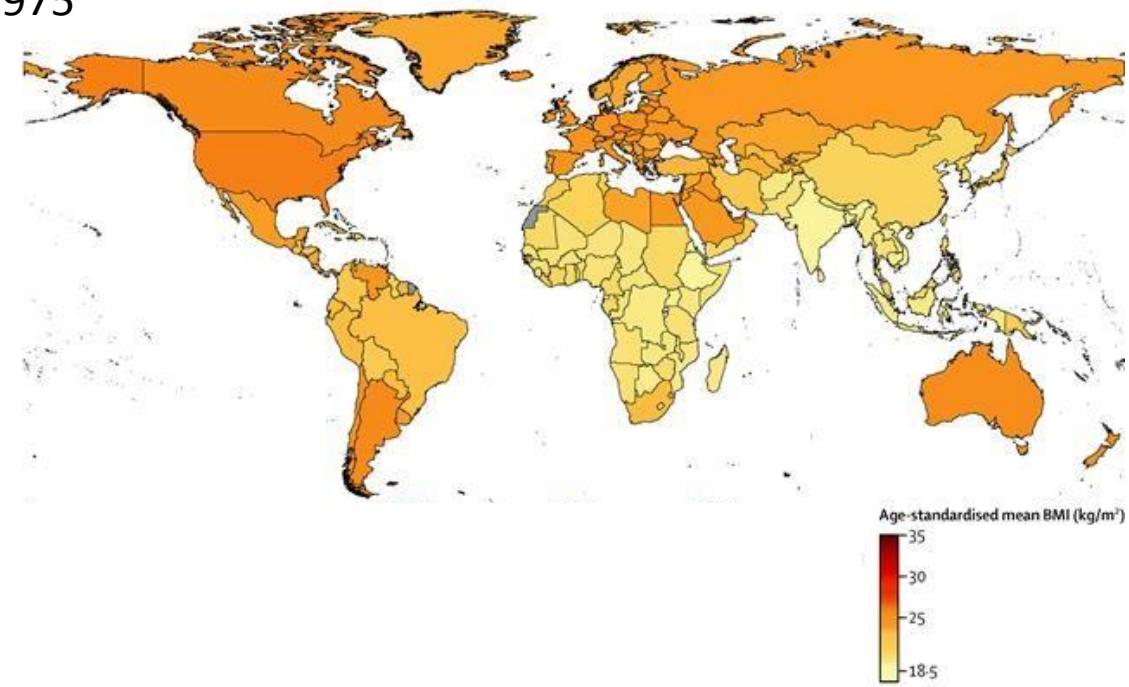
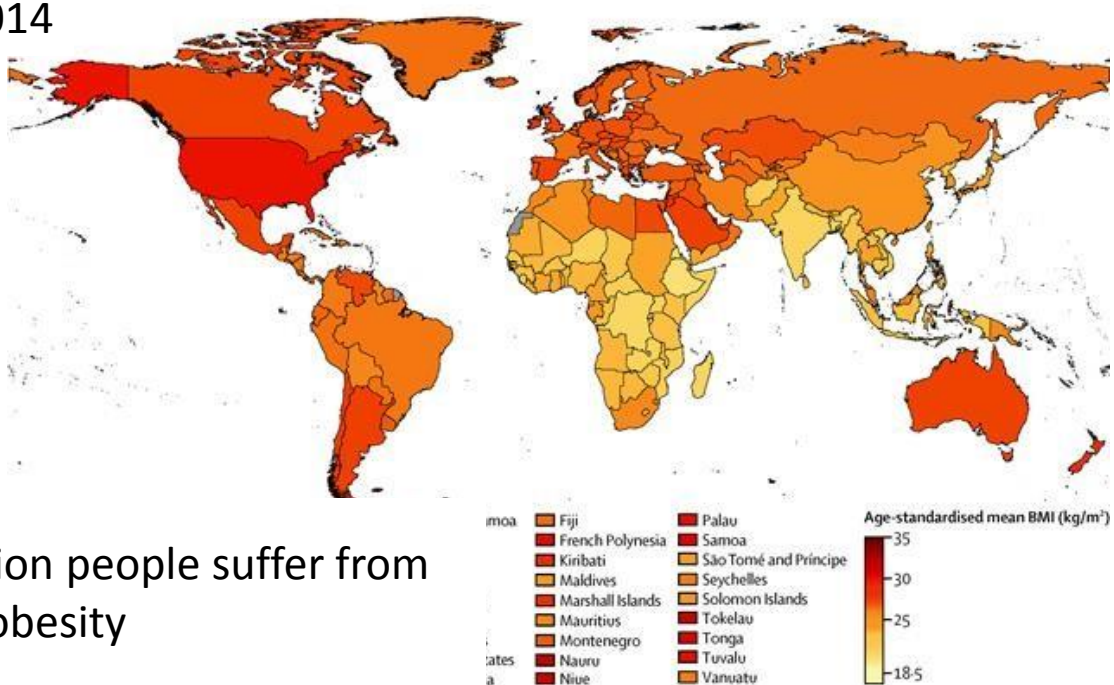
Er vektreduksjon bra for lungene?

Anne-Marie Gabrielsen
Seksjonsoverlege PHD, Medisinsk overvåking, SiV Tønsberg

1975

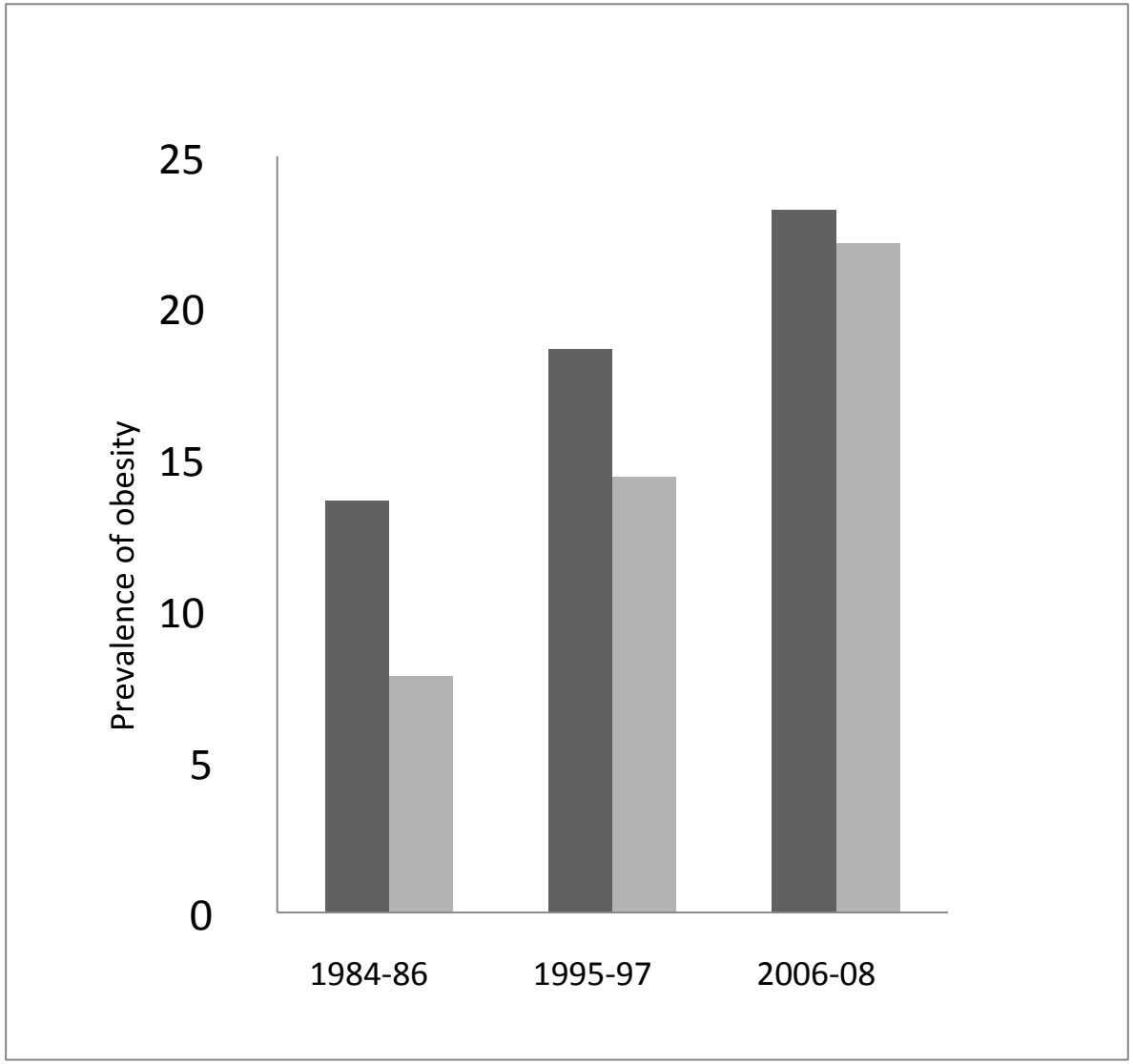


2014



Around 600 million people suffer from obesity

Fedme i Norge



Menn - mørk grått
Kvinner - Lyst grått

HUNT-data

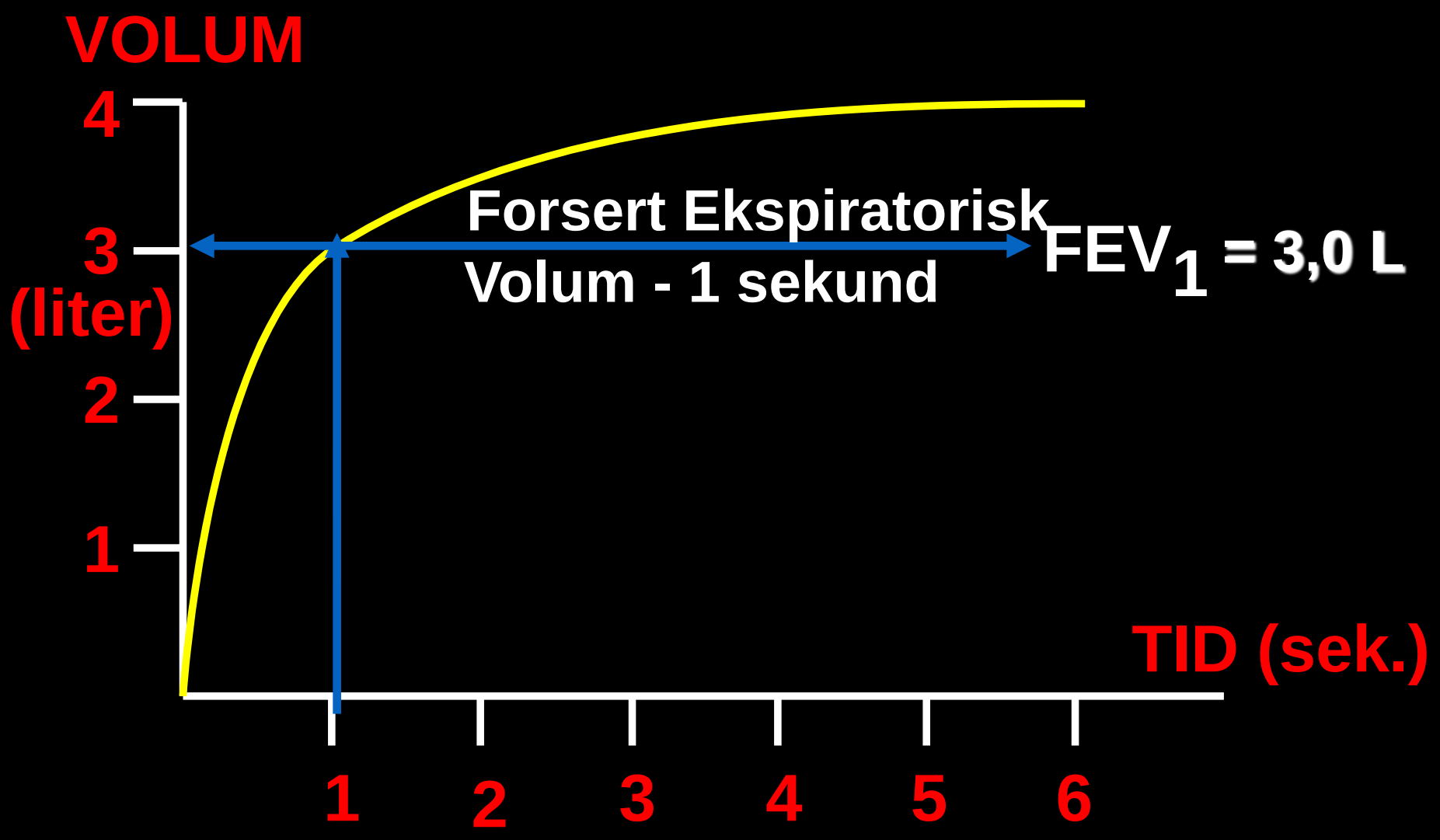
Fedme og lungefunksjon

- Affiserer både inspirasjon og ekspirasjon
- Høyere respirasjonsfrekvens og lavere tidalvolum enn normalvektige.
- Økt respirasjonsarbeid og redusert muskelstyrke
- Reduserer compliance i brystveggen og bevegelsen i diafragma.
- Compliance i lungeparenchymet reduseres på grunn av økt blodvolum, kollapstendens i bronkioler/ alveoler nederst mot diafragma.
  - Kan gi shunting og hypoksi

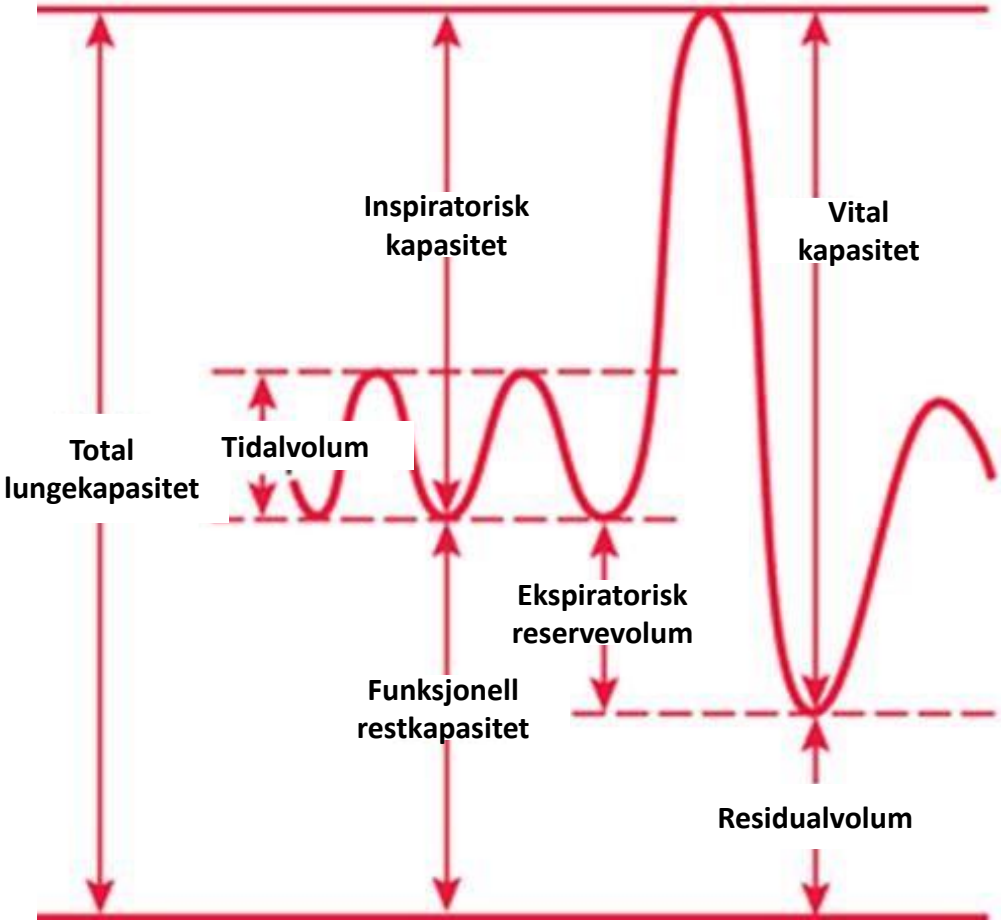
- Fedmerelatert respirasjonssvikt (Obesity ventilation syndrome)
  - BMI ≥ 30 kg/m^2 og arteriell partialtrykk av CO_2 ≥ 6 kPa

- Lungefunksjonstesting
  - Liten effekt på dynamiske lungevolum
  - Større effekt på statiske lungevolum

Spirometri (Dynamiske lungevolum)
VOLUM - TID KURVEN



Statiske lungevolum



MOBIL-studien

- Ettårig ikke-randomisert klinisk studie
  - Fra desember 2005 til juni 2009
  - Gastrisk bypasskirurgi versus intensiv livsstilsbehandling
- Anamnestiske og kliniske data registret i papir CRF
- Standard biokjemiske prøver analysert forløpende
- NT- proBNP ble analysert i tinte prøver fra bio-banken
- Antropometriske mål
  - Kroppsmasseindeks (BMI, Body Mass Indeks), halsomkrets, livvidde, midje-hofte ratio, halsvidde

Tverrsnittsstudie

228 henviste pas, 177 inkludert i MOBIL-studien

Eksklusjon på grunn av unormal lungefunksjon

- 22 pas hadde KOLS (FEV1/FVC<70%)
- 6 pas hadde restriktiv ventilasjonsinnskrenkning (FVC<80% + TLC< 80%).

- 149 pas ble inkludert

Gabrielsen et at Obes surg 2011

Karakteristika

gjennomsnitt(standard avvik) eller n(%)

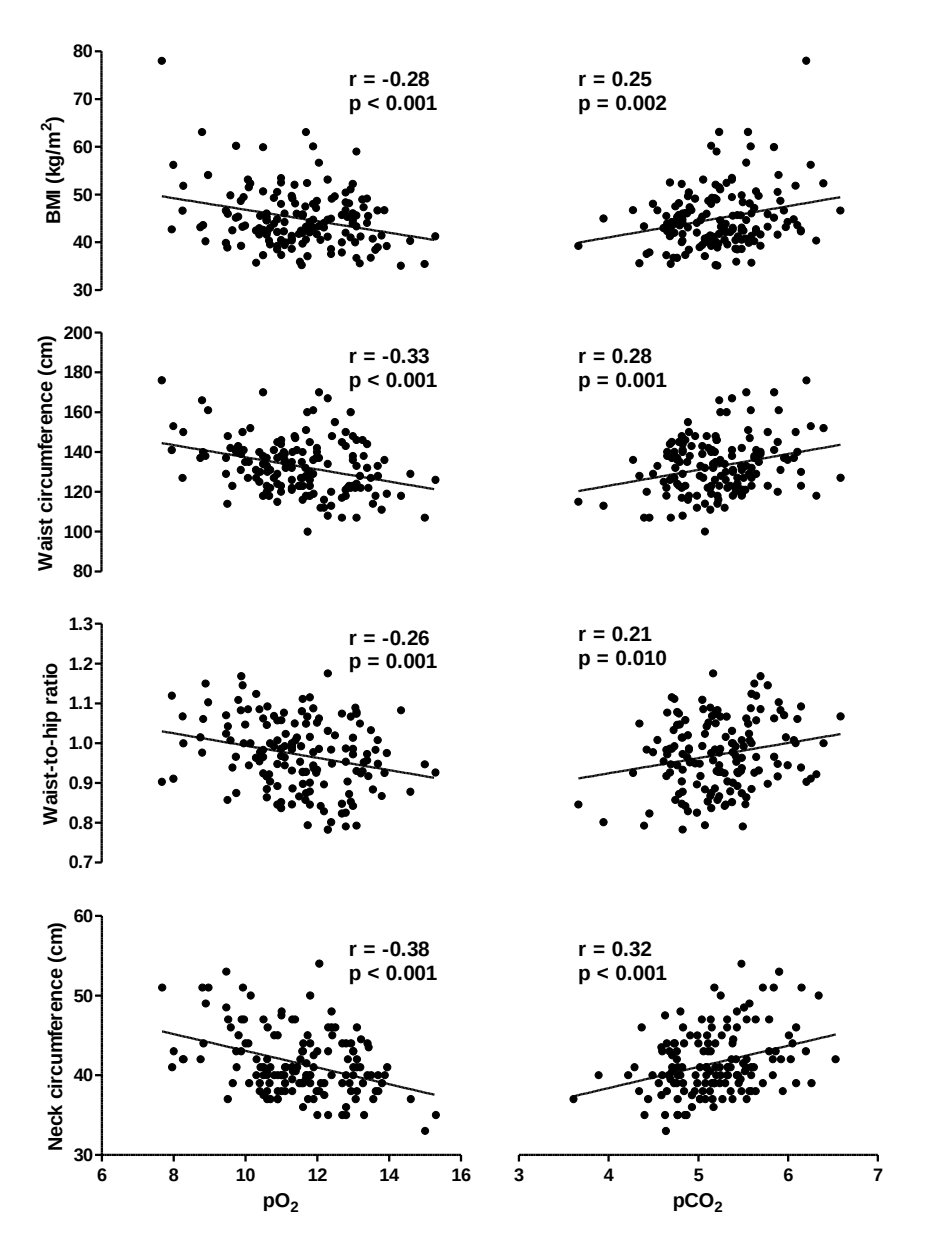
Kvinner(%)	114 (77)
Alder (år)	43(11)
Vekt (kg)	130(23)
BMI (kg/m2)	45.0 (6.3)
NC (cm)	42(4)
WC (cm)	133(14)
WHR	0.97(0.09)
Antiobstruktive med (%)	40(27)
Aldri-røykere (%)	61(41)
Pack-years(%)	9(13)

Lungefunksjon og blodgasser

% av forventet eller gjennomsnitt(SD)

FVC	103 (15)
FEV1	97 (15)
DLCO	91 (14)
DLCO/VA	105 (16)
TLC	98 (12)
VC	101 (15)
IC	123 (22)
FRC	78 (16)
ERV	**49 (34)**
RV	98 (28)
pCO2 (kPa)	5.2 (0.5)
pO2 (kPa)	11.5 (1.5)

Anthropometric measures and blood gas values



Gabrielsen et al Obes surg 2011

Forholdet mellom blodgasser og antropometriske mål

(lineær regresjon - justert for kjønn, alder, packyears)

Avhengige variable	Uavhengige variable	Std. beta	P- verdier	R-square
pO2	BMI	-0.292	<0.001	0.36
	NC	-0.317	<0.001	0.34
	WC	-0.270	<0.001	0.36
	WHR	-0.096	0.268	0.29
pCO2	BMI	0.250	0.001	0.23
	NC	0.225	0.023	0.20
	WC	0.205	0.014	0.20
	WHR	0.031	0.739	0.17

Konklusjon – tverrsnittsstudie

- Både generell fedme (BMI) og sentral fedme (WC,NC) var signifikant assosiert med lavere pO_2 og høyere pCO_2 hos personer med sykelig overvekt og normal lungefunksjon

- BMI, NC og WC var negativt korrelert med ERV.

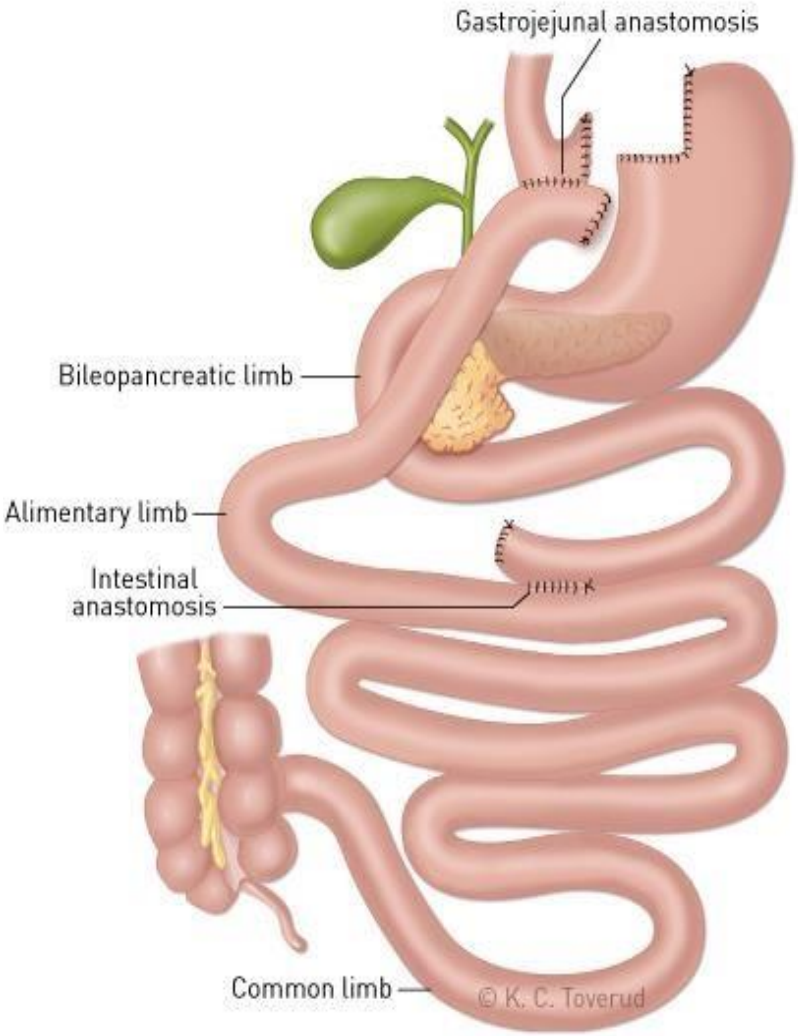
Studier som viser endring i lungefunksjon og blodgassverdier etter vekttap

	F/M	FVC	FEV1	DLCO	TLC	IC	FRC	ERV	RV	pO_2	pCO_2
Gastric bypass											
Barbalho-Moulin (2013)	24 / 0	↑	↑			↓		↑			
Hewitt (2014)	80 /33	↑	↑[1]								
De Souza (2010)	61 / 0	↑	-					-			
Santana (2006)	32 / 7	↑	↑								
Nguyen (2009)	80 / 24	↑	↑								
Wei (2011)	58 / 36	↑	↑	↑	↑			↑	↑		
Gastric banding											
Maniscalo (2007)	12 / 0	↑	↑		↑			↑	↑		
Thomas (1989)	28 / 1	↑	↑	-	↑		↑	↑	↑	↑	↓
Wadstrøm (1991)	13 / 3		↑		↑		↑		-		
Davila-Cervantes (2004)	37 / 3	↑	↑							-	↓
Refsum (1990)	34 /0	↑[2]	↑	-	↑	↓	↑	↑	-	↑	-
Jejunoileal small bowel bypass											
Vaughan (1981)	34 / 3	-	↑					↑		↑	
Lifestyle treatment											
Hakala (1995)	6 / 5	-	-				↑	↑		-	-
Babb (2011)	0 / 9	↑					↑	↑	-		
Womack (2000)	0 /39	↑	-	-	↑		↑		↑	-	-

Klinisk ikke-randomisert studie

	Kirurgi N = 76	Livsstil N = 63	P
Age (år)	43 (11)	47 (11)	0.023
Kjønn (Kvinner)	53 (70 %)	44 (70 %)	1.000
Kaukasiske	74 (97 %)	61 (97 %)	1.000
Vekt (kg)	137 (21)	125 (20)	0.001
BMI (kg/m^2)	46.7 (5.7)	43.3 (5.0)	<0.001
Pack years (år)	11 (16)	8 (11)	0.129
Røyk -aldri	25 (33 %)	28 (45 %)	
-tidligere	25 (33 %)	19 (31 %)	
-fortsatt	26 (34 %)	15 (24 %)	0.280
Astma (ja)[1]	21 (28 %)	20 (32 %)	0.579
KOLS (ja)[2]	6 (8 %)	3 (5 %)	0.514

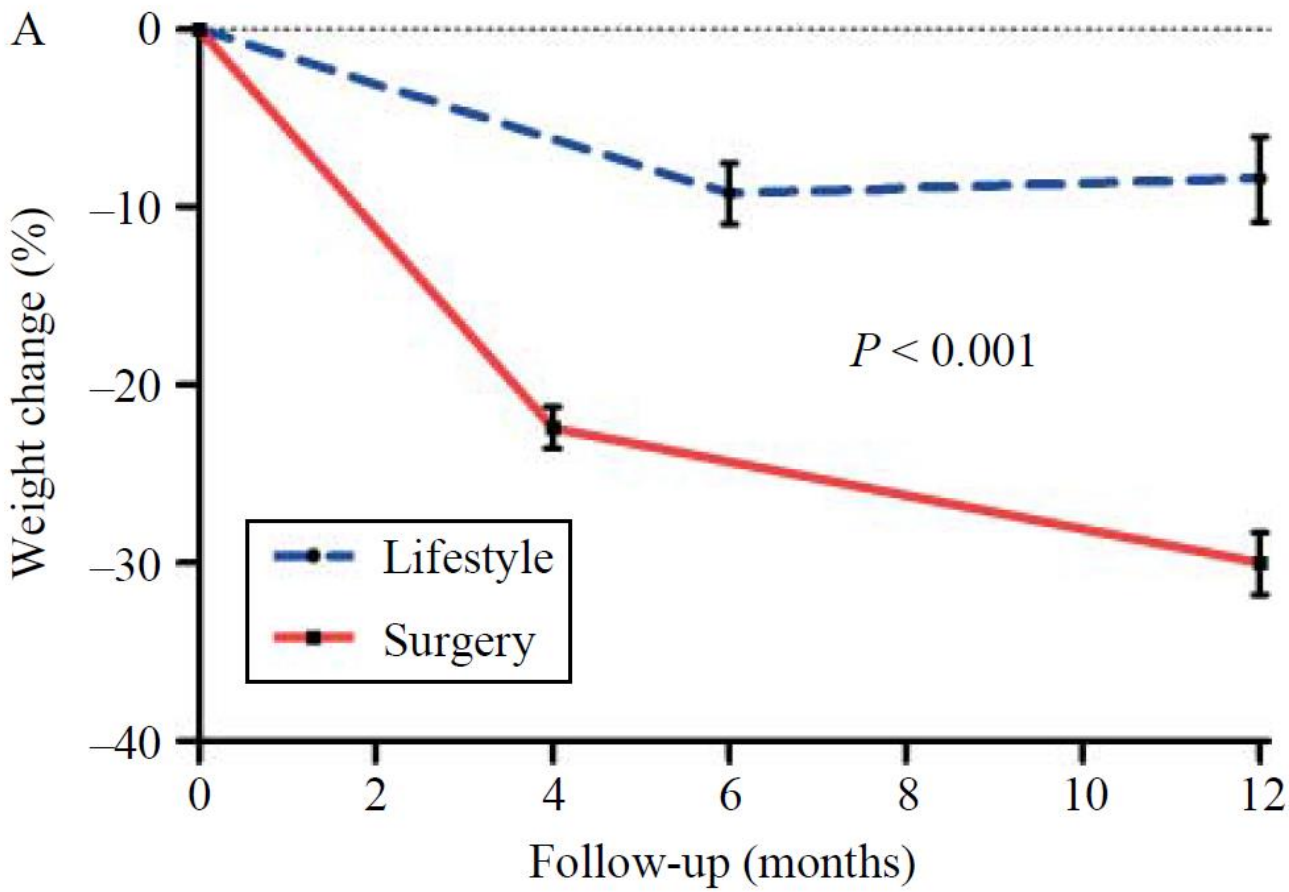
Roux-en-Y gastrisk bypasskirurgi



Intensiv livsstilsintervensjon

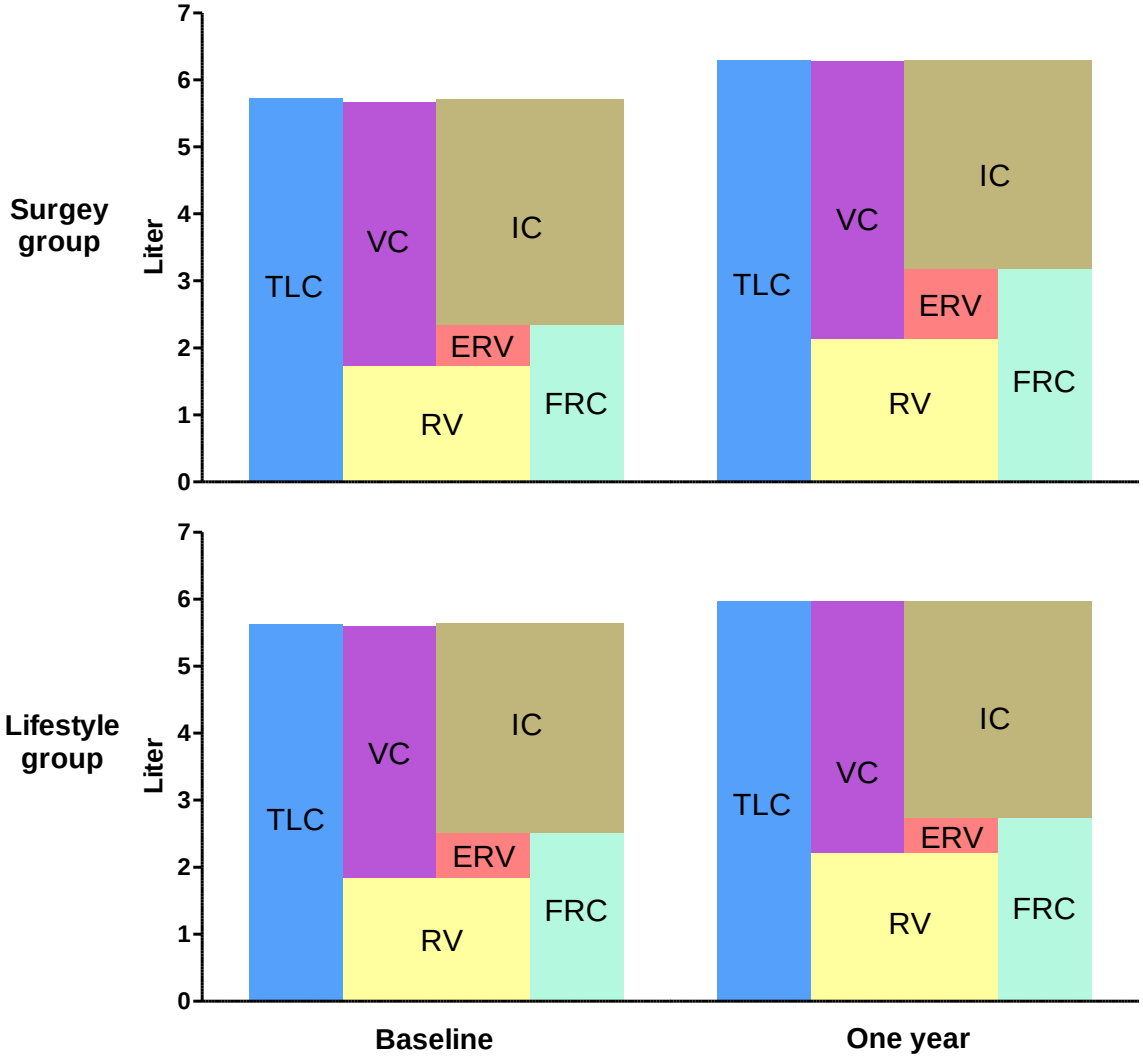
Evjeklinikken - Rehabiliteringssenter for sykelig overvektige pasienter

Vektendring

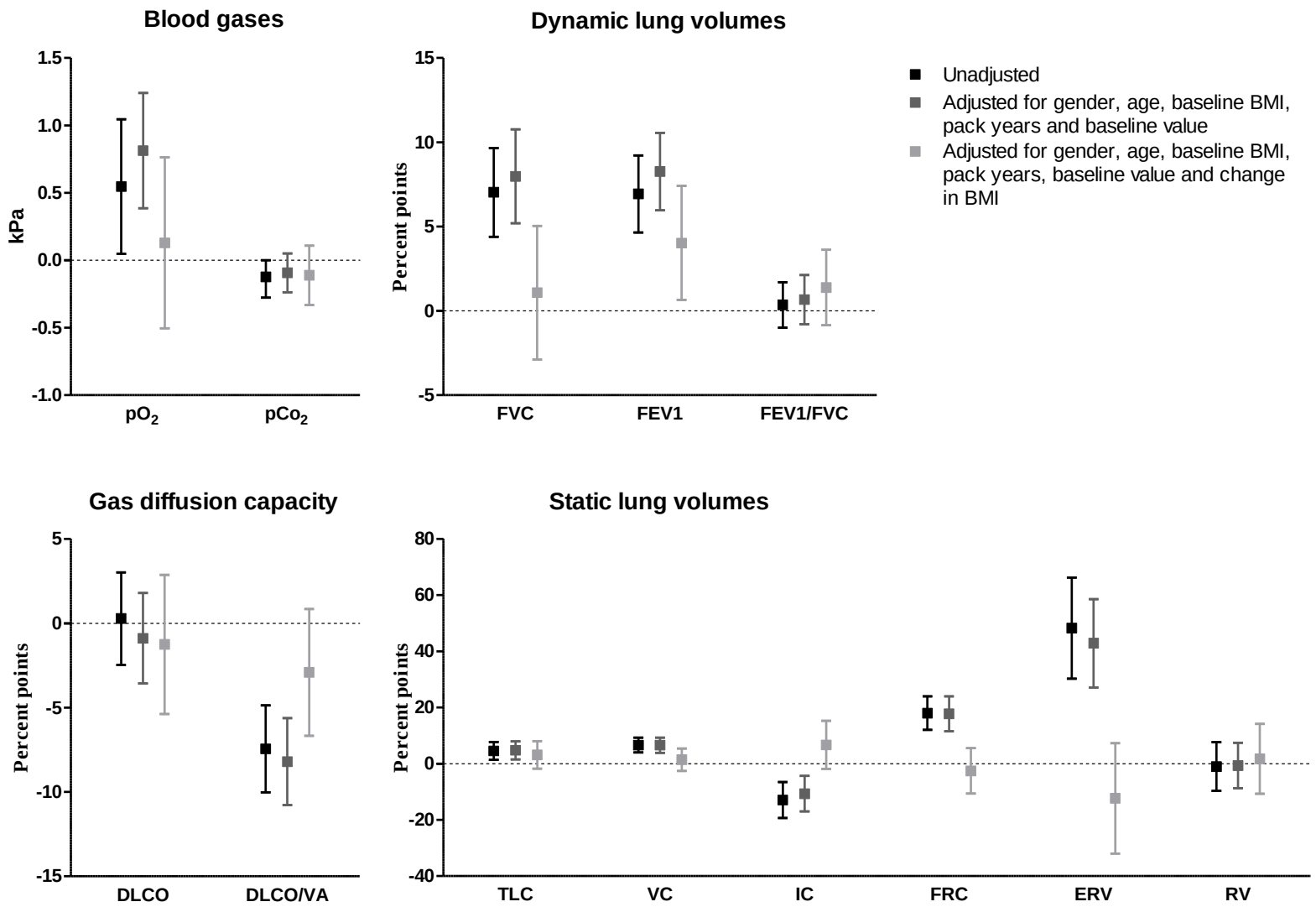


Hofsø EJE 2010

Absolutte statiske lungevolum



Blodgasser og lungefunksjon



Konklusjon

- Kirurgisk behandling av overvekt medførte større bedringer i blodgasser og lungefunksjon enn livsstilsbehandling

- Effekten var mediert av større vekttap hos de kirurgisk behandlende pasientene

Gabrielsen et al Clin.Obes, 2013

OHS

- **Def: Kombinasjon av fedme(BMI>30) og hypoventilation ($pCO_2 \geq 6$ kPa).**

- Økende respirasjonssvikt under søvn.
- Fettavleiringer i pharynx, redusert compliance i toraksveggen, begrenset bevegelse i diafragma kombinert med kollaps av alveoler gir økt kollapstendens i øvre luftveier og endringer i respirasjonsfysiologi og blodgasser.

- Etterhvert slutter kjemoreseptorer å reagere på kronisk høye nivåer av pCO2.

- Dette er den raskest voksende gruppe av " hjemmerespiratorpasienter" i den vestlige verden

OHS – OBESITY EPIDEMIC

- Because obesity has become a national epidemic, it is imperative that physicians are able to recognize and treat obesity-associated diseases.

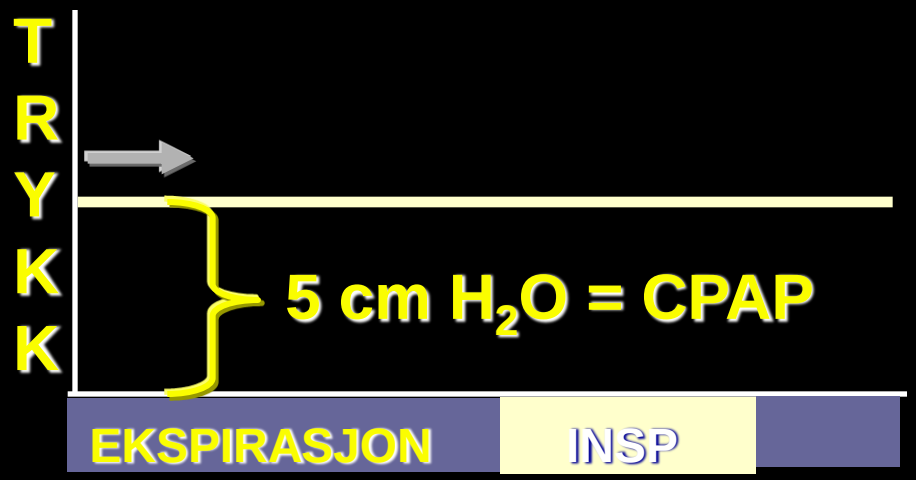
- Evidence suggests that obesity hypoventilation syndrome is under-recognized, undertreated, and associated with a significant increase in mortality.

- These findings are particularly disturbing because effective treatment options exist.

Olson et al. AJM 2005

CPAP & BiPAP

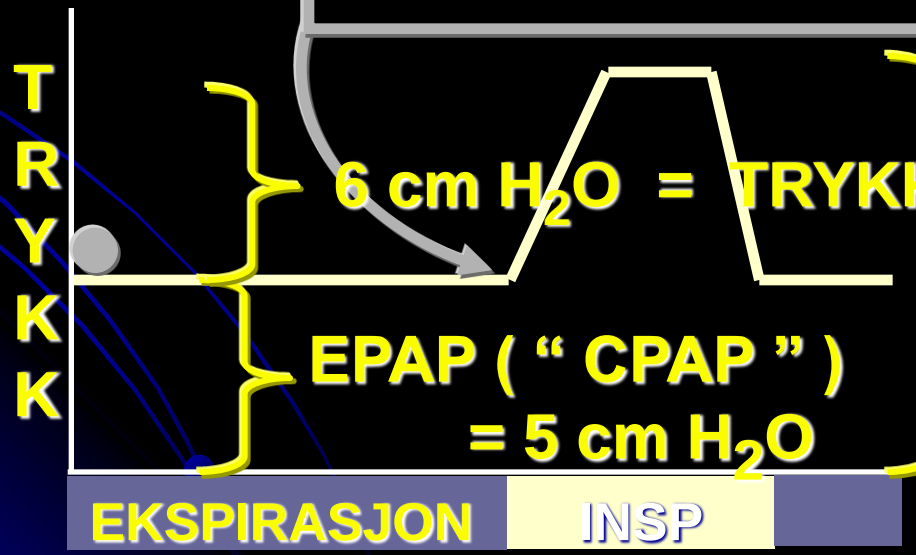
CPAP



respirasjonsfaser

40 ml/sek flow endring i 30 msek

Bi-level PAP



respirasjonsfaser

Treatment of OHS – Volume guarantee?

- These patients need high pressure support and longer rise-time
-
- Volume guarante might be helpful (Often big differeces in tidal volume when the patients are in supine position)
- AVAPS / IVAPS function give a volume guaranty according to normal weight.

Storre et al Chest 2006

NIV treatment for OHS

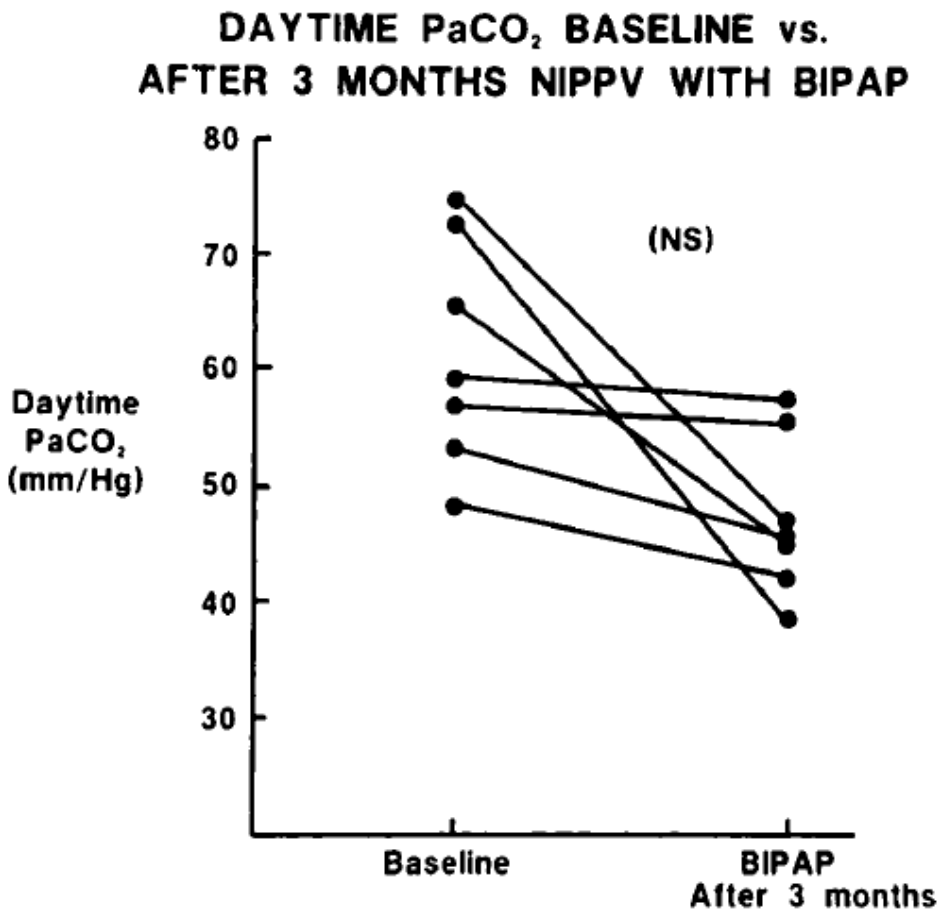


FIGURE 3. Daytime $PaCO_2$ at baseline and after three months of home nocturnal BiPAP ventilation.

Waldhorn et al. Chest 1992

Overlap syndrome – toppen av isfjellet

Overlap syndrome

- “Overlap syndrome” comprises the combination of OSA and COPD

- Flenley D. Sleep in chronic obstructive lung disease. Clin Chest Med. 1985;6(4):651-61.

Forekomst av Overlap syndrome

- Data fra store kohortestudier viste at 22% av KOLS pasientene hadde OSA,
- 11% of OSA pasientene hadde FEV1/FVC ≤0.60

Chaouat A et al. AJRCCM 1995

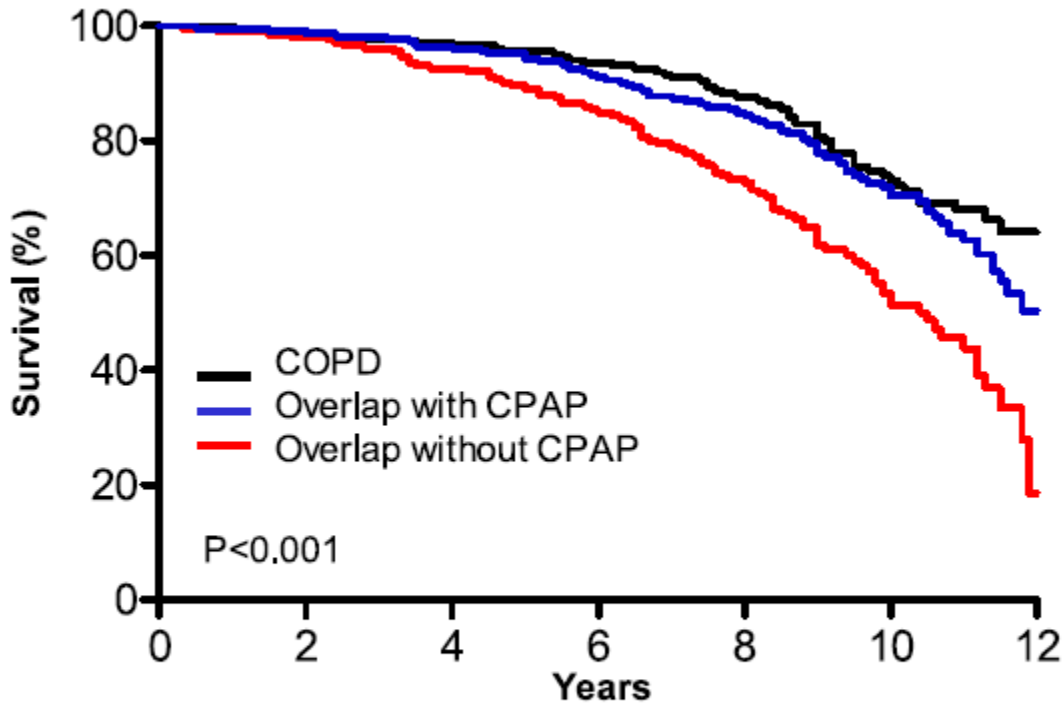
- Pasienter med overlap syndrome hadde dårligere blodgasser, mer komorbiditet og dårligere prognose enn pasienter med enten bare OSA eller bare KOLS.

Chaouat Aet al. AJRCCM 1999

Lavie et al. J.Sleep Res. 2007

Survival

COPD (N=210), Overlap (N=213),Overlap + CPAP (N=228)



No at risk							
COPD	210	203	196	184	144	89	10
Overlap with CPAP	228	223	215	201	167	97	8
Overlap without CPAP	213	204	186	161	121	57	3

Marin et al. ARJCCM 2010

Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case–control study. J Sleep Res. 2007;16(1):128-34

- The study investigated predictors of mortality in a large cohort of men with sleep apnoea using a case–control design.
- The study population consisted of 10 981 men diagnosed during 1991–2000 by PSG with sleep apnoea; 331 men died prior to 1 September 2001, of whom **277** were matched by age, gender, site and time of study to patients who were alive in September 2001.
- Multivariate analysis revealed that all-cause mortality was associated with

  COPD (odds ratio, OR: 7.07, 95% CI 2.75–18.16),
  chronic heart failure (OR: 5.47, 95% CI 1.06–28.31),
  diabetes mellitus (OR: 3.30, 95% CI 1.51–7.20) and
  BMI (increase of 5 kg m−2, OR: 1.44)

- We conclude that all-cause mortality in sleep apnoea is associated with co-morbidities and obesity.
- Severity of sleep apnoea affects mortality by interacting with obesity and lung disease.

Swedevox 2016

- Patienter med KOL och med oväntat högt PaCO2 pga samtidig obesitasrelaterad hypoventilation eller med obstruktivt sömnapnésyndrom (KOL + OSAS = overlapsyndrom)kan ha mycket god nytta av nattlig hemrespiratorbehandling (eller i gynnsamma fall enbartCPAP).
- Vid overlapsyndrom kan det räcka med måttlig KOL och måttligt obstruktivt sömnapnésyndrom plus litet övervikt (”litet av varje”, se stjärnan i mitten i figur 8)
- för att patienten skall får ett högt PaCO2.
- Men det är då en överförenkling att beskriva KOLsjukdomen som indikationen för behandling!

Swedevox (Bengt Midgren)

Figur 8 **Den hyperkapniska triangeln**

Astma og sykelig overvekt

To former for astma hos denne gruppen:

1 Astma som starter tidlig.

- Ofte allergisk bakgrunn (IgE↑)
- Responderer på vanlig astmabehandling.
- Vektreduksjon har begrenset effekt.

Astma som starter sent (etterat fedmen er et faktum)

- Steroider virker dårligere
- Vektreduksjon har god effekt.
- Kan være forårsaket av fedmerelatert kronisk inflammasjon.

Umetsu Thorax 2016

Insidens av astma etter 1-års oppfølging av ulike kategorier av BMI

Meta analyse (7 studier) N = 333 102

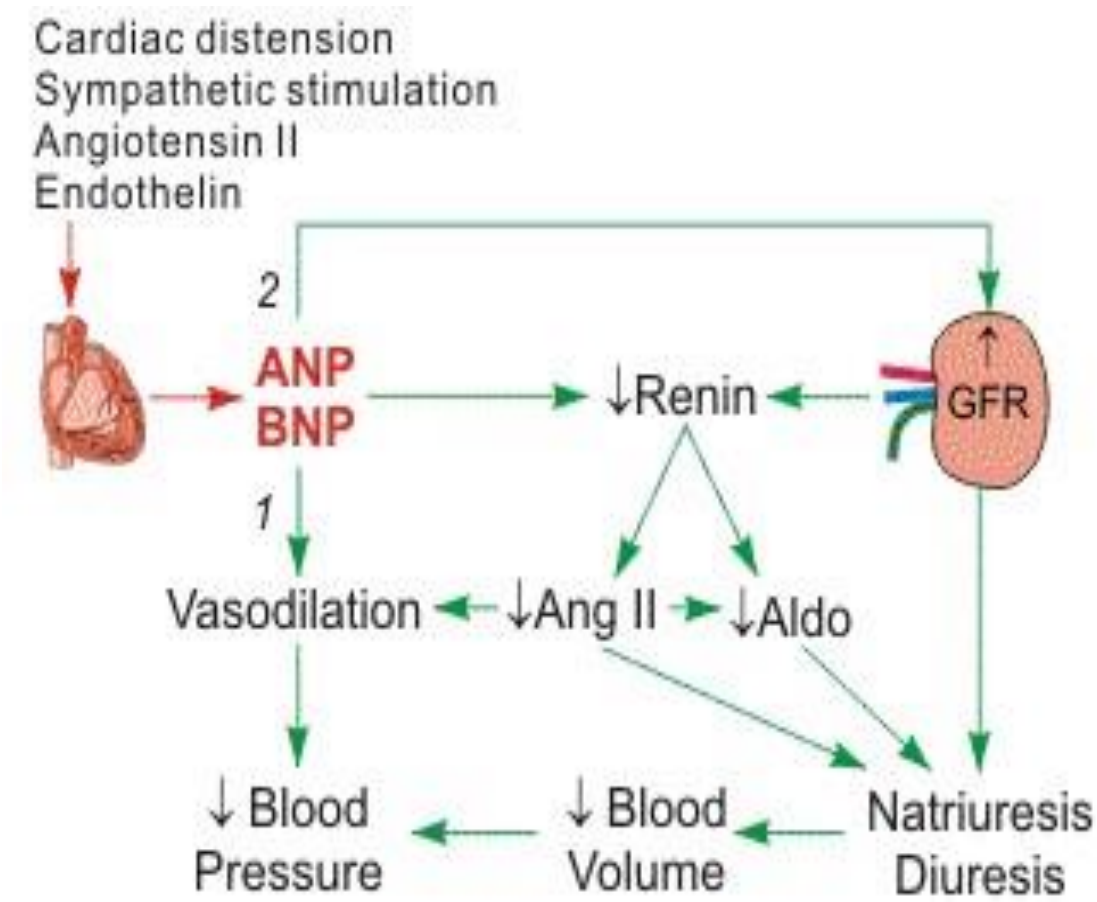
Comparison	Total	
	OR (*95% CI*)	p Value
Overweight vs. normal BMI	1.38 (1.17–1.62)	< 0.001
Obese vs. normal BMI	1.92 (1.43–2.59)	< 0.001
Overweight and obese (BMI ⩾ 25) vs. normal BMI	1.51 (1.27–1.80)	< 0.001
Obese vs. overweight	1.49 (1.20–1.85)	< 0.001

Beutheer et al. AJRCCN 2007

Natriuretiske peptider

- “Prohormone of brain natriuretic peptide” (proBNP)består av 108 aminosyrer og produseres i ventriklene og spaltes til N-terminalt proBNP (NT-proBNP) og BNP som består av henholdsvis 76 og 32 peptider
- BNP er biologisk aktivt
- Begge er kjent som hjertesviktmarkører
- Paradoksalt lave verdier ved fedme

Natriuretiske peptidhormoner



NT-proBNP

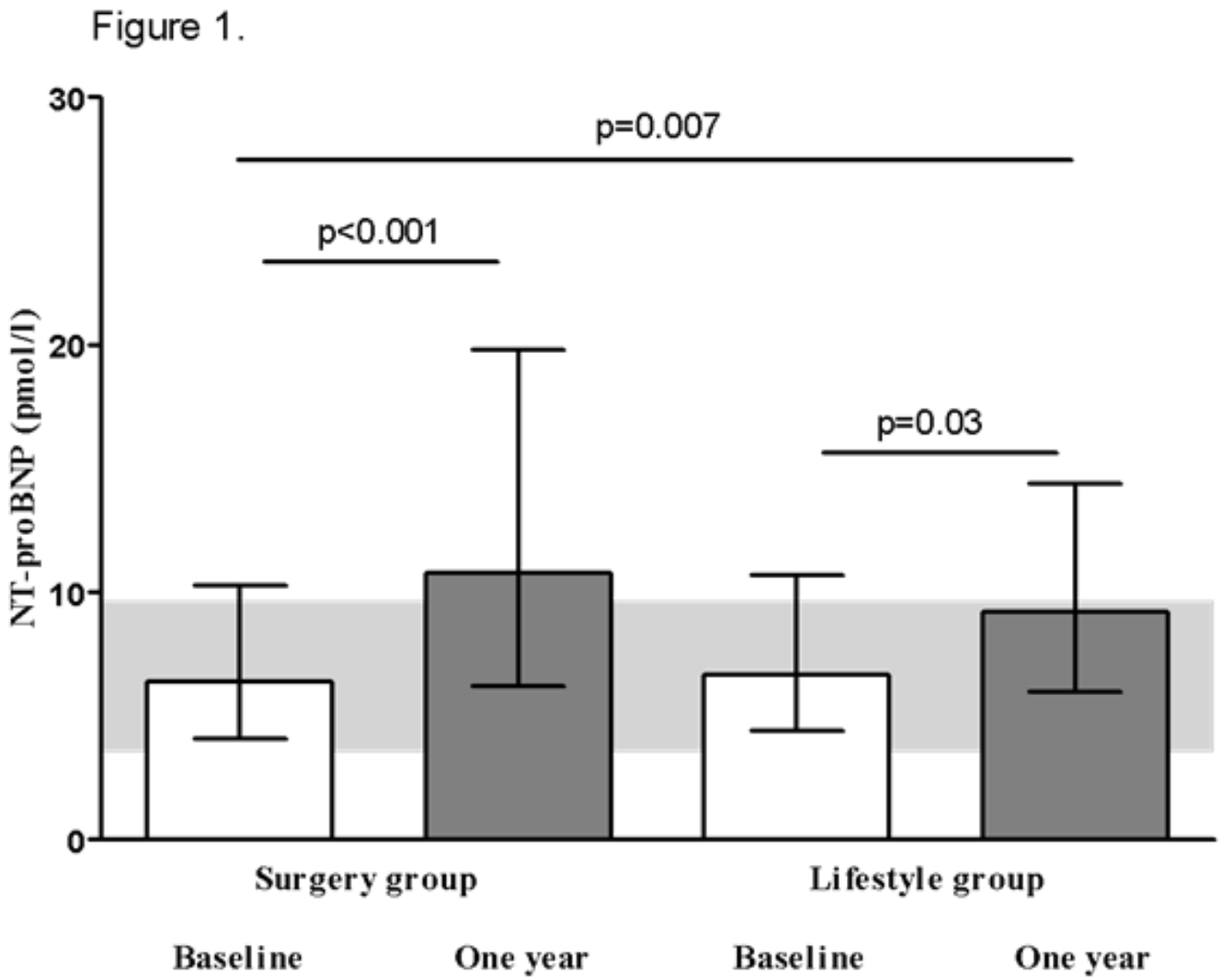
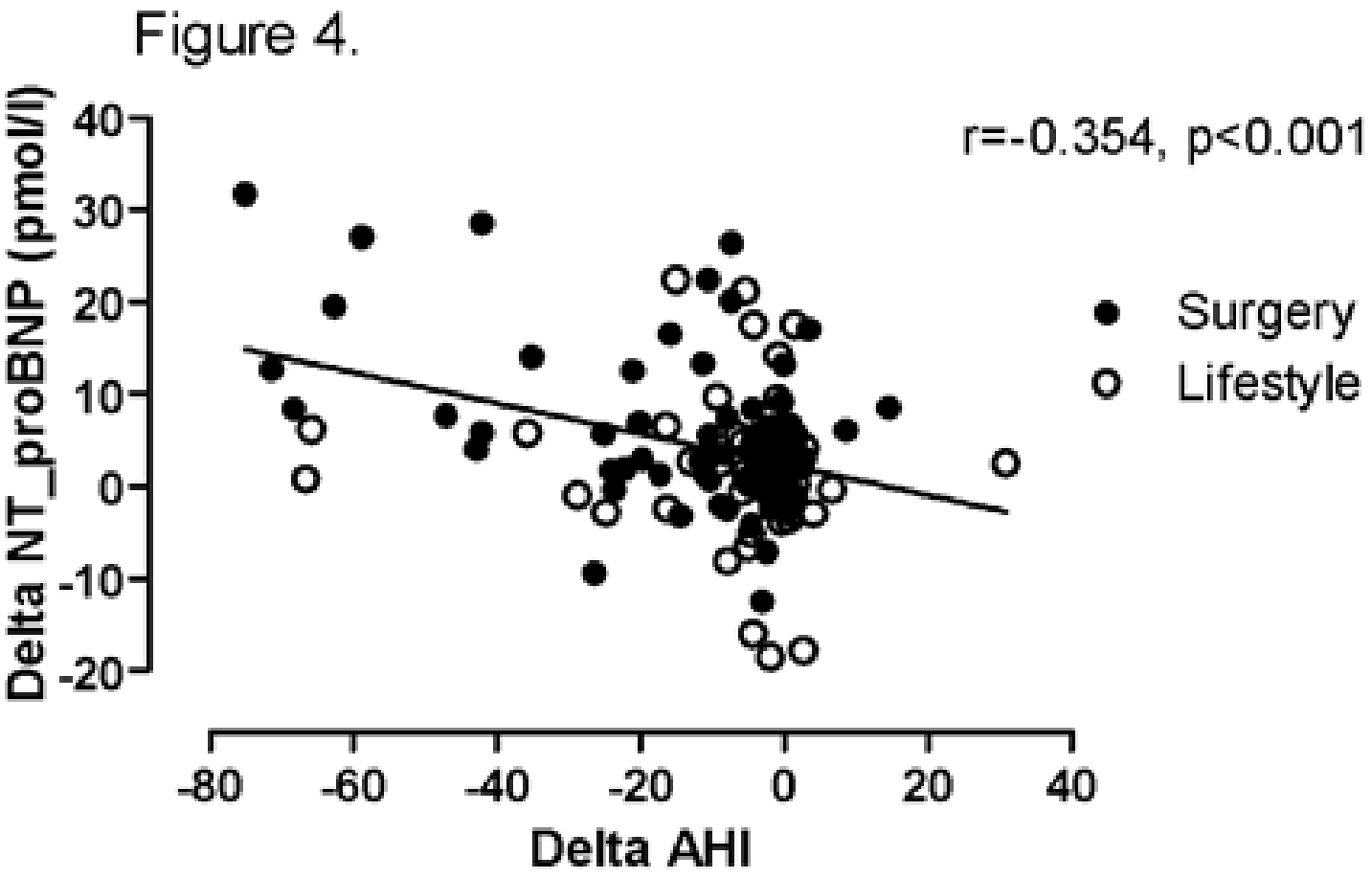


Figure 1.
30
20
10
0
NT-proBNP (pmol/l)
p=0.007
p<0.001
p=0.03
Surgery group
Lifestyle group
Baseline
One year
Baseline
One year

Korrelasjoner mellom endringer i AHI og NT-proBNP



Konklusjon

- Verdien av NT-proBNP økte mer etter kirurgi enn livsstilintervensjon, og verdien etter intervensjon var i begge grupper signifikant høyere enn i en normalvektig referansegruppe.

- Δ NT-proBNP korrelerte negativt med Δ AHI og Δ BMI, men i de justerte modellene var bare assosiasjonen mellom Δ AHI og Δ proBNP signifikant.

- Redusert AHI var uavhengig av vekttap assosiert med forbedrede verdier av blodgasser og statiske lungevolum

Gabrielsen et al BMC Research Notes 2016

Vektreduksjon er bra for lungene

..gir forbedringer i respirasjonsfysiologi, blodgasser og komorbiditet