



# Receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel como medida da resposta ao tratamento da exacerbação aguda da DPOC

Gehan Hassan AboEl-Magd<sup>1,a</sup>, Maaly Mohamed Mabrouk<sup>2,b</sup>

1. Chest Department, Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egypt.

2. Clinical Pathology Department, Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egypt

a. <http://orcid.org/0000-0002-8901-3873>

b. <http://orcid.org/0000-0002-4238-9398>

Recebido: 6 maio 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado na Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egypt.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o valor do *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) no diagnóstico de exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) e no monitoramento da resposta ao tratamento, analisando-se a relação entre o suPAR e o fibrinogênio na EADPOC. A EADPOC leva ao aumento da inflamação das vias aéreas, contribuindo para a liberação exagerada de mediadores inflamatórios. **Métodos:** Foram recrutados 45 pacientes com EADPOC e 20 controles saudáveis. Realizou-se anamnese, e todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico, radiografia de tórax, provas de função pulmonar e gasometria arterial. No dia 1 (início do tratamento para os pacientes com EADPOC) e no dia 14 (final do tratamento), foram coletadas amostras de sangue para dosagem de suPAR sérico e de fibrinogênio plasmático. **Resultados:** Os níveis séricos de suPAR foram significativamente maiores no grupo EADPOC do que no grupo controle. Nos pacientes com EADPOC, houve diminuição significativa da média de suPAR sérico após o tratamento. A sensibilidade, a especificidade e a acurácia do suPAR foram, respectivamente, de 95,6%, 80,0% e 93,0%. O estágio da doença segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (isto é, a gravidade da DPOC) apresentou correlação positiva e significativa com os níveis séricos de suPAR e os níveis plasmáticos de fibrinogênio. **Conclusões:** O monitoramento do suPAR sérico pode ser útil na avaliação da resposta ao tratamento da DPOC e seria um biomarcador valioso para a determinação do prognóstico da EADPOC. Como o suPAR sérico apresentou correlação com o fibrinogênio plasmático, ambos os marcadores poderiam ser preditores da EADPOC.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica/complicações; Doença pulmonar obstrutiva crônica/diagnóstico; Receptores de ativador de plasminogênio tipo uroquinase; Fibrinogênio.

## INTRODUÇÃO

A exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) é caracterizada por deterioração dos sintomas respiratórios que vai além das variações normais do dia a dia e que leva a mudança na medicação.<sup>(1,2)</sup> Embora as exacerbações sejam os principais determinantes da morbidade e mortalidade por DPOC, sua incidência exata permanece desconhecida. As exacerbações têm grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com DPOC, resultando em múltiplas internações.<sup>(3)</sup> A EADPOC resulta em aumento da inflamação das vias aéreas, provocando a liberação exagerada de inúmeros mediadores inflamatórios.<sup>(4)</sup>

O marcador de gravidade da DPOC mais frequentemente utilizado é o VEF<sub>1</sub>. No entanto, o VEF<sub>1</sub> não se correlaciona bem com os sintomas e os outros fatores que quantificam a progressão da DPOC.<sup>(5)</sup> Portanto, é importante procurar outros marcadores de atividade da doença.

O receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase e o inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 são os principais ativadores de plasminogênio tipo uroquinase. São considerados componentes importantes do sistema

imunológico e da resposta inflamatória.<sup>(6,7)</sup> Níveis elevados de *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) são resultado do aumento da estimulação do sistema imunológico por diferentes tipos de infecções ou tumores sólidos. Portanto, acredita-se que os níveis de suPAR sérico indiquem o grau de ativação imunológica.<sup>(8)</sup> Existem muitos trabalhos que relatam níveis elevados de suPAR em pacientes com infecção, câncer, doenças inflamatórias, sepsis ou bacteremia.<sup>(9-12)</sup>

A dosagem do nível sérico de suPAR é um teste simples e de fácil realização e, em comparação com a dosagem do nível plasmático de fibrinogênio, requer menos precauções relacionadas à coleta e ao processamento das amostras.<sup>(13)</sup> A dosagem do nível sérico de suPAR e do nível plasmático de fibrinogênio poderia desempenhar um papel importante na avaliação de pacientes com DPOC estável.<sup>(14)</sup> O fibrinogênio passou a ser um biomarcador útil na DPOC e está sob consideração como ferramenta de desenvolvimento de medicamentos para qualificação pela agência norte-americana *Food and Drug Administration*

## Endereço para correspondência:

Gehan H. AboEl-Magd. Chest Department, Faculty of Medicine, Tanta University, El-Gaish, Tanta Qism 2, 21111, Tanta, Gharbia, Egypt.

Tel.: 20 1006413962. E-mail: gehan19@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

e pela *European Medicines Agency*. O fibrinogênio é sintetizado no fígado e convertido em fibrina pela trombina durante a coagulação sanguínea; é considerado uma proteína plasmática de fase aguda.<sup>(15)</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor do suPAR como biomarcador no diagnóstico de EADPOC e como ferramenta para monitoramento da resposta ao tratamento. Também foi analisada a relação entre o suPAR e o fibrinogênio em pacientes com EADPOC.

## MÉTODOS

Foram incluídos 45 pacientes com EADPOC e 20 controles saudáveis. Os pacientes foram recrutados dentre os que estavam em tratamento nos ambulatórios ou nas alas de internação do Departamento de Tórax do Hospital da Universidade de Tanta, na cidade de Tanta, Egito, entre agosto de 2015 e janeiro de 2016. O estudo foi realizado em conformidade com os padrões éticos do Hospital da Universidade de Tanta e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Tanta. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico de DPOC foi feito em conformidade com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*,<sup>(16)</sup> baseado na carga tabágica, manifestações clínicas e prova de função pulmonar mostrando obstrução ao fluxo aéreo, com relação  $VEF_1/CVF < 0,7$  após o uso de broncodilatador. A EADPOC foi definida como piora prolongada ( $\geq 48$  h) da dispneia, tosse ou produção de escarro mucoide ou purulento, levando a aumento do uso de medicação de resgate e manutenção.<sup>(17)</sup>

Os pacientes que apresentavam condições que pudessem alterar seu nível sérico de suPAR<sup>(18)</sup> — como asma brônquica, bronquiectasia, necessidade de ventilação mecânica, malignidades, insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus descontrolada — foram excluídos. Pneumonia foi descartada se a radiografia de tórax não evidenciasse infiltrados pulmonares.

Os pacientes foram admitidos e manejados com oxigênio suplementar com saturação ótima de 90-92%. Broncodilatadores ( $\beta_2$ -agonistas de curta duração), com ou sem anticolinérgicos de curta duração, foram utilizados para o tratamento das exacerbações. Prescreveu-se prednisolona (40 mg/dia por 5 dias). Foram dados antibióticos se houvesse sinais clínicos de infecção bacteriana, como escarro purulento.<sup>(19)</sup> Realizou-se anamnese, e todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico completo; radiografias de tórax, em incidências posteroanterior e lateral, no momento da inclusão (no dia 1, quando foi iniciado o tratamento para EADPOC) e no dia 14 (após o final desse tratamento); exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, provas de função renal e hepática e dosagem da glicemia de jejum; gasometria arterial (amostras de sangue arterial foram coletadas, com seringas de plástico estéreis e descartáveis contendo

heparina, no dia 1); provas de função pulmonar para determinação do  $VEF_1$  e da relação  $VEF_1/CVF$ , com um espirômetro (CHESTGRAPH HI-101; Chest M.I., Inc., Tóquio, Japão); e dosagem dos níveis de fibrinogênio e de suPAR no plasma e no soro, respectivamente, com amostras de sangue periférico sendo coletadas no dia 1 e no dia 14.

O plasma e o soro foram obtidos de amostras de sangue periférico por centrifugação a 1.500 g por 15 min. As amostras de plasma e de soro foram armazenadas a  $\leq -20^\circ\text{C}$  até a análise. O fibrinogênio plasmático foi medido utilizando-se um kit comercial (Fibrinogen Human ELISA Kit, ab108842; Abcam/KEMET Medical, Cairo, Egito), com sensibilidade típica de aproximadamente 0,10  $\mu\text{g/ml}$ , sendo que os coeficientes de variação intra e interensaio foram, respectivamente, de 4,0% e 9,7%. O suPAR sérico também foi medido utilizando-se um kit comercial (Quantikine Human uPAR Immunoassay Kit, DUP00; R&D Systems Europe, Oxon, Reino Unido), com sensibilidade  $< 33$  pg/ml, sendo que os coeficientes de variação intra e interensaio foram, respectivamente, de 4,1% e 5,1%.

## Análise estatística

Foram calculadas médias e desvios-padrão, aos quais foram aplicados testes t de Student não pareados, testes t pareados e testes do qui-quadrado, bem como foram determinados coeficientes de correlação linear e construídas curvas ROC. Os dados foram analisados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Foram incluídos 45 pacientes diagnosticados com EADPOC e 20 controles saudáveis pareados por idade e gênero. Os pacientes com EADPOC foram tratados por 14 dias e reavaliados ao final do tratamento. As características dos pacientes e dos controles são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes com EADPOC foram estratificados de acordo com o estágio da limitação ao fluxo aéreo segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*: estágio I, em 7 pacientes (15,5%); estágio II, em 16 (35,6%); estágio III, em 13 (28,9%); e estágio 4, em 9 (20,0%).

Os níveis séricos de suPAR foram significativamente maiores nos pacientes com EADPOC do que nos controles, tanto no dia 1 quanto no dia 14 ( $p < 0,001$  para ambos). No grupo EADPOC, houve diminuição significativa da média de suPAR sérico após o tratamento — de  $4.676,8 \pm 1.478,9$  pg/ml para  $3.521,3 \pm 1.382,9$  pg/ml ( $p < 0,001$ ) — como mostra a Figura 1.

Os níveis plasmáticos de fibrinogênio foram significativamente maiores nos pacientes com EADPOC do que nos controles, tanto no dia 1 quanto no dia 14 ( $p < 0,001$  para ambos). No grupo EADPOC, houve

diminuição significativa da média de fibrinogênio plasmático após o tratamento — de  $567,3 \pm 216,6$  mg/dl para  $445,1 \pm 190,8$  mg/dl ( $p < 0,001$ ) — como mostra a Figura 2.

Os níveis séricos de suPAR e os níveis plasmáticos de fibrinogênio aumentaram proporcionalmente ao aumento da gravidade da DPOC, sendo significativamente maiores nos pacientes em estágio GOLD III ou IV do que naqueles em estágio GOLD I. A Tabela 2 mostra a comparação entre os níveis de suPAR e de fibrinogênio, segundo o estágio GOLD. O suPAR sérico apresentou correlação negativa com o  $VEF_1$  (% do previsto), a relação  $VEF_1/CVF$  (% do previsto), a  $PaO_2$  e a  $SpO_2$ , mas apresentou correlação positiva com o estágio GOLD, sendo que

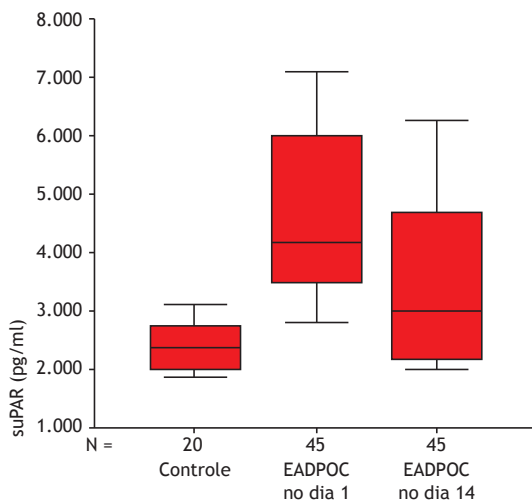
ambas as correlações foram significativas ( $p < 0,001$ ). Houve uma correlação positiva e significativa entre o suPAR sérico e o fibrinogênio plasmático ( $r = 0,715$ ;  $p < 0,001$ ).

Os valores de corte do suPAR e do fibrinogênio para o diagnóstico de EADPOC foram obtidos calculando-se a soma máxima de sensibilidade e especificidade. As curvas ROC para o suPAR e o fibrinogênio são mostradas, respectivamente, nas Figuras 3 e 4. Para o diagnóstico de EADPOC, a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do suPAR foram, respectivamente, de 95,6%, 80,0% e 93,0%, contra 77,8%, 85,0% e 89,5%, respectivamente, para o fibrinogênio.

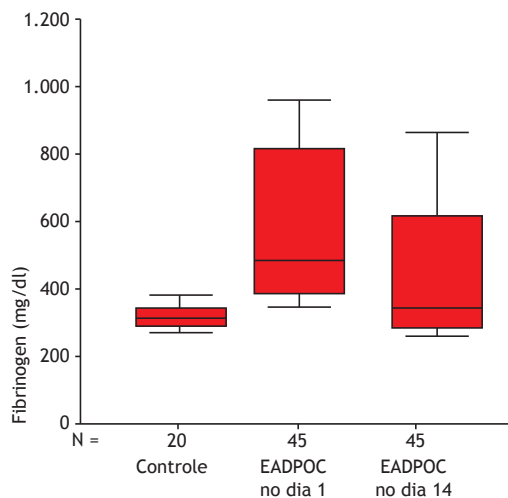
**Tabela 1.** Características basais, parâmetros de função pulmonar, estágios da DPOC e resultados da gasometria arterial em pacientes com exacerbações agudas e controles saudáveis.

| Variáveis                                       | Grupo EADPOC (n = 45) | Grupo controle (n = 20) | p       |
|---|-----------------------|-------------------------|---------|
| Idade (anos), média ± dp                        | 56,65 ± 6,48          | 57,71 ± 5,723           | 0,510   |
| Sexo masculino, n (%)                           | 13 (65,0)             | 31 (68,9)               | 0,758   |
| Fumante atual, n (%)                            | 14 (70,0)             | 32 (71,1)               | 0,928   |
| Carga tabágica (anos-maço), média ± dp          | 31,00 ± 6,15          | 39,62 ± 9,56            | 0,003   |
| $VEF_1$ (% do previsto), média ± dp             | 87 ± 4,078            | 50,44 ± 19,83           | < 0,001 |
| Relação $VEF_1/CVF$ (% do previsto), média ± dp | 88,2 ± 8,16           | 54,53 ± 10,43           | < 0,001 |
| pH, média ± dp                                  | 7,38 ± 0,016          | 7,332 ± 0,043           | < 0,001 |
| $PaO_2$ (mmHg), média ± dp                      | 75,75 ± 5,18          | 58,77 ± 4,96            | < 0,001 |
| $PaCO_2$ (mmHg), média ± dp                     | 41,8 ± 3,17           | 55,40 ± 6,62            | < 0,001 |
| $SpO_2$ , média ± dp                            | 95,75 ± 1,65          | 88,02 ± 4,25            | < 0,001 |
| Estágio GOLD da DPOC, n (%)                     |                       |                         |         |
| I   | 7 (15,5)              |                         |         |
| II  | 16 (35,6)             |                         |         |
| III   | 13 (28,9)             |                         |         |
| IV  | 9 (20,0)              |                         |         |

EADPOC: exacerbação aguda da DPOC; e GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.



**Figura 1.** Níveis séricos de *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) no grupo controle, bem como no grupo exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) no dia 1 e após 14 dias de tratamento.

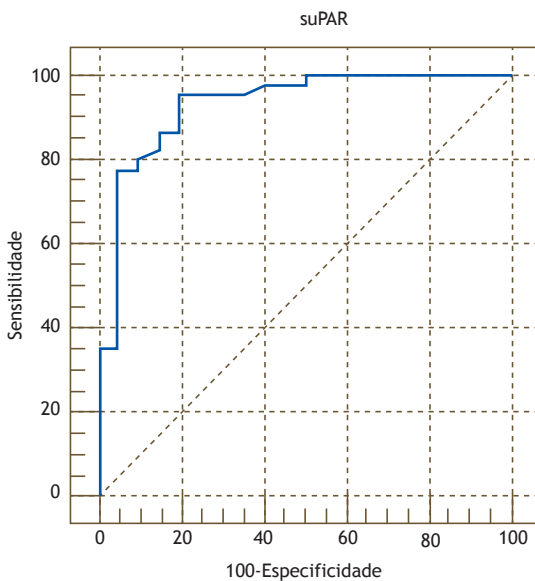


**Figura 2.** Níveis de fibrinogênio plasmático no grupo controle, bem como no grupo exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) no dia 1 e após 14 dias de tratamento.

**Tabela 2.** Comparação entre níveis séricos de receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel e níveis plasmáticos de fibrinogênio, segundo o estágio GOLD, em pacientes com exacerbação aguda da DPOC.

| Marcadores           | Estágios GOLD         |                     |                     | ANOVA  |         |
|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|--------|---------|
|                      | I ou II<br>Média ± dp | III<br>Média ± dp   | IV<br>Média ± dp    | F      | p       |
| suPAR (pg/ml)        |                       |                     |                     |        |         |
| Dia 1                | 3.504,34 ± 542,53     | 5.309,23 ± 994,52   | 6.760,0 ± 502,81    | 78,232 | < 0,001 |
| Dia 14               | 2.558,69 ± 607,38     | 4.084,61 ± 1.201,23 | 5.167,77 ± 1.054,14 |        |         |
| Fibrinogênio (mg/dl) |                       |                     |                     |        |         |
| Dia 1                | 443,47 ± 107,98       | 595,38 ± 229,98     | 843,33 ± 125,0      | 21,669 | < 0,001 |
| Dia 14               | 337,82 ± 101,88       | 473,84 ± 201,31     | 677,77 ± 125,07     |        |         |

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; e suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel).

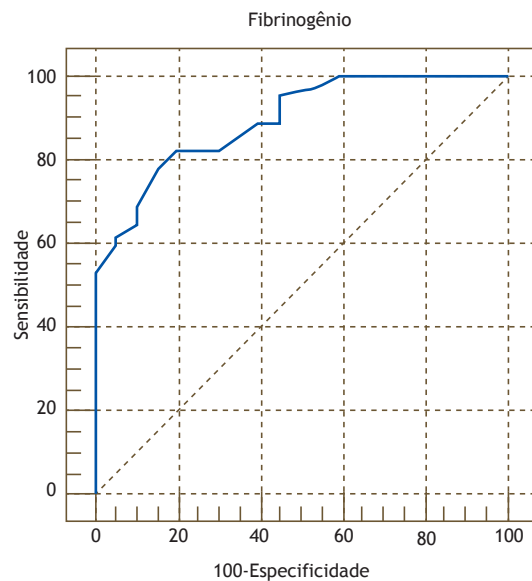


**Figura 3.** Curva ROC da acurácia do *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR, receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel) na identificação da exacerbação aguda da DPOC, com área sob a curva de 0,93 ( $p < 0,001$ ). A curva foi construída calculando-se a sensibilidade versus a especificidade para os diferentes pontos de corte possíveis do suPAR.

Dos 45 pacientes com DPOC, 9 (20,0%) não se recuperaram da exacerbação: 1 paciente em estágio GOLD II; 4 pacientes em estágio GOLD III; e 4 pacientes em estágio GOLD IV. Ao analisarmos esses 9 pacientes em conjunto, em comparação com os 36 pacientes que se recuperaram, constatamos que a média de suPAR sérico no dia 1 havia sido ligeira mas significativamente maior no primeiro grupo ( $5.551,1 \pm 1.483,2$  pg/ml vs.  $4.462,71 \pm 1.41,3$  pg/ml;  $p = 0,046$ ), da mesma forma que os níveis de fibrinogênio plasmático no dia 1 ( $685,5 \pm 271,1$  mg/dl vs.  $522,5 \pm 190,8$  mg/dl;  $p = 0,048$ ).

## DISCUSSÃO

Em pacientes com EADPOC, a deterioração da função pulmonar e a acentuada inflamação sistêmica pioram a qualidade de vida e reduzem a sobrevida.<sup>(20)</sup> No presente estudo, o suPAR e o fibrinogênio foram



**Figura 4.** Curva ROC da acurácia do fibrinogênio na identificação da exacerbação aguda da DPOC, com área sob a curva de 0,89 ( $p < 0,005$ ). A curva foi construída calculando-se a sensibilidade versus a especificidade para os diferentes pontos de corte possíveis do fibrinogênio.

avaliados como biomarcadores sanguíneos da EADPOC. Em conformidade com nossos resultados, outros estudos relataram níveis de fibrinogênio significativamente maiores nos pacientes com DPOC do que nos controles.<sup>(21-23)</sup> De forma semelhante, Portelli et al.<sup>(23)</sup> constataram que os níveis de suPAR sérico foram maiores nos pacientes com asma ou DPOC do que nos controles. Em outro estudo recente,<sup>(14)</sup> o fibrinogênio foi maior nos pacientes com EADPOC do que nos indivíduos saudáveis. Portanto, a determinação dos níveis séricos de suPAR e fibrinogênio poderia ser útil na avaliação de pacientes com DPOC estável.<sup>(24)</sup>

A presença da proteína C reativa e do fibrinogênio indica inflamação sistêmica, e os níveis de ambos os marcadores aumenta durante a EADPOC.<sup>(25)</sup> Por outro lado, foi demonstrado que o suPAR é um marcador independente de inflamação, pois é muito estável e sua concentração sérica não é afetada por alterações circadianas.<sup>(26)</sup>

Em nosso estudo, os níveis de suPAR sérico foram maiores nos pacientes com EADPOC do que nos controles, e a diferença foi estatisticamente significativa. Nosso achado de que os níveis de suPAR sérico foram significativamente maiores antes do tratamento do que depois do mesmo está de acordo com os achados de outro estudo recente<sup>(27)</sup> no qual foram comparados os níveis de suPAR de pacientes com DPOC estável com os de controles e foi constatado que esses níveis foram significativamente maiores nos primeiros, sugerindo que existem processos inflamatórios na DPOC estável.

Um estudo recente com pacientes com DPOC estável<sup>(14)</sup> relatou que os níveis de suPAR sérico foram significativamente maiores no dia 7 do tratamento do que no dia anterior ao tratamento, e que os níveis de suPAR foram maiores nos pacientes com DPOC do que nos controles saudáveis. Apesar de termos medido o suPAR sérico após 14 dias de tratamento para EADPOC, isso está de acordo com nossos resultados. A análise dos níveis de suPAR sérico poderia desempenhar um papel importante na avaliação do processo inflamatório na DPOC. O aumento do suPAR sérico tem sido associado com os estágios GOLD III e IV,<sup>(18)</sup> o que também está de acordo com nossos resultados.

Muitos estudos relatam que os níveis de fibrinogênio são maiores em pacientes com DPOC do que em controles saudáveis.<sup>(28-32)</sup> Assim como em nosso estudo, Gumus et al.<sup>(24)</sup> constataram uma correlação positiva e significativa entre o suPAR sérico e o fibrinogênio. Os autores concluíram que o suPAR deve ser considerado um marcador de inflamação aguda.

No presente estudo, constatou-se uma correlação negativa e significativa entre os níveis de suPAR

sérico e o VEF<sub>1</sub> (% do previsto), que indica o grau de obstrução ao fluxo aéreo. Isso está em conformidade com os achados de estudos anteriores que avaliaram a relação entre marcadores inflamatórios e função pulmonar.<sup>(16,33,34)</sup> Com base nesses achados, o suPAR pode ser considerado um marcador inflamatório na EADPOC.

O fibrinogênio plasmático parece ser um importante biomarcador sanguíneo de inflamação sistêmica. Nas exacerbações da DPOC, os esteroides alterariam o fibrinogênio plasmático por meio de um efeito sobre a resposta inflamatória, um efeito não observado em pacientes com DPOC estável.<sup>(15)</sup>

Nosso estudo também mostrou diminuição dos níveis de fibrinogênio plasmático e de suPAR sérico após 14 dias de tratamento para EADPOC. A análise da área sob a curva ROC mostrou que o suPAR foi superior ao fibrinogênio na identificação de pacientes com EADPOC no dia 1 e no dia 14, o que está de acordo com os achados de Gumus et al.,<sup>(24)</sup> apesar de os autores terem avaliado seus pacientes aos 7 dias de tratamento.

Concluimos que a dosagem dos níveis de suPAR sérico pode ser útil no acompanhamento da EADPOC e no monitoramento da resposta ao tratamento, potencialmente fazendo do suPAR um biomarcador valioso no prognóstico da EADPOC. Como os níveis de suPAR sérico apresentaram correlação com os níveis de fibrinogênio plasmático, ambos os marcadores têm o potencial de prever a EADPOC. São necessários novos estudos clínicos com mais pacientes para avaliação do valor diagnóstico do suPAR sérico em comparação com o de outros marcadores conhecidos da EADPOC.

## REFERÊNCIAS

1. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. (2010) Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122>
2. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
3. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2001;34:50s-59s. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00229701>
4. Vestbo J, Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed—urgently. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):863-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0602ED>
5. Jiang Y, Xiao W, Zhang Y, Xing Y. Urokinase-type plasminogen activator system and human cationic antimicrobial protein 18 in serum and induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010;15(6):939-46. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01799.x>
6. Zhang Y, Xiao W, Jiang Y, Wang H, Xu X, Ma D, et al. Levels of components of the urokinase-type plasminogen activator system are related to chronic obstructive pulmonary disease parenchymal destruction and airway remodelling. *J Int Med Res.* 2012;40(3):976-85. <https://doi.org/10.1177/147323001204000316>
7. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(8):686-92.
8. Wrotek A, Paviuk K, Jackowska T. Soluble receptor for urokinase plasminogen activator in community-acquired pneumonia in children. *Adv Exp Med Biol.* 2013;788:329-34. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3\\_44](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_44)
9. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters H, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One.* 2014;9(1):e87315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087315>
10. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(1):32-40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02363.x>
11. Eugen-Olsen J. suPAR - a future risk marker in bacteremia. *J Intern Med.* 2011;270(1):29-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02372.x>
12. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2013;68(7):670-6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201871>
13. Sin DD, Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(6):543-5. <https://doi.org/10.1513/pats.200904-019DS>
14. Can Ü, Güzelant A, Yerlikaya FH, Yosunkaya Ş. The role of serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in



- stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Investig Med*. 2014;62(7):938-43. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000105>
15. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
  16. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653-61. <https://doi.org/10.2147/COPD.S34186>
  17. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268(3):296-308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02252.x>
  18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2017 Jan 1]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2016. Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
  19. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.00109906>
  20. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006;61(1):23-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.042200>
  21. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Mu-oz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010;11:63. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-63>
  22. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012;379(9823):1341-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60968-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60968-9)
  23. Portelli MA, Siedlinski M, Stewart CE, Potsma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, et al. Genome-wide protein QTL mapping identifies human plasma kallikrein as a post-translational regulator of serum uPAR levels. *FASEB J*. 2014;28(2):923-34. <https://doi.org/10.1096/fj.13-240879>
  24. Gumus A, Altintas N, Cinarka H, Kirbas A, Hazirolu M, Karatas M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:357-65. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA3983>
  25. Moberg M, Vestbo J, Martinez G, Lange P, Ringbaek T. Prognostic value of C-reactive protein, leukocytes, and vitamin D in severe chronic obstructive pulmonary disease. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:140736. <https://doi.org/10.1155/2014/140736>
  26. Kofoed K, Schneider UV, Scheel T, Andersen O, Eugen-Olsen J. Development and validation of a multiplex add-on assay for sepsis biomarkers using xMAP technology. *Clin Chem*. 2006;52(7):1284-93. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.067595>
  27. Ümmügülüm C. The role of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in multiple respiratory diseases. *Receptors Clin Invest*. 2015;2(1):e473.
  28. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003;114(9):758-62. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00185-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00185-2)
  29. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1211-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1412OC>
  30. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(2):97-102. <https://doi.org/10.1007/s11239-007-0073-1>
  31. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(7):225-32. <https://doi.org/10.1042/CS20070382>
  32. Kunter E, Ilvan A, Ozmen N, Demirer E, Ozturk A, Avsar K, et al. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiration*. 2008;75(2):145-54. <https://doi.org/10.1159/000097748>
  33. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1008-11. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2010067>
  34. 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*. 2009;103(10):1548-53. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.005>