ساخت کشور آمریکا استفاده شد و تراکم استخوان در مرکز طوبی در ساری انجام شده بود. BMD ستون فقرات کمری (L1-L4) و گردن فمور در دو طرف بوسیله اسکن استخوان جذب سنجی اشعه X دوگانه (DEXA) اندازه‌گیری شد. به منظور دستیابی به میانگین BMD از BMD ستون فقرات کمری (V) و BMD گردن فمور راست و چپ (N) برای آنالیز و تعیین نسبت V/N استفاده شد. جهت انجام BMD هزینه‌ای به بیماران تحمیل نگردید.

نمره تی (T-Score) که نشان دهنده تعداد انحراف معیار BMD از مقدار رفرنس برای بزرگسالان جوان سالم است مبنای تشخیص استئوپروز قرار داده شد. بر اساس سازمان بهداشت جهانی، استئوپروز به یک نمره  $2/5- \leq$  و استئوپنی به یک نمره  $2/5- >$  و  $1- \leq$  اطلاق می‌شود. اسکن‌های استخوانی DEXA در  $1/5$  ماه بعد از تثبیت تمام بیماران انجام شد.

هم‌چنین اندازه‌گیری توده بدنی توسط فرمول  $BMI = \text{Weight}(\text{kg}) / \text{height}(\text{m})^2$  انجام گرفت و از ترازو برای اندازه‌گیری وزن استفاده شد. از بیماران COPD مراجعه‌کننده به کلینیک طوبی در آزمایشگاه طوبی و از بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی ساری در آزمایشگاه بیمارستان، به هنگام تشخیص بیماری خونگیری انجام شد. هم‌چنین، در هر دو آزمایشگاه‌های ذکر شده، برای اندازه‌گیری CRP از کیت CRP Latex پارس پیوند استفاده شد و برای میزان ویتامین D سرم بیماران از کیت الایزا ویتامین D پیشگامان، استفاده شد. جهت مقایسه مقادیر میانگین متغیرهای کمی بین گروه‌های مبتلا به آمفیزم در صورت نرمال بودن آزمون تی مستقل و در غیر این صورت آزمون من ویتنی بکار برده شد. علاوه بر این تعیین عوامل مرتبط با BMD در بیماران مبتلا به COPD از مدل رگرسیون خطی چندگانه

CI های ۹۵ درصد آن‌ها به شرح زیر بود:  
 $FEV1=0/004(0/001-0/02)$ ،  $BMI=0/017(0/03-0/017)$   
 و  $PaO2=0/004(0/001-0/018)$

**جدول شماره ۱:** مقایسه فاکتورهای سن، CRP، BMI، FEV1، PaO<sub>2</sub>،  
 نمره دیس پنه، ویتامین D سرم و BMD در دو گروه بیماران COPD  
 با آمفیزم و بدون آمفیزم. BMD ستون فقرات کمری (BMD (V)  
 و BMD گردن فمور راست و چپ (BMD (N) و BMD نسبت  
 V/N می‌باشد

سطح معنی داری	دارای آمفیزم (N = 50)	فاقد آمفیزم (N = 50)	
>0/0001	69/19 ± 7/54	56/50 ± 6/89	سن (سال)
0/06	6/68 ± 8/44	7/5 ± 12/19	CRP (میلی گرم در دسی لیتر)
0/04	26/09 ± 4/67	31/5 ± 8/75	BMI (کیلوگرم بر مجذور وزن)
0/026	50/4 ± 12/05	57/16 ± 10/52	FEV1 (درصد)
>0/0001	65/84 ± 9/11	77/75 ± 9/34	PaO <sub>2</sub> (mmHg)
0/05	4/58 ± 6/54	1/57 ± 0/69	نمره دیس پنه
0/09	51/78 ± 19/08	42/40 ± 14/32	ویتامین D سرم (ng/ml)
0/17	0/98 ± 0/17	1/016 ± 0/14	BMD (V)
0/20	0/90 ± 0/38	0/99 ± 0/28	BMD (N)
0/098	0/918 ± 0/170	0/999 ± 0/179	BMD (V/N)

**جدول شماره ۲:** تجزیه و تحلیل چند متغیره عوامل خطر مستقل  
 برای BMD

متغیر	$\beta$	95% CI	t	سطح معنی داری
سن (سال)	-0/006	-0/009-0/000	-1/769	0/086
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	0/017	0/03-0/017	4/234	0/001
FEV1 (درصد)	0/004	0/001-0/02	3/079	0/005
PaO <sub>2</sub>	0/004	0/001-0/018	2/490	0/035
نمره آمفیزم	-0/020	-0/070-0/036	-0/759	0/517
CRP	0/002	-0/03-0/05	0/672	0/507
نمره دیس پنه	0/000	-0/006-0/006	-0/38	0/970

## بحث

طبق نتایج این مطالعه گروه آمفیزماتوز با BMI، FEV1 و PaO<sub>2</sub> کم‌تر و نمره تنگی نفس بالاتر در مقایسه با غیر آمفیزماتوز بود. با این حال، تفاوت معنی داری از نظر سطح ویتامین D سرم، نمره شکستگی، CRP، BMD (V)، BMD (N) یا BMD (V/N) وجود نداشت. تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان داد که (در مدلی از جمله سن، BMI، FEV1، PaO<sub>2</sub>، امتیاز آمفیزم، CRP و امتیاز تنگی نفس) تنها BMI، FEV1 و PaO<sub>2</sub> کاهش می‌یابد که عوامل خطر مستقل برای BMD پایین بودند.

استفاده شد. بدین صورت که ابتدا مدل رگرسیون تک متغیره به داده‌ها برازش داده شده و سپس تمام متغیرهای که  $P < 0/05$  داشتند وارد مدل رگرسیون خطی چندگانه شد. تمامی تحلیل‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی داری 0/05 انجام شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه مجموعاً ۱۰۰ بیمار تشخیص داده شده با COPD وارد مطالعه شدند. مجموعاً ۷۲ بیمار مرد (۷۲ درصد) و ۲۸ بیمار زن (۲۸ درصد) با میانگین سنی  $63/10 \pm 9/81$  سال وارد مطالعه شدند. بیماری مزمن انسدادی در ۶۳ درصد موارد متوسط (۸۰ درصد تا ۵۰ درصد  $FEV1 \geq 1$ ) و در ۳۷ درصد موارد شدید (۵۰ درصد  $FEV1 < 1$ ) اندازه‌گیری گردید.

میزان ویتامین D سرم در گروه‌های مورد مطالعه به ترتیب  $51/78 \pm 19/08$  و  $42/40 \pm 14/32$  ng/ml در گروه‌های دارای آمفیزم و بدون آمفیزم بود که تفاوت معناداری مشاهده نشد. بیماران دارای آمفیزم بصورت معناداری دارای سن بالاتر، BMI پایین‌تر، FEV1 و PaO<sub>2</sub> پایین‌تر و نمرات دیس پنه بالاتری نسبت به بیماران بدون آمفیزم بودند. اما تفاوت معناداری بین CRP، میزان ویتامین D سرم، BMD (V)، BMD (N) مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

شیوع استئوپروز در گروه دارای آمفیزم بر اساس T-Score، ۳۴ نفر (۶۸ درصد) و در گروه بدون آمفیزم ۱۵ نفر (۳۰ درصد) برآورد گردید که تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده شد ( $P=0/028$ ). طبق نتایج این مطالعه همبستگی معناداری بین استئوپروز و آمفیزم مشاهده شد ( $OR=4/95$ ، درصد،  $CI: 2/12-11/57$ ). مدل رگرسیون چند متغیره (شامل سن، BMI، FEV1، PaO<sub>2</sub>، امتیاز آمفیزم، امتیاز تنگی نفس و CRP) نشان داد که فقط BMI، FEV1 و PaO<sub>2</sub> کاهش می‌یابد بنابراین می‌تواند به‌عنوان عوامل خطر مستقل برای BMD پایین شناخته شود (جدول شماره ۲). مقادیر بتا و

COPD علت اصلی پوکی استخوان ثانویه گزارش شده است (۳۲،۳۱). مطالعات مختلف در مورد COPD نتایج متناقضی را در مورد تأثیر متغیرهای مختلف بر BMD گزارش کردند به جز BMI که توافق کلی در مورد اهمیت آن وجود دارد (۳۵،۱۳،۶-۳۳). یک متآنالیز بزرگ از دوازده مطالعه نشان داد که یک رابطه معکوس و غیرخطی بین BMI پایین و شکستگی‌های پوکی استخوان وجود دارد (۳۶). مکانیسم‌های چنین ارتباطی احتمالاً چند عاملی هستند. BMI پایین با تحلیل عضلات همراه است که بار مکانیکی روی استخوان‌ها را کاهش می‌دهد و پوکی استخوان را بدتر می‌کند. به طور مشابه، چاقی در برابر پوکی استخوان محافظت می‌کند، حتی اگر خطر شکستگی‌های کم تروما را افزایش دهد (۳۷). جدا از علل عمومی پوکی استخوان، عواملی خاص برای COPD وجود دارد (۲۶،۱۳) که شامل مراحل COPD هستند که با FEV1، هیپوکسی، امتیاز تنگی نفس و آمفیزم اندازه‌گیری می‌شوند (۲۰،۱۰،۲۴،۳۳،۳۴،۳۷،۳۸). مشابه با یافته‌های ما، مطالعات دیگر نیز تقریباً در مورد وجود ارتباط بین FEV1 و شدت پوکی استخوان اتفاق نظر دارند (۳۹،۳۷،۳۴،۳۳،۳۴،۲۰،۱۰). اگرچه نشان داده شد که مرحله COPD یک عامل خطر مستقل برای پوکی استخوان است، این احتمال وجود دارد که این ارتباط توسط سایر عوامل شایع در COPD پیشرفته مانند کاشکسی، ضعف عضله اسکلتی و کاهش تحرک بیشتر افزایش یابد (۴۰،۸). هم‌چنین دو مطالعه تنها ۳۰ و ۱۹ بیمار مبتلا به پوکی استخوان را ثبت کردند که ممکن است عدم ارتباط را توضیح دهد (۲۴،۴۱).

هیپوکسی تمایز استئوبلاست‌ها را مسدود می‌کند در حالی که فعالیت استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کند (۴۲). نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد PaO2 یک خطر مستقل برای BMD پایین است. هم‌چنین در یک مطالعه هیچ ارتباطی بین اشباع نشدن اکسیژن و پوکی استخوان یافت نشد، اما این مطالعه تنها ۱۹ بیمار مبتلا به پوکی استخوان و ۱۱ فرد کنترل را شامل می‌شد (۴۳). به‌طور مشابه، رابطه

بین PaO2 و اشباع اکسیژن خطی نیست و هیپوکسی قابل توجهی ممکن است در غیاب عدم اشباع رخ دهد (۴۴). گزارش‌های قبلی در مورد اینکه آیا نمره تنگی نفس یک عامل خطر برای پوکی استخوان است یا خیر متفاوت می‌باشد (۳۳).

چهار مطالعه گزارش کردند که آمفیزم یک عامل خطر مستقل برای پوکی استخوان است که نظریه "سوراخ در ریه‌ها، سوراخ در استخوان" نیز نامیده می‌شود (۱۰،۲۱،۲۴،۳۸،۴۵).

Ohara و همکاران (۲۰) از درصد ناحیه کم میرایی (درصد LAA) در سی‌تی اسکن برای تشخیص آمفیزم در ۶۵ بیمار COPD مرد استفاده کردند. آن‌ها در سال ۲۰۰۸ گزارش کردند که درصد LAA و BMI پیش‌بینی‌کننده BMD در سن، BMI، شاخص سیگار کشیدن، FEV1، گازهای خون شریانی و درصد LAA بودند. آمفیزم تشخیص داده شده با CT، هیپوکسمی، BMI پایین (علی‌رغم دریافت کالری بالا) و تحلیل عضلانی به صورت خوشه‌ای شناخته شده‌اند. علاوه بر این، درصد LAA مورد استفاده در این مطالعه مختص آمفیزم نیست، اما با آسم شدید (حتی در افراد غیرسیگاری) همپوشانی دارد و با FEV1 ارتباط معکوس دارد (۴۶).

Bon و همکاران (۳۸) در سال ۲۰۱۱ گزارش دادند که نمره بصری آمفیزم و جنسیت زن تنها عواملی هستند که احتمال ابتلا به استئوپنی/پوکی استخوان را در رگرسون لجستیک چند متغیره افزایش می‌دهند. با این حال، آن‌ها نقش BMI را بررسی نکردند و ۳۸ درصد از نمونه آن‌ها انسداد راه هوایی نداشتند.

اخیراً Jaramillo و همکاران از LAA% -950 HU به‌عنوان شاخص آمفیزم استفاده کردند (۱۰). آن‌ها ارتباط بین آمفیزم و BMD را پس از تنظیم سن، نژاد، BMI و استفاده از کورتیکواستروئیدهای خوراکی گزارش کردند. با این حال، مدل آن‌ها شامل تعدیل FEV1 نمی‌شد که ممکن است با سوگیری نتایج همراهی داشته باشد.

سطح تضعیف- ۹۵۰ HU با بیماری انسدادی ریه غیر آمفیزماتوز همپوشانی دارد (۴۶). همان روش (LAA% -950 HU) توسط Bai و همکاران استفاده شد. که در این مطالعه درصد LAA و BMI در گروهی که کمترین BMD را داشتند به طور قابل توجهی متفاوت بودند (۲۴). به طور مشابه، مدل آن‌ها FEV1 را شامل نمی‌شد. در مطالعه ما، مدل رگرسیون چند متغیره شامل سن، BMI، هیپوکسی و FEV1 بود، که ممکن است توضیح دهد که چرا ارتباط بین آمفیزم و BMD معنی‌دار نبود.

یک بررسی در سال ۲۰۱۲ توسط Bon تلاش کرد توضیح دهد که چرا آمفیزم رادیوگرافی خطر پوکی استخوان را افزایش می‌دهد (۲۲). اولین توضیح ارائه شده این است که هم آمفیزم و هم پوکی استخوان نتیجه بار التهابی بالا هستند.  $TNF-\alpha$ ، اینترلوکین‌ها و متالوپروتئیناز نشانگرهای التهابی بودند که به عنوان کاندیدهای بالقوه برجسته شدند. متالوپروتئیناز، اینترلوکین‌ها و CRP نه تنها در فنوتیپ آمفیزماتوز بلکه در فنوتیپ ضخیم شدن برونش COPD افزایش می‌یابند (۴۸،۴۷). به طور مشابه،  $TNF-\alpha$  به دور از افزایش در برخی از مطالعات نشان داده شده است که به طور قابل توجهی در آمفیزم کم‌تر است (۴۹). اگرچه برخی از مطالعات ارتباط بین پوکی استخوان و برخی از نشانگرهای التهابی را گزارش کردند (۵۰)، مطالعه طولی Framingham Offspring هیچ ارتباط ثابتی در زنان یا نسل بین پوکی استخوان و سطوح سرمی اینترلوکین-۶،  $TNF-\alpha$  یا CRP پیدا نکرد (۲۸). توضیح دوم ارائه شده در این بررسی این است که هم آمفیزم و هم پوکی استخوان شرایط خودایمنی هستند (۲۲). شواهد مبنی بر این که COPD یک وضعیت خودایمنی است ضعیف می‌باشد و به طور گسترده تأیید نشده است. اگرچه یک سوم بیماران مبتلا به COPD پایدار تیتراهای غیر طبیعی آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای و ضد بافتی را نشان می‌دهند، اما این آنتی‌بادی‌ها مختص فنوتیپ آمفیزم نبودند و به عنوان نتیجه و نه علت تخریب بافت در نظر گرفته شدند (۵۳-۵۱). آنتی‌بادی‌های

اختصاصی‌تر با هدف الاستین به عنوان محرک‌های بالقوه آمفیزم در نظر گرفته شدند. با این حال، چندین مطالعه نتوانستند آنتی‌بادی‌های آنتی‌الاستین را شناسایی کنند یا سطح آن‌ها در پلاسما یا لاواژ برونکوآلوئولار در مقایسه با گروه شاهد افزایش نیافته بود (۵۱،۵۴،۵۵). این بررسی و منابع آن به پوکی استخوان آرتریت روماتوئید، لوپوس و بیماری سلیاک به عنوان شرایطی اشاره می‌کنند که در آن آنتی‌بادی‌های خودکار با BMD پایین مرتبط هستند (۲۲). حتی در این شرایط منحصر خود ایمنی، پوکی استخوان چند عاملی است زیرا هیچ آنتی‌بادی علیه بافت استخوان وجود ندارد.

پیشگیری از پوکی استخوان در بیماران COPD به آگاهی از بزرگی مشکل بستگی دارد. انگیزه کمی برای غربالگری و درمان پیشگیرانه وجود دارد زیرا بیماران معمولاً تا زمانی که شکستگی را تجربه نکنند بدون علامت هستند. با این حال، تشخیص زودهنگام و ایجاد درمان پیشگیرانه برای جلوگیری از شکستگی ضروری است. بیمارانی که درمان طولانی مدت گلوکوکورتیکوئید استنشاقی یا خوراکی را شروع می‌کنند باید برای درمان پیشگیرانه در نظر گرفته شوند زیرا از دست دادن استخوان ناشی از استروئید در اوایل دوره درمان رخ می‌دهد (۵۶). برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که همه بیماران مبتلا به COPD باید با اندازه‌گیری BMD غربالگری شوند (۳۲). شیوع پوکی استخوان در مردان و زنان مبتلا به COPD، صرف نظر از نوع درمان، مشابه زنان یائسه است (۵۷). اگر نیمی از بیماران COPD کاهش توده استخوانی داشته باشند، غربالگری همه بیماران برای شناسایی افرادی که در معرض خطر بالای شکستگی هستند نشان داده می‌شود.

درمان‌های غیر دارویی مانند فیزیوتراپی می‌تواند در پیشگیری از افتادن و شکستگی در بیماران مبتلا به پوکی استخوان مفید باشد (۵۸). نشان داده شده است که بیماران مبتلا به COPD به دلیل ضعف و بی‌ثباتی عضلانی، سطح فعالیت خود را کاهش داده‌اند. که با ناتوانی در بلند



شدت COPD و هیپوکسی نقش غالبی در ایجاد پوکی استخوان دارند. طبق نتایج این مطالعه مدل چند متغیره شامل این سه عامل (هم‌چنین سن و CRP)، آمفیژیم به‌عنوان یک عامل خطر مستقل برای پوکی استخوان نشان داده شد.

### سیاسگزاری

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت حمایت از اجرای این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

شدن از روی صندلی، سرعت آهسته راه رفتن، کاهش قدرت گرفتن و افزایش خطر شکستگی لگن ظاهر می‌شود (۶۰، ۵۹). یک برنامه فیزیوتراپی باید برای افزایش استقامت ورزش، قدرت عضلانی و تعادل طراحی شود. این نه تنها کیفیت زندگی و وضعیت عملکردی را بهبود می‌بخشد، بلکه خطر افتادن و شکستگی‌های بعدی را نیز کاهش می‌دهد (۶۱).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که آمفیژیم یک عامل خطر مستقل برای پوکی استخوان می‌باشد. BMI پایین،

## References

1. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019; 381(13): 1257-1266.
2. Myc LA, Shim YM, Laubach VE, Dimastromatteo J. Role of medical and molecular imaging in COPD. *Clin Transl Med* 2019; 8(1): 12.
3. Divo M, Celli BR. Multimorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2020; 41(3): 405-419.
4. Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. *lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(4): 273-283.
5. Liang B, Burley G, Lin S, Shi Y-C. Osteoporosis pathogenesis and treatment: Existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett* 2022; 27(1): 72.
6. Graat-Verboom L, Wouters E, Smeenk F, Van Den Borne B, Lunde R, Spruit M. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34(1): 209-218.
7. ur Rashid MH, Chowdhury RK, Amin MB, Khan MM. Osteoporosis among the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *AKMMC J* 2020; 11(1): 16-21.
8. Chen S-J, Liao W-C, Huang K-H, Lin C-L, Tsai W-C, Kung P-T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and allied conditions is a strong independent risk factor for osteoporosis and pathologic fractures: a population-based cohort study. *QJM* 2015; 108(8): 633-640.
9. Dam T-T, Harrison S, Fink H, Ramsdell J, Barrett-Connor E, Group OFiMR. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1341-1349.
10. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DJ, Lynch DA, Bowler RP, Lutz S, et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(5): 648-656.
11. Song S, Guo Y, Yang Y, Fu D. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacol Ther* 2022; 237: 108168.
12. Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res* 2007; 22(3): 447-457.

13. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 637-648.
14. Rochira V. Late-onset hypogonadism: Bone health. *Andrology* 2020; 8(6): 1539-1550.
15. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanios G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020; 20(3): 372-381.
16. Ozcakir S, Sigirli D, Ursavas A, Uzaslan E. COPD and osteoporosis: associated factors in patients treated with inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2441-2448.
17. Fouda MA, Alhamad EH, Al-Hajjaj MS, Shaik SA, Alboukai AA, Al-Kassimi FA. A study of chronic obstructive pulmonary disease-specific causes of osteoporosis with emphasis on the emphysema phenotype. *Ann Thorac Med* 2017; 12(2): 101-106.
18. Occhipinti M, Paoletti M, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Karwoski RA, Nardi C, et al. Spirometric assessment of emphysema presence and severity as measured by quantitative CT and CT-based radiomics in COPD. *Respir Res* 2019; 20(1): 101.
19. Madani A, Zanen J, De Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006; 238(3): 1036-1043.
20. Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008; 134(6): 1244-1249.
21. Cooper CB. Do holes in the lungs beget holes in the bones? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 835-837.
22. Bon J. Does radiographic emphysema correlate with low bone mineral density? *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18(2): 125-130.
23. O'Connell NE, Smith KJ, Peterson MD, Ryan N, Liverani S, Anokye N, et al. Incidence of osteoarthritis, osteoporosis and inflammatory musculoskeletal diseases in adults with cerebral palsy: a population-based cohort study. *Bone* 2019; 125: 30-35.
24. Bai P, Sun Y, Jin J, Hou J, Li R, Zhang Q, et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res* 2011; 12: 1-8.
25. Tulek B, Kivrak AS, Ozbek S, Kanat F, Suerdem M. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Can Respir J* 2013; 20(2): 91-96.
26. Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J* 2022; 16(7): 487-496.
27. Singh R, Narang M, Dawson L, Kamra N, Singh G, Bahamania Kk. Could Disease Severity and Inflammatory Markers (IL-6, Hs-CRP, TNF- $\alpha$ ) be Related to Frailty in COPD? A Prospective Study. *J Assoc Physicians India* 2022; 70(4): 11-12.
28. Sponholtz TR, Zhang X, Fontes JD, Meigs JB, Cupples LA, Kiel DP, et al. Association between inflammatory biomarkers and bone mineral density in a community-based cohort of men and women. *Arthritis Care Res* 2014; 66(8): 1233-1240.

29. van den Borst B, Schols AM. Low bone mineral density in emphysema: epiphenomenon of a wasting phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(9): 1087-1088.
30. Makino Y, Shimada Y, Hagiwara M, Kakihana M, Park J, Kajiwara N, et al. Assessment of emphysema severity as measured on three-dimensional computed tomography images for predicting respiratory complications after lung surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54(4): 671-676.
31. Ryan C, Petkov V, Adler R. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1845-1853.
32. Adas-Okuma M, Maeda S, Gazzotti M, Roco C, Pradella C, Nascimento O, et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. *Osteoporos Int* 2020; 31: 687-697.
33. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015; 9: 5-21.
34. Lin C-W, Chen Y-Y, Chen Y-J, Liang C-Y, Lin M-S, Chen W. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1493-1500.
35. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, Smeenk FW, Martens EJ, Lunde R, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component. *Respir Med* 2009; 103(8): 1143-1151.
36. De Laet C, Kanis J, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-1338.
37. Vrieze A, De Greef M, Wýkstra P, Wempe J. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1197-1202.
38. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, Duncan SR, Branch RA, Chang C-CH, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 885-890.
39. Bitar AN, Sulaiman SAS, Ali IAH, Khan I, Khan AH. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci* 2019; 11(4): 310-320.
40. Tashiro H, Takahashi K, Tanaka M, Sadamatsu H, Kurihara Y, Tajiri R, et al. Skeletal muscle is associated with exercise tolerance evaluated by cardiopulmonary exercise testing in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 2021; 11(1): 15862.
41. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 728-735.
42. Tan JK, Mohamad Hazir NS, Alias E. Impacts of hypoxia on osteoclast formation and activity: systematic review. *Int J Mol Sci* 2021; 22(18): 10146.
43. Liu W-T, Kuo H-P, Liao T-H, Chiang L-L, Chen L-F, Hsu M-F, et al. Low bone mineral density in COPD patients with osteoporosis is related to low daily physical activity and

- high COPD assessment test scores. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 1737-1744.
44. Chuang ML, Lin IF, Vintch J, Ho BJ, Chao SW, Ker J. Significant exercise-induced hypoxaemia with equivocal desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2006; 36(5): 294-301.
  45. Handoko D, Yunus F, Antariksa B, Rochsismandoko R. Osteoporosis prevalence in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Sci* 2021; 1(2): 132-143.
  46. Biernacki W, Redpath A, Best J, MacNee W. Measurement of CT lung density in patients with chronic asthma. *Eur Respir J* 1997; 10(11): 2455-2459.
  47. Vasilyeva L, Bezzubtseva EN, Evstratova E, Gosteva E, Zubkova I. Clinical significance of genetic and inflammatory markers of bone metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *Pharmateca* 2021; 28(5): 69-75.
  48. Shyam Prasad Shetty B, Chaya SK, Kumar V S, Mahendra M, Jayaraj BS, Lokesh KS, et al. Inflammatory biomarkers interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) and tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) are differentially elevated in tobacco smoke associated COPD and biomass smoke associated COPD. *Toxics* 2021; 9(4): 72.
  49. Ilyas M, Agussalim A, Megawati M, Massi N, Djaharuddin I, Bakri S, et al. Relationship between vitamin D level and serum TNF- $\alpha$  concentration on the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(14): 2298-2304.
  50. Rotta D, Fassio A, Rossini M, Giollo A, Viapiana O, Orsolini G, et al. Osteoporosis in inflammatory arthritides: new perspective on pathogenesis and treatment. *Front Med* 2020; 7: 613720.
  51. Byrne R, Todd I, Tighe PJ, Fairclough LC. Autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Immunol Lett* 2019; 214: 8-15.
  52. Tanimura R, Nishino K, Iwade R, Abe R, Okauchi S, Sasatani Y, et al. Lung cancer and combined pulmonary fibrosis and emphysema with anti-ARS antibody. *Rom J Intern Med* 2022; 60(3): 193-196.
  53. Ma A, Wen L, Yin J, Hu Y, Yue X, Li J, et al. Serum levels of autoantibodies against extracellular antigens and neutrophil granule proteins increase in patients with COPD compared to non-COPD smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 189-200.
  54. Nucera F, Hansbro PM, Paudel KR, Casolaro V, Appanna R, Kirkham P, et al. Role of autoimmunity in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary emphysema. In: *Translational Autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 311-331.
  55. Varisco B, Devine A, Smith N, Joshi R, Fan Q, Schuman R, et al. Anti-CELA1 KF4 Antibody Inhibits Stretch-inducible Elastin Remodeling in Human Lung and Preserves Lung Structure in PPE, Cigarette Smoke, and Alpha-1 Antitrypsin Deficient Emphysema Models. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: A4411
  56. Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis: new insights into the pathophysiology and treatments. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17(1): 1-7.
  57. Yormaz B, Cebeci H, Yılmaz F, Süerdem M. Bone mineral density in emphysema and chronic bronchitis phenotypes in hospitalized male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J* 2020; 14(1): 47-53.
  58. Barker KL, Room J, Knight R, Hannink E, Newman M. Protocol: Physiotherapy exercise

- rehabilitation with tailored exercise adherence support for people with osteoporosis and vertebral fractures: protocol for a randomised controlled trial—the Osteoporosis Tailored exercise adherence INtervention (OPTIN) study. *BMJ Open* 2022; 12(9): e064637.
59. Díez-Manglano J, Berges Vidal M, Martínez Barredo L, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, Martínez Heras P, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Incidence of Hip Fracture: A Nested Case–Control Study in the EpiChron Cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2799-2806.
60. Bon J, Nouraié SM, Smith KJ, Dransfield MT, McDonald ML, Hoffman EA, et al. Lung-Specific Risk Factors Associated With Incident Hip Fracture in Current and Former Smokers. *J Bone Miner Res* 2020; 35(10): 1952-1961.
61. Barker KL, Newman M, Stallard N, Leal J, Lowe CM, Javaid MK, et al. Physiotherapy rehabilitation for osteoporotic vertebral fracture—a randomised controlled trial and economic evaluation(PROVE trial). *Osteoporos Int* 2020; 31: 277-289.