



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

Zorica Ćirić

**ANALIZA SISTEMSKIH EFEKATA INFLAMACIJE I
TEŽINE BOLESTI KOD OBOLELIH OD HRONIČNE
OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA**

doktorska disertacija

Mentor:
Prof. dr Ivana Stanković

Niš, 2013.

I AUTOR

Ime i prezime:	Zorica Ćirić
Datum i mesto rođenja:	20.05.1958. Skoplje
Sadašnje zaposlenje:	Magistar medicinskih nauka, specijalista pneumoftizilogije, Asistent, Katedra Interne Medicine, Medicinski fakultet Niš.

II DOKTORSKA DISERTACIJA

Naslov:	Analiza sistemskih efekata inflamacije i težine bolesti kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća
Broj stranica:	157
Broj šema (slika):	4
Broj tabela:	41
Broj dijagrama:	
Broj grafikona:	6
Broj bibliografskih podataka:	336
Broj priloga:	
Ustanova i mesto gde je rad izrađen:	Klinika za plućne bolesti Knez Selo Klinički Centar Niš, Centar za medicinsku biohemiju Kliničkog Centra Niš, Vojna bolnica Niš, Poliklinika za laboratorijsku dijagnostiku Neolab u Nišu
Naučna oblast:	Medicina (interna medicina / pneumoftizilogija)
Mentor:	Prof.dr Ivana Stanković

III OCENA I ODBRANA

Datum odobrenja teme za izradu doktorske disertacije:	22.02.2010.
Broj odluke:	04-754/09
Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata:	1. Prof. dr Tatjana Pejčić, predsednik, 2. Prof. dr Ivana Stanković, član, 3. Prof. dr Lidija Ristić, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:	1. Prof. dr Tatjana Pejčić, predsednik, 2. Prof. dr, Ivana Stanković, mentor i član, 3. Prof. dr Lidija Ristić, član, 4. Prof. dr Milan Rančić, član 5. Prof. dr Zorica Lazić, član sa MF u Kragujevcu
Datum prihvatanja izveštaja o urađenoj doktorskoj disertaciji:	
Broj odluke:	
Datum odbrane doktorske disertacije:	
Naučni doprinos disertacije (objavljeni naučni radovi iz oblasti doktorske disertacije):	<ol style="list-style-type: none">Ćirić Z, Stanković I, Rančić M, Pejčić T, Radović M. Respiratorna rehabilitacija bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Vojnosanitetski pregled 2008; 65 (7):533-537.Ćirić Z, Stanković I, Pejčić T, Radović M, Đorđević I. Značaj određivanja C-reaktivnog proteina u akutnoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća. Scr Med 2010; 41(1):257-261.Ćirić Z, Stanković I, Pejčić T, Ristić L, Rančić M, Radović M. Osteoporosis in patients with chornic obstructive pulmonary disease. Med Arh. 2012; 66(6):385-387.Ćirić Z, Stanković I, Pejčić T, Ristić L, Rančić M, Radović M , Nastasijević- Borovec D. Nutrition disorder and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. MG 2013;10 (2) –in press.

SKRAĆENICE

A

- AD – anskiozno-depresivni poremećaj
- AgRP – AgRP peptid
- AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije
- ANOVA – analiza varijanse
- ATS – Američko Torakalno Udruženje

B

- B Ly - B limfociti
- BAL - bronhoalveolarni lavat
- BMD – mineralna koštana gustina
- BMI – Body Mass Index
- BNP - natriuretični peptid

C

- CAD – koronarna arterijska bolest
- CART - kokain-amfetamin regulatorni transkript
- CRP - C-reaktivni protein
- CTGF – faktor rasta vezivnog tkiva

D

- DEXA – Dvostruka Energetska X zračna Absorpciometrija
- DNA – dezoksiribonuklearna kiselina

E

- eGPx - ekstracelularni glutation peroksidaza
- Epc – progenitor endotelne ćelije
- EPO – eritropoetin
- ER – eritrociti
- ERS – Evropsko Respiratorno Društvo
- ET-1 – endotelin

F

- FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
- FFM – fat free mass
- FM – fat mass
- FVC – forsirani vitalni kapacitet

G

- GCS – glukokortikosteroidi
- GH – hormon rasta
- GM-CSF - granulocito - makrofagalno kolono - stimulirajući faktor
- GOLD – Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća
- GSH - glutation

H

- H₂O₂ – vodonik peroksid
- Hct - hematokrit
- HDAC2 – histon deacetilaza
- HF – srčana insuficijencija
- Hgb – hemoglobin

- HOBP - Hronična opstruktivna bolest pluća
- HPV – hipoksična plućna vazokonstrikcija

I

- IFCC – Internacionalna Federacija za kliničku hemiju
- IFN-Y – interferon Y
- IgA - imunoglobulin A
- IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta-1
- IGFBPs – inzulinu sličan faktor rasta vezujući protein
- IGFs – inzulinu sličan faktor rasta
- IL-11 – interleukin 11
- IL-1 β – interleukin-1 beta
- IL-6 – interleukin 6
- IL-8 - interleukin 8

K

- KVB – kardiovaskularne bolesti

L

- LE – leukociti
- LTB4 - leukotrien B4

M

- MC-4R – tip 4 melanokortin receptor
- MMP-12 - matriks metaloproteinaze 12
- MMP-8 - matriks metaloproteinaze 8

- MMP-9 - matriks metaloproteinaze 9
- MMPs - matriks metaloproteinaza
- mMRC – modifikovana Medical Research Council skala dispnoje
- mPAP – srednji pritisak u plućnoj arteriji
- MPO – mijeloperoksidaza
- mRNA – mesendžer ribonukleinska kiselina
- MUAC – obim sredine nadlaktice

N

- NO – azot oksid
- NO- - azotni oksid
- NO₂- - nitritni jon
- NOS – azot sintetaza
- NPY – neuropeptid Y
- NT-proBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretičnog peptida

O

- O₂- - superoksid anjon
- Ob(lep) gen – obesitas (leptin) gen
- -OH – hidroksilni radikal
- ONOO- - peroksinitrit

P

- PA – plazma aldosteron
- PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen dioksida u arterijskoj krvi
- PAF – faktor aktivacije trombocita

- PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi
- PH – plućna hipertenzija
- POMC - pro-opiomelacortin
- PRA – aktivnost plazma renin sistema
- PTH – paratireoidni hormon
- PVR – plućna vaskularna rezistencija

R

- RANK – receptor-aktivator NF- κ B
- RANKL – RANK-ligand
- RNS – azotni reaktivni oksidanti
- ROS – kiseonični reaktivni oksidanti
- ROS – slobodni kiseonični radikali

S

- SA-A – serumski amiloid A
- SD – standardna devijacija
- SE – sedimentacija eritrocita
- SHBG – sex hormon vezujući globulin
- SOD - superoksid dismutaza
- SP-D – surfaktant protein D
- sTNF-R1 – solubilni receptor-1 faktora nekroze tumora alfa
- sTNF-R2 – solubilni receptor-2 faktora nekroze tumora alfa

T

- T Ly - T limfociti
- TGF β - transformišući faktor rasta beta

- Th – T helper
- TNF- α - faktor nekroze tumora alfa
- TNF- β – faktor nekroze tumora beta IFN γ - interferon gama
- TR – trombociti
- TSF – debljina kožnog nabora

V

- VCAM-1 –vaskularnih ćelija athezioni molekul
- VEGF – vaskularni endotelijani faktor rasta
- VEGFR2 – receptor vaskularnog endotelijalnog faktora rasta

W

- WHO – Svetska zdravstvena organizacija

-
- (NF)- κ B – nuklearni faktor kapa B
 - 11-beta HSD – 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaza
 - 6MWT – test 6-minutnog hodanja
 - α -MSH - alfa-melanocit-stimulirajući hormon

SADRŽAJ

1. UVOD	15
1.1. DEFINICIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA	15
1.2. INFLAMACIJA U HOBP	16
1.2.1. INFLAMACIJA U PLUĆIMA	16
1.2.2. SISTEMSKA INFLAMACIJA U HOBP	18
1.2.3. INFLAMATORNE ČELIJE	20
1.2.3.1. Epitelne ćelije	20
1.2.3.2. Neutrofilni	21
1.2.3.3. Makrofagi	21
1.2.3.4. Dendritične ćelije	22
1.2.3.5. T- limfociti.....	22
1.2.4. MEDIJATORI INFLAMACIJE.....	22
1.2.4.1. Reaktanti akutne faze	23
1.2.4.1.1. C – reaktivni protein.....	23
1.2.4.1.2. Fibrinogen	23
1.2.4.1.3. Serumski amiloid A	24
1.2.4.1.4. Surfaktant protein D	24
1.2.4.2. Inflamatorni citokini.....	24
1.2.4.2.1. Interleukin-6.....	24
1.2.4.2.2. Interleukin-1 beta	24
1.2.4.2.3 Faktor nekroze tumora-alfa.....	25
1.2.4.2.4. Hemokini.....	25
1.2.4.2.5. Adipokini.....	26
1.2.5. OKSIDATIVNI STRES	27
1.3. SISTEMSKI EFEKTI HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA ...	29
1.3.1. POREMEĆAJI UHRANJENOSTI	29
1.3.1.1. Pothranjenost i HOBP	29
1.3.1.1.1. Definicija i prevalenca	29
1.3.1.1.2. Mehanizmi nastanka pothranjenosti u HOBP.....	30
1.3.1.1.2.1. Energetski disbalans	30

1.3.1.1.2.1.1. Energetski unos u HOBP.....	31
1.3.1.1.2.1.2. Energetska potrošnja u HOBP.....	31
1.3.1.1.2.2. Arterijska hipoksemija	32
1.3.1.1.2.3. Hormonska insuficijencija	32
1.3.1.1.2.4. Sistemska inflamacija.....	32
1.3.1.1.2.5. Leptin i poremećaji uhranjenosti	33
1.3.1.2. Gojaznost i HOBP	35
1.3.1.2.1. Definicija i prevalenca	35
1.3.1.2.2. Mehanizmi nastanka gojaznosti u HOBP	36
1.3.1.2.3. Masno tkivo kao izvor inflamacije.....	36
1.3.1.2.4. Kliničke implikacije gojaznosti u HOBP.....	37
1.3.2. POREMEĆAJ SKELETNIH MIŠIĆA	37
1.3.2.1. Morfološke promene mišića	38
1.3.2.2. Gubitak mišićne mase.....	38
1.3.2.2.1. Smanjena fizička aktivnost.....	40
1.3.2.2.2. Negativan energetski balans	40
1.3.2.2.3. Hipoksija i acidoza	40
1.3.2.2.4. Glukokortikosteroidi	40
1.3.2.2.5. Sistemska inflamacija	41
1.3.2.2.6. β 2-adrenergički agonisti	42
1.3.2.2.7. Redukcija testosterona	42
1.3.2.2.8. Redukcija inzulinu sličan faktora rasta-1	43
1.3.2.2.9. Inzulin rezistenca	43
1.3.2.3. Poremećaj funkcije skeletnih mišića.....	43
1.3.2.3.1. Mišićna snaga	44
1.3.2.3.2. Mišićna izdržljivost.....	44
1.3.2.3.3. Zamaranje mišića	44
1.3.3. POREMEĆAJ METABOLIZMA KOSTIJU – OSTEOPOROZA.....	44
1.3.3.1. Mehanizmi nastanka osteoporoze u HOBP.....	45
1.3.3.1.1. Pušenje	45
1.3.3.1.2. Smanjenje mišićne mase, disfunkcija mišića i fizička inaktivnost.....	45
1.3.3.1.3. Sistemska inflamacija	46
1.3.3.1.4. Endokrine abnormalnosti.....	46
1.3.3.1.5. Glukokortikosteroidi	47
1.3.3.2. Dijagnoza i klinički efekti osteoporoze	48

1.3.4. KARDIOVASKULARNI EFEKTI	48
1.3.4.1. Koronarna arterijska bolest i ateroskleroza	49
1.3.4.2. Srčana insuficijencija.....	49
1.3.4.3. Plućna hipertenzija i disfunkcija desne komore	49
1.3.4.3.1. Hipoksična plućna vazokonstrikcija	50
1.3.4.3.2. Remodelovanje plućne vaskulature.....	50
1.3.4.3.3. Inflamacija – lokalna i sistemska.....	50
1.3.4.3.4. Disfunkcija desne komore.....	52
1.3.5. ANEMIJA.....	53
1.3.6. ANKSIOZNO – DEPRESIVNI POREMEĆAJI	54
2. CILJ RADA	55
3. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	56
3.1. NULTA HIPOTEZA	56
3.2. RADNA HIPOTEZA.....	56
4. MATERIJAL I METODE	57
4.1. ISPITANICI.....	57
4.2. METODE	57
4.2.1. LABORATORIJSKA HEMATOLOŠKA ISPITIVANJA	57
4.2.2. LABORATORIJSKA BIOHEMIJSKA ISPITIVANJA	58
4.2.3. ISPITIVANJE PLUĆNE FUNKCIJE.....	58
4.2.4. PROCENA SISTEMSKE INFLAMACIJE.....	59
4.2.5. PROCENA DISFUNKCIJE SKELETNIH MIŠIĆA.....	59
4.2.5.1. Procena stepena dispnoje	59
4.2.5.2. Tolerisanje fizičkog napora	60
4.2.6. PROCENA STANJA UHRANJENOSTI:	60
4.2.6.1. Antropometrijska merenja.....	60
4.2.7.2. Laboratorijska ispitivanja	61
4.2.8. PROCENA OSTEOSKELETNOG SISTEMA (OSTEOPOROZA)	61
4.2.9. PROCENA ISTOVREMENE IZRAŽENOSTI POREMEĆAJA PLUĆNE FUNKCIJE I SISTEMSKIH EFEKATA – BODE INDEX.....	62
4.3. STATISTIČKE METODE.....	63

5. REZULTATI	64
5.1. CELOKUPNA GRUPA ISPITANIKA	64
5.1.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE	64
5.1.2. PLUĆNA FUNKCIJA	66
5.1.3. HEMATOLOŠKE ANALIZE	67
5.1.4. BIOHEMIJSKE ANALIZE	67
5.2. MEDIJATORI INFLAMACIJE	68
5.3. SISTEMSKI EFEKTI HOBP	71
5.3.1. NUTRITIVNI STATUS (GUBITAK TELESNE I MIŠIĆNE MASE)	71
5.3.2. DISFUNKCIJA SKELETNIH MIŠIĆA (6MWT, BORG SKOR I MMRC)	75
5.3.3. POREMEĆAJ METABOLIZMA KOSTIJU (OSTEOPOROZA)	76
5.4. BODE INDEX	80
5.4.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE	80
5.4.2. BODE INDEX I MEDIJATORI INFLAMACIJE	82
5.4.3. BODE INDEX I POREMEĆAJI UHRANJENOSTI	83
5.4.4. BODE INDEX I POREMEĆAJI FUNKCIJE SKELETNIH MIŠIĆA	84
5.4.5. BODE INDEX I POREMEĆAJ METABOLIZMA KOSTIJU	85
5.5. KORELACIJE I PREDIKTORNI UTICAJI	87
6. DISKUSIJA	91
7. ZAKLJUČCI	112
8. LITERATURA	114
SAŽETAK	145
SUMMARY	146
BIOGRAFIJA (CURRICULUM VITAE)	147
PRILOZI	149
Prilog 1. Modifikovana desetostepena Borgova skala (Borg CR-10 scale) dispneje	151
Prilog 2. Modifikovana „Medical Research Council Dyspnea Scale” mMRC	151
Prilog 3. Protokol za 6-minutni test hodanja	152
Prilog 4. BODE INDEX	153
Prilog 5. Denzitometrija kuka	154
Prilog 6. Denzitometrija kičme	155

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u celom svetu. Istraživanja sprovedena u periodu od 1990. – 2004. godine su utvrdila prevalencu oboljevanja HOBP od 7,5% (1), a prema podacima Svetske zdravstvene organizacije očekuje se da 2020. godine HOBP bude na trećem mestu glavnih uzroka smrti osoba starijih od 45 godina (2). Troškovi lečenja (direktni i indirektni) obolelih od HOBP su veliki tako da ova bolest predstavlja značajan rastući socijalni i ekonomski problem društva.

U cilju bržeg i pravilnijeg dijagnostikovanja i lečenja ove bolesti Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) dala je 2001. godine definiciju HOBP u kojoj se ističe da je u HOBP prisutno ograničenje protoka vazduha koje nije potpuno reverzibilno, progresivnog je toka i udruženo sa poremećenim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove. Ova definicija je ukazivala da HOBP oštećuje isključivo pluća dovodeći do ispoljavanja samo plućnih simptoma. Promene u shvatanju HOBP nastaju nakon mnogobrojnih istraživanja koja su pokazala da u ovom oboljenju često postoje vanplućni poremećaji koji su označeni kao „sistemski efekti HOBP“. To je uslovalo dopunu definicije HOBP tako da se sada HOBP definiše kao bolest koja može da se prevenira i leči, sa nekoliko značajnih vanplućnih manifestacija koje mogu doprineti težini bolesti kod pojedinih bolesnika. Plućnu komponentu karakteriše opstrukcija u disajnim putevima koja nije potpuno reverzibilna. Opstrukcija je obično progresivna i udružena sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove (2).

HOBP nastaje interakcijom faktora rizika domaćina (geni) i spoljašnjih faktora rizika (izloženost česticama i gasovima, oksidativni stres, pol, starost, respiratorne infekcije, socioekonomski status, stanje uhranjenosti) (2). Usled tako nastale hronične inflamacije nastaju patološke promene u velikim i malim disajnim putevima, plućnom parenhimu i plućnim krvnim sudovima (3). Nastale promene dovode do hipersekrecije mukusa, opstrukcije protoka vazduha i hiperinflacije, poremećaja gasne razmene i hroničnog plućnog srca. Karakteristični simptomi HOBP su kašalj, stvaranje sputuma i dispnoja (3).

Mnoštvo sistemskih efekata postaje očigledno kako bolest napreduje. Poznavanje sistemskih efekata doprinosi boljem razumevanju bolesti i efikasnijem lečenju. Sistemski efekti HOBP su klinički značajni jer njihov nastanak ima značajan uticaj na dalji tok bolesti, kvalitet života obolelog i preživljavanje (2). Najvažniji i najčešći sistemski efekti HOBP su: 1) gubitak telesne mase, 2) gubitak mišićne mase i disfunkcija mišića, 3) osteoporoza, 4) depresija, 5) anemija i 6) povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

1.2. INFLAMACIJA U HOBP

1.2.1. Inflamacija u plućima

Hroničnu opstruktivnu bolest pluća odlikuje hronična inflamacija u plućima čiji se intezitet povećava sa progresijom bolesti (2,3). Smatra se da inflamacija karakteristična za HOBP predstavlja pojačanje normalnog zaštitnog odgovora pluća na izlaganje inhalacionim agensima. Ukoliko je taj inflamacijski odgovor prekomeran po intezitetu ili vremenski dugo traje, gubi prvobitni fiziološki zaštitni efekat i dolazi do oštećenja tkiva. Inflamacija u plućima niskog je intenziteta i slična inflamaciji u drugim sistemskim bolestima. Nije dovoljno jasno zašto normalan zaštitni inflamacijski odgovor postane prejak i štetan, ali se pretpostavlja da je on genetski determinisan (4).

Inflamatorni odgovor u HOBP se realizuje dejstvom urođenog i stečenog imunog odgovora. Čelije urođenog imuniteta su epitelne ćelije, makrofagi, neutrofili, eozinofili i antigenprezentujuće dendritične ćelije, dok su T i B limfociti komponente stečenog imunog odgovora (4). Novija istraživanja su pokazala da u velikim disajnim putevima raste broj makrofaga, CD8+ limfocita i neutrofila; u malim disajnim putevima povećan je broj makrofaga, ukupan broj T limfocita (T Ly) sa predominacijom CD8+, B limfocita (B Ly), limfoidnih folikula i nešto manje neutrofila; u plućnom parenhimu takođe je povećan broj makrofaga i CD8+, a u plućnim krvnim sudovima broj makrofaga i ukupan broj T ćelija (2). Veći broj studija pokazao je da su u HOBP povećane vrednosti više inflamatornih medijatora (5) i reaktanata akutne

faze, kao što je C-reaktivni protein (CRP) (6). Povećan je nivo hemotaktičnih medijatora (leukotrien B4 – LTB₄, interleukin 8 – IL-8) koji privlače inflamatorne ćelije iz cirkulacije, kao i proinflamatornih citokina (interleukin 6 - IL-6, faktor nekroze tumora alfa - TNF- α) koji pojačavaju inflamatornu reakciju. Isto tako je povećana vrednost faktora rasta (transformišući faktor rasta beta- TGF β) koja je odgovorna za strukturne promene u plućima (fibroza malih disajnih puteva) (5).

Respiratorni iritansi u epitelnim ćelijama pokreću inflamaciju koja predstavlja urođenu odbrambenu reakciju (urođeni imunitet) (5). Tako nastala inflamacija dovodi do oštećenja ćelija i intersticijuma. Nadalje, respiratorni iritansi prolaze kroz oštećeni epitel i direktno aktiviraju rezidentne alveolarne makrofage. Aktivirani makrofagi, kao i oštećene epitelne ćelije oslobađaju hemokine koji stimulišu privlačenje neutrofila i monocita, proinflamatorne citokine i matriks metaloproteinazu (MMPs) čime počinje proces inflamacije u plućima. Oštećeno tkivo može postati antigeno i prepoznato od dendritičnih ćelija (antigen-prezentujuće ćelije) koje se nalaze u epitelu disajnih puteva. Dendritične ćelije nakon toga odlaze u regionalne limfne noduse gde stimulišu aktivaciju i proliferaciju T-Ly (stećeni imunitet) kao odgovor na novonastali antigen, tačnije oštećeno tkivo (5). T limfociti proliferišu u CD4+ i CD8+, s tim što je broj CD8+ znatno veći (2,5). Aktivirani T Ly u plućima produkuju Th1 citokine i druge medijatore inflamacije („imuna inflamacija“) koji povratno deluju na ćelije urođenog imuniteta, pojačavajući započetu inflamaciju. Dejstvom Th1 citokina i medijatora „imune inflamacije“, ćelije urođenog imuniteta počinju da produkuju proteinaze, kiseonične radikale i inflamatorne medijatore koji izazivaju apoptozu i nekrozu ćelija dovodeći do patoloških promena u disajnim putevima i plućnom parenhimu (2,5).

Oksidativni stres je važan mehanizam nastanka i pojačavanja inflamatornog odgovora u HOBP. Biomarkeri oksidativnog stresa (hydrogen peroxide, 8-isoprostane) mogu se naći kako u kondezatu izdahnutog vazduha (7,8) tako i u sistemske cirkulaciji HOBP pacijenata (2).

Na osnovu navedenih saznanja može se zaključiti da inflamacijski odgovor u plućima karakteriše: 1) povećanje broja inflamatornih ćelija, 2) povećanje vrednosti medijatora inflamacije i 3) oksidativni stres.

1.2.2. Sistemska inflamacija u HOBP

U HOBP su nađene promene i u perifernim tkivima i organima koje su slične inflamacijskim promenama u plućima, što je ukazalo da u HOBP, pored inflamacije u plućima, postoji i sistemska inflamacija koja je uzrok nastanka vanplućnih sistemskih manifestacija. Sistemska inflamacija niskog stepena koja postoji u HOBP prisutna je i u nekim drugim hroničnim bolestima, kao što su srčana insuficijencija, gojaznost, diabetes i tokom prirodnog procesa starenja (9).

S obzirom da u HOBP postoji abnormalni inflamatorni odgovor pluća na respiratorne iritanse, najprihvaćenija hipoteza o nastanku sistemske inflamacije je da se inflamacija iz pluća preliva („spilling over“) u sistemsku cirkulaciju što uzrokuje generalizovanu inflamatornu reakciju (10,11). Medijatori inflamacije iz pluća i slobodni kiseonični radikali (ROS) mogu biti direktno oslobođeni u sistemsku cirkulaciju kroz plućni vaskularni sistem i verovatno učestvuju u pre-aktivaciji leukocita periferne krvi. (11,12,13). Međutim, Vernooij i saradnici (14), kao i Hurst i saradnici (15), nisu našli korelaciju vrednosti TNF- α i IL-8 u sputumu i krvi obolelih od HOBP. Na osnovu toga su zaključili da su inflamatorni proces u plućima i sistemske cirkulaciji dva nezavisna procesa. Suprotno tome, skorašnje studije su dokazale da je u krvi obolelih od HOBP povećan surfaktant protein D (SP-D) koji proizvode samo Tip II pneumociti, što ide u prilog tačnosti „spilling over“ hipoteze (16). I pored toga, „spillover“ mehanizam nastanka sistemske inflamacije u HOBP ostaje još uvek hipoteza koju treba dokazati.

Kod pacijenata sa HOBP koji su pušači, jedan od mogućih načina nastanka sistemske inflamacije je pušenje. Pušenje samo po sebi stvara sistemske inflamacije niskog stepena koja se može dokazati povećanim vrednostima CRP, fibrinogena i leukocita (LE) u perifirenoj krvi i koja se održava i nakon prestanka pušenja (14,17). Isti oblik sistemske inflamacije može se naći i kod pušača koji nemaju HOBP, ali imaju neku od kardiovaskularnih bolesti za koje je pušenje takođe faktor rizika. To navodi na zaključak da pušenje ne stvara sistemske inflamacije specifičnu samo za HOBP, tako da se sistemska inflamacija u HOBP ne može objasniti samo pušenjem.

Povećanje inflamatornih medijatora u krvi obolelih od HOBP može poticati i od vanplućnih ćelija – cirkulišućih leukocita, endotelnih ćelija, mišićnih ćelija ili kostne srži. Rabinovitch i saradnici (18) su u svojoj studiji pokazali da nakon fizičkog vežbanja kod pacijenata sa HOBP dolazi do porasta vrednosti TNF- α u krvi nasuprot zdravim ljudima, gde vežbanje nema takav efekat. Poznato je da kostna srž može biti mesto nastanka sistemske inflamacije, naročito kod pušača i nakon izlaganja aerozagađivačima (19,20,21). Hronična stimulacija kostne srži dovodi do leukocitoze i brojnih fenotipskih promena cirkulišućih polimorfonukleranih leukocita. Pušenje uzrokuje takve iste promene leukocita kao i sekvestraciju Le otpuštenih iz kostne srži u plućne kapilare (22), što navodi na zaključak da pušenje stvara hroničnu stimulaciju kostne srži koja tako postaje izvor sistemske inflamacije i inflamatornih ćelija.

U odmakloj HOBP (teška i veoma teška HOBP) može doći do nastanka hipoksemije sa posledičnom intermitentnom ili perzistentnom hipoksijom tkiva koja se teoretski može razmatrati kao jedan od uzroka nastanka sistemske inflamacije (22). Takabatake i saradnici (23) su kod 27 HOBP pacijenata koji su imali hipoksemiju utvrdili značajno veće vrednosti TNF- α i njegovih receptora u odnosu na kontrolnu grupu od 15 zdravih osoba. Nađeni rezultati sugerišu mogućnost da je hipoksemija u HOBP udružena sa aktivacijom TNF- α sistema i objašnjava njenu ulogu u nastanku sistemske inflamacije.

Agusti i saradnici su dali hipotezu o mogućnosti da je HOBP autoimuna bolest (24). Respiratorni iritansi u epitelnim ćelijama pokreću inflamaciju koja dovodi do oštećenja ćelija i intersticijuma. Oštećeno tkivo može postati antigeno i pokrenuti imunu reakciju nakon prezentacije dendritičnim ćelijama i makrofagima (25,26,27). B-ćelijski odgovor je direktno usmeren prema plućnim tkivnim antigenima i sugeriše postojanje autoimune komponente u patogenezi HOBP (4,5).

Postoje mišljenja da je inflamacija u HOBP genetski uslovljena i da genetski predisponirane osobe (28,29) na dejstvo duvanskog dima i drugih respiratornih iritanasa reaguju hiperprodukcijom inflamatornih medijatora. Smatra se da su za tu vrstu genetske predispozicije odgovorni geni koji kodiraju proteine i citokine uključene u sistemski inflamatorni odgovor (CRP, fibrinogen, TNF- α , IL-6, IL-1).

Hronična opstruktivna bolest pluća je bolest starijih ljudi (preko 50 godina života). Normalni proces starenja udružen je sa niskim stepenom inflamacije (30,31,32), tako da i starenje može biti izvor inflamacije, njenog povećanja ili ubrzanja. Danas se pretpostavlja da u HOBP postoji fenomen ubrzanog starenja koje nastaje kao posledica smanjene sinteze antiejdžing (anti-ageing) molekula, kao što je sirtuins (16). Kod pušača je pak dokazan povećan gubitak telomera (markera ćelijskog starenja) (33), kao i kod pacijenata sa emfizemom pluća.

Prema dosadašnjim saznanjima poreklo sistemske inflamacije u HOBP je multifaktorijsko, ali za sada još uvek nema sigurnih dokaza koji mehanizam ima dominantni značaj.

1.2.3. Inflamatorne ćelije

Dugo godina se verovalo da inflamatornu reakciju u HOBP čine makrofagi i neutrofilni i da su neutrofilna elastaza i makrofagalna proteinaza odgovorne za destrukciju plućnog parenhima. Promena tog koncepta nastaje kada su Finkelstein i saradnici (34) u plućima obolelih od HOBP otkrili T-limfocitnu infiltraciju, a istraživanja sprovedena nakon toga utvrdila da su u HOBP povećani svi tipovi inflamatornih ćelija.

1.2.3.1. Epitelne ćelije

Epitelne ćelije su deo prirodnog imunog odgovora i prve reaguju na dejstvo respiratornih iritansa koji ih direktno oštećuju. Nakon aktivacije proizvode veći broj inflamatornih medijatora (5), uključujući TNF- α , interleukin 1 beta (IL-1 β), granulocito-makrofagalni kolono-stimulirajući faktor (GM-CSF) i IL-8. Epitelne ćelije malih disajnih puteva mogu biti značajan izvor TGF- β koji je odgovoran za nastanak fibroze (5). One mogu oslobađati antioksidante kao što su antiproteaze, a transportom imunoglobulina A (IgA) uključuju se u mehanizam stečenog imunog odgovora (5,35).

1.2.3.2 Neutrofili

U HOBP broj neutrofila je značajno povećan u sputumu i bronhoalveolarnom lavatu (BAL). Na neutrofile hemotaktično deluju produkti aktiviranih plućnih makrofaga LTB₄, IL-8 i IL-1. Aktivirani neutrofili pokazuju povećanu ekspresiju površinskog adhezivnog molekula (36) što im omogućava lakšu atherenciju za endotelne ćelije. U plućima neutrofili prelaze iz sistemske u plućnu cirkulaciju i adheriraju se za endotelne ćelije alveolarnog zida. Aktivirani neutrofili pokazuju povećanje koncentracije enzima mijeloperoksidaze (MPO) i sekretuju serin proteaze (neutrofilnu elastazu, katepsin G i proteinazu-3) i matriks metaloproteinaze (MMP-8 i MMP-9) što može uzrokovati destrukciju alveola i hipersekreciju mukusa (5). Neutrofili oslobađaju proinflamacijske medijatore i ROS i tako pojačavaju proces inflamacije (5,36).

1.2.3.3 Makrofagi

U disajnim putevima, plućnom parenhmu i sputumu obolelih od HOBP broj makrofaga je 5-10 puta veći nego kod zdravih ljudi (5). Povećanje broja makrofaga u HOBP može nastati usled povećanog regrutovanja monocita ili povećane proliferacije i produženog preživljavanja makrofaga u plućima (5). Aktivirani makrofagi oslobađaju brojne proinflamatorne medijatore koji imaju glavnu ulogu u otpočinjanju i razvoju inflamatornog procesa u HOBP, ali mogu da budu i antigen-prezentujuće ćelije (5). Aktivirani makrofag oslobađa TNF- α , IL-8 i druge hemokine, brojne ROS i elastolitičke enzime, uključujući MMP9, MMP12 i catepsin K, L i S (37) koji razaraju vezivno tkivo i daju patološke promene u smislu emfizema. Istovremeno, aktivirani makrofagi oslobađaju i antinflammacijske medijatore kao što je TGF- β , koji inhibira aktivnost mnogih imunoloških ćelija (38). On deluje stimulatивно na fibroblaste i dovodi do peribronhijalne fibroze malih disajnih puteva, direktno ili oslobađanjem faktora rasta vezivnog tkiva (CTGF).

1.2.3.4. Dendritične ćelije

Dendritične ćelije su antigen-prezentujuće ćelije, čine vezu između prirodnog i stečenog imunog odgovora i omogućavaju diferencijaciju CD4+ T helper (Th) i CD8+ citotoksičnih ćelija. Pušenje cigareta povećava njihovu ekspanziju u plućima što je i dokazano nalazom povećanog broja dendritičnih ćelija u BAL-pušača u odnosu na nepušače (39). Imunohistohemijski je dokazana akumulacija dendritičnih ćelija u malim disajnim putevima pacijenata sa HOBP koja je u pozitivnoj korelaciji sa težinom bolesti (40).

1.2.3.5. T- limfociti

U plućnom parenhimu, centralnim i perifernim disajnim putevima obolelih od HOBP postoji povećanje ukupnog broja T-limfocita sa predominacijom CD8+ ćelija (41). Povećanje broja T-Ly je u korelaciji sa stepenom destrukcije alveola i težinom opstrukcije (5,36).

Mehanizmi koji dovode do povećanja T-Ly još uvek nisu dovoljno jasni (5). Jedan od mogućih je da T-Ly pušača u perifernim disajnim putevima mogu biti aktivirani hemokinima koji su oslobođeni iz aktiviranih makrofaga i epitelnih bronhiolarnih ćelija (5,35). Drugi mogući mehanizam je da se oštećeno tkivo pluća ponaša kao antigen i vezujući se za dendritične antigen-prezentujuće ćelije stimuliše aktivaciju i proliferaciju T-Ly (35).

Aktivirani CD8+ Ly oslobađaju perforine, granzim B i TNF α (42) koji dovode do citolize i apoptoze alveolarnih ćelija i produkuju limfotoksin TNF- β i interferon gama (IFN γ) (43). Uloga CD4+ ćelija nije sasvim poznata, ali je moguće da one imaju imunološku memoriju i da je njihovo prisustvo izgleda neophodno za održavanje CD8+ inflamacije i njihove efektorne funkcije (35).

1.2.4. Medijatori inflamacije

Veći broj inflamatornih medijatora učestvuje u nastanku i održavanju inflamatorne reakcije u HOBP. Medijatori su proizvod inflamatornih ćelija ili nastaju iz strukturnih ćelija pluća i pokazuju međusobnu složenu interakciju.

1.2.4.1. Reaktanti akutne faze

1.2.4.1.1. C – reaktivni protein

Povećanje vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) je nespecifični fiziološki i biohemijski odgovor na oštećenje tkiva, infekciju, inflamaciju ili malignitet (44). CRP je veoma senzitivni marker inflamacije i oštećanja tkiva.

Sinteza CRP se obavlja u hepatocitima dejstvom IL-6 oslobođenog iz epitelnih ćelija disajnih puteva, makrofaga i ćelija koje učestvuju u odgovoru na dejstvo štetnih agenasa. Sintetisani CRP se vezuje za ligand fosforilholin koji se nalazi na površini oštećenih ćelija ili ćelijskom zidu mikroorganizama (44,45) što omogućava C1q komponenti komplemента da ga prepozna i otpočne aktivaciju klasičnog puta komplemента. Aktivacijom komplemента dolazi do stvaranja C3a i C5a fragmenata komplemента koji su odgovorni za nastajanje lokalnog inflamatornog procesa (44).

U hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća CRP je pokazatelj sistemske inflamacije (46). Utvrđeno je da postoji inverzan odnos između visine CRP i vrednosti FEV1 (47) kao i korelacija sa prognozom HOBP (48,49). CRP je prediktor akutne egzacerbacije HOBP (50) i mortaliteta pacijenata sa respiratornom insuficijencijom (50). U HOBP pacijenata porast CRP je povezan i sa porastom kardiovaskularnog morbiditeta (51).

1.2.4.1.2. Fibrinogen

Fibrinogen, protein akutne faze i faktor koagulacije krvi, sintetiše se u jetri i ulazi u cirkulaciju kao odgovor na stimulaciju IL-6. Povećane vrednosti fibrinogena se nalaze u HOBP, ali i u nekim drugim inflamatornim bolestima pluća. Povećanje vrednosti fibrinogena je udruženo sa redukcijom plućne funkcije i povećanim rizikom za nastanak HOBP, nezavisno od pušenja (52).

1.2.4.1.3. Serumski amiloid A

Serumski amiloid (SA)-A je još jedan reaktant akutne faze, koji se dejstvom cirkulišućih proinflammatoryh citokina sintetizuje u jetri i tkivima u kojima postoji inflamacija. SA-A je komponenta urođenog imuniteta (vezuje se za Gram negativne bakterije), može imati proinflammatory efekat (aktivacija neutrofila, monocita i T helper limfocita) (53) i može da aktivira transkripcioni nuklearni faktor (NF)- κ B (54). Tokom akutne egzacerbacije HOBP povećavaju se vrednosti SA-A koje su u korelaciji sa težinom egzacerbacije (55).

1.2.4.1.4. Surfaktant protein D

Surfaktant protein (SP)-D je glikoprotein koji sekretuju pneumociti Tipa II, a kao i SA-A i on je komponenta prirodnog imuniteta. Koncentracija SP-D povećana je u HOBP i koreliše sa izraženošću simptoma i težinom bolesti (56).

1.2.4.2. Inflammatory citokini

1.2.4.2.1. Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) je produkt više inflammatoryh ćelija, uključujući makrofage i limfocite. Ima snažan proinflammatory efekat doprinoseći sintezi CRP u hepatocitima i učestvuje u nastajanju autoimunosti u HOBP suprimirajući stvaranje CD4+ ćelija. U HOBP su povećane vrednosti IL-6 u sistemskoj cirkulaciji i to je udruženo sa gubitkom mišićne mase i disfunkcijom mišića (57).

1.2.4.2.2. Interleukin-1 beta

Interleukin-1 beta (IL-1 β) je citokin koji je odgovoran za nastajanje kaheksije u HOBP, iako nije nađeno povećanje njegove koncentracije u krvi. Utvrđeno je da u HOBP postoji

polimorfizam gena za IL-1 β i da su taj polimorfizam i nastanak kaheksije u korelaciji. Preovladava mišljenje da je za nastanak kaheksije značajniji nivo IL-1 β u mišićima nego u cirkulaciji (58).

1.2.4.2.3 Faktor nekroze tumora-alfa

Faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α), poznat kao kahektin, pripada grupi citokina koji učestvuju u akutnoj fazi inflamatornog odgovora i uglavnom ga sekretuju makrofagi, ali ga mogu sekretovati i ostale inflamatorne ćelije (5). TNF- α ima toksični efekat na tumore (hemoragična nekroza), stimuliše angiogenezu i porast broja fibroblasta. Takođe ima imunomodulatorno i proinflamatorno dejstvo aktivirajući makrofage, netrofile, eozinofile i endotelne ćelije (pokazuje prokoagulantnu aktivnost). Reguliše produkciju antitela preko B-Ly, stimuliše CD8+ ćelije i indukuje produkciju više inflamatornih medijatora (IL-1, IL-6, kolonostimulirajući faktor, prostaglandini i drugi). Pokazuje metaboličku aktivnost inhibišući lipoprotein lipazu i adipocit-gen ekspresiju.

U HOBP su povećane vrednosti TNF- α i njegovih solubilnih receptora (sTNF-R1 i sTNF-R2) (59). Usled povećanja TNF- α dolazi do kaheksije, gubitka mase skeletnih mišića i disfunkcije mišića u HOBP (35,60).

1.2.4.2.4. Hemokini

Hemokini su mali hemotaktični citokini koji aktiviraju inflamatorne ćelije vezujući se za njihove specifične hemokin-receptore i istovremeno omogućavaju njihovo nakupljanje u plućima. Hemokin CXCL8 (IL-8) sekretuju makrofagi, epitelne ćelije i T-ćelije. CXCL8 aktivira i hemotaktično deluje na neutrofile vezujući se za njihove receptore. Koncentracija CXCL8 je povećana u krvi pacijenata sa HOBP i smatra se da doprinosi nastanku gubitka mišićne mase (35,61). Hemokini CXCL1 i CCL2 hemotaktično deluju na monocite i njihovo povećanje se detektuje u sputumu i BAL-u pacijenata sa HOBP (35).

1.2.4.2.5. Adipokini

Adipokini su citokini koji nastaju iz adipocita. Leptin je najznačajniji adipokin (62), a ime je dobio od grčke reči leptos, što u prevodu znači mršav. Leptin je 16 kDa protein koji pripada superfamiliji Tip I citokina. Za sintezu leptina je odgovoran *obesity* (*leptin*) gen-*Ob(Lep)* gen. Oslobađa se predominantno iz adipocita, dok manju količinu leptina sekretuju epitelne ćelije želuca i creva, placenta, ovarijumi, skeletni mišići i kostna srž (63). Leptin - receptori su uglavnom smešteni u hipotalamasu, a u manjem broju u perifernim tkivima i ćelijama (bubreg, pluća, nadbubrežna žlezda, endotelne ćelije, kostna srž, neutrofili, monociti i T-Ly) (64).

Leptin reguliše apetit i ima metaboličke i endokrine funkcije. On je regulator prirodnog i stečenog imuniteta, inflamacije i hematopoeze. Leptin ima sličnosti sa IL-6 i IL-11, a njegovi receptori su homologni subjedinica IL-6 tip citokin receptora (65). Leptin je proinflamatorni medijator koji stimuliše hemotaksu makrofaga i neutrofila (66), povećava njihovu moć fagocitoze (67) i oslobađanja citokina. Leptin omogućava aktivaciju (68) i proliferaciju T-Ly (69), predominantno Th1 diferencijaciju i stimuliše reparaciju tkiva delujući mitogeno i angiogeno na epitelne i endotelne ćelije (70). Nabrojani efekti leptina nastaju usled njegovog dvostrukog mehanizma delovanja—kao inflamatornog citokina i kao faktora rasta (71).

Imunohistohemijska ispitivanja biopsije bronha HOBP pacijenata su pokazala da je u submukozi povećana ekspresija leptina i njegovih receptora u odnosu na zdrave. Dalje, pokazano je da nema apoptoze ćelija osetljivih na leptin i ćelija koje ekspresuju njegove receptore niti ostalih inflamacijskih ćelija (71). Odsustvo apoptoze ukazuje da je leptin potentan medijator koji je sposoban da održava inflamaciju povećavajući preživljavanje inflamatornih ćelija. Leptin može da ostvari svoje anti-apoptično dejstvo aktiviranjem Bcl-xl antiapoptičnog proteina na limfocitima (72). Nađena je signifikantna korelacija između leptina i težine HOBP (71). Leptin se može detektovati u serumu i sputumu HOBP pacijenata, što ukazuje da leptin učestvuje kako u lokalnom tako i u sistemskom inflamatornom odgovoru (73). Inflamatorni citokini, kao što su IL-6 i TNF- α , mogu uticati na regulaciju vrednosti leptina (71).

Novija istraživanja su pokazala da HOBP pacijenti imaju niže vrednosti leptina u krvi u odnosu na zdrave osobe (23,59).

1.2.5. Oksidativni stres

Oksidativni stres nastaje kao posledica povećanog stvaranja reaktivnih oksidanata, što narušava ravnotežu sistema oksidanti /antioksidanti, a za posledicu ima oštećenje lipida, proteina, DNA i drugih molekula (7). Sve je više dokaza da je oksidativni stres značajno obeležje inflamacije u HOBP (74,75). Oksidansi u respiratornom traktu u odnosu na izvor nastanka mogu biti egzogeni (duvanski dim, aerozagađenje) i endogeni (alveolarni makrofagi, epitelne, endotelne i inflamatorne ćelije) (74). Prema načinu nastanka dele se na kiseonične reaktivne oksidante (ROS) i azotne reaktivne oksidante (RNS) (7).

Najvažniji ROS su: superoksid anjon (O_2^-), vodonik peroksid (H_2O_2) i hidroksilni radikal ($-OH$). U prisustvu slobodnog gvožđa, O_2^- i H_2O_2 stupaju u interakciju i formiraju visoko reaktivni hidroksilni radikal ($-OH$) (7,35).

Grupu azotnih reaktivnih oksidanata (RNS) čine azot oksid (NO^-), nitritni jon (NO_2^-), peroksinitrit ($ONOO^-$) i nitrotirozin (7). Veoma reaktivni NO^- može da reaguje sa kiseonikom i stvara NO_2^- koji je supstrat za sintezu peroksidaza (katalizuju oksidaciju i hlorinaciju u ćelijama). Takođe NO^- može da se veže za superoksid anjon i formira peroksinitrit ($ONOO^-$), koji može da generiše veoma reaktivni hidroksilni radikal (76).

Slobodni kiseonični radikali uzrokuju peroksidaciju arahidonske kiseline i stvaranja 8-iso prostaglandina $F_{2\alpha}$ (poznat kao 8-isoprostan) (8), koji ispoljava značajne funkcionalne efekte, uključujući bronhokonstrikciju i eksudaciju plazme (77).

Produkciji i dejstvu oksidanata suprotstavlja se sistem antioksidanata. Antioksidanti u plućima klasifikuju se na dve osnovne grupe: enzimski i neenzimski, a prema mestu delovanja antioksidansi mogu biti intracelularni i ekstracelularni. Nivo intracelularnih antioksidanata je relativno mali, dok je najveći broj antioksidanata ekstracelularno (78). Najznačajni intracelularni antioksidanti su katalaza, superoksid dismutaza (SOD) i redukovani glutation

(GSH). Ekstracelularni glutation peroksidaza (eGPx) je najznačajniji antioksidant u plućima. Sekretuju ga epitelne ćelije i makrofagi kao odgovor na desjtvo duvanskog dima i oksidativnog stresa (35). On inaktiviše H₂O₂ i O₂⁻ kao i RNS (78). Ostali ekstracelularni antioksidanti su vitamin C, vitamin E, mokraćna kiselina i ekstracelularni SOD.

U plućima usled nastalog oksidativnog stresa dolazi do inaktivacije antiproteinaza, apoptoze ćelija, povećanja sekvestracije neutrofila u plućnu cirkulaciju, aktivacije i ekspresije multiplih inflamatornih gena (79,80). Intracelularni oksidativni stres povećava inflamaciju u plućima na dva načina: prvi, aktivirajući NF-κB u makrofagima i drugi, inaktivacijom enzima histon deacetilaze (HDAC2) koji u normalnim fiziološkim stanjima smanjuje transkripciju inflamatornih gena. Aktivacija NF-κB povećava ekspresiju IL-8 i drugih CXC hemokina, TNF-α i MMP-9, što indukuje hemotaksu neutrofila i pojačava inflamaciju (81,82,83,84,85).

Brojne studije su pokazale da u HOBP postoji povećanje oksidativnog stresa (74,75), što se može objasniti time da duvanski dim sam po sebi sadrži visoku koncentraciju ROS, a da uz to i aktivirani makrofagi i neutrofilii takođe generišu ROS. Povećanje markera oksidativnog stresa, H₂O₂ i 8-izoprostana, u izdahnutom vazduhu ili kondenzatu može poslužiti kao dokaz povećanog oksidativnog stresa u HOBP (86,87,88). Produkti lipidne peroksidacije, kao što su reaktivni produkti tiobarbiturne kiseline (TBARS), povećani su u sputumu obolelih od HOBP i korelišu sa smanjenjem vrednosti FEV1 (89), ali su povećani i u krvi što je dokaz da mogu doprineti nastanku sistemskih efekata (57,88,90).

1.3. SISTEMSKI EFEKTI HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

1.3.1. Poremećaji uhranjenosti

Poremećaji uhranjenosti u HOBP klinički se manifestuju gubitkom telesne težine (pothranjenost) ili povećanjem telesne težine (gojaznost).

1.3.1.1. Pothranjenost i HOBP

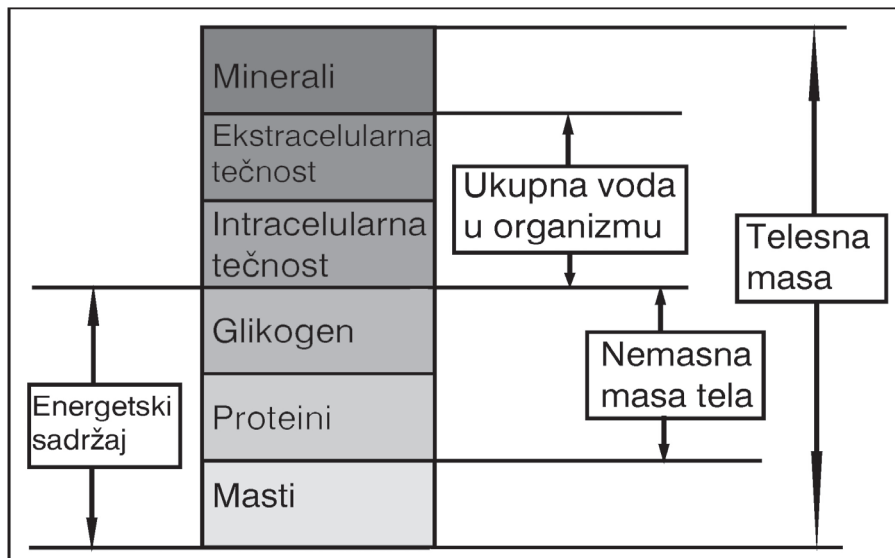
1.3.1.1.1. Definicija i prevalenca

Gubitak telesne težine (odnosno telesne mase što je pravilnije) češći je kod bolesnika sa teškom HOBP i respiratornom insuficijencijom i sreće se u oko 50% tih pacijenata. Može se naći i u 10-15% bolesnika sa blagom i umerenom HOBP (91), tako da se procenjuje da je prevalenca gubitka težine u HOBP od 20-40% (58).

Za poremećaje uhranjenosti upotrebljavaju se termini „malnutricija” i “kaheksija” mada postoji značajna razlika između stanja koja ova dva termina označavaju. Malnutricija predstavlja nedovoljan ili preveliki unos nutrijenata usled čega dolazi do gubitka ili povećanja telesne mase. Kaheksija je neželjeni gubitak telesne mase i pored najčešće dovoljnog unosa nutrijenata. Najčešće nastaje zbog neke organske bolesti (92). Na osnovu dosadašnjih istraživanja smatra se da se kod HOBP bolesnika radi o kaheksiji, a ne malnutriciji. Kao dokaz za takvo mišljenje navode se sledeće činjenice: 1) kalorijski unos kod bolesnika sa HOBP je obično normalan (smanjen je tokom egzacerbacija), a ne manji kao što je slučaj sa gubitkom težine u malnutriciji; 2) metabolizam HOBP bolesnika je obično povećan dok je kod bolesnika sa malnutricijom smanjen; 3) odgovor na dijetetsku nadoknadu u kaheksiji je slab (što je kod HOBP bolesnika uočeno), a kod malnutricije je dobar (91,92,93).

Telesna masa zavisi od količine masti (fat mass – FM), nemasne mase tela (fat free mass – FFM) i ukupnog sadržaja vode u organizmu (92). FFM se definiše kao deo telesne mase

bez potkožnog masnog tkiva. Metabolički aktivno tkivo (organi) i kontraktilno tkivo (mišići) su primer FFM (94). Smanjenje FFM ukazuje na smanjenje mišićne mase i deficita proteina, odnosno na proteinsku malnutriciju (92) (slika 1).



Slika 1. Komponente telesne mase

(Nikolić M. Održavanje telesne mase. U Nikolić M, urednik. *Dijetetika*. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu&WUS Austria; 2008. s.115-131. (srpski))

1.3.1.1.2. Mehanizmi nastanka pothranjenosti u HOBP

Mehanizmi nastanka poremećaja uhranjenosti u HOBP još uvek nisu dovoljno jasni (95). Hipotezu da poremećaj uhranjenosti nastaje usled polimorfizma gena odgovornih za ekspresiju proinflamatornih molekula studije nisu uspele da potvrde (58). Nađen je samo polimorfizam za IL-1 β , ali nije nađeno i povećanje njegove koncentracije u krvi, već samo u mišićima što postavlja dilemu da li je IL-1 β uzrok ili posledica kaheksije (58).

Navodi se više potencijalnih mehanizama koji stvaraju poremećaje uhranjenosti u HOBP.

1.3.1.1.2.1. Energetski disbalans

Poremećaji uhranjenosti nastaju usled poremećaja ravnoteže između unosa energije putem hrane i energetske potrošnje (92). Gubitak telesne mase u HOBP nastaje uglavnom usled povećane energetske potrošnje uz normalan energetski unos (96).

1.3.1.1.2.1.1. Energetski unos u HOBP

Bolesnici sa HOBP u najvećem broju slučajeva imaju normalan kalorijski unos, izuzev u toku epizoda egzacerbacije bolesti kada je smanjen (96). Veći broj skorašnjih studija utvrdio je da u HOBP ipak postoji nešto snižen energetski unos:

- a) aerofagija, distenzija želuca i pojava dispnoje pri pripremanju i konzumiranju hrane može biti uzrok manjeg unosa hrane, a česta upotreba antibiotika može narušiti crevnu floru stvarajući malapsorpciju
- b) kahektični pacijenti imaju smanjenje apetita usled centralnog dejstva leptina i TNF- α , dok periferno dejstvo TNF- α smanjuje sintezu i povećava gubitak proteina što je u eksperimentima na životinjama dokazano (97,98)
- c) navodi se da kaheksija sama po sebi dovodi do anoreksije (99). Povećanje unosa hrane i upotreba stimulatora apetita u tim okolnostima ne dovode do povećanja telesne mase (100,101).

1.3.1.1.2.1.2. Energetska potrošnja u HOBP

Kod zdravih fizički aktivnih osoba energija se najviše troši za bazalni metabolizam (oko 50%) i za fizičku aktivnost (oko 40%) (92). Kod osoba sa smanjenom aktivnošću, kao što je većina HOBP pacijenata, dolazi do promene energetske potrošnje tako da se za bazalni metabolizam troši više energije (oko 70%), za fizičku aktivnost manje (oko 25%) i za proces digestije hrane oko 5% (98). Stanje povećanog bazalnog metabolizma označava se kao hipermetabolizam (98) i može biti uzrok povećane energetske potrošnje. Sergi i saradnici (102) su u svojim studijama dokazali da pacijenti sa HOBP imaju za 10% veći bazalni metabolizam u odnosu na zdrave osobe istih godina, visine i težine.

Pretpostavlja se da više različitih mehanizama učestvuje u povećanju bazalnog metabolizma u HOBP:

- a) povećanje disajnog rada i povećana potrošnja kiseonika respiratorne muskulature zbog opstrukcije disajnih puteva
- b) povećana potrošnja kiseonika u skeletnoj muskulaturi, naročito tokom fizičke aktivnosti, zbog povećanja broja Tip II mišićnih vlakana koja troše veću količinu kiseonika po jedinici rada u donosu na Tip I (58,91)
- c) beta 2 – agonisti, lekovi za terapiju HOBP, vezuju se za beta receptore u smeđem masnom tkivu i povećavaju lipolizu i oksidaciju masnih kiselina što povećava stvaranje toplotne energije i energetske potrošnju (103). Glukokortikosteroidi (GCS) stimulišući glukoneogenezu i lipolizu takođe mogu povećati energetske potrošnju.

1.3.1.1.2.2. Arterijska hipoksemija

Hipoksemija povećava generisanje ROS i inflamatornih citokina (TNF- α) koji mogu uzrokovati kaheksiju (23). Mišići su posebno osetljivi na hipoksemiju koja u njima povećava aktivnost enzima citohrom oksidaze, mitohondrijalnog enzima koji troši kiseonik (91).

1.3.1.1.2.3. Hormonska insuficijencija

Sinteza i razgradnja proteina je potpuno regulisan i kontrolisani proces. Hormon rasta (GH), insulinu sličan faktor rasta (IGFs) i testosteron favorizuju sintezu proteina, dok glukokortikosteroidi stimulušu razgradnju proteina (95). U HOBP postoji smanjenje GH, IGFs i testosterona (104,105) što može biti razlog nastanka gubitka telesne mase i kaheksije. Testosteron pored povećanja sinteze proteina, povećava aktivnost mioblasta i inhibiše sintezu inflamatornih citokina, tako da njegovo smanjenje u HOBP dodatno potencira gubitak telesne mase (95).

1.3.1.1.2.4. Sistemska inflamacija

Sistemska inflamacija doprinosi hipermetabolizmu povećanjem vrednosti citokina TNF- α , IL-1 β , IL-6 (106), reaktanata akutne faze (CRP) i produkata oksidativnog stresa (58).

Na taj način TNF- α pokreće proteolizu u mišićima i povećava oksidaciju aminokiselina u njima što utiče na povećanje utroška energije. Hipoksija, hiperkapnija i oksidativni stres povećavaju nivo glukokortikosteroida („stres hormoni“) koji podstiču mobilizaciju masti iz masnog tkiva i potom njihovu razgradnju, što doprinosi povećanju bazalnog metabolizma.

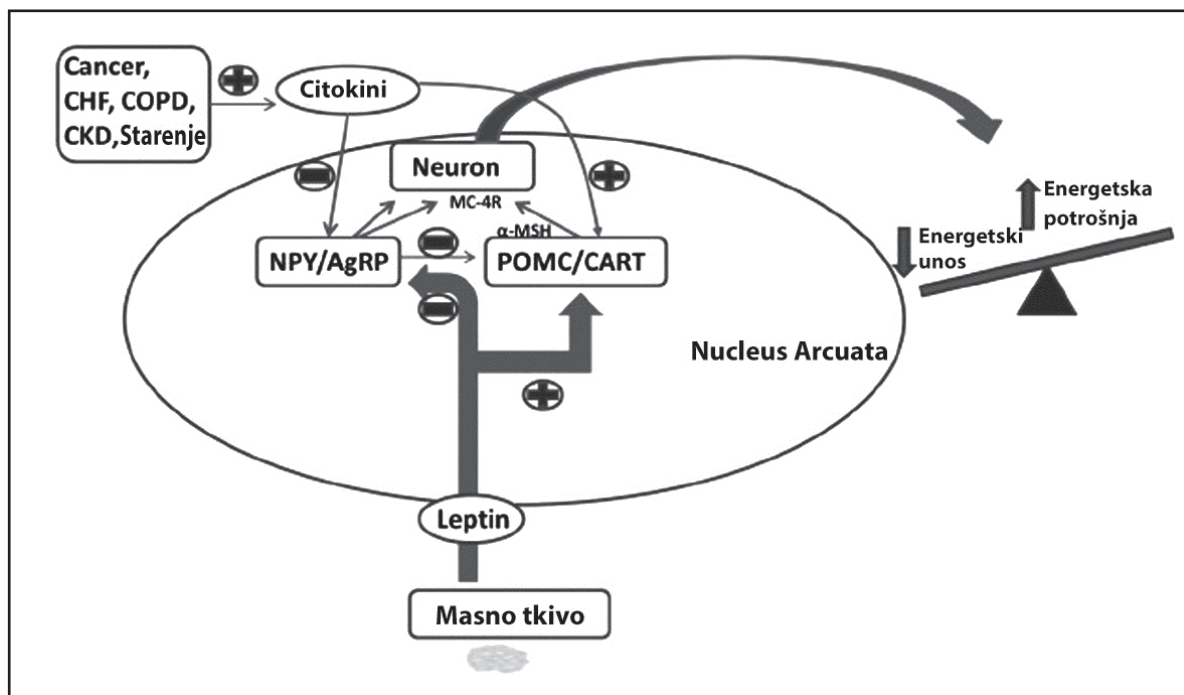
1.3.1.1.2.5. Leptin i poremećaji uhranjenosti

Inflamatorni citokini (IL-6, IL-1, TNF- α) i hormoni koji moduliraju Ob-gen ekspresiju, kao što su inzulin, glukokortikosteroidi i kateholamini, mogu biti odgovorni za ekspresiju leptina u adipocitima. Eksperimentalne studije su pokazale da nakon davanja TNF- α ili IL-1 dolazi do dozno-zavisnog povećanja vrednosti leptina (107). Količina leptina u krvi je proporcionalna količini masnog tkiva u organizmu (44).

Leptin reguliše telesnu težinu smanjujući apetit i unos hrane uz istovremeno povećanje energetske potrošnje. To svoje dejstvo ostvaruje vezivanjem za receptore smeštene u nucleus arcuata u hipotalamusu. Vezivanje za receptore dovodi do inhibicije oreksigenog puta (povećava apetit), smanjujući ekspresiju mRNA za neuropeptid Y (NPY) i AgRP peptid. Takođe dovodi i do stimulacije anoreksigenog puta (smanjuje apetit) povećavanjem mRNA za alfa-melanocit-stimulirajući hormon (α -MSH), kokain-amfetamin regulatorni transkript (CART) i pro-opiomelacortin (POMC). Istovremeno, leptin inhibiše neurone koji sadrže neuropeptid NPY/AgRP čime se dodatno smanjuje apetit i stimuliše nastanak anoreksije. Između POMC neurona i NPY/AgRP neurona nema povratnog mehanizma (108) (slika 2).

Leptin povećava energetske potrošnje što se ogleda u povećanoj potrošnji kiseonika, povećanju telesne temperature i smanjenju masnog tkiva (109). Odsustvo leptina ili rezistencija na leptin dovodi do nekontrolisanog unosa hrane i nastanka gojaznosti.

Novija istraživanja su pokazala da su vrednosti leptina snižene u stanjima gde postoji gubitak telesne mase, a povećane u stanjima u kojima dolazi do povećanja telesne mase (58). Leptin je povećan i u stanjima akutne inflamacije što objašnjava nastanak anoreksije u tim slučajevima. Akutna inflamacija se u HOBP sreće tokom egzacerbacije HOBP i to može objasniti nastanak gubitka telesne težine tokom egzacerbacije (107).



Slika 2: Efekti leptina u hipotalamusu na regulaciju unosa hrane i energetske potrošnje.

NPY – neuropeptid Y; AgRP – AgRP peptid; POMC – pro-opiomelanokortin; CART – kokain-amfetamin regulatorni transkript; α -MSH – alfa melanocit stimulirajući hormon; MC-4R – tip 4 melanokortin receptora.

(Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, et al: *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. Nature* 2001, 411(6836):480-484.)

Kod pothranjenih HOBP pacijenata nađene su niže vrednosti leptina u krvi u odnosu na zdrave osobe (23,58,59). Niže vrednosti leptina ipak nisu praćene povećanjem apetita i smanjenjem energetske potrošnje, kao što bi se očekivalo. To ide u prilog mišljenju da centralno leptin ima ulogu proinflamatornog citokina, a ne regulatora apetita kod kahektičnih HOBP pacijenata (110). Dokazano je da su promene vrednosti leptina u direktnoj korelaciji sa promenama hipotalamične interleukin (IL)-1 β mRNA (110), a IL-1 β je odgovoran za nastajanje kaheksije (58). Za leptin se zna da pripada grupi tip I citokina, da su njegovi receptori homologni subjedinica IL-6 tip citokin receptora (65) i da je leptin proinflamatorni medijator koji omogućava aktiviranje inflamatornih ćelija i oslobađanje njihovih citokina (66,67).

Inflamatorni citokini u hipotalamusu inhibiraju NPY/AgRP neurone i aktiviraju POMC/CART neurone čime smanjuju apetit i povećavaju energetske potrebe (111). To je i potvrđeno u eksperimentima na životinjama gde je inhibicija receptora za IL-1 povećala apetit i dovela do povećanja težine (112).

Kod kahektičnih HOBP pacijenata uočeno je da postoji odsustvo cirkadijalnog ritma leptina što se objašnjava povećanom simpatičkom aktivnošću koja je dokazana kod kahektičnih HOBP pacijenata. Aktivacijom simpatičkog nervnog sistema povećava se nivo cirkulišućih kateholamina, glavnih supresora ekspresije leptina (113).

Neki autori pak navode da inflamatorni citokini, kao što je TNF- α , sami po sebi dovode do kaheksije i da je sniženje vrednosti leptina posledica nego uzrok pothranjenosti (58). S obzirom na oprečne nalaze studija još uvek se ne može reći koja je tačna uloga leptina u nastajanju kaheksije u HOBP (57).

1.3.1.2. Gojaznost i HOBP

1.3.1.2.1. Definicija i prevalenca

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) vrednosti BMI>30 definiše kao stanje gojaznosti (114).

Istraživanja su pokazala da je prevalenca BMI>28 značajno veća kod pacijenata sa HOBP u poređenju sa zdravom populacijom (115). Steuten i saradnici (116) su u svojoj studiji utvrdili prevalencu gojaznosti u HOBP od 18%, dok je prevalenca gojaznosti kod zdravih bila 10% (za muškarce) i 12% kod žena. Takođe su utvrdili da je prevalenca gojaznosti veća kod pacijenata koji imaju blagu i umerenu HOBP (16-24%), a manja kod pacijenata sa teškom HOBP (6%). Studije u Americi su pokazale da je čak 54% pacijenata sa HOBP gojazno u odnosu na 20-24% gojaznih u zdravoj populaciji.

Oba tipa gojaznosti, abdominalni i centralni, dovode do pogoršanja plućne funkcije podjednako kod žena i muškaraca i bez obzira na pušački status (117,118).

1.3.1.2.2. Mehanizmi nastanka gojaznosti u HOBP

Navodi se nekoliko mogućih mehanizama nastanka gojaznosti u HOBP:

- a) sistemska inflamacija koja je prisutna u HOBP kao i u gojaznosti.
- b) inaktivnost - opstrukcija u disajnim putevima snižava podnošenje napora i fizičku kondiciju usled čega oboleli ima smanjenu fizičku aktivnost i posledično, veću sklonost ka gojaznosti (119). Gojaznost, s druge strane, pogoršava plućnu funkciju što dodatno doprinosi inaktivnosti obolelog (120). Watz i saradnici (121) su utvrdili da fizička aktivnost opada sa porastom stepena težine HOBP i vrednostima BODE indeksa.

1.3.1.2.3. Masno tkivo kao izvor inflamacije

Adipociti sintetišu i oslobađaju proteine koji se uopšteno označavaju kao adipokini. Adipokini učestvuju u inflamaciji, imunom odgovoru, inzulinskoj senzitivnosti, angiogenezi, metabolizmu masti i hemostazi (122). Adipociti sekretuju različite adipokine kao što su citokini, faktori rasta, leptin i adiponectin. Adipokini mogu imati lokalni i sistemski efekat (123).

U gojaznosti postoji hronična inflamacija niskog stepena koja nastaje i održava se u masnom tkivu (120). Skorašnje studije pokazuju da je masno tkivo gojaznih infiltrirano makrofagima koji svojim produktima podstiču adipocite da sintetišu i sekretuju adipokine (124). Najznačajniji citokini koje masno tkivo sekretuje su TNF- α , IL-6 i IL-8 (125). TNF- α aktiviranjem NF- κ B menja gensku ekspresiju adipocita zbog čega može nastati inzulinska rezistencija. Istovremeno je potentan stimulator sinteze IL-8 i IL-6 u adipocitima (oko 30% ukupnog IL-6 potiče iz masnog tkiva) (126). U masnom tkivu gojaznih postoji hipoksija (127) koja indukuje ekspresiju i sekreciju više inflamatornih citokina (TNF- α , IL-6, leptin) što doprinosi održavanju hronične inflamacije i inzulinskoj rezistenciji (128). Primena kiseonične terapije povećava toleranciju glukoze i inzulinsku senzitivnost kod hipoksemičnih pacijenata uopšte, s tim što je efekat veći kod gojaznih nego kod pothranjenih (129).

Postoji hipoteza da je masno tkivo dodatni izvor inflamacije u HOBP. U prilogu tome idu studije koje su pokazale da abdominalno subkutano masno tkivo izlučuje IL-6 u sistemsku cirkulaciju i da je količina izlučenog IL-6 po jedinici masnog tkiva ista za zdrave i gojazne. Shodno tome, veća količina masnog tkiva kod gojaznih oslobađaće veće količine IL-6 (130).

1.3.1.2.4. Kliničke implikacije gojaznosti u HOBP

Gojaznost i akumulacija masti u tkivima pogoršavaju plućnu funkciju, smanjuju podnošenje fizičkog napora (131) i povećavaju rizik za nastanak inzulinske rezistencije kod HOBP pacijenata (132).

U ranim stadijumima bolesti, inflamacija niskog stepena koja postoji u masnom tkivu predstavlja ključni faktor povećanja komorbiditeta kao što su kardiovaskularne bolesti i dijabetes tip 2. Zbog toga, gojaznost u pacijenata sa blagom i umerenom HOBP može da doprinese povećanju njihovog opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta (120). Suprotno, rizik nastanka mortaliteta je redukovao kod gojaznih pacijenata sa teškom i veoma teškom HOBP (133). U ovim stadijumima HOBP najznačajniji faktor mortaliteta je gubitak FFM i moguće je da gojaznost tada ima protektivnu ulogu. Opisano stanje poznato je kao „paradoks gojaznosti“ (120) i nije karakteristično samo za HOBP, već se nalazi i kod drugih hroničnih bolesti koje su udružene sa gubitkom telesne mase i visokim mortalitetom kao što je malignitet, AIDS, srčana i bubrežna insuficijencija i reumatoidni artritis (134).

1.3.2. Poremećaj skeletnih mišića

Promena koncepta da intolerancija napora u HOBP nastaje usled dispnoje nastala je nakon studije Killian-a i saradnika (135) koji su pokazali da većina HOBP pacijenata ima smanjeno podnošenje napora više zbog umora donjih ekstremiteta nego dispnoje. Njihova studija je istovremeno ukazala da u HOBP postoji poremećaj skeletnih mišića.

1.3.2.1. Morfološke promene mišića

Skeletna muskulatura obolelih od HOBP pokazuje izmenu proporcije tipova mišićnih vlakana u poređenju sa zdravim osobama. U skeletnoj muskulaturi HOBP pacijenata dolazi do redukcije Tip I mišićnih vlakana i odgovarajućeg povećanja Tip IIx mišićnih vlakana (136). Tip I vlakna (sporokontrahujuća) imaju veliki broj krvnih kapilara, mitohondrija i mioglobina za koji se vezuje kiseonik. Ova vlakna omogućavaju mišiću da izdrži veće napore uz manje zamaranje jer koriste aerobni metabolizam za produkciju ATP (137). Za razliku od njih, Tip IIx vlakna (podvrsta Tip II – brzokontrahujuća vlakna) imaju manji broj mitohondrija i mioglobina tako da im je mogućnost korišćenja aerobnog metabolizma mala (138). Sadrže velike količine glikogena i uglavnom koriste anaerobni metabolizam oslanjajući se na glikolitičke enzime. Stoga je u skeletnim mišićima obolelih od HOBP smanjen intracelularni pH već u miru i tokom vežbanja dolazi do daljeg pada uz istovremeno povećanje laktata u krvi (139). Tip IIx mišićna vlakna se brže kontrahuju u odnosu na Tip I (usled veoma brze razgradnje ATP), brzo dolazi do njihovog zamora tako da se nakon njihove kontrakcije javlja bol u mišiću. Verovatno da je to jedan od faktora koji doprinosi disfunkciji skeletnih mišića. Zapaženo je lako povećanje fibroze i nakupljanje masti u skeletnim mišićima HOBP pacijenata (140).

Suprotno događanjima u skeletnoj muskulaturi, dijafragma koja je najvažniji respiratorni mišić, pokazuje povećanje broja Tip I, a smanjenje Tip II vlakana (141,142) i povećanje oksidativnih enzima (143) što govori o adaptaciji dijafragme u HOBP.

1.3.2.2. Gubitak mišićne mase

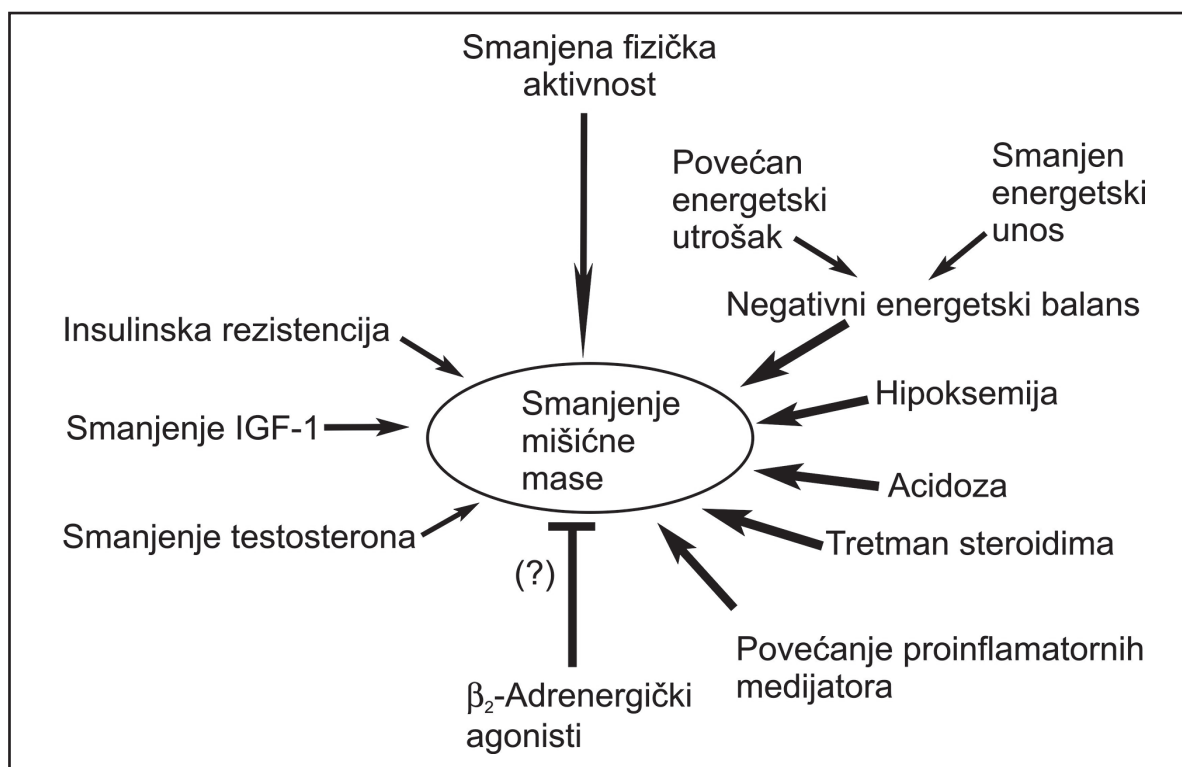
Mnoge akutne i hronične bolesti karakteriše gubitak mišićne mase. Kod akutnih bolesti ovaj gubitak može biti oko 1-2 kg mišića po danu (144). Kod hroničnih bolesti, kao što je HOBP, takođe se javlja gubitak mišićne mase, ali obično u manjoj meri. Gubitak mišićne mase ima oko 30% pacijenata sa HOBP, procenat se povećava sa težinom bolesti (145), a gubitak

mišićne mase može se naći i kod 10-15% HOBP pacijenata koji imaju normalnu telesnu masu (skriveni gubitak) (146). Sarkopenija, veoma spor ali znatan gubitak mišićne mase, može se naći pri starenju (147).

S obzirom da mišići čine 60 – 80% FFM (145), ona se može koristiti za procenu ukupne mišićne mase (92). Skeletna muskulatura je najveće skladište proteina u telu (145) i pod određenim uslovima, kao što je gladovanje, mišići snabdevaju proteinima druga tkiva. Uz to, oko 60% slobodnih aminokiselina našeg organizma su one koje su oslobođene iz mišića (145).

Gubitak mišićne mase u HOBP nastaje usled povećanja proteinske razgradnje u odnosu na sintezu (148). Rezultat toga je poremećaj regeneracije, diferencijacije i apoptoza mišićnih ćelija s posledičnom atrofijom mišića (149).

Iako nisu dovoljno jasni faktori koji negativno utiču na proteinski metabolizam i gubitak mišićne mase u HOBP (145,150) moguće je identifikovati određene grupe faktora čija abnormalna funkcija verovatno utiče na metabolizam u mišićima (slika 3).



Slika 3. Faktori nastanka gubitka mišićne mase u HOBP

(Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(46):52-63.)

1.3.2.2.1. Smanjena fizička aktivnost

Eksperimenti na životinjama su pokazali da fizička neaktivnost dovodi do gubitka mišićne mase usled smanjene sinteze proteina i njihove ubrzane razgradnje (145). Shodno tome, smanjena fizička aktivnost obolelih od HOBP usled dispnoje, izgleda da je glavni faktor početnog gubitka mišićne mase i disfunkcije skeletnih mišića (57,145).

1.3.2.2.2. Negativan energetska balans

Smanjen dijetetski energetska unos može biti prisutan kod pacijenata sa težom HOBP i u akutnoj egzacerbaciji (96). S druge strane, energetska potrošnja HOBP bolesnika je povećana zbog hipermetabolizma (98) što zajedno za posledicu ima negativan energetska bilans. Povećanje energetska unosa hranom, samo po sebi, može da dovede do povećanja telesne mase u HOBP pacijenata, ali je to obično rezultat povećanja masnog tkiva, pre nego FFM (145).

1.3.2.2.3. Hipoksija i acidoza

Hronična hipoksija smanjuje sintezu proteina (miozinskih lanaca) u mišićima (151). Nakon 6 sati hipoksije stopa mišićne proteinske sinteze može biti smanjena za 14-17% (145). Isporučivanje kiseonika mišićnom tkivu može biti dodatno otežano usled strukturnih promena (smanjen broj Tip I vlakana) (91,145). Usled hipoksije dolazi do ishemičkog oštećenja membrane mišića, što omogućava da se kalcijum oslobodi iz ćelija i aktivira Ca²⁺ zavisne proteolitičke enzime koji razgrađuju mišićne proteine (145,152). U teškim egzacerbacijama HOBP, hipoksemija je udružena sa acidozom koja stimuliše mišićnu proteolizu putem ubikvitin-proteazomalnog puta i dovodi do povećane oksidacije aminokiselina (153).

1.3.2.2.4. Glukokortikosteroidi

Glukokortikosteroidi mogu indukovati gubitak mišića usled povećanja razgradnje proteina mišićnih vlakana aktivacijom ubikvitin-proteazomalnog puta razgradnje proteina.

Istovremeno, oni inhibiraju sintezu proteina suprimirajući ulazak aminokiselina u mišiće, kao i aktiviranjem enzima glukoneogeneze u jetri koji konvertuju aminokiseline u glukozu (154). Suprotno, neka novija istraživanja ukazuju da GCS ne mogu sami po sebi da dovedu do promene metabolizma proteina u mišićima, već samo u prisustvu sistemske inflamacije ili fizičke inaktivnosti (155).

Intermitentna upotreba GCS, kao što je slučaj u HOBP, ne dovodi do gubitka mišićne mase, već je ona posledica prolongiranog tretmana visokim dozama GCS (145).

1.3.2.2.5. Sistemska inflamacija

Sistemska inflamacija i inflamatorni medijatori (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ), dovode do gubitka mišićne mase (95,154), ali tačnu ulogu svakog od njih pojedinačno, teško je definisati. Citokini u različitom opsegu redukuju proteinsku sintezu i povećavaju proteolizu (154). TNF- α inhibira ekspresiju mRNA za teške miozinske lance što smanjuje sintezu proteina u mišićima. Istovremeno, aktiviranjem NF- κ B stimuliše proteolizu u mišićima (156,157,158) i inhibira diferencijaciju miocita, uzrokuje njihovu apoptozu i smanjuje broj „satellite cells“ koje su važne za regeneraciju mišićnih vlakana nakon povrede (oštećenje mišića nakon fizičkog opterećenja ili toksičnih efekata reaktivnih oksidativnih radikala). Ostali citokini imaju slično dejstvo kao i TNF- α (94). CRP, čije su vrednosti naročito povećane tokom akutne egzacerbacije HOBP, sintetizuje se u jetri i smatra se da povećana mišićna proteoliza nastaje i usled potrebe za potpunom aminokiselinama za sintezu ovog proteina (145).

Uz inflamaciju, gubitku mišićne mase doprinosi neravnoteža produkata oksidativnog stresa i kapaciteta antioksidanata. Oksidativni stres je povećan u mišićima HOBP pacijenata nakon vežbanja, tokom egzacerbacije bolesti, ali i u mirovanju (159,160,161). ROS i NOS mogu dovesti do povećanja proteolize i apoptoze mišićnih ćelija (159,162). Mišićni antioksidantni kapacitet u HOBP pacijenta je povećan, sugerišući da se radi o kompezatornoj adaptaciji na povećanje produkata oksidativnog stresa (163).

1.3.2.2.6. β 2-adrenergički agonisti

Beta-2 agonisti, najčešće korišćeni lekovi u terapiji HOBP, povećavaju energetske potrebe u miru kod HOBP pacijenata i doprinose negativnom energetskom balansu, što dovodi do gubitka mišićnih proteina (103). Studije koje su koristile β -adrenergičku blokadu propranololom radi smanjenja gubitka proteina kod dece nakon teških opekotina idu u prilog navedene uloge ovih lekova u gubitku mišićnih proteina i mišićne mase (164).

1.3.2.2.7. Redukcija testosterona

Kod muškaraca testosteron se luči u testisima, a kod žena u ovarijumima i nadbubrežnoj žlezdi, s tim što su vrednosti testosterona kod žena niže u odnosu na muškarce. Oko 30% ukupnog testosterona snažno je vezano za globulin SHBG (sex hormone binding globulin). Kod muškaraca vrednosti testosterona se smanjuju sa starenjem, a kod žena tokom menopauze (165) uz istovremeno povećanje vrednosti SHBG, što uslovljava znatno sniženje slobodnog testosterona (166,167).

Testosteron stimuliše sintezu proteina povećanjem sinteze aktinskih i miozinskih teških lanaca usled čega nastaje hipertrofija mišićnih vlakana (139,168). Primena testosterona tokom pulmonalne rehabilitacije kod HOBP pacijenata s smanjenom mišićnom masom dovodi do povećanja mišićne mase, ali bez poboljšanja funkcije mišića (169).

Male vrednosti testosterona sreću se kod hroničnih bolesti koje su praćene gubitkom mišićne mase (170). Oboleli od HOBP imaju niske vrednosti testosterona, ali je uzrok nedovoljno jasan. Pretpostavlja se da nastaje pre usled poremećaja hipotalamo-hipofizno-gonadalne osovine nego poremećaja na nivou gonada (171). Testosteron pozitivno koreliše sa PaO₂ (171) i FEV₁ (172), dok pušenje nema značajni efekat na aktivnost slobodnog testosterona (173). Određeni broj studija našao je inverzni odnos između vrednosti inflamatornih citokina (TNF- α , IL-6) i testosterona (171,174), kao i niže vrednosti testosterona kod HOBP pacijenata sa manjim indeksom telesne mase (BMI) (94,175).

1.3.2.2.8. Redukcija inzulinu sličan faktora rasta-1

Inzulinu sličan faktor rasta (IGF-1) sekretuje se u jetri kao odgovor na dejstvo hormona rasta, dok se njegovi izoformi sintetišu u mišićima i masnom tkivu (176). IGF-1 pokreće proliferaciju i diferencijaciju mišićnih ćelija, omogućavajući hipertrofiju mišića i regeneraciju nakon metaboličkog ili fizičkog oštećenja (177,178,179,180). Oko 98% IGF-1 u krvi je vezano za IGF vezujući protein (IGFBPs) (94) tako da se hidrolizom IGFBPs može povećati količina cirkulišućeg IGF (181). Ekspresiju IGFBPs i način dejstva regulišu mišićne ćelije (182). Biološka uloga i mehanizmi regulacije ekspresije izoforma IGF-1 još uvek nisu dovoljno jasni (183).

Dosadašnje studije su utvrdile da su u HOBP niske vrednosti IGF-1 kako u stabilnoj fazi bolesti tako i tokom egzacerbacija (174), što može imati značajan efekat na veličinu mišića. Uzroci koji mogu dovesti do smanjenja IGF-1 u HOBP su pothranjenost (184), hronična upotreba GCS (185), TNF- α i drugi inflamatorni citokini (186).

1.3.2.2.9. Inzulin rezistenca

Inzulin je hormon koji reguliše proizvodnju energije, metabolizam glukoze i proteina u mišićima i drugim inzulinsko-osetljivim tkivima (145). Inzulin povećava proteinsku sintezu i inhibira utrošak proteina (187). Kod brojnih hroničnih bolesti postoji rezistencija na dejstvo inzulina (188). Inzulinska rezistencija u HOBP može biti indukovana hipoksemijom, prolongiranom neaktivnošću, steroidnim tretmanom i dejstvom proinflamatornih citokina (189).

1.3.2.3. Poremećaj funkcije skeletnih mišića

Usled gubitka mišićne mase kod HOBP pacijenata nastaje poremećaj funkcije skeletnih mišića, naročito nadkolene regije nogu i ramenog pojasa (190). Sa porastom težine bolesti HOBP pacijenti imaju dispnoju pri obavljanju fizičkih aktivnosti male težine (191), što još više ograničava njihovu fizičku aktivnost i dovodi do generalizovane slabosti i neaktivnosti.

Disfunkcija skeletnih mišića povećava rizik od smrtnog ishoda, nezavisno od stepena težine HOBP, starosti i pušačkog statusa (192).

1.3.2.3.1. Mišićna snaga

Mišićna snaga direktno je proporcionala površini poprečnog preseka mišića tako da je gubitak mišićne mase udružen sa smanjenjem mišićne snage (193). Smanjenje je izraženije na mišićima donjih ekstremiteta zbog veće redukcije njihove aktivnosti u odnosu na gornje ekstremitete. Smanjenje mišićne snage se ne sreće kod osoba sa normalnom mišićnom masom i normalnom fizičkom aktivnošću (194).

1.3.2.3.2. Mišićna izdržljivost

Merenje izdržljivosti mišića je zavisno od motivisanosti pacijenta i heterogenosti funkcije skeltnih mišića, tako da ima dostih oprečnih nalaza u vezi izdržljivosti mišića u HOBP pacijenata (139,191). Utvrđeno je smanjenje izdržljivosti m.quadriceps koje je veće u odnosu na smanjenje njegove snage (195), dok je izdržljivost gornjih ekstremiteta očuvana (139).

1.3.2.3.3. Zamaranje mišića

Zamor mišića (m.quadriceps) sa opadanjem snage kontrakcije nađen je u 58% pacijenata sa HOBP nakon fizičkog treninga (196). U mišićima koji pokazuju zamor smanjen je odnos kapilari/mišićna vlakna i povećane su vrednosti laktat dehidrogenaze uz istovremeno povećanje laktata u krvi (197). Zamor mišića ramenog pojasa i ruku manje je izražen verovatno zbog veće fizičke aktivnosti tih mišića (139).

1.3.3. Poremećaj metabolizma kostiju – osteoporoza

Osteoporoza je prepoznata kao jedan od sistemskih efekata HOBP (198,199,200). Prema nalazima više različitih studija 27-67% pacijenata sa HOBP ima osteopeniju (201), a 36-60% ima osteoporozu (202). Osteoporoza se definiše kao generalizovano oboljenje kostiju

koje se karakteriše poremećenom čvrstinom kosti usled čega raste predispozicija za frakture. Preklinički stadijum osteoporoze zove se osteopenija (203). Rizik za nastanak osteopenije ili osteoporoze raste sa porastom težine HOBP (95).

U osnovi građe kostiju je organski matriks koga čine proteinska vlakna kolagen tipa 1. U kolagenu se talože kalcijum i mineralne soli dajući kostima čvrstinu. Organski matriks pruža fleksibilnost kostima, a minerali ih učvršćuju (204). Glavni pokazatelj koštane čvrstine je merenje koštane mineralne gustine (Bone Mineral Density – BMD) (203). U toku rasta i razvoja kost se formira (modelira), a u odraslom dobu kost se remodelira (uklanjanje oštećene kosti i zamena novom) (205). Remodeliranje kostiju je u zdravih osoba strogo uravnotežen proces jer bi u slučaju povećane razgradnje u odnosu na formiranje koštana masa bila manja (205).

1.3.3.1. Mehanizmi nastanka osteoporoze u HOBP

Etiologija osteoporoze u HOBP je kompleksna i zavisi od više faktora. U patogenezi osteoporoze značajno mesto imaju pušenje, smanjenje mase skeletnih mišića i njihova disfunkcija, smanjena fizička aktivnost, hronična sistemska inflamacija, endokrine abnormalnosti i upotreba lekova, pre svega glukokortikoida (206).

1.3.3.1.1. Pušenje

Gubitak koštane mase, kao i rizik za nastanak frakture je veći kod pušača u odnosu na nepušače (206). Patofiziološki mehanizam smanjenja BMD usled pušenja nije dovoljno jasan, mada su neke studije našle niže vrednosti estrogena u žena pušača, kao i smanjenu apsorpciju kalcijuma iz digestivnog trakta pušača (207).

1.3.3.1.2. Smanjenje mišićne mase, disfunkcija mišića i fizička inaktivnost

Sila generisana od strane skeletnih mišića tokom slobodnih kontrakcija ima važnu ulogu u održavanju BMD jer veće opterećenje kosti povećava njenu osteoblastnu aktivnost (205). Pacijenti sa HOBP su u riziku da razviju osteoporozu zbog redukovane mase i jačine skeletnih mišića (145), kako zbog bolesti tako i zbog prirodnog procesa

starenja (147). Međutim, postoje studije koje navode da se osteoporoza može naći i u 25% pacijenata sa HOBP koji ima normalan BMI (208). Povećanje BMI (predgojaznost i gojaznost), smatralo se do skora da imaju protektivnu ulogu u očuvanju gubitka BMD. Međutim, nedavne studije su pokazale da kod gojaznih osoba takođe postoji značajna redukcija BMD što se objašnjava hipotezom da je gojaznost stanje u kome postoji hronična inflamacija (209).

1.3.3.1.3. Sistemska inflamacija

Diferencijaciju osteoklasta i potom resorpciju kosti stimulišu IL-6 i TNF- α (201,203). Pored toga, TNF- α povećava broj prekursora osteoklasta (210), a aktivirajući NF- κ B omogućava transkripciju i sintezu antiapoptotičnog proteina što povećava preživljavanje zrelih osteoklasta (211). Tri proteina iz porodice TNF citokina regulišu diferencijaciju osteoklasta: 1) receptor - aktivator NF- κ B (RANK) - nalazi se na površini prekursora osteoklasta, 2) RANK-ligand (RANKL) - nalazi se u osteoblast/stromalnoj ćeliji, vezuje se za RANK i omogućava diferencijaciju osteoklasta i 3) osteoprotegerin (OPG), solubilni deo receptora za TNF koji antagonizuje dejstvo RANKL (204).

U serumu obolelih od HOBP povećana je aktivnost alkalne fosfataze, što je znak povećanog koštanog metabolizma (212). U sputumu pacijenata sa HOBP povećana je aktivnost MMP (pretežno MMP-9 i MMP-12) koja se okrivljuju za destrukciju kako plućnog tako i koštanog tkiva (213), s obzirom da osteoklasti sekretuju MMP tokom resorpcije kosti (204).

1.3.3.1.4. Endokrine abnormalnosti

Smanjenje vrednosti polnih hormona, zbog starenja ili efekata GCS, doprinose razvitku osteoporoze (207). Estrogen reguliše koštanu resorpciju i izgradnju, dok testosteron reguliše samo koštanu izgradnju (214,215). Deficit estrogena doprinosi apoptozi osteoblasta (216).

IGF-1 može uticati na koštanu masu direktno ili indirektno učestvujući u očuvanju mase skeletnih mišića (177,204). IGF-1 stimuliše proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta,

a ujedno deluje i antiapoptotično, održavajući tako stalni broj osteoblasta (204,216). Koštana koncentracija IGF-1 smanjuje se starenjem (204).

Leptin kontroliše proces koštanog formiranja preko hipotalamusa aktiviranjem simpatičkog nervnog sistema koji zatim preko beta-2 adrenergičkih receptora na osteoblastima vrši njihovu inhibiciju i zaustavlja koštano formiranje (217,218,219,220). U stanjima gladovanja i gubitka telesne mase dolazi do pada leptina čime se favorizuje koštano formiranje i kompenzuje stanje koje doprinosi razgradnji koštane mase (221). Leptin kontroliše i osteoklaste preko CART hipotalamusnih neurona koji suprimiraju diferencijaciju osteoklasta (222). To ukazuje da leptin centralnim mehanizmima kontroliše oba procesa koštanog remodelovanja i time održava koštanu homeostazu.

1.3.3.1.5. Glukokortikosteroidi

Osteoporoza nastala usled upotrebe GCS najčešći je oblik sekundarne osteoporoze u odraslih osoba (224). Postoji značajna individualna osetljivost na GCS koja nastaje usled razlike u aktivnosti enzimskog sistema 11-beta hidroksteroid dehidrogenaze (11-beta HSD) (223). Ovaj enzimski sistem se nalazi u kostima i reguliše pristup GCS receptorima (223).

GCS doprinose pojavi osteoporoze na dva načina: 1) efektima na remodelovanje kosti i 2) ekstraskeltnim efektima. Oni utiču na remodelovanje kosti smanjujući formiranje matriksa, proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta uz istovremenu stimulaciju njihove apoptoze (224). Uz to GCS povećavaju proliferaciju i diferencijaciju osteoklasta i njihov kapacitet za vezivanje za koštanu površinu (225). Gubitak koštane mase je najizraženiji u prvih 3-6 meseci od uvođenja GCS terapije i zavisi od doze. Nakon toga usporava se proces resorpcije kostiju, a počinje da dominira permanentna inhibicija koštanog formiranja (226). GCS indukuju značajno veći gubitak trabekularne od kortikalne kosti zbog čega je fragilnost najviše izražena na vertebralnim pršljenovima i proksimalnom femuru (227).

Ekstraskeltni efekti GCS su višestruki: remete metabolizam kalcijuma smanjujući njegovu intestinalnu resorpciju i povećavajući renalnu ekskreciju, stimulišu oslobađanje i aktivnost paratireoidnog hormona (PTH) i inhibišu sekreciju gonadotropina (224). Takođe, ispoljavaju

inhibitorni efekat na sekreciju i senzitivnost tkiva na hormon rasta (GH)) koji je značajan regulator formiranja i resorpcije kosti (228). Prolongirana upotreba GCS dovodi do gubitka i slabosti mišića (steroidna miopatija) (145) što je često udruženo sa nastankom osteoporoze.

Utvrđeno je da korišćenje više od 6,2 mg prednisona dnevno smanjuje BMD i povećava rizik za frakturu kosti (229). Primena inhalacionih GCS ne utiče bitno na smanjenje BMD (230).

1.3.3.2. Dijagnoza i klinički efekti osteoporoze

Osteoporoza je česta kod HOBP pacijenata, naročito u III i IV stadijumu HOBP, te je potrebno pacijente sa tom težinom bolesti podvrgnuti skriningu na osteoporozu (231). Merenje BMD nisko energetska X-zračenjem (Dvostruka Energetska X zračna Absorpciometrija – DEXA) služi za dijagnozu osteoporoze (203). Mesta merenja su lumbalna kičma i kuk. Merenje BMD kuka je najbolji predskazatelj rizika moguće frakture kostiju, dok je merenje BMD lumbalne kičme najsenzitivnije u dijagnostici početne osteoporoze (232).

Osteoporoza čini kost fragilnom i omogućava nastanak fraktura u odsustvu ili posle minimalne traume. Pacijenti sa HOBP imaju povećan rizik za osteoporotične frakture i on je veći kod pacijenata sa manjim BMI, čestim egzacerbacijama (95) i kod korišćenja oralnih GCS (229). Frakture su primarno lokalizovane na kuku, ručnom zglobu, torakalnoj i lumbalnoj kičmi (201).

1.3.4. Kardiovaskularni efekti

HOBP povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (51), kao i rizik umiranja od njih (233,234). Opisuju se dve grupe kardiovaskularnih bolesti (KVB) koje se sreću u HOBP:

- 1) bolesti koje su zasnovane na istim ili sličnim faktorima rizika (pušenje cigareta, fizička inaktivnost, starenje) i patofiziološkim mehanizmima nastanka (koronarna bolest, srčana insuficijencija) i
- 2) bolesti koje nastaju usled postojanja primarne plućne bolesti (plućna hipertenzija i disfunkcija desne srčane komore).

1.3.4.1. Koronarna arterijska bolest i ateroskleroza

Pacijenti sa HOBP imaju povećan rizik oboljevanja od koronarne arterijske bolesti (CAD) i značajno veći rizik smrti od infarkta miokarda nezavisno od godina starosti, pola i inteziteta pušenja (235). Pacijenti sa umerenom HOBP, prema dosadašnjim istraživanjima, imaju veći rizik umiranja od kardiovaskularnih bolesti nego usled respiratorne insuficijencije (236). Klinički postoji stroga korelacija između narušene plućne funkcije (FEV1) i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (237).

Najveći broj dosadašnjih studija pokazao je da je sistemska inflamacija glavni patogenetski mehanizam nastajanja CAD i ateroskleroze u HOBP pacijenata (238). Stoga, povećanje vrednosti medijatora inflamacije može poslužiti kao prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (239). Inflamatorni citokini povećavaju ekspresiju površinskog adhezionog molekula vaskularnih ćelija (VCAM-1) koji omogućava vezivanje leukocita za endotelnu površinu (240). TNF- α i INF- γ indukuju povećanu ekspresiju MMP iz makrofaga usled čega nastaje ruptura ateromskog plaka (240,241), dok CRP omogućava preuzimanje LDL-holesterola od strane makrofaga i adherenciju leukocita za vaskularni endotel (242).

1.3.4.2. Srčana insuficijencija

Ne postoji veliki broj studija o prevalenci srčane insuficijencije (HF) u HOBP ali na osnovu dosadašnjih istraživanja zaključuje se da ona iznosi 20,9% (243). Zbog sličnosti simptoma sa HOBP, često se ne prepoznaje tako da je prevalenca nedijagnostikovane HF 20,5% (244).

Merenje B-tipa natriuretičnog peptida (BNP) ili N-terminalnog prohormona moždanog natriuretičnog peptida (NT-proBNP) može poslužiti u diferencijalnoj dijagnozi HF i HOBP (245), kao i diferencijalnoj dijagnozi akutne egzacerbacije HOBP i dekompenzovane HF (246,247).

1.3.4.3. Plućna hipertenzija i disfunkcija desne komore

Plućna hipertenzija (PH) se generalno definiše kao povećanje srednje vrednosti pritiska u arteriji pulmonalis (mPAP) u miru > od 25mmHg i/ili > od 30mmHg pri naporu (248). Plućna

hipertenzija kod obolelih od HOBP vremenom napreduje sporo sa prosečnim godišnjim povećanjem mPAP za 0,5mmHg, tako da pacijenti sa teškom HOBP mogu imati samo umereno povećan mPAP (3). Nagla i značajna povećanja PH nastaju u uslovima povećanog fizičkog napora, tokom sna i u akutizaciji bolesti (3). Prevalenca PH je veća kod pacijenata sa emfizemom nego kod onih sa hroničnim bronhitisom (249) Vazokonstrikcija usled hipoksije i hipoksijom indukovano remodeliranje plućnih krvnih sudova su dugo godina sagledavani kao glavni patogenetski mehanizmi nastanka PH. Skorašnja istraživanja su ukazala na nove moguće mehanizme, kao što su inflamacija (lokalna i sistemska) i hiperinflacija (250) (slika 4).

1.3.4.3.1. Hipoksična plućna vazokonstrikcija

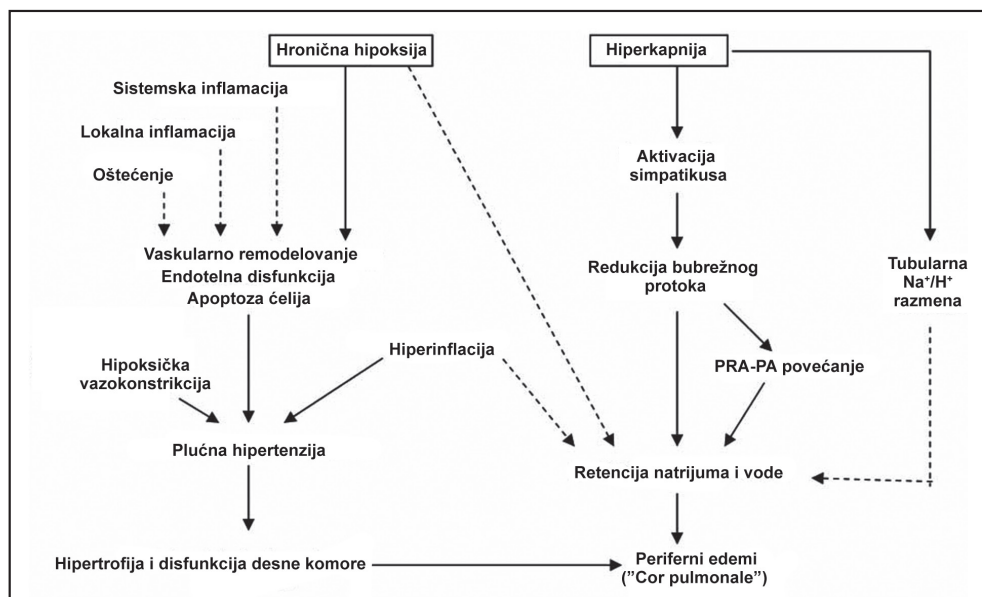
Hipoksičnom plućnom vazokonstrikcijom (HPV) zahvaćene su male plućne prekapilarne mišićne arterije, što povećava plućnu vaskularnu rezistencu (PVR). HPV je reverzibilna ukoliko se uspostavi stanje normoksemije (251). Pretpostavlja se da hipoksija dovodi do aktivacije mitohondrijalnog redoks sistema i povećanja ROS koji depolarizuju glatkomišićne ćelije, što je praćeno ulaskom Ca²⁺ u ćeliju i konačno vazokonstrikcijom (251).

1.3.4.3.2. Remodelovanje plućne vaskulature

Kod HOBP pacijenata sa PH postoji depozicija slabo diferentovanih mišićnih, elastičnih i kolagenih vlakana u intimi malih plućnih mišićnih arterija. Tako nastaje zadebljanje intime i suženje lumena tih arteriola sa porastom PVR i sledstvenom PH (252). Studije in vitro su utvrdile da hipoksija menja produkciju i oslobađanje endotelnih vazoaktivnih medijatora, podstiče ćelijsku proliferaciju u zidu krvnih sudova i povećava sintezu ekstracelularnog-matriks proteina (3). Pretpostavlja se da je usled hipoksije moguća i transdiferencijacija endotelnih ćelija u glatkomišićne ćelije (253).

1.3.4.3.3. Inflamacija – lokalna i sistemska

A) Lokalna inflamacija. Endotelna disfunkcija može biti posledica promene u produkciji i oslobađanju vazoaktivnih medijatora kao što je azot oksid (NO) i endotelin (ET-1). Pacijenti sa



Slika 4. Patogeneza plućne hipertenzije i hroničnog plućnog srca u HOBP

(pune linije: utvrđeni patogenetski mehanizmi; isprekidane linije: mogući patogenetski mehanizmi; PRA-aktivnost plazma renin sistema; PA-plazma aldosteron). (Palanage P, Paoletti P. Pathogenesis of chronic cor pulmonale in COPD. *Curr Respir Med Rev* 2008, 4:281-287.)

hroničnom hipoksemičnom vazokonstrikcijom imaju smanjenu produkciju NO iz endotelnih ćelija. Azot oksid je potentan vazodilatator sa antiproliferativnim dejstvom koji nastaje dejstvom azot sintetaze (NOS) eksprimovane u endotelijalnim ćelijama (3). U plućnim arterijama HOBP pacijenata sa PH redukovana je ekspresija NOS. Nasuprot NO, endotelin je potentan vazokonstriktor i ima mitogeni efekat na glatkomišične ćelije arterija. Pacijenti sa PH imaju povećanu ekspresiju ET-1, što može doprineti remodelovanju plućne vaskulature (3).

Istraživanja su pokazala da je u emfizemu snižena ekspresija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i njegovih receptora VEGFR2 (253). Smanjenje VEGF ili blokada njegovih receptora u eksperimentima na životinjama imala je za posledicu apoptozu endotelnih ćelija i ćelija alveolarnih septi što je dovelo do nastanka emfizema, gubitka kapilara i nastanka PH (254,255).

Najnovija istraživanja ukazuju da remodelovanje može biti posledica smanjene produkcije progenitorne endotelijalne ćelije (Epc) iz kostne srži i da je redukcija broja Epc u korelaciji sa težinom HOBP (256,257).

B) Sistemska inflamacija. U poslednje vreme sve je više studija koje pokazuju da HOBP pacijenti sa PH imaju veće vrednosti CRP i TNF- α u serumu u poređenju sa HOBP pacijentima

bez PH, što ukazuje na moguću ulogu sistemske inflamacije u patogenezi HP (258). U humanim endotelnim ćelijama CRP redukuje ekspresiju NO sintetaze (259) i povećava oslobađanje ET-1 (260) čime može da utiče na endotelnu disfunkciju i remodelovanje plućne vaskulature. U studijama na životinjama utvrđeno je da TNF- α smanjuje produkciju prostaciklina u ćelijama plućnih mišićnih arterija (261) i pojačava aktivnost faktora aktivacije trombocita (PAF), indukujući vazokonstrikciju plućne vaskulature i nastanak teške HP i emfizema (262).

Pušenje cigareta (aktivno i pasivno) redukuje aktivnost NOS u plućnim arterijama, pogoršavajući endotelnu funkciju i povećavajući remodelovanje prekapilarnih arteriola (263).

C) Plućna hiperinflacija. Pacijenti sa HOBP, osobito oni sa emfizemom, u miru imaju povećane statičke plućne volumene. Tokom fizičkog vežbanja nastaje dinamička hiperinflacija (3,11) i dolazi do daljeg povećanja hiperinflacije. Usled velikih plućnih volumena zidovi alveola su rastegnutiji i vrše kompresiju na alveolo-kapilarnu membranu što, za rezultat ima povećanje PVR i arterijskog plućnog pritiska.

1.3.4.3.4. Disfunkcija desne komore

Termin *cor pulmonale* se upotrebljava kao pokazatelj disfunkcije desne komore (264). Sve je više sugestija da se *cor pulmonale* definiše kao stanje koje karakteriše retencija vode i natrijuma i koje najčešće pogađa HOBP pacijente sa hiperkapničnom hroničnom respiratornom insuficijencijom (265).

Plućna hipertenzija se tradicionalno smatra glavnim patogenetskim mehanizmom disfunkcije desne komore u HOBP (3). Hiperinflacija povećavajući intratorakalni pritisak dovodi do porasta pritiska u desnoj pretkomori i smanjenja venskog gradijenta, što za posledicu ima poremećaj punjenja desne komore i smanjenje njene funkcije (264).

Posledica disfunkcije desne komore je nastanak perifernih edema (3), mada dosta HOBP pacijenata ima periferne edeme i pored normalnog plućnog arterijskog pritiska. Taj paradoks se objašnjava time da edemi u HOBP mogu biti pre bubrežnog nego srčanog porekla (266) i da pretežno nastaju kada je prisutna hiperkapnija (250). Hiperkapnija povećava aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema (266), što uz povećanu simpatičku aktivnost povećava

tubularnu reapsorpciju natrijuma (250). Hipoksemija u prisustvu hiperkapnije takođe doprinosi povećanoj resorpciji natrijuma (slika 4).

1.3.5. Anemija

John i saradnici (267) su našli prevalencu anemije u HOBP od 13%, a Chambellan i saradnici (268) prevalencu od 12,6% kod muškaraca i 8,2% kod žena što je bilo više u odnosu na policitemiju čija je prevalenca bila 8,4%. U hroničnim inflamatornim bolestima često se može naći anemija u čijoj patogenezi ključnu ulogu imaju inflamatorni citokini. Kod HOBP pacijenata koji su imali anemiju John i saradnici (267) su našli značajno veće vrednosti CRP i IL-6 u odnosu na HOBP pacijente bez anemije. Opisuju se tri moguća mehanizma nastanka anemije u HOBP (269):

A) Skraćenje dužine života eritrocita. Skraćenje dužine života eritrocita (ER) je rezultat povećanih vrednosti i aktivnosti IL-1 i TNF- α koji smanjuju osetljivost eritropoetina (EPO) na dejstvo stimulusa. Smanjena dostupnost EPO dovodi do neocitolize ili selektivne hemolize mladih ER i smanjene proliferacije i diferencijacije prekursora ćelija ER (269).

B) Poremećaj homeostaze gvožđa. Studije u kojima su eksperimentalne životinje dobijale IL-1 i TNF- α pokazale su da je došlo do smanjenja vrednosti gvožđa u serumu što je potvrdilo pretpostavku o ulozi inflamatornih citokina u narušavanju homeostaze gvožđa (270).

C) Poremećaj odgovora kostne srži na dejstvo eritropoetina. Poremećen eritropoetski odgovor kostne srži nastaje usled inhibitornog dejstva IL-1, TNF- α i transformišućeg faktora rasta beta (TGF- β) na renalnu produkciju EPO, dok ROS i IFN- γ inhibiraju eritrogenezu svojim apoptotičnim dejstvom na ćelije prekursora (271). Aktivacija navedenih inflamatornih citokina može stimulisati produkciju skorootkrivenog polipeptida hepcidina u jetri. Hepcidin učestvuje u procesu apsorpcije gvožđa i time u patogenezi anemije (271).

Anemični HOBP pacijenti imaju značajno veće vrednosti EPO u odnosu na one bez anemije i značajnu inverznu korelaciju hemoglobina i EPO što pokazuje da postoji rezistencija na EPO (267,269). Zbog toga primena EPO u lečenju anemije HOBP pacijenata nije od koristi, a korišćenje preparata gvožđa može imati štetan efekat usled povećanja sistemskog oksidativnog stresa (11).

Upotreba teofilina smanjuje produkciju ER zbog svog direktnog apoptotičnog dejstva, a bez promena vrednosti EPO (272). Suprotno, β_2 agonisti stimulišu produkciju EOP (273).

Anemija u HOBP udružena je sa povećanjem dispnoje i smanjenjem podnošenja napora što pogoršava kvalitet života obolelog (274,275). Anemija je značajan nezavisni prediktor mortaliteta (269).

1.3.6. Anksiozno – depresivni poremećaji

Anksiozno – depresivni poremećaji su dva veoma česta i najmanje tretirana sistemska efekta HOBP. Na povećanje incidence depresije u HOBP prvi je ukazao Gore sa saradnicima (276). Rizik za nastanak anksiozno-depresivnog (AD) poremećaja povećava se sa težinom bolesti (277,278). Prevalenca AD poremećaja u HOBP je komparabilna ili čak veća od prevalencije AD poremećaja kod bolesnika sa kancerom, AIDS, srčanim i bubrežnim bolestima (279).

Nastanak depresije u HOBP, ukazuju nove studije, povezan je sa sistemskom inflamacijom, naročito povećanjem vrednosti IL-6 (280, 281). Dokazano je da u stanju hroničnog stresa, hroničnih bolesti i depresije postoji povećanje IL-8 (282). Citokini imaju ključnu ulogu u aktivaciji hipotalamo-hipofizno-adrenalne ose do koje dolazi u depresiji (283,284). Depresija smanjuje adherencu pacijenta za lečenjem i povećava rizik za hospitalnim lečenjem. Ona je značajni prediktor mortaliteta i akutnih egzacerbacija (285).

Pogoršanje kognitivnih sposobnosti HOBP pacijenata dosta je često, osobito ako postoji hipoksija (286). Međutim, opadnje kognitivnih sposobnosti nađeno je i kod HOBP pacijenata bez hipoksije kao i kod onih bez manifestne depresije (287). To može takođe biti negativna posledica hronične sistemske inflamacije koja postoji u HOBP (288). Citokini periferne krvi mogu proći hemato-cefalno barijeru i pogoršati kognitivne sposobnosti putem citokin-posredovane interakcije između neurona i glia ćelija (283).

2. CILJ RADA

Postavljeni su sledeći ciljevi rada:

1. analizirati vrednosti medijatora inflamacije u serumu obolelih od HOBP (CRP, TNF- α , leptin)
2. analizirati korelaciju vrednosti medijatora inflamacije sa stepenom težine HOBP
3. analizirati sistemske efekte HOBP (smanjenje telesne težine i mišićne mase, poremećaj funkcije skeletnih mišića, nastanak osteoporoze) u odnosu na stepen težine HOBP
4. analizirati korelaciju sistemskih efekata i težine HOBP
5. analizirati korelaciju vrednosti medijatora inflamacije sa stepenom izraženosti sistemskih efekata HOBP, a u odnosu na stepen težine HOBP.

3. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

3.1. NULTA HIPOTEZA

HOBP nije multisistemska bolest. Primarne promene su na plućima i nema sekundarnih efekata na drugim organima. U HOBP ne postoji inflamacijski odgovor na štetne respiratorne agense:

1. vrednosti medijatora inflamacije (CRP, TNF- α , leptin) nisu povećane u HOBP
2. HOBP nema sistemske efekte

Ako se utvrdi povećanje vrednosti medijatora inflamacije, prisustvo sistemskih efekata i njihove korelacije sa težinom HOBP ono je slučajnog karaktera i nije statistički značajno.

3.2. RADNA HIPOTEZA

HOBP je multisistemska bolest. Primarne promene su na plućima, a sekundarni efekti na drugim organima. U HOBP postoji inflamacijski odgovor na štetne respiratorne agense:

1. vrednosti medijatora inflamacije (CRP, TNF- α , leptin) povećane su u HOBP i korelišu sa stepenom težine HOBP.
2. HOBP ima sistemske efekte koji su u korelaciji sa stepenom težine HOBP i vrednostima medijatora inflamacije.

4. MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je obavljeno u Klinici za plućne bolesti u Knez Selu Kliničkog Centra Niš, Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog Centra Niš, Vojnoj bolnici Niš i u Poliklinici za laboratorijsku dijagnostiku Neolab u Nišu.

Studija je bila prospektivno kliničko ispitivanje.

4.1. ISPITANICI

U ispitivanje je bilo uključeno 85 pacijenata sa HOBP u stabilnoj fazi bolesti koji su prema kriterijumima GOLD-a bili podeljeni u četiri grupe:

- a) blaga HOBP (postbronhodilatatorni $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \geq 80\%$) – 10 pacijenata
- b) umerena HOBP (postbronhodilatatorni $FEV_1/FVC < 70\%$, $50 \leq FEV_1 < 80\%$) -25 pacijenata
- c) teška HOBP (postbronhodilatatorni $FEV_1/FVC < 70\%$, $30 \leq FEV_1 < 50\%$) – 25 pacijenata
- d) veoma teška HOBP (postbronhodilatatorni $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 < 30\%$ ili $FEV_1 < 50\%$ plus hronična respiratorna insuficijencija: $PaO_2 < 8.0$ kPa sa ili bez $PCO_2 > 6,7$ kPa) – 25 pacijenata.

4.2. METODE

4.2.1. Laboratorijska hematološka ispitivanja

- a) Brzina sedimentacije eritrocita (SE) merena je standardnom hematološkom metodom po Westergreen-u, SED tajmerima, Bekton-Dickenson, UK i izražavana u mm/h.
- b) Broj eritrocita (T/L), leukocita (G/L), trombocita (G/L), vrednosti hemoglobina (g/L) i hematokrita (L/L) određivani su na aparatu CELL-DYN 1700/1800 System Operator,s manual ABBOTT Laboratories.

4.2.2. Laboratorijska biohemijaska ispitivanja

- a) Vrednosti glukoze (mmol/L), ureje (mmol/L), kreatinina (ummol/L), totalnih proteina (g/L), albumina (g/L), AST (IU/L), ALT (IU/L), LDH (IU/L), GGT (IU/L) određivane su na aparatu SYNCHRON CX4 / CX5 Clinical Systems Beckman Coulter.

Sve navedene metode hematološkog i biohemijaskog ispitivanja krvi i seruma prihvaćene su od strane međunarodne federacije za kliničku hemiju (International Federation for Clinical Chemistry - IFCC) (289).

4.2.3. Ispitivanje plućne funkcije

- a) Spirometrija - određivane su vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi (FEV1), forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i njihov odnos (FEV1 % FVC) na aparatu Master Lab Erich Jaeger Germany. Za definitivnu vrednost ispitivanih parametara plućne funkcije, uziman je najbolji rezultat ispitanika iz tri uzastopna merenja. Izmerene vrednosti testiranih parametara izražavane su u apsolutnim (L) i relativnim (%) brojevima. Kriterijum za opstrukciju protoka vazduha u disajnim putevima bila je postbronhodilatatorna vrednost FEV1 % FVC < 70%. Postbronhodilatatorne vrednosti FEV1 su korišćenje za određivanje stepena težine HOBP (2).
- b) Pletizmografija – određivane su vrednosti Raw (kPa s-/L), ITGV (L), RV (L), TLC (L), RV % TLC (%) na aparatu Master Lab Erich Jaeger Germany.
- c) Bronhodilatatorni test - svimpacijentima je rađen farmakodinamski bronhodilatacijski test reverzibilnosti merno doznom inhalacijom 400 µg salbutamol-a u spreju. Ponovno merenje FEV1 obavljano je 30 minuta nakon inhalacije bronhodilatatornog sredstva. Pozitivnim testom smatrano je povećanje vrednosti FEV1 \geq 200ml, odnosno \geq 12% u odnosu na početnu vrednost (290).

- d) Gasne analize – određivane su vrednosti parcijalnih pritisaka kiseonika (PaO₂) i ugljen dioksida (PaCO₂) u arterijskoj krvi dobijene punkcijom a.radialis na aparatu GEM Premier 3000 Instrumentation Laboratory. Vrednosti PaO₂ < 8 kPa (60mmHg) sa ili bez PaCO₂ > 6,7 kPa (50mmHg) su bile pokazatelji postojanja respiratorne insuficijencije (2).

Ispitivanje plućne funkcije rađeno je u skladu sa preporukama i standardima Evropskog Respiratornog Društva (ERS) i Američkog Torakalnog Udruženja (ATS) (2, 290, 291,292,293, 294).

4.2.4. Procena sistemske inflamacije

- a) Vrednost TNF- α u serumu određivana je pomoću DRG TNF- α ELISA EIA-4641 kita (DRG Instruments GmbH, Germany).
- b) Vrednost leptina u serumu određivana je pomoću DRG Leptin (Sandwich) ELISA EIA 2395 kita (DRG Instruments GmbH, Germany).
- c) Koncentracija CRP u serumu određivan je kvantitativnom turbidimetrijskom metodom na analizatoru Olympus AV 400, Japan.

4.2.5. Procena disfunkcije skeletnih mišića

4.2.5.1. Procena stepena dispnoje

- a) Modifikovana desetostepena Borg skala (Borg CR-10 scale) korišćena je za procenu dispnoje u miru i pri naporu (prilog 1).
- b) Modifikovana „Medical Research Council Dyspnea Scale” (mMRC) korišćena je za utvrđivanje inteziteta dispnoje pri obavljanju uobičajenih aktivnosti (prilog 2).

4.2.5.2. Tolerisanje fizičkog napora

Korišćen je test 6 – minutnog hodanja (6MWT) kojim je merena distanca (izražena u metrima) koju pacijent može da pređe brzim hodom po ravnoj, tvrdoj površini tokom 6 minuta (prilog 3). Test je izvođen u zatvorenoj prostoriji. Dužina staze pešačenja bila je 30 metara. Testiranje i izračunavanje dužine pređene distance rađeno je prema smernicama Američkog torakalnog društva (AST) (295) (prilog 3).

4.2.6. Procena stanja uhranjenosti:

4.2.6.1. Antropometrijska merenja

a) Indeks telesne mase (Body mass index – BMI) određivan je po formuli:

$$\text{BMI} = \frac{\text{TM (kg)}}{\text{TV}^2 (\text{m}^2)}$$

Granična vrednost za definisanje pothranjenosti bila je BMI < 20 kg/m² (296, 297). Ostale kategorije uhranjenosti bile su definisane vrednostima BMI prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (WHO).

BMI	STEPEN UHRANJENOSTI
< 20	pothranjenost
20 - 24,9	normalna uhranjenost
25 - 29,9	predgojaznost
30 i >	gojaznost

Klasifikacija stepena uhranjenosti prema BMI

b) Obim sredine nadlaktice (mid upper-arm circumference - MUAC) ukazuje na razvijenost mišićne mase (296). Gubitak mase skeletnih mišića (FFM) glavni je uzrok gubitka telesne mase bolesnika sa HOBP. Stoga se vrednost obima sredine nadlaktice koristi kao parametar procene ushranjenosti. Obim nadlaktice meren je na sredini između olekranona i akromiona leve ruke. Prilikom određivanja mesta

merenja ruka ispitanika bila je savijena u laktu pod uglom od 90°. Kod merenja obima ruka je bila slobodno opružena niz telo.

MUŠKARCI	ŽENE	STEPEN UHRANJENOSTI
25.5	23.0	optimalna
20.0	18.5	granični nivo uhranjenosti
15.0	14.0	pothranjenost
10.0	9.0	teška pothranjenost

Uhranjenosti u odnosu na vrednost obima sredine nadlaktice

- c) Debljina kožnog nabora (tricipital skin-fold thickness - TFS) služi za procenu sadržaja ukupnih masti u organizmu jer je gotovo 50% ukupne masti raspoređeno potkožno. Merenje TSF rađeno je instrumentom kaliperom (Skinfold Caliper Harpenden). TSF je merena u stojećem stavu iznad m.triceps brachii. Rezultat je izražavan u milimetrima kao srednja vrednost tri uzastopna merenja.

MUŠKARCI	ŽENE	STEPEN ISHRANJENOSTI
12,5	16,5	optimalna
6	8	granični nivo uhranjenosti
2,5	3	teška pothranjenost

Uhranjenost u odnosu na vrednost debljine kožnog nabora

4.2.7.2. Laboratorijska ispitivanja

Vrednosti albumina u serumu (g/L) određivane su na aparatu SYNCHRON CX4 / CX5 Clinical Systems Beckman Coulter. Dijagnostički kriterijum za pothranjenost bila je vrednost albumina ispod 35 g/L (296).

4.2.8. Procena osteoskeletnog sistema (osteoporoza)

Merena je BMD metodom dvostruke energetske X zračne apsorpcionometrije (DEXA) na aparatu Lunar DPX-IQ. Mesta merenja bila su lumbalna kičma i kuk. BMD je izražavana kao vrednost u g/cm² i kao standardna devijacija (SD) srednjih vrednosti T i Z skora. T skor je

standardna devijacija upoređena sa kontrolnom populacijom mlađih odraslih osoba istog pola. Z skor je standardna devijacija upoređena sa kontrolnom populacijom koja odgovara godinama i polu ispitanika. Denzitometrijska dijagnoza osteoporoze bila je prema preporukama WHO (298).

normalna koštana masa	T > -1SD
osteopenija	T = -1 do -2,5 SD
osteoporoza	T < od -2,5 SD
teška osteoporoza	T < od -2,5 SD uz prelome

WHO preporuke za denzitometrijsku dijagnozu osteoporoze

Ukoliko su mesta merenja BMD pokazivala različite vrednosti T skora, za generalnu procenu i interpretaciju BMD korišćen je skor manje vrednosti.

4.2.9. Procena istovremene izraženosti poremećaja plućne funkcije i sistemskih efekata – BODE index

BODE indeks (multidimenzionalna skala sa 10 poena) izračunavan je sabiranjem bodova četiri varijable: B – indeks telesne mase (BMI); O – stepen opstrukcije izražen vrednostima FEV1; D – dispnoja izražena skorom mMRC; E – podnošenje napora (Exercise capacity) iskazan dužinom pređenog puta tokom 6MWT. Svaka varijabla gradirana je od 0-3 poena (299) (prilog 4).

Bolesnici (svih 85) podeljeni su prema vrednosti BODE indeksa u 4 grupe (kvartili):

BODE I	0-2 poena
BODE II	3-4 poena
BODE III	5-6 poena
BODE IV	7-10 poena.

4.3. STATISTIČKE METODE

Statistička analiza je urađena korišćenjem standardnih programa za obradu podataka – MS EXCEL i programskog paketa SPSS verzija 10.0.

Deskriptivnom statističkom analizom prikazani su sledeći statistički parametri: aritmetička sredina, standardna devijacija i interval varijacije (min-max), apsolutna frekvencija (N) i indeks strukture (%).

Analitičkom statističkom metodologijom izmerena je statistička značajnost međusobnih razlika frekvenci pojavljivanja određenih obeležja kod svih ispitanika i razdvojeno na grupe. Testiranja su obavljena c2 testom. Poređenja srednjih vrednosti obeležja između grupa vršena su t-testom za nezavisne uzorke i analizom varijanse (ANOVA) sa sledbenim post hock Danetovim testom. Za merenje povezanosti određenih obeležja urađena je korelaciona analiza. Prediktorni uticaji pojedinih varijabli na zavisnu ishodnu varijablu urađen je regresionom analizom.

Kao prag statističke značajnosti korišćen je nivo greške procene manji od 5% ($p < 0,05$). Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički.

5. REZULTATI

5.1. Celokupna grupa ispitanika

5.1.1. Opšte karakteristike

Struktura ispitanika prikazana je na tabeli 1. U istraživanje je bilo uključeno 85 ispitanika od čega je bilo 58 (68,24%) muškaraca, a 27 (31,76%) žena. Prosečna starost nije bila značajno različita u odnosu na pol ($t=0,952$; $p>0,05$). Muški ispitanici su značajno češće imali teže forme HOBP ($\chi^2=8,60$; $p<0,05$).

HOBP							
		Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	Test
Pol	Muškarci	4 (4,71%)	14(16,47%)	20(23,53%)	20(23,53%)	58(68,24%)	$\chi^2=8,60$ $p=0,035$
	Žene	6 (7,06%)	11(12,94%)	5 (5,88%)	5 (5,88%)	27(31,76%)	
	Ukupno	10 (11,76%)	25(29,41%)	25(29,41%)	25(29,41%)	85(100,00%)	
Prosečna starost	Muškarci	63,25±10,72	66,79±11,60	65,30±8,05	63,60±8,86	64,93±9,29	$t=0,952$ $p>0,05$
	Žene	67,17±9,39	60,91±10,90	65,00±12,39	59,20±10,99	62,74±10,69	
	Ukupno	65,60±9,56	64,20±11,46	65,24±8,77	62,72±9,24	64,24±9,74	

Tabela 1. Struktura ispitanika u odnosu na težinu HOBP

Na tabeli 2 prikazana je prosečna starost ispitanika koja nije bila značajno različita u odnosu na težinu HOBP ($F=0,347$; $p>0,05$), kao i dužina trajanja bolesti koja takođe nije bila značajno različita u odnosu na težinu HOBP ($F=2,128$; $p>0,05$).

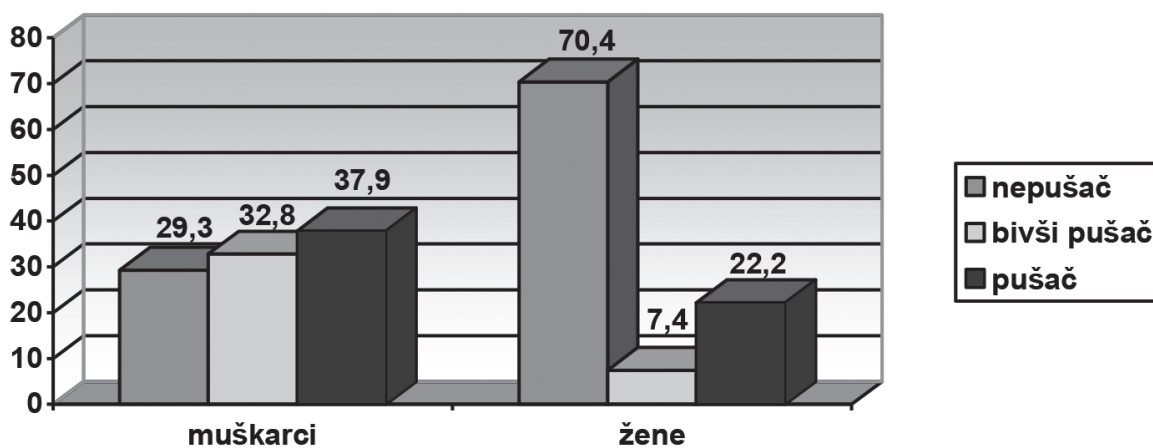
HOBP						
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	ANOVA
Starost	65,6±9,56	64,2±11,46	65,24±8,77	62,72±9,24	64,24±9,74	$F=0,347$ $p=0,791$
	(53-79)	(43-79)	(47-79)	(41-78)	(41-79)	
Dužina bolesti	9,2±5,45	15,64±9,55	13,84±8,71	11,24±6,35	13,06±8,21	$F=2,128$ $p=0,103$
	(2-20)	(2-36)	(1-31)	(3-28)	(1-36)	

Tabela 2. Starost i dužina bolesti u odnosu na težinu HOBP

Struktura ispitanika po pušačkom statusu se značajno razlikovala ($\chi^2=14,895$; $p=0,05$) u odnosu na težinu HOBP (tabela 3) i u odnosu na pol ($\chi^2=13,506$; $p<0,001$) što je prikazano na grafikonu 1.

PUŠAČKI STATUS	HOBP					Test
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	
Nepušač	7 (70%)	15 (60%)	7 (28%)	7 (28%)	36(42,4%)	$\chi^2=14,895$ $p=0,021$
Bivši pušač	2 (20%)	1 (4%)	9 (36%)	9 (36%)	21(24,7%)	
Pušač	1 (10%)	9 (36%)	9 (36%)	9 (36%)	28(32,9%)	
Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	

Tabela 3. Pušački status i težina HOBP



Grafikon 1. Pušački status u odnosu na pol

5.1.2. Plućna funkcija

Svi ispitivani parametri plućne funkcije su pokazali visoko značajno razlikuju između kategorija težine HOBP. Sa povećanjem težine bolesti prosečne vrednosti parametara plućne funkcije (FVC, FEV1 i FEV1%FVC) i parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaO₂) značajno su opadali, dok su ostali parametri pokazivali porast ili tendenciju održavanja svojih vrednosti (tabela 4).

	HOBP				ANOVA
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	p
FVC (%)	108,75±9,81	86±13,66	65,69±14,36	45,61±12,93	F=69,289 p=0,000
	(90,7-123,8)	(60,4-115,8)	(47,2-110,3)	(18,5-68,3)	
FEV1 (%)	86,58±6,05	61,43±8,46	38,09±5,73	23,36±4,57	F=297,943 p=0,000
	(80-98)	(50-78)	(30-49)	(14-31)	
FEV1%FVC (%)	62,39±6,58	58,59±9,27	47,99±7,62	44,58±7,52	F=20,451 p=0,000
	(46,67-69,55)	(41,84-75,6)	(32,7-59,31)	(27,57-63,58)	
R _{tot} (%)	159,02±87,05	182,72±88,47	260,27±122,33	378,25±198,38	F=10,401 p=0,000
	(70,9-371,9)	(73,4-427,1)	(113,3-610,3)	(149,8-951)	
ITGV (%)	149,17±54,75	138,95±32,12	174,49±29,37	204,01±53,45	F=11,104 p=0,000
	(96,8-292)	(83-190,2)	(130-223,1)	(101,7-299,8)	
RV (%)	164,04±71,48	159,91±39,51	216,52±49,69	268,14±81,05	F=15,219 p=0,000
	(107,5-355,4)	(69,8-217,7)	(132,4-316,5)	(129,6-409,4)	
TLC (%)	121,63±25,14	103,79±18,34	117,79±19,06	122,27±31,17	F=2,994 p=0,036
	(97,9-186,3)	(68,3-140,5)	(88,1-147,5)	(61,7-185)	
RV% TLC (%)	131,04±27,82	150,34±25,08	176,5±20,09	205,67±25,0	F=33,123 p=0,000
	(102-195)	(90-202)	(127-218)	(165-252)	
PaCO ₂ (mmHg)	38,6±3,89	40,68±5,49	41,52±5,22	50±7,27	F=15,457 p=0,000
	(31-43)	(29-57)	(28-50)	(38-65)	
PaO ₂ (mmHg)	70,7±8,03	64,64±5,69	59,52±7,74	55,56±7,79	F=13,112 p=0,000
	(64-91)	(54-73)	(47-72)	(36-75)	

Tabela 4. Plućna funkcija u ispitivanoj grupi

5.1.3. Hematološke analize

Sa povećanjem težine bolesti prosečne vrednosti eritrocita (ER), hemoglobina (Hgb) i hematokrita (Hct) značajno su rasle, dok su prosečne vrednosti leukocita (Le), trombocita (Tr) i sedimentacije (Se) varirale u opsegu koji nije statistički značajan (tabela 5).

	HOBP				ANOVA
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	p
LE	8,24±1,882	9,084±2,879	9,336±2,032	9,524±2,608	F=0,691
	(5,8-11,9)	(5,5-13,3)	(5,5-13,8)	(4,2-14,5)	p=0,560
ER	4,431±0,3809	4,6496±0,5361	4,7892±0,3861	5,002±0,4257	F=4,798
	(3,91-4,98)	(2,67-5,44)	(4,02-5,58)	(4,36-5,86)	p=0,004
HGB	129,9±12,95	130,52±19,09	135,24±21,64	145±13,5	F=3,300
	(105-146)	(77-159)	(84-165)	(107-164)	p=0,024
HCT	0,4022±0,0394	0,4133±0,054	0,433±0,04007	0,4506±0,04169	F=4,182
	(0,33-0,45)	(0,25-0,51)	(0,35-0,51)	(0,35-0,53)	p=0,008
TR	293,1±55,18	298,84±94,78	253±55,97	280,08±84,83	F=1,582
	(208-358)	(156-491)	(162-372)	(107-445)	p=0,200
SE	6,6±2,99	6,56±3,28	8,32±3,74	7,08±2,74	F=1,437
	(3-12)	(2-15)	(2-14)	(3-12)	p=0,238

Tabela 5. Hematološke analize i težina HOBP

5.1.4 Biohemijske analize

Biohemijski parametri su prikazani na tabeli 6. Sa povećanjem težine bolesti prosečne vrednosti biohemijskih parametara varirale su u opsegu koji nije statistički značajan.

	HOBP				ANOVA
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	p
GLY	6,24±2,56	6,884±4,362	6,82±3,268	6,812±2,588	F=0,094
	(4,6-13,1)	(4,3-25,9)	(3,8-15,7)	(3,8-13,8)	p=0,963
UREA	6,1±2,588	6,408±2,9	7,04±2,37	6,564±2,356	F=0,422
	(3,2-11,9)	(2,3-14,9)	(2,4-12,4)	(3,4-14,4)	p=0,737
Kreatinin	96,43±18,72	105,74±28,3	107,86±30,82	100,54±23,09	F=0,613
	(80-140)	(66-174)	(65-180)	(64-159)	p=0,608
TPR	70,62±4,796	70±8,263	66,524±8,382	69,2±6,549	F=1,199
	(64,6-80,6)	(55,1-96,4)	(36,6-79,5)	(57,7-82,8)	p=0,315

Tabela 6. Biohemijske analize i težina HOBP

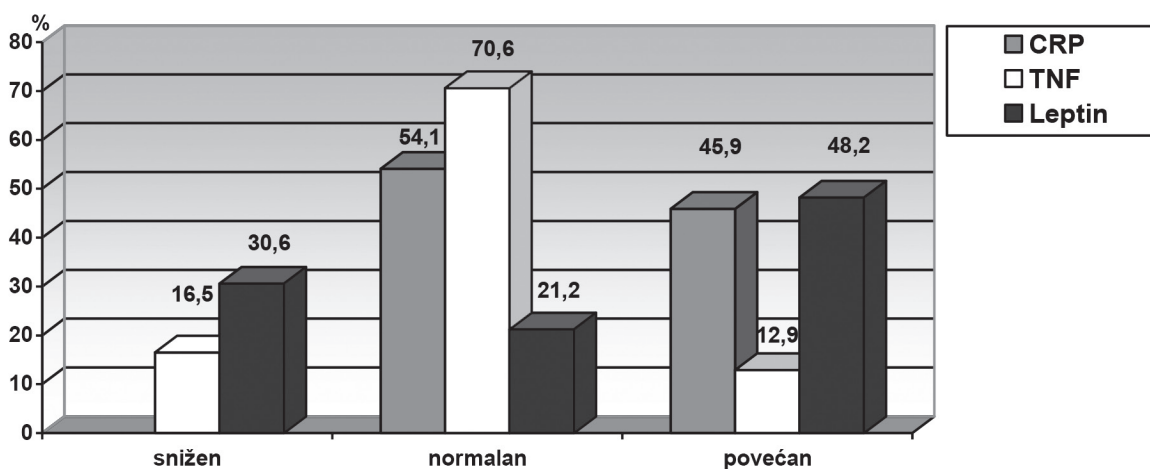
5.2. Medijatori inflamacije

Analizirali smo vrednosti medijatora inflamacije u serumu kod bolesnika sa različitom težinom HOBP (tabela 7). Našli smo da su sa povećanjem težine bolesti prosečne vrednosti markera inflamacije varirale u opsegu koji nije statistički značajan, a da se TNF- α znacajno razlikovao između umerene i veoma teške HOBP. Najveće vrednosti CRP i najmanje vrednosti leptina našli smo u veoma teškoj HOBP, a najveće vrednosti TNF- α u umerenoj HOBP.

Prosečne vrednosti	HOBP				ANOVA
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	p
CRP	5,57±11,46	13,06±20,48	16,42±24,24	19,7±20,94	F=1,194
	(1-38)	(1-89)	(1-92)	(1-70)	p=0,318
TNF- α 2#4	6,952±2,88	11,76±11,64	8,74±5,89	6,33±3,24	F=2,482
	(3,657-11,656)	(3,143-56,604)	(2,499-27,754)	(0,327-15,557)	p=0,067
LEPTIN	21,80±25,98	16,76±30,78	13,18±15,14	11,05±16,12	F=0,666
	(0,727-77,61)	(0,036-150,812)	(0,4-51,972)	(0,018-72,042)	p=0,575

Tabela 7. Medijatori inflamacije i težina HOBP

Zastupljenost kategorija medijatora inflamacije (snižen, normalan, povećan) u celokupnoj populaciji ispitanika dat je na grafikonu 2.



Grafikon 2. Kategorije medijatora inflamacije u celokupnoj populaciji ispitanika

Distribucija kategorija medijatora inflamacije u odnosu na težinu HOBP prikazana je

na tabeli 8. Sa porastom težine bolesti kategorije medijatora inflamacije varirale su u opsegu koji nije statistički značajan. Najveća učestalost povećanog CRP bila je u teškoj HOBP, dok se sa porastom težine HOBP učestalost povećanog TNF- α smanjivala i rasla učestalost sniženog. Učestalost sniženog leptina bila je slična u umernoj, teškoj i veoma teškoj HOBP, a povećanog u svim težinama HOBP.

	Kategorije	HOBP					Test
		Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	
CRP	Normalan	9 (90%)	13 (52%)	14 (56%)	10 (40%)	46 (54,1%)	$\chi^2=7,273$ p=0,064
	Povećan	1 (10%)	12 (48%)	11 (44%)	15 (60%)	39 (45,9%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	
TNF- α	Snižen	0 (0,00%)	3 (12%)	5 (20%)	6 (24%)	14 (16,5%)	$\chi^2=11,89$ p=0,064
	Normalan	10 (100%)	15 (60%)	17 (68%)	18 (72%)	60 (70,6%)	
	Povećan	0 (0,00%)	7 (28%)	3 (12%)	1 (4%)	11 (12,9%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	
LEPTIN	Snižen	1 (10%)	8 (32%)	9 (36%)	8 (32%)	26 (30,6%)	$\chi^2=4,231$ p=0,645
	Normalan	4 (40%)	6 (24%)	4 (16%)	4 (16%)	18 (21,2%)	
	Povećan	5 (50%)	11 (44%)	12 (48%)	13 (52%)	41 (48,2%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	

Tabela 8. Medijatori inflamacije i težina HOBP

Prosečne vrednosti medijatora inflamacije između kategorija uhranjenosti (definisane BMI) kod svih ispitanika prikazane su na tabeli 9. Prosečne vrednosti CRP i TNF- α varirale su u opsegu koji nije statistički značajan. Prosečne vrednosti leptina su se statistički značajno razlikovale, pri čemu su pothranjenost i normalna uhranjenost bile međusobno slične, a značajno su se razlikovale od predgojaznosti i gojaznosti (koje su takođe međusobno bile slične). U kategoriji pothranjenih bolesnika nađene su najveće vrednosti CRP i najmanje vrednosti TNF- α i leptina.

Prosečne vrednosti	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojaznost	Gojaznost	ANOVA
CRP	19,31±23,59	18,87±24,36	13,13±19,81	7,92±12,16	F=1,149 p=0,334
	(1-80)	(1-89)	(1-92)	(1-47)	
TNF- α	8,091±5,380	8,65±10,412	8,986±6,733	8,876±4,494	F=0,045 p=0,987
	(0,327-22,942)	(3,535-56,604)	(1,327-31,111)	(3,596-22,159)	
Leptin 1~2 # 3~4	3,091±3,827	6,254±10,57	18,579±20,164	33,616±35,543	F=8,193 p=0,000
	(0,036-11,503)	(0,018-51,972)	(0,4-77,61)	(1,091-150,812)	

Tabela 9. Medijatori inflamacije i kategorije uhranjenosti

Nismo našli statistički značajnu razliku prosečnih vrednosti medijatora inflamacije (tabela 10) niti njihovih kategorija (tabela 11) u odnosu na osteodenzimetrijski status.

Prosečne vrednosti	Normalan nalaz	Osteopenija	Osteoporoz	Ukupno	ANOVA p
CRP	11,23±14,15	16,39±22,47	15,98±23,01	15,12±21,12	F=0,385 p=0,681
	(1-47)	(1-89)	(1-92)	(1-92)	
TNF- α	7,79±2,857	9,751±10,359	8,311±6,483	8,709±7,573	F=0,462 p=0,632
	(2,499-13,878)	(3,143-56,604)	(0,327-31,11)	(0,327-56,604)	
LEPTIN	24,999±35,246	11,397±17,23	12,188±16,113	14,622±22,239	F=2,591 p=0,081
	(0,073-150,812)	(0,36-77,61)	(0,018-72,042)	(0,018-150,812)	

Tabela 10. Medijatori inflamacije i osteodenzimetrijski status

	Kategorije	Normalan nalaz	Osteopenija	Osteoporoz	Ukupno	Test
CRP	Normalan	9 (50,0%)	16 (53,3%)	21 (56,8%)	46 (54,1%)	$\chi^2=0,234$ p=0,890
	Povećan	9 (50,0%)	14 (46,7%)	16 (43,2%)	39 (45,9%)	
	Ukupno	18 (100%)	30 (100%)	37 (100%)	85 (100%)	
TNF- α	Snižen	3 (16,7%)	2 (6,7%)	9 (24,3%)	14 (16,5%)	$\chi^2=3,952$ p=0,413
	Normalan	13 (72,2%)	24 (80,0%)	23 (62,2%)	60 (70,6%)	
	Povećan	2 (11,1%)	4 (13,3%)	5 (13,5%)	11 (12,9%)	
	Ukupno	18 (100%)	30 (100%)	37 (100%)	85 (100%)	
LEPTIN	Snižen	2 (11,1%)	10 (33,3%)	14 (37,8%)	26 (30,6%)	$\chi^2=7,818$ p=0,098
	Normalan	5 (27,8%)	9 (30,0%)	4 (10,8%)	18 (21,2%)	
	Povećan	11 (61,1%)	11 (36,7%)	19 (51,4%)	41 (48,2%)	
	Ukupno	18 (100%)	30 (100%)	37 (100%)	85 (100%)	

Tabela 11. Kategorije medijatora inflamacije i osteodenzimetrijski status

5.3. Sistemski efekti HOBP

5.3.1. Nutritivni status (gubitak telesne i mišićne mase)

Sa povećanjem težine bolesti prosečne vrednosti parametara nutritivnog statusa (obim nadlaktice, debljina kožnog nabora, BMI) varirale su u opsegu koji nije statistički značajan. Najmanje vrednosti parametara nađene su u veoma teškoj HOBP (tabela 12).

Prosečne vrednosti	HOBP				ANOVA
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	p
MUAC	30,5±5,64	27,44±8,03	28,64±6,61	25,4±7,4	F=1,496
	(23-39)	(14-47)	(14-39)	(13-38)	p=0,222
TSF	25,1±8,57	23,64±9,62	25,46±10,68	23,64±10,46	F=0,202
	(12-39)	(10-45)	(6-44)	(5-49)	p=0,895
BMI	27,311±4,39	26,028±5,77	25,71±4,37	23,99±5,23	F=1,262
	(21,5-35,36)	(18,4-40,4)	(19-32,9)	(15,04-34,6)	p=0,293

Tabela 12. Parametri nutritivnog statusa i težina HOBP

Distribucija kategorija uhranjenosti (pothranjen, granična pothranjenost, optimalna, iznad optimalne) u odnosu na težinu HOBP varirala je u opsegu koji nije statistički značajan. Sa porastom težine HOBP rasla je učestalost pothranjenih i granično pothranjenih, ali u opsegu koji nije statistički značajan. Kada smo kategorije uhranjenosti definisali kao dve kategorije (ispod optimalne uhranjenosti i optimalna uhranjenost) učestalost je bila sa graničnom statističkom značajnošću.

Prosečne vrednosti	HOBP						Test
	Uhranjenost	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	
MUAC	Pothranjenost	0 (0,00%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)	6 (7,1%)	$\chi^2=8,6$ $p=0,475$
	Granična	0 (0,00%)	3 (12%)	2 (8%)	6 (24%)	11 (12,9%)	
	Optimalna	2 (20%)	7 (28%)	7 (28%)	4 (16%)	20 (23,5%)	
	Iznad optimalne	8 (80%)	13 (52%)	15 (60%)	12 (48%)	48 (56,5%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	
MUAC	Ispod optimalne	0 (0,00%)	5 (20%)	3 (12%)	9 (36%)	17 (20%)	$\chi^2=7,5$ $p=0,05$
	Optimalna	10 (100%)	20 (80%)	22 (88%)	16 (64%)	68 (80%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	
TSF	Granična	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (4%)	2 (8%)	3 (3,5%)	6,488 $p=0,371$
	Optimalna	1 (10%)	4 (16%)	3 (12%)	0 (0,00%)	8 (9,4%)	
	Iznad optimalne	9 (90%)	21 (84%)	21 (84%)	23 (92%)	74 (87,1%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	
BMI	Pothranjenost	0 (0,00%)	5 (20%)	2 (8%)	7 (28%)	14 (16,5%)	$\chi^2=7,99$ $p=0,535$
	Normalna uhranjenost	3 (30%)	7 (28%)	11 (44%)	7 (28%)	28 (32,9%)	
	Predgojaznost	5 (50%)	8 (32%)	7 (28%)	8 (32%)	28 (32,9%)	
	Gojaznost	2 (20%)	5 (20%)	5 (20%)	3 (12%)	15 (17,6%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	

Tabela 13. Kategorije uhranjenosti i težina HOBP

Prosečne vrednosti obima nadlaktice i debljine kožnog nabora značajno su se razlikovale između kategorija uhranjenosti kod svih pacijenata (tabela 14).

Prosečne vrednosti	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojaznost	Gojaznost	ANOVA p
MUAC	16,86±3,03 (13-20)	24,36±3,19 (19-32)	31,25±3,68 (23-39)	36,6±3,52 (32-47)	F=101,23 p=0,000
	TSF	14,14±5,26 (5-19)	19,45±5,94 (10-35)	29,29±8,06 (12-44)	

Tabela 14. Parametri nutritivnog statusa i kategorije uhranjenosti

Distribucija kategorija obima nadlaktice i debljine kožnog nabora između kategorija uhranjenosti kod svih pacijenata pokazala je značajnu statističku razliku (tabela 15).

Prosečne vrednosti	BMI					Test
	Uhranjenost	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojaznost	Gojaznost	
MUAC	Pothranjenost	6 (42,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\chi^2=119,128$ $p=0,000$
	Granična	8 (57,1%)	3 (10,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Optimalna	0 (0,0%)	19 (67,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	
	Iznad optimalne	0 (0,0%)	6 (21,4%)	27 (96,4%)	15 (100%)	
	Ukupno	14 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	
MUAC	Ispod optimalne	14 (100%)	3 (10,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\chi^2=68,259$ $p=0,000$
	Optimalna	0 (0,0%)	25 (89,3%)	28 (100%)	15 (100%)	
	Ukupno	14 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	
TSF	Granicna	3 (21,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\chi^2=21,599$ $p=0,001$
	Optimalna	2 (14,3%)	5 (17,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	
	Iznad optimalne	9 (64,3%)	23 (82,1%)	27 (96,4%)	15 (100%)	
	Ukupno	14 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	

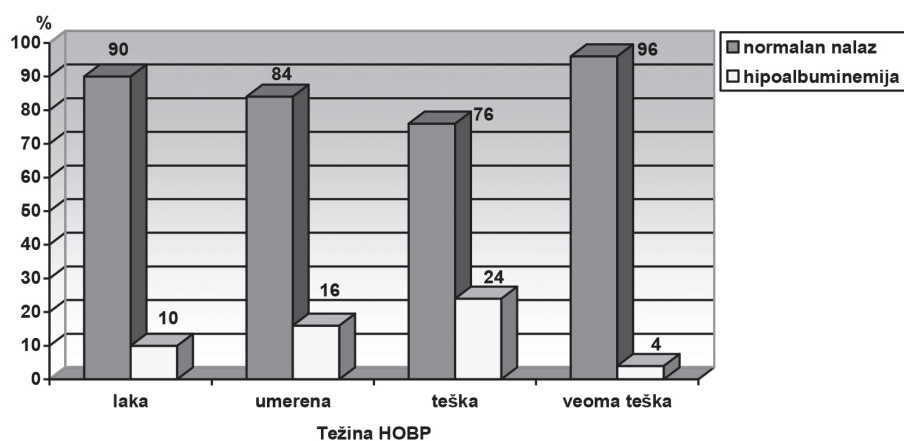
Tabela 15. Distribucija kategorija MUAC i TSF

Analiza vrednosti albumina, kao parametra pothranjenosti, pokazala je da su sa povećanjem težine HOBP prosečne vrednosti albumina varirale u opsegu koji nije statistički značajan (tabela 16).

Prosečne vrednosti	HOBP				ANOVA
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	p
ALB	38,95±3,501 (31,3-43,8)	39,648±5,123 (21,6-47,2)	39,568±10,094 (23-82,9)	39,94±3,975 (31,5-47,6)	F=0,054 p=0,983

Tabela 16. Albumini i težina HOBP

Sa povećanjem težine bolesti distribucija pojave hipoalbuminemije nije se statistički značajno menjala (grafikon 3).



Grafikon 3. Distribucija hipoalbuminemije u odnosu na težinu HOBP

Posmatrajući vrednosti albumina u odnosu na kategorije pothranjenosti nismo našli značajnu razliku između srednjih vrednosti albumina i kategorija uhranjenosti (tabela 17).

Prosečne vrednosti	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojaznost	Gojaznost	Ukupno	ANOVA p
Albumini	40,21±4,753	39,579±9.71	39,379±4,589	39,647±3,365	39,628±6,52	F=0,049
	(32,3-46,7)	(21,6-82,9)	(23,0-45,7)	(34,7-47,6)	(21,6-82,9)	p=0,985

Tabela 17. Albumini i kategorije uhranjenosti

Takođe, analizom kategorija vrednosti albumina (hipoalbuminemija, normalan nalaz) u odnosu na kategorije uhranjenosti nismo našli značajne razlike između analiziranih kategorija (tabela 18).

	BMI					Test
	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojaznost	Gojaznost	Ukupno	
Hipoalbuminemija	2 (16,7%)	6 (50,0%)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	12 (100%)	$\chi^2=2,189$ p=0,534
Normalan nalaz	12 (16,4%)	22 (30,1%)	25 (34,2%)	14 (19,2%)	73 (100%)	
Ukupno	14 (16,5%)	28 (32,9%)	28 (32,9%)	15 (17,6%)	85 (100%)	

Tabela 18. Kategorije vrednosti albumina i kategorije uhranjenosti

5.3.2. Disfunkcija skeletnih mišića (6MWT, Borg skor i mMRC)

Sa povećanjem težine bolesti prosečne vrednosti 6MWT značajno su opadale dok su vrednosti parametara dispnoje značajno rasle (tabela 19).

Prosečne vrednosti	HOBP				ANOVA P
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	
6MWT	486±31,69	397,6±55,77	322±86,64	229,2±77,82	F=40,246 p=0,000
	(450-540)	(340-540)	(210-540)	(60-360)	
Borg pre 6MWT	0±0	0,12±0,33	0,76±0,88	2,76±2,24	F=20,535 p=0,000
	(0-0)	(0-1)	(0-3)	(0-9)	
Borg posle 6MWT	0±0	0,6±0,71	1,72±1,17	4,36±2,2	F=38,635 p=0,000
	(0-0)	(0-2)	(0-5)	(1-10)	
Δ Borg	0±0	0,48±0,51	0,96±0,54	1,6±0,58	F=31,645 p=0,000
	(0-0)	(0-1)	(0-2)	(1-3)	
mMRC	0±0	0,28±0,46	0,88±0,83	2,48±1,12	F=40,384 p=0,000
	(0-0)	(0-1)	(0-3)	(1-4)	

Tabela 19. 6MWT, Borg skor, mMRC i težina HOBP

Prosečne vrednosti 6MWT, Borg skor (pre i posle 6MWT) između kategorija uhranjenosti kod svih ispitanika varirale su u opsegu koji nije statistički značajan, dok su se prosečne vrednosti mMRC statistički značajno razlikovale. Kategorija pothranjenih ispitanika imala je najmanje vrednosti 6MWT i najveće vrednosti skorova dispnoje (tabela 20).

	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojaznost	Gojaznost	ANOVA p
6MWT	307,86±118,59	346,07±116,34	325±102,32	365,33±106,23	F=0,825 p=0,484
	(150-520)	(60-540)	(90-490)	(180-520)	
Borg pre 6MWT	2,07±2,16	0,93±1,84	0,93±1,51	0,67±1,11	F=2,049 p=0,114
	(0-6)	(0-9)	(0-7)	(0-4)	
Borg posle 6MWT	3,14±2,71	1,82±2,18	1,75±2,03	1,53±1,51	F=1,773 p=0,159
	(0-7)	(0-10)	(0-9)	(0-5)	
Δ Borg	1,07±0,83	0,89±0,69	0,82±0,72	0,87±0,83	F=0,356 p=0,785
	(0-2)	(0-2)	(0-2)	(0-3)	
mMRC	1,93±1,64	0,82±1,12	1,04±1,17	0,8±0,86	F=3,056 p=0,033
	(0-4)	(0-4)	(0-4)	(0-3)	

Tabela 20. 6MWT, Borg skor, mMRC i kategorije uhranjenosti

Procenjujući prosečne vrednosti 6MWT, Borg skora pre i posle 6MWT i mMRC u odnosu na osteodenzitometrijski status utvrdili smo da je postojala statistički značajna razlika između posmatranih parametara. Δ Borg nije pokazao statistički značajnu razliku (tabela 21).

Prosečne vrednosti	Normalan nalaz	Osteopenija	Osteoporoza	Ukupno	ANOVA
6MWT	367,78±111,0	369,0±95,39	294,32±109,37	336,24±110,15	F=5,221 p=0,007
	(180-540)	(180-540)	(60-520)	(60-540)	
Borg pre 6MWT	0,78±1,22	0,50±0,86	1,68±2,22	1,07±1,72	F=4,535 p=0,014
	(0-4)	(0-3)	(0-9)	(0-9)	
Borg posle 6MWT	1,44±1,76	1,30±1,37	2,76±2,60	1,96±2,16	F=4,849 p=0,010
	(0-5)	(0-4)	(0-10)	(0-10)	
Δ Borg	0,67±0,69	0,8±0,81	1,08±0,68	0,89±0,74	F=2,344 p=0,102
	(0-2)	(0-3)	(0-2)	(0-3)	
mMRC	0,78±1,06	0,63±0,89	1,57±1,41	1,07±1,24	F=5,948 p=0,004
	(0-3)	(0-3)	(0-4)	(0-4)	

Tabela 21. 6MWT, Borg skor, mMRC i osteodenzitometrijski status

5.3.3. Poremećaj metabolizma kostiju (osteoporoza)

Sa povećanjem težine HOBP prosečne vrednosti osteodenzitometrijskih parametara (BMD, T skor) značajno su opadale, jedino je T skor lumbalne kičme varirao u opsegu koji nije statistički značajan (tabela 22).

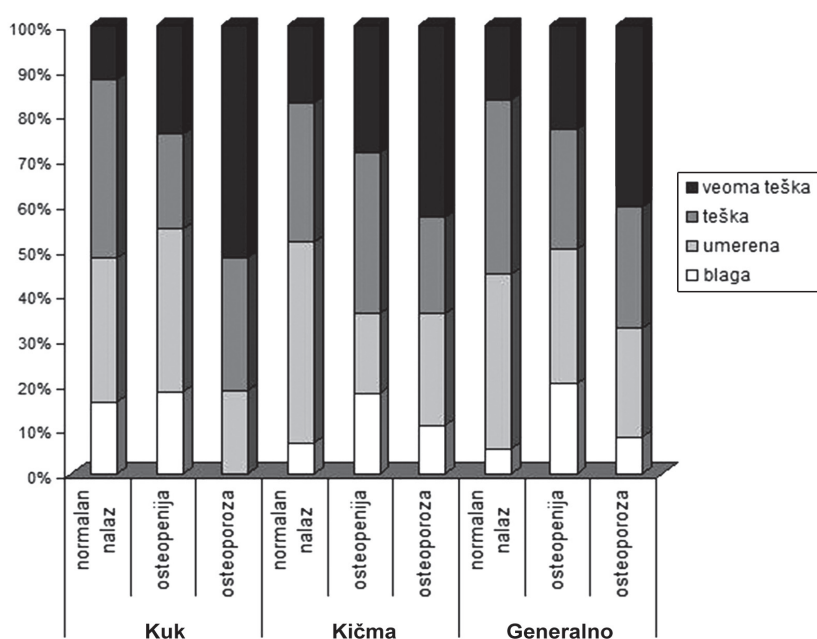
Prosečne vrednosti	HOBP				ANOVA
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	p
BMD kuk	0,854±0,109	0,817±0,179	0,765±0,153	0,681±0,143	F=4,534 p=0,005
	(0,659-1,051)	(0,32-1,244)	(0,541-1,063)	(0,48-1,076)	
T skor kuk	-1,08±0,828	-1,396±1,36	-1,616±1,183	-2,256±1,163	F=3,245 p=0,026
	(-2,1-0,6)	(-4,8-1,2)	(-3,5-0,9)	(-3,8-0,8)	
BMD kičma	0,917±0,175	0,995±0,190	0,9699±0,169	0,849±0,171	F=3,265 p=0,026
	(0,677-1,189)	(0,631-1,373)	(0,619-1,29)	(0,594-1,2)	
T skor kičma	-1,89±1,108	-1,432±1,554	-1,288±1,548	-2,188±1,559	F=1,790 p=0,156
	(-3,4-0,1)	(-4,6-1,3)	(-4-1,1)	(-4,5-1)	

Tabela 22. Osteodenzitometrijski parametri i težina HOBP

Analizom distribucije kategorija denzitometrije (normalan nalaz, osteopenija, osteoporoz) u odnosu na težinu HOBP utvrdili smo da se sa porastom težine HOBP povećavao procenat ispitanika sa osteoporozom kuka (statistički značajno) kao i lumbalne kičme i ukupne osteoporoze (tabela 23 i grafikon 4).

	Kategorije	HOBP					Test
		Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	
KUK	Normalan nalaz	4 (40%)	8 (32%)	10 (40%)	3 (12%)	25 (29,4%)	$\chi^2=15,608$ $p=0,016$
	Osteopenija	6 (60%)	12 (48%)	7 (28%)	8 (32%)	33 (38,8%)	
	Osteoporoz	0 (0,00%)	5 (20%)	8 (32%)	14 (56%)	27 (31,8%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	
KIČMA	Normalan nalaz	2 (20%)	13 (52%)	9 (36%)	5 (20%)	29 (34,1%)	9,492 $p=0,148$
	Osteopenija	5 (50%)	5 (20%)	10 (40%)	8 (32%)	28 (32,9%)	
	Osteoporoz	3 (30%)	7 (28%)	6 (24%)	12 (48%)	28 (32,9%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	
GENERALNO	Normalan nalaz	1 (10%)	7 (28%)	7 (28%)	3 (12%)	18 (21,2%)	7,246 $p=0,299$
	Osteopenija	6 (60%)	9 (36%)	8 (32%)	7 (28%)	30 (35,3%)	
	Osteoporoz	3 (30%)	9 (36%)	10 (40%)	15 (60%)	37 (43,5%)	
	Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	

Tabela 23. Kategorije denzitometrije i težina HOBP



Grafikon 4. Distribucija kategorija denzitometrije i težina HOBP

Prosečne vrednosti koštane mineralne gustine kuka značajno su se razlikovale između kategorija uhranjenosti kod svih ispitanika, dok je kod lumbalne kičme varirala u opsegu koji nije statistički značajan. Našli smo da su u kategoriji pothranjenih bile najmanje vrednosti BMD kuka i lumbalne kičme, kao i vrednosti T skorova (tabela 24).

Prosečne vrednosti	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojaznost	Gojaznost	Anova p
BMD kuk	0,99 ± 0,122	0,725 ± 0,133	0,799 ± 0,194	0,42 ± 0,155	F=3,035 p=0,034
T skor kuk	-2,271±0,777	-2,061±0,882	-1,496 ± 1,557	-0,740 ± 0,969	F=5,817 p=0,001
BMD kičma	0,884±0,187	0,919±0,178	0,936 ± 0,189	1,013 ± 0,174	F=1,333 p=0,269
T skor kičma	-2,129±1,396	-1,900±1,569	-1,632 ± 1,511	-0,860 ± 1,532	F=2,112 p=0,105

Tabela 24. Osteodenzitometrijski parametri i kategorije uhranjenosti

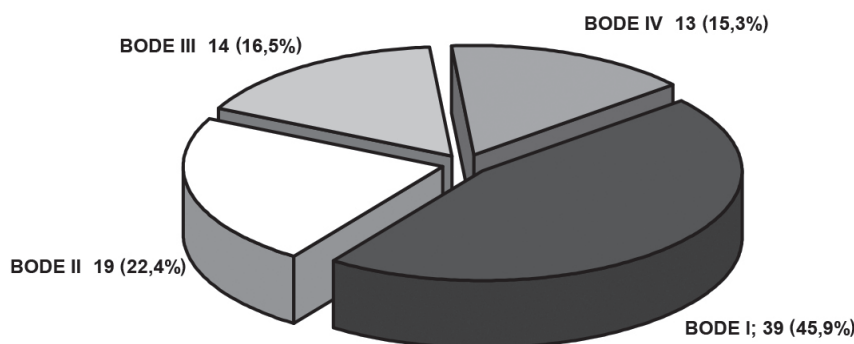
Distribucija kategorija denzitometrijskog statusa lumbalne kičme između kategorija uhranjenosti kod svih pacijenata varirala je u opsegu koji nije statistički značajan. Distribucija kategorija denzitometrijskog statusa kuka i denzitometrijskog statusa generalno između kategorija uhranjenosti varirala je u opsegu koji je statistički značajan. Najveća učestalost osteopenije i osteoporoze kuka, lumbalne kičme kao i generalno bila je u kategoriji pothranjenih ispitanika (tabela 25).

	Kategorije	Pothranjenost	Normalna uhranjenost	Predgojznost	Gojznost	Test
KUK	Normalan nalaz	1 (7,1%)	4 (14,3%)	10 (35,7%)	10 (66,7%)	$\chi^2=20,825$ p=0,002
	Osteopenija	5 (35,7%)	13 (46,4%)	10 (35,7%)	5 (33,3%)	
	Osteoporozna	8 (57,1%)	11 (39,3%)	8 (28,6%)	0 (0,0%)	
	Ukupno	14 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	
KIĆMA	Normalan nalaz	4 (28,6%)	9 (32,1%)	8 (28,6%)	8 (53,3%)	$\chi^2=6,654$ p=0,354
	Osteopenija	4 (28,6%)	7 (25%)	12 (42,9%)	5 (33,3%)	
	Osteoporozna	6 (42,9%)	12 (42,9%)	8 (28,6%)	2 (13,3%)	
	Ukupno	14 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	
GENERALNO	Normalan nalaz	1 (7,1%)	2 (7,1%)	7 (25%)	8 (53,3%)	$\chi^2=16,952$ p=0,009
	Osteopenija	4 (28,6%)	12 (42,9%)	9 (32,1%)	5 (33,3%)	
	Osteoporozna	9 (64,3%)	14 (50%)	12 (42,9%)	2 (13,3%)	
	Ukupno	14 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	

Tabela 25. Distribucija kategorija denzitometrije i kategorije uhranjenosti

5.4. BODE INDEX

U ispitivanoj grupi 39 (45,9%) ispitanika imalo je BODE I, 19 (22,4%) imalo je BODE II, 14 (16,5%) imalo je BODE III, a 13 (15,3%) ispitanika imalo je BODE IV (grafikon 5).



Grafikon 5. Podela bolesnika prema BODE indeksu

5.4.1. Opšte karakteristike

Na tabeli 26 prikazane su opšte karakteristike ispitanika u odnosu na BODE indeks. Ispitanici muškog pola imali su značajno češće veći BODE indeks ($\chi^2=8,653$; $p<0,05$). Prosečna starost nije bila značajno različita u odnosu na BODE ($F=0,121$ $p>0,05$), niti dužina trajanja bolesti u odnosu na BODE ($F=0,454$ $p>0,05$).

Struktura ispitanika po težini HOBP značajno se razlikovala u odnosu na BODE indeks ($\chi^2=104,289$ $p<0,0001$). Utvrdili smo da su ispitanici sa teškom i veoma teškom HOBP imali veće vrednosti BODE indeksa (BODE II, III i IV), a da je BODE I imalo samo 10,3% ispitanika sa teškom HOBP. Ispitanici sa lakom i umerenom HOBP imali su BODE I.

Struktura ispitanika po pušačkom statusu značajno se razlikovala u odnosu na BODE indeks ($\chi^2=15,735$ $p<0,05$), tako da su veći BODE indeks imali ispitanici koji su bivši ili aktivni pušači.

		BODE					Test
		BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	Ukupno	
POL	Muškarci	21 (53,8%)	15 (78,9%)	13 (92,9%)	9 (69,2%)	58 (68,2%)	$\chi^2=8,653$ $p=0,034$
	Žene	18 (46,2%)	4 (21,1%)	1 (7,1%)	4 (30,8%)	27 (31,8%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	85 (100%)	
STAROST	Prosečne vrednosti	64,28±10,68	63,47±9,88	65,5±7,92	63,85±9,26	64,24±9,74	F=0,121 p=0,948
	(Min-Max)	(43-79)	(41-79)	(49-79)	(51-78)	(41-79)	
HOBP	Blaga	10 (25,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (11,8%)	$\chi^2=104,289$ $p=0,000$
	Umerena	25 (64,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	25 (29,4%)	
	Teška	4 (10,3%)	15 (78,9%)	6 (42,9%)	0 (0,0%)	25 (29,4%)	
	Veoma teška	0 (0,0%)	4 (21,1%)	8 (57,1%)	13 (100%)	25 (29,4%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	85 (100%)	
TRAJANJE BOLESTI (god.)	Prosečne vrednosti	13,41±8,62	14,26±9,51	11,07±6,18	12,38±7,17	13,06±8,21	F=0,454 p=0,715
	(Min-Max)	(2-36)	(1-31)	(3-20)	(4-28)	(1-36)	
PUŠAČKI STATUS	Nepušač	23 (59%)	5 (26,3%)	3 (21,4%)	5 (38,5%)	36 (42,4%)	$\chi^2=15,735$ $p=0,015$
	Bivši pušač	4 (10,3%)	8 (42,1%)	7 (50%)	2 (15,4%)	21 (24,7%)	
	Pušač	12 (30,8%)	6 (31,6%)	4 (28,6%)	6 (46,2%)	28 (32,9%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	85 (100%)	

Tabela 26. Opšte karakteristike ispitanika u odnosu na BODE index

Sa povećanjem težine bolesti prosečne vrednosti BODE indeksa značajno su rasle (tabela 27).

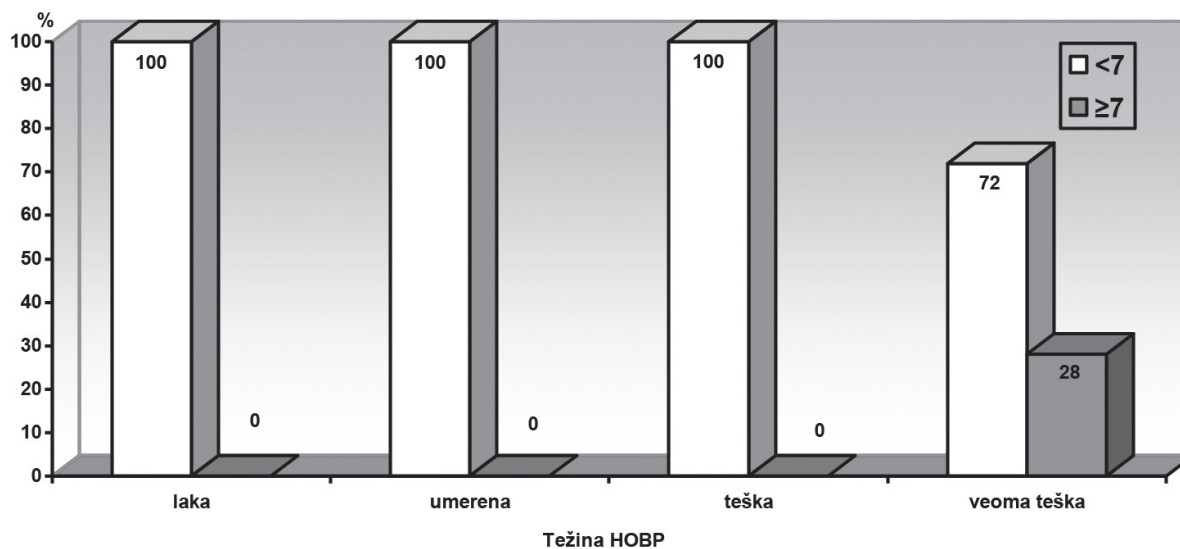
	HOBP					Test
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	
BODE index	0±0	1±0,76	3,72±1,1	6,56±1,78	3,32±2,74	F=115,797 $p=0,000$
	(0-0)	(0-2)	(2-6)	(4-9)	(0-9)	

Tabela 27. BODE index i težina HOBP

Tabela 28 i grafikon 5 prikazuju da je u veoma teškoj HOBP nađeno značajno povećanje procenta ispitanika sa BODE indeksom ≥ 7 .

BODE index	HOBP					Test
	Blaga	Umerena	Teška	Veoma teška	Ukupno	
<7	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	18 (72%)	78 (91,8%)	$\chi^2=18,308$ p=0,000
≥7	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	7 (28%)	7 (8,2%)	
Ukupno	10 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	85 (100%)	

Tabela 28. BODE index ≥7 i težina HOBP



Grafikon 6. BODE index ≥7 i težina HOBP

5.4.2. BODE index i medijatori inflamacije

Sa povećanjem BODE indeksa prosečne vrednosti markera medijatora inflamacije varirale su u opsegu koji nije statistički značajan kod svih pacijenata ukupno. Sa porastom vrednosti BODE indeksa rasle su vrednosti CRP, a opadale vrednosti TNF- α i leptina (tabela 29).

Prosečne vrednosti	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	ANOVA p
CRP	10,84±18,14 (1-89)	16,96±26,29 (1-92)	16,84±20,75 (2-70)	23,42±20,81 (1-62)	F=1,296 p=0,281
TNF- α	9,926±9,714 (2,499-56,604)	8,511±4,681 (4,023-23,725)	8,443±6,529 (1,327-27,754)	5,633±2,904 (0,327-10,75)	F=1,063 p=0,37
LEPTIN	18,503±28,379 (0,036-150,812)	11,938±13,531 (0,4-43,951)	10,986±13,111 (0,018-45,247)	10,818±18,951 (0,236-72,042)	F=0,733 p=0,536

Tabela 29. BODE index i medijatori inflamacije

Sa povećanjem vrednosti BODE indeksa distribucija parametara inflamacije varirala je u opsegu koji nije statistički značajan (tabela 30).

	Kategorije	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	Test
CRP	Normalan	25 (64,1%)	10 (52,6%)	8 (57,1%)	3 (23,1%)	$\chi^2=6,679$ p=0,083
	Povećan	14 (35,9%)	9 (47,4%)	6 (42,9%)	10 (76,9%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	
TNF- α	Snižen	4 (10,3%)	3 (15,8%)	3 (21,4%)	4 (30,8%)	$\chi^2=5,402$ p=0,493
	Normalan	28 (71,8%)	14 (73,7%)	9 (64,3%)	9 (69,2%)	
	Povećan	7 (17,9%)	2 (10,5%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	
LEPTIN	Snižen	10 (25,6%)	6 (31,6%)	5 (35,7%)	5 (38,5%)	$\chi^2=2,359$ p=0,884
	Normalan	10 (25,6%)	4 (21,1%)	3 (21,4%)	1 (7,7%)	
	Povećan	19 (48,7%)	9 (47,4%)	6 (42,9%)	7 (53,8%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	

Tabela 30. Distribucija medijatora inflamacije i kategorije BODE index

5.4.3. BODE index i poremećaji uhranjenosti

Sa povećanjem vrednosti BODE indeksa prosečne vrednosti obima nadlaktice i BMI su se značajno smanjivale, dok je debljina kožnog nabora varirala u opsegu koji nije statistički značajan, mada su najmanje vrednosti bile u BODE III i BODE IV (tabela 31).

Prosečne vrednosti	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	ANOVA p
MUAC	28,33±7,19 (14-47)	29,84±7,13 (14-39)	27,21±5,45 (19-35)	22,23±7,47 (13-36)	F=3,381 p=0,022
	TSF	24,97±9,26 (10-45)	26,79±11,21 (6-49)	23,89±10,31 (10-44)	
BMI		26,43±5,24 (18,4-40,4)	26,724±4,85 (19-34,6)	24,60±3,61 (20,5-30,82)	21,81±5,01 (15,04-31,3)

Tabela 31. BODE index i parametri uhranjenosti

Sa povećanjem BODE indeksa značajno su se razlikovale distribucije nekih parametara uhranjenosti. Broj ispitanika čiji je obim nadlaktice bio ispod optimalnog značajno je rastao sa porastom BODE indeksa. Takođe, kategorije uhranjenosti (definisane vrednostima BMI) značajno su se razlikovale – sa porastom BODE rastao je broj pothranjenih, a opadao broj gojaznih (tabela 32.)

	Uhranjenost	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	Test
MUAC	Pothranjenost	2 (5,1%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	$\chi^2=14,053$ $p=0,12$
	Granična	3 (7,7%)	1 (5,3%)	3 (21,4%)	4 (30,8%)	
	Optimalna	10 (25,6%)	5 (26,3%)	3 (21,4%)	2 (15,4%)	
	Iznad optimalne	24 (61,5%)	12 (63,2%)	8 (57,1%)	4 (30,8%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	
MUAC	Ispod optimalne	5 (12,8%)	2 (10,5%)	3 (21,4%)	7 (53,8%)	$\chi^2=11,648$ $p=0,009$
	Optimalna	34 (87,2%)	17 (89,5%)	11 (78,6%)	6 (46,2%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	
TSF	Granična	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	$\chi^2=9,097$ $p=0,168$
	Optimalna	5 (12,8%)	2 (10,5%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	
	Iznad optimalne	34 (87,2%)	16 (84,2%)	13 (92,9%)	11 (84,6%)	
	ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	
BMI	Pothranjenost	5 (12,8%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	7 (53,8%)	$\chi^2=20,954$ $p=0,013$
	Normalna uhranjenost	12 (30,8%)	6 (31,6%)	8 (57,1%)	2 (15,4%)	
	Predgojaznost	14 (35,9%)	6 (31,6%)	5 (35,7%)	3 (23,1%)	
	Gojaznost	8 (20,5%)	5 (26,3%)	1 (7,1%)	1 (7,7%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	

Tabela 32. BODE index i distribucija parametara uhranjenosti

5.4.4. BODE index i poremećaji funkcije skeletnih mišića

Sa povećanjem vrednosti BODE indeksa prosečne vrednosti 6MWT značajno su opadale, dok su prosečne vrednosti ostalih parametara dispoje značajno rasle (tabela 33).

Prosečne vrednosti	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	ANOVA p
6MWT	422,56±64,76	322,89±73,05	263,21±45,18	175,38±51,74	F=60,612 p=0,000
	(340-540)	(210-480)	(180-340)	(60-240)	
Borg pre 6MWT	0,0769±0,27	0,68±0,75	1,36±0,84	4,31±2,02	F=68,1 p=0,000
	(0-1)	(0-2)	(0-3)	(2-9)	
Borg posle 6MWT	0,44±0,64	1,84±0,96	2,79±1,05	5,85±1,99	F=85,081 p=0,00
	(0-2)	(0-3)	(1-5)	(4-10)	
Δ Borg	0,36±0,49	1,16±0,69	1,43±0,51	1,54±0,52	F=24,460 p=0,000
	(0-1)	(0-3)	(1-2)	(1-2)	
mMRC	0,18±0,39	1±0,67	1,57±0,85	3,31±0,75	F=89,847 p=0,000
	(0-1)	(0-2)	(0-3)	(2-4)	

Tabela 33. BODE index i poremećaj funkcije skeletnih mišića

5.4.5. BODE index i poremećaj metabolizma kostiju

Analizirali smo osteodenzitometrijske parametre kod ispitanika podeljenih prema BODE indeksu. Našli smo da su sa povećanjem vrednosti BODE indeksa prosečne vrednosti osteodenzitometrijskih parametara značajno opadale, jedino je T skor lumbalne kičme varirao u opsegu koji nije statistički značajan (tabela 34).

Prosečne vrednosti	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	ANOVA p
BMD kuk	0,844±0,1624	0,7144±0,118	0,7434±0,174	0,634±0,0852	F=8,129 p=0,00
	(0,32-1,244)	(0,582-0,959)	(0,48-1,076)	(0,537-0,821)	
T skor kuk	-1,185±1,234	-1,9±0,925	-1,9±1,454	-2,585±0,818	F=5,411 p=0,002
	(-4,8-1,2)	(-3,5--0,2)	(-3,4-0,8)	(-3,8--0,3)	
BMD kičma	0,9824±0,181	0,932±0,1724	0,915±0,201	0,822±0,155	F=2,716 p=0,05
	(0,631-1,373)	(0,619-1,29)	(0,634-1,2)	(0,594-1,128)	
T skor kičma	-1,451±1,457	-1,432±1,295	-1,736±1,949	-2,577±1,389	F=2,016 p=0,118
	(-4,6-1,3)	(-3,4-0,9)	(-4,2-1,1)	(-4,5-0,7)	

Tabela 34. BODE index i osteodenzitometrijski parametri

Analizirali smo takođe i distribuciju kategorija osteodenzitometrijskog statusa ispitanika prema BODE indeksu. Utvrdili smo da se sa povećanjem BODE indeksa značajno razlikovala distribucija kategorija osteodenzitometrijskog statusa i da je sa porastom vrednosti BODE indeksa broj ispitanika bez osteoporoze opadao, a rastao broj ispitanika sa osteoporozom (tabela 35).

	Kategorija	BODE I	BODE II	BODE III	BODE IV	Test
KUK	Normalan nalaz	16 (41%)	4 (21,1%)	4 (28,6%)	1 (7,7%)	$\chi^2=21,97$ $p=0,001$
	Osteopenija	18 (46,2%)	10 (52,6%)	2 (14,3%)	3 (23,1%)	
	Osteoporoza	5 (12,8%)	5 (26,3%)	8 (57,1%)	9 (69,2%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	
KIĆMA	Normalan nalaz	17 (43,6%)	6 (31,6%)	5 (35,7%)	1 (7,7%)	$\chi^2=14,314$ $p=0,026$
	Osteopenija	12 (30,8%)	10 (52,6%)	2 (14,3%)	4 (30,8%)	
	Osteoporoza	10 (25,6%)	3 (15,8%)	7 (50%)	8 (61,5%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	
GENERALNO	Normalan nalaz	10 (25,6%)	3 (15,8%)	4 (28,6%)	1 (7,7%)	$\chi^2=12,442$ $p=0,05$
	Osteopenija	17 (43,6%)	9 (47,4%)	2 (14,3%)	2 (15,4%)	
	Osteoporoza	12 (30,8%)	7 (36,8%)	8 (57,1%)	10 (76,9%)	
	Ukupno	39 (100%)	19 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	

Tabela 35. BODE index i distribucija kategorija osteodenzitometrijskog statusa

5.5. KORELACIJE I PREDIKTORNI UTICAJI

Nakon analize medijatora inflamacije i sistemskih efekata HOBP urađena je korelacija dobijenih rezultata Pirsonovim testom (Pearson correlation) za parametrijske uzorke i Spirmanovim testom (Spearman's correlation) za neparametrijske uzorke. Našli smo da je težina bolesti u celoj grupi bolesnika imala značajnu pozitivnu korelaciju sa pušačkim statusom, CRP, osteoporozom kuka i BODE indeksom (kategorija BODE>7). Značajnu negativnu korelaciju pokazale su težina HOBP i T skor kuka, 6MWT i obim nadlaktice. Nađene korelacije prikazane su na tabeli 6. Značajne korelacije prikazane su tamnijim brojevima.

Varijable	Pearson Correlation	p	Varijable	Spearman's rho	p
Prosečna strost	-,078	,478	Pušački status (kategorije)	,249	,022
Prosečna dužina bolesti	-,047	,668	Hipoalbuminemija da/ne	-,082	,453
SE (prosečna vrednost)	,093	,398	CRP(norm/povećano)	,228	,036
CRP (prosečna vrednost)	,200	,067	Osteodenzitometrija kuka (kategorije)	,340	,001
T skor kuka (prosečna vrednost)	-,317	,003	Osteodenzitometrija kičme (kategorije)	,169	,122
T skor kičme (prosečna vrednost)	-,111	,311	Osteodenzitometrija generalno (kategorije)	,180	,100
6MWT (prosečna vrednost)	-,773	,000	MUAC (4 kategorije)	-,172	,115
MUAC (prosečna vrednost)	-,179	,102	MUAC (2 kategorije)	-,231	,033
TSF (prosečna vrednost)	-,018	,871	TSF (kategorije)	,041	,708
			BMI (kategorije)	-,160	,144
			BODE>7	,381	,000
			TNF- α (kategorije)	-,222	,041
			LEPTIN (kategorije)	-,015	,893

Tabela 36. Korelacije za težinu HOBP

Urađena je korelacija dobijenih rezultata na svakom stepenu težine HOBP. Značajne korelacije (pozitivne i negativne) na svakom stepenu težine HOBP označene su tamnijim brojevima i prikazane su na tabelama 37, 38 i 39.

Težina HOBP	Varijable	Varijable	Pearson correlation	P
Blaga HOBP	CRP (prosečna vrednost)	PaCO2 (prosečna vrednost)	-,676	,032
	TNF- α (prosečna vrednost)	PaCO2 (prosečna vrednost)	-,787	,007
	TSF (prosečna vrednost)	6MWT (prosečna vrednost)	,868	,001

Tabela 37. Korelacije u blagoj HOBP

Težina HOBP	Varijable	Varijable	Pearson correlation	P
Umerena HOBP	CRP (prosečna vrednost)	TNF- α (prosečna vrednost)	,612	,001
	TNF- α (prosečna vrednost)	PaO2 (prosečna vrednost)	-,530	,006
	CRP (prosečna vrednost)	PaO2 (prosečna vrednost)	-,543	,005
	Leptin (prosečna vrednost)	MUAC (prosečna vrednost)	,690	,000
	Leptin (prosečna vrednost)	TSF (prosečna vrednost)	,616	,001
	Leptin (prosečna vrednost)	BMI (prosečna vrednost)	,752	,000
	TSF (prosečna vrednost)	BMD kuk (prosečna vrednost)	,490	,013
	Borg posle MWT (prosečna vrednost)	BMD kuk (prosečna vrednost)	-,430	,032
	CRP (prosečna vrednost)	ALB (prosečna vrednost)	-,713	,000
	TNF- α (prosečna vrednost)	ALB (prosečna vrednost)	-,659	,000
	MMRC (prosečna vrednost)	6MWT (prosečna vrednost)	-,413	,040
	mMRC (prosečna vrednost)	Borg posle 6MWT (prosečna vrednost)	,489	,013
	6MWT (prosečna vrednost)	Borg posle 6 MWT (pros. vred.)	-,459	,021

Tabela 38. Korelacije u umerenoj HOBP

Težina HOBP	Varijable	Varijable	Pearson correlation	P
Teška HOBP	Leptin (prosečna vrednost)	TSF (prosečna vrednost)	,418	,038
	Leptin (prosečna vrednost)	BMI (prosečna vrednost)	,412	,041
	CRP (prosečna vrednost)	ALB (prosečna vrednost)	-,462	,020
	mMRC (prosečna vrednost)	Prosečan Borg pre 6MWT (prosečna vrednost)	,756	,000
	mMRC (prosečna vrednost)	Borg posle 6MWT (prosečna vrednost)	,860	,000
Veoma teška HOBP	Leptin (prosečna vrednost)	TSF (prosečna vrednost)	,515	,008
	Leptin (prosečna vrednost)	MUAC (prosečna vrednost)	,369	,070
	mMRC (prosečna vrednost)	6MWT (prosečna vrednost)	-,718	,000
	CRP (prosečna vrednost)	ALB (prosečna vrednost)	-,713	,000
	TNF- α (prosečna vrednost)	ALB (prosečna vrednost)	-,659	,000
	MMRC (prosečna vrednost)	6MWT (prosečna vrednost)	-,413	,040
	mMRC (prosečna vrednost)	Borg posle 6MWT (prosečna vrednost)	,489	,013
6MWT (prosečna vrednost)	Borg posle 6 MWT (prosečna vrednost)	-,459	,021	

Tabela 39. Korelacije u teškoj i veoma teškoj HOBP

Analizirajući rezultate BODE indeksa našli smo da je BODE indeks značajno korelirao sa težinom bolesti ($r=0,866$; $p<0,01$). Na tabeli 40 date su ostale korelacije za BODE indeks.

BODE index	Pearson Correlation	P		Spearman's rho	P
Prosečna starost	,006	,954	Pušački status (kategorije)	,195	,073
Prosečna dužina bolesti	-,061	,580	Hipoalbuminemija da/ne	-,015	,894
CRP (prosečna vrednost)	,205	,060	CRP(norm/poveć)	,232	032
TNF- α (prosečna vrednost)	-,184	,091	TNF- α (kategorije)	-,228	,036
Leptin (prosečna vrednost)	-,144	,188	Leptin (kategorije)	-,046	,675
T skor kuka (prosečna vrednost)	-,392	,000	Osteodenzitomet. kuka (kategorije)	,418	,000
BMD kuka (prosečna vrednost)	-,442	,000	Osteodenzitomet. kičme (kategorije)	,274	,011
T skor kičme (prosečna vrednost)	-,230	,035	Osteodenzitomet. generalno	,275	,011
BMD kičme (prosečna vrednost)	-,294	,006	MUAC (4 kategorije)	-,214	,049
6MWT (prosečna vrednost)	-,829	,000	MUAC (2 kategorije)	-,276	,011
Borg pre 6MWT (prosečna vrednost)	,784	,000	TSF (kategorije)	-,012	,916
Borg posle 6MWT (prosečna vrednost)	,849	,000	BMI (kategorije)	-,210	,050
mMRC (prosečna vrednost)	,857	,000	/		
MUAC (prosečna vrednost)	-,254	,019			
TSF (prosečna vrednost)	-,171	,117			
BMI (prosečna vrednost)	-,302	,005			

Tabela 40. Korelacije za BODE index

Regresionom analizom izmeren je prediktorni uticaj ispitivanih medijatora inflamacije, stanja uhranjenosti, disfunkcije mišića i osteoporoze na težinu bolesti. Značajni prediktorni uticaji dati su tamnijim brojevima (tabela 41).

Model	Varijabla	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
3,203	CRP (prosečna vrednost)	1,210E-02	,005	,254	2,298	,024
,028	TNF-α (prosečna vrednost)	-3,063E-02	,015	-,230	-2,097	,039
	Leptin (prosečna vrednost)	-5,725E-03	,005	-,126	-1,196	,235
3,517	CRP (norm/povećano)	,528	,211	,263	2,499	,014
,019	TNF-α (norm/povećano)	-,447	,195	-,241	-2,290	,025
	Leptin (norm/povećano)	-4,704E-02	,121	-,041	-,389	,698
3,871	BMD kuk (prosečna vrednost)	-,472	1,611	-,077	-,293	,770
,001	T skor kuk (prosečna vrednost)	-,261	,220	-,323	-1,184	,240
	BMD kičma (prosečna vrednost)	-4,134	1,777	-,754	-2,327	,023
	T skor kičma (prosečne vrednosti)	,564	,215	,858	2,627	,010
	MUAC (prosečne vrednosti)	-9,339E-03	,034	-,067	-,275	,784
	TSF (prosečne vrednosti)	3,945E-02	,015	,389	2,603	,011
	BMI (prosečne vrednosti)	-6,015E-02	,050	-,304	-1,198	,235
3,121	Osteodenzitometrija kuka (kategorije)	,896	,250	,699	3,589	,001
,009	Osteodenzitometrija kičme (kategorije)	,356	,260	,291	1,372	,174
	Osteodenzitometrija generalno (kategorije)	-,884	,377	-,682	-2,348	,021
	MUAC (4 kategorije)	-,172	,195	-,162	-,884	,379
	TSF (kategorije)	,222	,245	,101	,906	,368
	BMI (kategorije)	5,032E-02	,204	,048	,246	,806

Tabela 41. Prediktorni uticaji ispitivanih parametara na težinu bolesti

6. DISKUSIJA

Hronična opstruktivna bolest pluća je jedna od najčešćih hroničnih bolesti u kojoj je poremećen inflamacijski odgovor jedan od osnovnih patogenetskih mehanizama. Mnogi ljudi boluju od ove bolesti godinama i umiru prevremeno od nje ili od njenih komplikacija, tačnije sistemskih efekata ove bolesti. Saznanje o inflamaciji u HOBP i prepoznavanje njenih sistemskih efekata imaju klinički značaj i doprinose boljem razumevanju bolesti i efikasnijem lečenju.

Analizirali smo grupu od 85 ispitanika koji su prema kriterijumima GOLD-a bili podeljeni u četiri stepena težine bolesti (blaga, umerena, teška, veoma teška HOBP). Grupu je sačinjavalo 58 (68,24%) ispitanika muškog pola, dok je žena bilo 27 (31,76%). Prosečna starost nije bila značajno različita u odnosu na pol ($p > 0,05$), kategorije HOBP ($p > 0,05$) niti dužinu trajanja bolesti ($p > 0,05$). Muški ispitanici su značajno češće imali teže stepene HOBP ($p < 0,05$). U analiziranoj grupi ispitanika bilo je više muškaraca u odnosu na žene, u teškoj i veoma teškoj HOBP bilo je značajno više pušača (bivši i aktivni) u odnosu na nepušače, takođe i u muškoj populaciji, a kod žena bilo je značajno više nepušača. Činjenicom da pušači imaju teži stepen HOBP i da je među ispitanicima muškog pola bilo više pušača, može se objasniti razlog zašto su u našoj analizi ispitanici muškog pola imali značajno teži stepen HOBP. Podaci iz literature navode da pušenje cigareta povećava prevalencu HOBP i ubrzava godišnji pad vrednosti FEV1 dovodeći do bržeg nastanka težeg stepena HOBP (300). Štaviše i pasivna ekspozicija duvanskom dimu može biti faktor rizika za nastanak HOBP (301). Mnoge studije su pokazale da je prevalenca HOBP češća kod muškaraca u odnosu na žene, mada najnovije studije ukazuju na podjednaku prevalencu u oba pola usled sve zastupljenije navike pušenja u žena (302).

Sagledavajući plućnu funkciju našli smo da prosečne vrednosti pritiska kiseonika u arterijskoj krvi značajno opadaju sa povećanjem težine bolesti. Nalaz je u skladu sa GOLD-om koji navodi da je kod pacijenata koji imaju vrednosti FEV1 < 50% potrebno raditi gasne analize s obzirom da kod njih nastaje arterijska hipoksemija, odnosno respiratorna insuficijencija (2).

Sagledavanje biohemijskih parametara u krvi ispitanika pokazalo je da su sa povećanjem težine HOBP njihove prosečne vrednosti varirale u opsegu koji nije statistički značajan. Međutim, kod hematoloških parametara našli smo da su sa povećanjem težine HOBP vrednosti ER, hemoglobina (Hgb) i hematokrita (Hct) značajno rasle, a da su vrednosti LE, TR i SE varirale u opsegu koji nije statistički značajan. Porast vrednosti ER, Hgb i Hct sreće se u težoj HOBP kao odgovor na prisutnu arterijsku hipoksemiju, odnosno respiratornu insuficijenciju (2,303). Analizom parametara plućne funkcije naših ispitanika u odnosu na težinu HOBP utvrdili smo da su prosečne vrednosti pritiska kiseonika u arterijskoj krvi značajno opadale sa povećanjem težine bolesti tako da time možemo objasniti porast vrednosti ER, Hgb i Hct naših ispitanika.

Gubitak telesne mase (pothranjenost) i povećanje telesne mase (gojaznost) su dve osnovne kliničke manifestacije poremećaja uhranjenosti kod bolesnika sa HOBP. Određivanje BMI se koristi za definisanje stanja uhranjenosti i podelu na kategorije uhranjenosti (pothranjenost, normalna uhranjenost, predgojaznost, gojaznost). Svetska zdravstvena organizacija vrednosti BMI $\leq 18,5$ uzima kao graničnu vrednost za definisanje pothranjenosti. Antropometrijski parametri, u koje spada i BMI, zavise od rase i odlika opšte populacije u kojoj se vrši merenje. U razvijenim zemljama za definisanje pothranjenosti koristi se vrednost BMI < 20 (296,297) tako da smo i mi koristili navedenu vrednost.

Analizom vrednosti BMI našli smo da su sa povećanjem težine HOBP prosečne vrednosti BMI ispitanika opadale, ali u opsegu koji nije statistički značajan (tabela 12). Najveće vrednosti BMI našli smo u grupi sa blagom HOBP, a najmanje u grupi sa veoma teškom HOBP. Definišući kategorije uhranjenosti prema BMI našli smo da je bilo ukupno 14 (16,5%) pothranjenih, 28 (32,9%) normalno uhranjenih, 28 (32,9%) predgojaznih i 15 (17,6%) gojaznih ispitanika. Distribucija kategorija uhranjenosti naših ispitanika u odnosu na težinu HOBP varirala je u opsegu koji nije statistički značajan (tabela 13). Našli smo da se učestalost kategorije pothranjenih povećavala sa težinom HOBP (bez statističke značajnosti), tačnije da u blagoj HOBP nije bilo pothranjenih ispitanika, da je 20% ispitanika u umernoj HOBP bilo pothranjeno, a u veoma teškoj HOBP 28% ispitanika. Istovremeno smo uočili da je po 20%

ispitanika u blagoj, umerenoj i teškoj HOBP bilo gojazno, a da je u veoma teškoj HOBP bilo samo 12% gojaznih.

Međutim, problem korišćenja BMI kao parametra uhranjenosti je u tome što njegova vrednost zavisi od odnosa FFM i FM tako da pacijenti koji imaju gubitak FFM uz povećanje FM u krajnjem ishodu imaju normalne vrednosti BMI. I zaista, oko 10% HOBP pacijenata sa normalnim BMI ima selektivni gubitak FFM uz relativno ili apsolutno povećanje FM (133, 102). Iako kod HOBP pacijenata gubitak telesne mase uglavnom nastaje zbog smanjenja FFM, ipak pothranjeni HOBP pacijenti u najvećem broju slučajeva imaju gubitak FFM sa istovremenim gubitkom i FM (304). Usled toga se sve češće za definisanje pothranjenosti koristi smanjenje FFM koja ukazuje na gubitak mišićne mase i deficit proteina (58,92). Merenje obima nadlaktice ukazuje na razvijenost mišićne mase i odražava rezervu mišićnih proteina, dobro korelira sa BMI te se kao jednostavna i jeftina metoda koristi za procenu FFM (297). Stoga smo u radu procenjivali stanje uhranjenosti ispitanika i prema vrednostima obima nadlaktice (FFM). Za procenu FM, odnosno sadržaja ukupnih masti u organizmu, koristi se merenje debljine kožnog nabora.

Našli smo da su se sa povećanjem težine HOBP prosečne vrednosti obima nadlaktice i TSF ponašale kao i prosečne vrednosti BMI tj. opadale u opsegu koji nije statistički značajan. Najveće vrednosti su bile u blagoj, a najmanje u veoma teškoj HOBP. Definišući kategorije uhranjenosti prema obimu nadlaktice našli smo da je 7,1% ispitanika bio pothranjen, graničnu uhranjenost imalo je 12,9% , optimalnu uhranjenost 23,5%, a uhranjenost iznad optimalne 56,5% ispitanika. Kada smo pothranjene ispitanike i ispitanike sa graničnom uhranjenošću posmatrali kao jedinstvenu grupu, našli smo da je bilo 20% ispitanika koji su pothranjeni. Kada smo kategorije uhranjenosti analizirali samo kao dve kategorije (optimalna uhranjenost i ispod optimalne uhranjenosti) takođe smo našli da je 20% ispitanika bilo u kategoriji ispod optimalne uhranjenosti.

Podaci iz literature navode da je gubitak telesne mase i nastanak pothranjenosti češći kod bolesnika sa teškom HOBP, da se može naći u 10-15% pacijenata sa blagom i umerenom HOBP (91) i da se procenjuje da 20-40% bolesnika sa HOBP ima pothranjenost (58). Analiza

naših rezultata takođe je pokazala da bolesnici sa težom HOBP imaju češće gubitak telesne mase (iskazan bilo vrednostima BMI ili obimom nadlaktice) i da se pothranjenost javlja u 16,5% ispitanika kada pothranjenost definišemo BMI, a kada pothranjenost definišemo obimom nadlaktice u 20% ispitanika tako da se naši rezultati slažu sa podacima iz dostupne literature. Analizom stanja uhranjenosti na osnovu obima nadlaktice našli smo veći procenat pothranjenih ispitanika nego analizom na osnovu BMI.

Našli smo da su se prosečne vrednosti obima nadlaktice i debljine kožnog nabora značajno razlikovale između kategorija uhranjenosti (definisane BMI) kod svih pacijenata. Najmanje prosečne vrednosti obima nadlaktice i debljine kožnog nabora našli smo kod pothranjenih, a najveće kod predgojaznih i gojaznih ispitanika. Sa opadanjem vrednosti BMI obe vrednosti su se smanjivale, a sa porastom BMI obe vrednosti su rasle. Na osnovu takvih rezultata zaključili smo da je kod naših ispitanika do smanjenja BMI došlo usled smanjenja mišićne mase uz istovremeno i smanjenje FM što se najčešće dešava kod HOBP pacijenata prema navodima dostupne literature (304).

Analizirali smo vrednosti FFM i debljine kožnog nabora u kategorijama uhranjenosti definisane vrednostima BMI (tabela 15). Našli smo da je u kategoriji pothranjenih vrednost FFM koja označava graničnu pothranjenost imao 57,1% ispitanika, pothranjenost 42,9% i da nije bilo ispitanika koji su imali vrednosti FFM koje odgovaraju optimalnoj ili iznad optimalne uhranjenosti. Štaviše, i u kategoriji normalno uhranjenih našli smo granično uhranjene ispitanike kao i ispitanike iznad optimalne uhranjenosti (tabela 15). Ovakav nalaz kod naših ispitanika saglasan je sa studijama koje preporučuju da se stanje uhranjenosti definiše vrednostima FFM, a ne vrednostima BMI (58,92). Međutim, mereći debljinu kožnog nabora kod pothranjenih ispitanika, našli smo da je 21,4% ispitanika imalo vrednosti koje ukazuju na graničnu pothranjenost, optimalnu uhranjenost je pokazivalo 14,3%, a čak 64,3% ispitanika imalo je uhranjenost iznad optimalne. Naši rezultati, kao i podaci u literaturi, ukazuju da BMI treba da služi kao inicijalni skrining stanja uhranjenosti, pogotovu što BMI klasifikacija uhranjenosti odraslih ne zavisi ni od godina ni od pola. Dalje, podaci iz literature ukazuju da BMI ne meri FM direktno i ne može se koristiti za dijagnostiku količine FM u telu. Studije

su pokazale da postoji korelacija procenta FM i vrednosti BMI, ali da ona nije dovoljno dobra, pogotovo kod vrednosti BMI < 25 kg/m² (305) što su i naši rezultati pokazali. Stoga se preporučuje da se za procenu FM koristi merenje debljine kožnog nabora, a merenje obima nadlaktice za procenu FFM (306). Usaglašavajući svoje istraživanje sa dostupnom literaturom i mi smo za procenu stanja uhranjenosti određivali BMI, za procenu FFM radili merenje obima nadlaktice, a radi sagledavanja stanja FM merili smo debljinu kožnog nabora iznad m. triceps brachii na zadnjoj strani nadlaktice.

Što se tiče gojaznosti, drugog tipa poremećaja uhranjenosti, našli smo da je prema vrednostima BMI bilo ukupno 32,9% predgojaznih i 17,6% gojaznih ispitanika (posmatrano kao jedinstvena grupa 50,5%). Analiza prema obimu nadlaktice pokazala je da je 56,5% ispitanika imalo uhranjenost iznad optimalne. Steuten i saradnici (116) su u svojoj studiji našli prevalencu gojaznosti u HOBP od 18%, a studije u Americi prevalencu od 54%, tako da su naši rezultati u skladu sa podacima koji se mogu naći u literaturi. Isti autori su još utvrdili da je prevalenca gojaznosti veća u blagoj i umerenoj (16-24%), a manja u teškoj HOBP (6%). Već smo naveli da smo našli da je prema BMI prevalenca gojaznosti podjednaka u blagoj, umerenoj i teškoj HOBP, ali i da je veća nego u veoma teškoj. Kada smo predgojaznost i gojaznost gledali kao jednu kategoriju, našli smo da je prevalenca veća u blagoj (50%+20%) i umerenoj (32%+20%) HOBP u odnosu na tešku (28%+20%) i veoma tešku HOBP (32%+12%). Prevalenca gojaznosti sagledavana prema obimu nadlaktice takođe je pokazala da je prevalenca uhranjenosti iznad optimalne veća u blagoj HOBP (80%) u odnosu na tešku (60%) i veoma tešku HOBP (48%). Naši rezultati dobijeni analizom prevalencije gojaznosti u celoj populaciji ispitanika, kao i rezultati dobijeni analizom prevalencije gojaznosti u odnosu na težinu bolesti, slični su sa prevalencijom koja se navodi u literaturi.

Za određivanje proteinskog statusa analizirali smo vrednosti albumina. Prosečne vrednosti albumina mogu biti snižene kod HOBP bolesnika (307). Našli smo da samo 12 ispitanika ima hipoalbuminemiju i da sa težinom bolesti niti prosečne vrednosti albumina niti distribucija hipoalbuminemije ne variraju u statistički značajnom opsegu. Takođe, analiza prisutnosti hipoalbuminemije u odnosu na kategorije uhranjenosti nije pokazala statistički

značajne razlike. Međutim, našli smo značajnu negativnu korelaciju vrednosti albumina sa vrednostima CRP u umerenoj i teškoj HOBP i vrednostima TNF- α u umerenoj HOBP što se slaže sa shvatanjima da je sistemska inflamacija odgovorna za smanjenje proteina i FFM i nastanak pothranjenosti (199,307).

Način nastanka poremećaja uhranjenosti i gubitka FFM u HOBP još uvek nije dovoljno razjašnjen i pored mnogobrojnih studija. Kao mogući mehanizmi navode se energetski disbalns, hipoksemija, starenje, fizička inaktivnost i sistemska inflamacija koja se okrivljuje za nastanak i drugih sistemskih efekata u HOBP (308). Najčešće analizirani medijatori pokazatelji prisustva sistemske inflamacije u HOBP, ali i nastanka sistemskih efekata su CRP i TNF- α . Veći broj studija ukazuje da sa porastom težine HOBP rastu serumske vrednosti CRP (47) i TNF- α (59), kao i broj i težina sistemskih manifestacija HOBP. Stoga smo analizirali stanje sistemske inflamacije kod naših ispitanika, a potom i povezanost sistemske inflamacije i njihovog stanja uhranjenosti.

Analizirali smo serumske vrednosti CRP, TNF- α i leptina. Nismo našli da sa povećanjem težine HOBP prosečne vrednosti navedenih medijatora variraju u opsegu koji je statistički značajan. Iako nije bilo statističke značajnosti, našli smo da sa povećanjem težine HOBP prosečne vrednosti CRP rastu, dok istovremeno prosečne vrednosti leptina opadaju. Najveće vrednosti TNF- α su bile u umerenoj HOBP, a najmanje u veoma teškoj HOBP tako da su se prosečne vrednosti TNF- α značajno razlikovale između umerene i veoma teške HOBP.

Procenjivali smo prosečne vrednosti CRP, TNF- α i leptina u odnosu na kategorije uhranjenosti (kategorije uhranjenosti su bile definisane vrednostima BMI). Nismo našli da vrednosti CRP i TNF- α variraju u opsegu koji je statistički značajan. Uočili smo da vrednosti CRP opadaju sa povećanjem BMI tako da su najveće vrednosti bile u kategoriji pothranjenih bolesnika, a najmanje kod predgojaznih i gojaznih. Nasuprot tome, našli smo da su najveće vrednosti TNF- α bile u kategoriji predgojaznih i gojaznih, a najmanje u kategoriji pothranjenih. Što se tiče leptina, njegove prosečne vrednosti značajno su se razlikovale između kategorija uhranjenosti. Pothranjenost i normalna uhranjenost su bile međusobno slične, takođe predgojaznost i gojaznost. Našli smo statistički značajnu razliku vrednosti leptina između

pothranjenih i normalno uhranjenih u odnosu na predgojazne i gojazne. Analiza je, dakle, pokazala da su pothranjeni ispitanici imali najveće vrednosti CRP i najmanje vrednosti TNF- α i leptina u odnosu na ostale kategorije uhranjenosti. Gojazni ispitanici su pak, imali najmanje vrednosti CRP i najveće vrednosti TNF- α i leptina.

Veliki broj do sada sprovedenih studija saopštava da su u stabilnoj HOBP povećane vrednosti CRP i da to ukazuje na postojanje sistemske inflamacije u HOBP (46). CRP učestvuje u nastanku i održavanju inflamacije i njegove vrednosti mogu govoriti o intenzitetu inflamatorne reakcije tako da je pokazatelj težine HOBP i dobar prediktor akutne egzacerbacije HOBP (50). Studije ukazuju da postoji inverzan odnos između vrednosti CRP i vrednosti FEV₁, odnosno da sa povećanjem težine bolesti rastu vrednosti CRP (47, 309). Mi smo takođe našli da sa porastom težine HOBP rastu serumske vrednosti CRP, mada bez statističke značajnosti. Povećane vrednosti CRP se dovode i u vezu sa gubitkom telesne mase, pre svega FFM. Što su vrednosti CRP veće to je i gubitak FFM veći što za posledicu ima nastanak pothranjenosti (58). Naši rezultati su isti kao navedeni podaci iz literature s obzirom da su vrednosti CRP rasle sa opadanjem vrednosti BMI.

TNF- α je inflamatorni medijator koji najveći broj dosadašnjih studija dovodi u vezu sa sistemskom inflamacijom u HOBP i njenim sistemskim efektima (35,44,60). Takođe, najveći broj studija saopštava da je u HOBP povećana vrednost TNF- α i da njegove vrednosti rastu sa porastom težine bolesti i nastankom sistemskih efekata (18,23,59). Eksperimentalne studije sa životinjama su pokazale da TNF- α aplikovan intraperitonealno kod miševa dovodi do emfizema koji je sličan apoptozi alveolarnih ćelija kod HOBP pacijenata sa emfizemom (310). Povećanje TNF- α se dovodi u vezu sa nastankom gubitka telesne mase i mišićnom slabošću obzirom da TNF- α pokreće proteolizu u mišićima aktivacijom sistema NF- κ B (58). Veliki broj ćelija, plućnih kao i vanplućnih, može da sekretuje ovaj medijator tako da se on može naći u u sputumu i sistemskoj cirkulaciji HOBP pacijenata. Sa povećanjem vrednosti TNF- α povećava se i broj njegovih receptora, sTNF-R1 i sTNF-R2 (23,59).

Naši rezultati razlikuju se od literaturnih podataka. Povećane vrednosti TNF- α imalo je samo 12,9% naših ispitanika, normalne čak 70,6%, a bilo je i 16,5% ispitanika sa sniženim

vrednostima. Mi nismo našli da vrednosti TNF- α rastu sa težinom HOBP, niti da pothranjeni ispitanici imaju najveće vrednosti. Objašnjenje za naše rezultate pokušali smo da nađemo u skorašnjim studije koje takođe nisu našle povećane vrednosti TNF- α kod HOBP pacijenata. Rennard i saradnici (311) su u svojoj studiji ispitivali efikasnost anti-TNF- α monoklonalnih antitela (infiximab) u tretmanu HOBP budući da su inhibitori TNF- α pokazali kliničku efikasnost u različitim hroničnim inflamatornim oboljenjima. Tretman je trajao 24 nedelje ali nije nađeno poboljšanje kliničkog stanja i toka bolesti. Studija Loza i saradnika (310), takođe sa infiximabom, nije našla značajan uticaj ispitivanog inhibitora TNF- α ni na jedan značajno povećani HOBP medijator inflamacije, uključujući i TNF- α . Kao jedno od mogućih objašnjenja navedena je mogućnost da su inflamacija u HOBP i poremećaji koje ona daje u velikoj meri nezavisni od TNF- α . Takođe, oni navode da je inflamacija u HOBP generalno nezavisna od stepena težine HOBP i da vrednosti medijatora inflamacije u perifernoj krvi pre mogu odražavati aktivnost bolesti nego njenu težinu. Izostanak korelacije veličine sistemske inflamacije i stepena težine HOBP objašnjavaju se mogućnošću da sistemska inflamacija nastaje u ranoj fazi bolesti, moguće čak i pre pojave kliničke manifestacije opstrukcije u disajnim putevima i da se održava na sličnom nivou uprkos progresije bolesti i pogoršanju plućne funkcije. Nalazi navedenih studija bi mogli da pomognu u objašnjenju naših rezultata.

Od studija koje su utvrđivale vezu između sistemske inflamacije i stanja uhranjenosti u HOBP, najveći broj njih saopštava da je pothranjenost posledica sistemske inflamacije i njena najznačajnija dva medijatora, TNF- α i IL-6 (57,98). Međutim, ima dosta studija koje iznose suprotne rezultate, tako da ova teorija o mehanizmu nastajanja pothranjenosti u HOBP ostaje još uvek nedokazana (58). Tri studije sprovedene u periodu od 2005.–2007. godine nisu našle značajnu vezu između pothranjenosti i vrednosti TNF- α (59,106,312). Eagen i saradnici (313) u svojoj studiji takođe osporavaju teoriju da je sistemska inflamacija usled povećanja TNF- α uzrok nastanka pothranjenosti u HOBP. Autori navode mogućnost da je nivo inflamacije povećan pre nastanka pothranjenosti, a da sa nastankom pothranjenosti opada njen intezitet i vrednost medijatora inflamacije. Slične rezultate smo našli i kod naših ispitanika – najveće vrednosti TNF- α su bile u umerenoj HOBP sa tendencijom smanjivanja u teškoj i veoma teškoj

HOBP. Istovremeno smo uočili da u blagoj HOBP nije bilo pothranjenih i da se pothranjenost prvi put javila kod ispitanika sa umerenom HOBP gde su vrednosti TNF- α bile najveće. U studiji se dalje navodi da je merenje dva solubilna receptora TNF- α (sTNF-R1 i sTNF-R2) u serumu bolja metoda za određivanje aktivnosti TNF- α inflamatornog puta jer su oni stabilni i svoju koncentraciju održavaju duže vreme nasuprot TNF- α koji se pulsno oslobađa u cirkulaciju. Stoga su zaključili da bi u cilju utvrđivanja TNF- α bioaktivnosti bilo najoptimalnije merenje kako TNF- α , tako i oba njegova solubilna receptora.

Poslednjih godina sve veći broj studija istražuje metaboličku aktivnost masnog tkiva i njegov doprinos sistemskoj inflamaciji u HOBP. Dokazano je da u masnom tkivu postoji hronična inflamacija niskog stepena (120) kao odgovor adipocita na lokalnu hipoksiju i da usled toga dolazi do povećanja medijatora inflamacije (122). Vrednosti CRP su povećane kod gojaznih bilo da su zdravi ili imaju neku od bolesti kao što su dijabetes ili HOBP (314). U našoj studiji gojazni ispitanici su imali najmanje vrednosti CRP u odnosu na ostale kategorije uhranjenosti, ali su ipak prosečne vrednosti CRP bile veće u odnosu na referentne vrednosti ($7,92 \pm 12,6$ mg/L). Inflamatorni medijatori TNF- α , IL-6 i IL-8 su najvažniji citokini koje adipociti ekspresuju (125). Njihova ekspresija raste sa povećanjem masnog tkiva i broja adipocita (313). Našli smo da su vrednosti TNF- α rasle sa povećanjem stepena uhranjenosti, tako da je TNF- α pokazivao najveće vrednosti kod predgojaznih i gojaznih ispitanika, što je u saglasnosti sa prethodno navedenim podacima iz studija.

Leptin je još jedan veoma važan medijator inflamacije koji se oslobađa iz adipocita (62). Kako pokazuju novija istraživanja, pacijenti sa HOBP imaju manje vrednosti leptina u odnosu na zdrave osobe (23,59). Pokazano je da postoji značajna korelacija između težine HOBP i količine leptina i da se sa porastom težine HOBP smanjuju vrednosti leptina. Navodi se da leptin u HOBP nije regulator apetita već da se ponaša kao proinflamatorni medijator koji doprinosi progresiji težine bolesti (71). Slične rezultate smo našli i kod naših ispitanika.

Količina leptina u sistemskoj cirkulaciji proporcionalna je količini masnog tkiva u organizmu (44). Stoga su vrednosti leptina veće kod gojaznih nego kod normalno uhranjenih ili pothranjenih što su pokazali i naši rezultati. Našli smo da su vrednosti leptina rasle sa

porastom uhranjenosti tako da su najveće vrednosti leptina bile kod gojaznih, a najmanje kod pothranjenih ispitanika. Još uvek je nepoznat tačan mehanizam koji omogućuje oslobađanje leptina iz adipocita. Veruje se da usled dejstva inflamatornih citokina na adipocite dolazi do oslobađanja leptina. Dokazano je da je povećanje vrednosti TNF- α praćeno dozno zavisnim povećanjem količine leptina (107). Isto tako je poznato da je smanjenje vrednosti leptina praćeno gubitkom telesne mase (58).

Podaci da adipocite aktiviraju medijatori inflamacije, a da potom oni sami sekretuju medijatore inflamacije kao što su TNF- α i leptin, inicirali su pitanje da li povećanje vrednosti TNF- α za posledicu ima povećanje vrednosti leptina ili pak povećanje količine masnog tkiva dovodi do povećanja TNF- α i leptina njihovom sekrecijom iz adipocita. Novije studije podržavaju hipotezu da pothranjenost u HOBP ne nastaje povećanjem TNF- α uslovljene inflamacije već hipotezu da je FM prediktor povećanja serumskih vrednosti TNF- α i leptina (313, 315). Naši rezultati su pokazali da su ispitanici koji su imali veće vrednosti leptina imali istovremeno i veće vrednosti TNF- α i obrnuto. Veće vrednosti leptina imali su predgojazni i gojazni ispitanici koji su imali i veću vrednost FM. Uvećanje FM, odnosno uvećan broj adipocita mogao je da bude odgovoran za povećanje vrednosti TNF- α i leptina što bi bilo u saglasnosti sa studijama koje iznose takvu hipotezu.

Smanjenje FFM koje se sreće u HOBP pokazatelj je smanjenja mase skeletnih mišića s obzirom da mišići čine 60-80% FFM (92). Istovremeno sa smanjenjem mase skeletnih mišića u njima se dešavaju i strukturne promene koje su uzrok nastanka funkcionalnih poremećaja skeletnih mišića HOBP pacijenata (136). Apoptoza mišićnih ćelija i atrofija mišićnih vlakana su odgovorni za smanjenje snage mišića (316), a povećanje Tip II mišićnih vlakana i smanjenje oksidativnog kapaciteta smanjuju izdržljivost i povećavaju zamor mišića (316). Tako nastali funkcionalni poremećaji mišića klinički se manifestuju smanjenjem podnošenja fizičkog napora (317) i povećanjem intenziteta dispnoje (316). Stepem smanjenja snage skeletnih mišića, pre svega ekstremiteta, koreliše sa stepenom težine HOBP i kod bolesnika sa teškom HOBP značajan je prediktor mortaliteta (316). Smanjenje Tip I mišićnih vlakana i apoptoza mišićnih ćelija korelišu sa smanjenjem BMI (318).

Analizirali smo izraženost disfunkcije skeletnih mišića naših ispitanika kroz analizu funkcionalnog statusa i kapaciteta ispitanika. 6MWT je jednostavan, jeftin i standardizovan test koji pokazuje koliki intenzitet uobičajenih dnevnih aktivnosti ispitanik može da toleriše (319). S druge strane, mMRS skala dispnoje pokazuje nivo aktivnosti koji dovodi do dispnoje i ukazuje koliki je nivo onesposobljenosti pacijenta za obavljanje dnevnih aktivnosti usled dispnoje, dok se Borg skala koristi za određivanje stepena dispnoje (320). Kada se Borg skala koristi pre i posle 6MWT promena njenog skora pokazuje promenu stepena dispnoje pri opterećenju i služi za procenu zamora (295,320). Zbog svega navedenog 6MWT, mMRC i Borg skala su dosta dobri pokazatelji funkcionalnog stanja i kapaciteta HOBP bolesnika. Funkcionalni kapacitet HOBP pacijenata je rezultat uzajamnog dejstva centralnih (plućnih) i perifernih faktora. Centralne faktore čine opstrukcija u disajnim putevima, dinamička hiperinflacija i usled toga dispnoja, dok su periferni faktori povećanje zamora i smanjenje snage i izdržljivosti mišića (317).

Disfunkcija skeletnih mišića ispitivanih pacijenata povećavala se sa porastom težine HOBP tako da su oni imali značajno smanjenje funkcionalnog kapaciteta. Sa povećanjem težine HOBP ispitanici su imali značajno smanjenje tolerancije napora, opadanje prosečnih vrednosti 6MWT uz istovremeno značajno veći intenzitet dispnoje i onesposobljenost za obavljanje dnevnih aktivnosti (porast skora mMRC i Borg skale). Utvrdili smo da postoji značajna negativna korelacija težine HOBP i 6MWT i da postoji značajna negativna korelacija tolerancije napora i intenziteta dispnoje (6MWT i mMRC; 6MWT i Borg skala) kao i značajna pozitivna korelacija skala za procenu intenziteta dispnoje.

Sa porastom težine HOBP povećava se opstrukcija u disajnim putevima i dinamička hiperinflacija dovodeći do smanjenja tolerancije napora i povećanja dispnoje (3) što je i kod ispitivanih pacijenata bilo prisutno. Međutim, smanjenju funkcionalnog kapaciteta svakako da je doprinelo i smanjenje mišićne mase s obzirom da smo kod naših ispitanika prethodno već utvrdili da je sa porastom težine HOBP došlo do smanjenja mišićne mase. Snaga mišića determiniše tolerisanje fizičkog napora, a kako direktno zavisi od veličine mišićne mase (193) jasno je da smanjenje mišićne mase smanjuje tolerisanje napora što je prisutno i kod naših ispitanika.

Analiza disfunkcije skeletnih mišića između kategorija uhranjenosti pokazala je da su pothranjeni bolesnici ($BMI < 20 \text{ kg/m}^2$) imali najmanju toleranciju napora i najveći intenzitet dispnoje u odnosu na ostale kategorije uhranjenosti. Merenjem njihovog obima nadlaktice radi procene FFM utvrdili smo da su svi bili sa smanjenom FFM i da su imali značajno najmanje vrednosti FFM u odnosu na druge kategorije pothranjenosti. Takvo smanjenje FFM pokazalo je da pothranjeni ispitanici imaju najveće smanjenje mišićne mase. Smanjenje mišićne mase, uz verovatne strukturne promene u njima, bile su uzrok nastanka većeg smanjenja funkcionalnog kapaciteta pothranjenih ispitanika u odnosu na druge kategorije uhranjenosti.

Poremećaj metabolizma kostiju, osteopenija i osteoporoz, su česte sistemske manifestacije HOBP, mada dugo mogu ostati neprepoznate (199,200). Etiološki faktori osteoporoze u HOBP su brojni: pušenje, sistemska inflamacija, smanjenje mišićne mase i njihova disfunkcija, endokrine abnormalnosti i upotreba glukokortikostroida (GCS). Njihov najznačajniji klinički efekat je nastajanje fraktura (95,201,229). Frakture onesposobljavaju pacijenta i pogoršavaju kvalitet života, dok frakture pršljenova kičmenog stuba dodatno pogoršavaju plućnu funkciju (201,202). Procenjuje se da je prevalenca osteoporoze u HOBP dva do pet puta veća u odnosu na zdrave osobe istih godina (321). Prema navodima studija osteopeniju ima 27-67% bolesnika sa HOBP (201), a osteoporozu 36-60% bolesnika (202).

Analizirajući poremećaj metabolizma kostiju naših ispitanika našli smo da je 35,3% ispitanika imalo osteopeniju, 43,5% osteoporozu, a da je samo petina ispitanika (21,2%) imala normalan nalaz. Analiza naših rezultata pokazala je da je da su osteopenija i osteoporza prisutne u svim stadijumima HOBP. Našli smo da se sa povećanjem težine HOBP značajno smanjuje mineralna gustina koštane mase kuka i lumbalne kičme i da su najniže vrednosti BMD i T skora imali ispitanici sa veoma teškom HOBP. Zapazili smo da je broj ispitanika sa osteopenijom najveći u blagoj HOBP i da opada sa porastom težine bolesti, dok sa porastom težine HOBP raste broj ispitanika sa osteoporozom ne samo kuka i lumbalne kičme već i osteoporoze generalno. Našli smo značajnu pozitivnu korelaciju osteoporoze kuka i težine HOBP, kao i značajan prediktorni uticaj BMD i T skora lumbalne kičme i osteoporoze generalno na težinu HOBP.

Sa porastom težine HOBP raste rizik za smanjenje BMD i nastanak osteopenije i osteoporoze (231), ali razlog ove veze još uvek nije dovoljno jasan. Pretpostavlja se da je sa povećanjem težine HOBP veći intenzitet sistemske inflamacije i vrednosti inflamatornih medijatora koji mogu biti faktor nastanka osteoporoze (201). Moguće je takođe da smanjenje fizičke aktivnosti zbog pogoršanja plućne funkcije ubrzava gubitak BMD (202). Akutne egzacerbacije, koje su češće u težoj HOBP, zahtevaju primenu sistemskih GCS i pored njihovog štetnog dejstva na BMD. Meta analiza Staa i saradnika (226) pokazala je jaku inverznu korelaciju između BMD i totalne kumulativne doze sistemskih GCS. Za razliku od njih, velike doze inhalacionih GCS imaju blag uticaj na smanjenje BMD (322).

Sobzirom da se sistemska inflamacija navodi kao jedan od mogućih uzroka nastanka osteoporoze, analizirali smo medijatore inflamacije kod ispitanika sa osteoporozom. Nismo našli statistički značajnu razliku vrednosti CRP, TNF- α i leptina između ispitanika sa normalnim nalazom, osteopenijom i osteoporozom. Ipak, zapaža se da su ispitanici koji su imali osteopeniju i osteoporozu imali veće vrednosti CRP i TNF- α kao i manje vrednosti leptina u odnosu na ispitanike koji su imali normalan denzitometrijski nalaz. Takođe nismo našli korelaciju ispitivanih medijatora inflamacije i osteoporoze i/ili osteopenije.

Opšte prihvaćeno stanovište je da TNF- α na više načina doprinosi resorpciji koštane mase. TNF- α stimuliše diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta (201,205) uz istovremeno ispoljavanje snažnog antiapoptičnog efekta na osteoklaste (211) čime produžava njihovo preživljavanje. Pored toga, TNF- α ima sposobnost indukcije intracelularnog adhezionog molekula (ICAM-1) u endotelnim ćelijama. Vezivanje ICAM-1 za cirkulišuće leukocite dovodi do nakupljanja limfocita koji potom i sami produkuju TNF- α . Aktivirani T-limfociti ne samo da eksprimuju RANKL već se vezuju za osteoblaste i indukuju sazrevanje osteoklasta (320). Međutim, novije studije, slično našim rezultatima, ukazuju da nema značajne razlike u serumskim vrednostima TNF- α i njegovih receptora između HOBP pacijenata sa ili bez osteoporoze (323). Navodi se da je moguće da tokom egzacerbacije HOBP dolazi do povećanja TNF- α usled čega dolazi do smanjenja BMD, da se nakon egzacerbacije njegove vrednosti smanjuju tako da se u stabilnoj fazi bolesti ne može detektovati značajno povećanje serumskih vrednosti TNF- α (324).

CRP, reaktant akutne faze inflamacije i oštećenja tkiva, služi kao indikator prisutne inflamacije u HOBP i mogućeg inflamatornog mehanizma nastanka osteoporoze (325). Novije studije iznose podatak da HOBP pacijenti sa osteoporozom imaju veće vrednosti CRP u odnosu na HOBP pacijente bez osteoporoze što su pokazali i naši rezultati. To ide u prilog mišljenja da je inflamacija jedan od etioloških faktora osteoporoze (326).

Uloga leptina u metabolizmu kostiju i osteoporozi nije dovoljno jasna. Studije in vitro su pokazale da leptin stimuliše koštanu izgradnju omogućavajući stromalnim ćelijama koštane srži diferencijaciju u osteoblaste (327). Leptin takođe inhibiše osteoklastogenezu smanjujući aktivnost RANK/RANKL sistema uz istovremeno povećanje produkcije osteoprotegerina (OPG) (327). S toga smanjenje nivoa leptina za rezultat može imati istovremeno redukciju formiranja kostiju i povećanje resorpcije kosti. Studije navode da su vrednosti leptina niže kod HOBP pacijenata sa osteoporozom u odnosu na one bez osteoporoze (323). Efekat leptina na BMD može biti različit u zavisnosti od samog skeletnog sistema. U eksperimentima na leptin-deficijentnim životinjama utvrđeno je da adipociti infiltrišu kostnu srž femura, ali ne i kičme. Zbog toga leptin deficijencija može imati veći efekat na BMD kuka u odnosu na BMD kičme (323). U kliničkoj praksi smanjenje BMD kuka je najbolji predskazatelj rizika moguće frakture kostiju skeleta (232).

Analizirajući grupu pothranjenih ispitanika našli smo da je veći broj pothranjenih ispitanika imao osteopeniju/osteoporozu kuka u odnosu na lumbalnu kičmu. Našli smo da je 35,7% ispitanika imalo osteopeniju, a 57,1% ispitanika osteoporozu kuka, dok je osteopeniju lumbalne kičme imalo 28,6% ispitanika, a osteoporozu 42,9% ispitanika. Istovremeno smo utvrdili da su pothranjeni ispitanici imali manje vrednosti leptina u odnosu na ostale kategorije ispitanika.

Serumske vrednosti leptina pokazuju pozitivnu korelaciju sa BMI i FM pacijenata sa HOBP (323, što smo i mi utvrdili analizom naših rezultata. Stoga se pretpostavlja da se uticaj leptina na smanjenje BMD odigrava pre putem smanjenja BMI, a ne direktnim uticajem na broj ili funkciju kostnih ćelija. Pokazano je da osobe sa manjim BMI i posebno sa manjom FFM imaju manju koštanu mineralnu gustinu (208) jer redukovana mišićna masa nema

potrebnu jačinu da na predeo kosti generiše dovoljno mehaničko opterećenje koje je potrebno za očuvanje BMD. Veza između smanjenja BMI i osteoporoze nije potpuno jasna. Pretpostavlja se da pored sistemske inflamacije značajan doprinos ima fizička inaktivnost usled disfunkcije skeletnih mišića. Smanjenu toleranciju napora i povećan intezitet dispnoje usled čega dolazi do smanjenja fizičke aktivnosti, našli smo i mi kod naših pothranjenih ispitanika. Poznato je da smanjena fizička aktivnost ubrzava gubitak BMD (202).

Postoje studije koje navode da je osteoporoza nezavistan proces u odnosu na BMI obrazlažući to činjenicom da se osteoporoza može naći u oko 25% HOBP pacijenata koji imaju normalan BMI (208). Povećanje BMI, za razliku od smanjenja BMI, smatralo se da ima protektivnu ulogu u očuvanju BMD. Studije koje su pronašle da i kod gojaznih postoji smanjenje BMD negiraju takvo mišljenje, a kao uzrok nastanka smanjenja BMD gojaznih navode nizak stepen hronične inflamacije koja postoji u masnom tkivu (209). Slično tome, našli smo da su predgojazni ispitanici imali smanjenje BMD što se manifestovalo učestalijim nalazom osteoporoze i osteopenije kod njih u odnosu na normalan nalaz. Gojazni ispitanici su imali veću učestalost normalnog osteodenzimetrijskog nalaza.

U našoj studiji našli smo da su generalno ispitanici sa manjom BMI imali manje vrednosti BMD i T skora. BMD i T skor kuka su se značajno razlikovali između kategorija uhranjenosti, a BMD i T skor lumbalne kičme su varirali u opsegu koji nije statistički značajan. Vrednosti BMD i T skora kuka kao i lumbalne kičme bili su najmanji kod pothranjenih bolesnika, a najveći kod gojaznih. Osteopeniju i osteoporozu smo našli u svim kategorijama uhranjenosti što ide u prilog tvrdnjama da je etiologija osteoporoze multifaktorijalna i da pored sistemske inflamacije i drugi faktori doprinose njenom nastanku. Daljom analizom našli smo da se sa smanjenjem BMI povećavao nalaz osteoporoze pri čemu je distribucija osteoporoze kuka i osteoporoze ukupne između kategorija uhranjenosti varirala u opsegu koji je statistički značajan, a lumbalne kičme u opsegu koji nije statistički značajan.

Našli smo da su ispitanici sa osteoporozom imali značajno manju toleranciju napora u odnosu na ispitanike bez osteoporoze. Oni su imali značajno manje vrednosti 6MWT i značajno veće skorove skala dispnoje. S obzirom da smo našli da se sa porastom težine HOBP

i smanjenjem BMI povećavala učestalost osteoporoze i da je postojala značajna pozitivna korelacija osteoporoze kuka i težine HOBP, moguće je da su naši rezultati bili više posledica zbirnog uticaja težine HOBP i disfunkcije skeletnih mišića nego same osteoporoze. Smanjena fizička aktivnost, koja je posledica simptoma HOBP i disfunkcije skeletnih mišića, ubrzavajući gubitak BMD (202) mogla je pored ostalih faktora da utiče na smanjenje BMD i nastanak osteoporoze.

BODE indeks je multidimenzionalni sistem koji procenjujući respiratorni, perceptivni i sistemski aspekt HOBP, bolje kategorizuje težinu bolesti, bolje procenjuje terapijski odgovor i bolji je prognostički faktor ishoda bolesti nego korišćenje samo FEV1 (299). Vrednost FEV1 definiše samo stepen opstrukcije u disajnim putevima dok Bode indeks odražava uticaj kako plućnih tako i vanplućnih faktora na prognozu i preživljavanje u HOBP. Sadrži četiri varijable koje imaju prediktivni uticaj na povećanje rizika umiranja: stanje uhranjenosti mereno BMI (B), opstrukcija u disajnim putevima merena FEV1 (O), dispnoja merena mMRC skalom (D) i kapacitet vežbanja meren 6MWT (E). Vrednosti BODE indeksa se rangiraju od 0 (najmanji rizik) do 10 (najveći rizik) i određuju takozvane kvartile. BODE indeks detektuje pogoršanja i promene koje se dešavaju u toku evolucije bolesti. Promena za jednu jedinicu u BODE indeksu smatra se klinički značajnom, a svako povećanje kvartila povećava rizik umiranja. Rizik umiranja od respiratornih bolesti veći je od 60% za svaku jedinicu povećanja BODE indeksa (299). Pacijenti sa BODE indeksom u četvrtom kvartilu (BODE indeks skor 7-10) imaju stopu smrtnosti od 85% tokom sledeća 52 meseca (299). Skor se povećava tokom egzacerbacija HOBP kao rezultat pogoršanja FEV1, dispnoje i 6MWT (328). Vrednosti 6MWT nikada se ne vraćaju na vrednosti pre egzacerbacije bez obzira na povoljan ishod egzacerbacije (328).

Analizirali smo BODE indeks tako što smo ispitanike razvrstali u četiri grupe (kvartila) prema izračunatim vrednostima BODE. Uočili smo da prosečna starost ispitanika i dužina trajanja HOBP nisu bile značajno različite u odnosu na BODE indeks ($p > 0,05$) tako da nismo našli značajnu korelaciju BODE indeksa sa starošću ispitanika i dužinom trajanja bolesti ($p > 0,05$). Međutim, našli smo da se sa povećanjem težine HOBP povećava i BODE indeks tako da smo BODE I našli samo kod ispitanika sa blagom i umerenom i kod 10,3% sa teškom HOBP. BODE

II, III našli smo isključivo kod ispitanika sa teškom i veoma teškom HOBP, dok smo BODE IV našli jedino kod bolesnika sa veoma teškom HOBP. Utvrdili smo da BODE index ima značajnu pozitivnu korelaciju sa težinom bolesti ($p < 0,001$). Nađeni rezultati su sigurno posledica uticaja vrednosti FEV1 jer prema obe klasifikacije (GOLD i BODE indeks) smanjenje FEV1 povećava stepen kako težine HOBP tako i vrednosti BODE indeksa. Utvrđeno je da kod pacijenata sa umerenom i teškom HOBP postoji značajna povezanost između rizika umiranja i inicijalnih vrednosti FEV1 tako da FEV1 može poslužiti kao validan prognostički indikator (329).

Ispitanici muškog pola i pušači (bivši i aktivni) imali su značajno češće veći BODE indeks ($p < 0,05$). Međutim nismo našli značajnu korelaciju pušačkog statusa i BODE indeksa. Pušenje je najznačajni faktor rizika nastanka HOBP i sistemske inflamacije koja se okrivljuje za nastanak vanplućnih manifestacija. Vanplućne manifestacije, jedna od njih je smanjenje telesne i mišićne mase, povećavaju BODE indeks i pogoršavaju prognozu bolesti (299). S obzirom da smo prethodno našli da su muški ispitanici i pušači imali značajno češće teže forme HOBP i da se sa povećanjem težine HOBP povećavao BODE indeks, to bi moglo da bude još jedno od mogućih objašnjenja za nađene rezultate.

Analizirajući povezanost sistemske inflamacije i BODE indeksa i našli smo da su sa povećanjem BODE indeksa vrednosti markera inflamacije varirale u opsegu koji nije statistički značajan. Iako bez statističke značajnosti postojao je porast vrednosti CRP sa porastom BODE indeksa tako da su ispitanici sa BODE IV imali najveće vrednosti u odnosu na ispitanike iz drugih kvartila. Distribucija kategorija CRP u odnosu na BODE indeks takođe je pokazivala veću učestalost povećanog CRP sa povećanjem BODE indeksa. Stoga su ispitanici sa BODE IV imali najveću učestalost povećanog CRP, mada bez statističke značajnosti. CRP je biomarker koji se koristi za procenu inflamacije ne samo kod HOBP već i kod drugih inflamatornih bolesti. CRP je značajan prediktor akutne egzacerbacije (50), kardiovaskularnog i sa kancerom uslovljenog mortaliteta u HOBP (51). Sagledavanje CRP zajedno sa BODE indeksom stoga je bolji prognostički faktor nego posmatranje pojedinačno svakog od njih.

Studije koje su komparirale medijatore inflamacije i BODE indeks našle su da CRP ima slabu, ali ipak značajnu korelaciju sa BODE indeksom (330). Mi nismo našli korelaciju

vrednosti CRP i BODE indeksa, ali smo našli značajnu pozitivnu korelaciju kategorija CRP i BODE indeksa. Sagledavajući prediktorni uticaj, našli smo da je CRP, kako prosečne vrednosti tako i kategorije, imao značajan pozitivan prediktorni uticaj na BODE kvartile.

TNF- α je medijator inflamacije za koji se smatra da ima značajnu ulogu u nastajanju svih sistemskih efekata HOBP. Kako BODE indeks služi i za procenu sistemskog aspekta HOBP analizirali smo TNF- α u odnosu na BODE indeks. Vrednosti TNF- α su opadale sa povećanjem BODE indeksa mada bez statističke značajnosti. Najveće vrednosti smo našli kod ispitanika sa BODE I, a najmanje kod ispitanika sa BODE IV. Analizirajući distribuciju kategorija TNF- α našli smo da se sa povećanjem BODE indeksa povećava učestalost sniženog TNF- α i da ispitanici u četvrtom kvartilu imaju najveću učestalost u odnosu na druge kvartile, ali bez statističke značajnosti. Istovremeno sa povećanjem BODE indeksa smanjuje se učestalost povećanog TNF- α , ali bez značajnosti, tako da u četvrtom kvartilu nije bilo ispitanika koji su imali povećani TNF- α . Sličan nalaz za TNF- α našli smo i analizom medijatora inflamacije i težine HOBP - najmanje prosečne vrednosti TNF- α bile su kod ispitanika sa veoma teškom HOBP. BODE indeks ima značajnu pozitivnu korelaciju sa težinom HOBP što može poslužiti kao objašnjenje za naše rezultate. Daljom analizom nismo našli korelaciju vrednosti TNF- α i BODE indeksa, ali smo našli značajnu negativnu korelaciju kategorija TNF- α sa BODE indeksom. Regresionom analizom smo našli značajan negativan prediktorni uticaj prosečnih vrednosti TNF- α kao i kategorija na BODE kvartile.

Leptin i njegova korelacija sa BODE indeksom uglavnom se posmatra kroz efekte leptina na BMI (331). Smatra se da je leptin u HOBP potentan inflamatorni medijator (66) i da se njegovi efekti odražavaju na gubitak telesne mase, pre svega FFM (323). BMI je varijabla BODE indeksa, te je to ujedno i mera uticaja leptina na vrednosti BODE indexa (299). Analizirali smo ipak izolovano leptin i njegovu povezanost sa BODE indeksom. Vrednosti leptina varirale su opsegu koji nije statistički značajan kod svih pacijenata ukupno i kod oba pola pojedinačno. Najveće vrednosti leptina našli smo u prvom kvartilu nakon čega je dolazilo do izraženijeg pada vrednosti u drugom kvartilu. Najmanje vrednosti su bile u četvrtom kvartilu, mada su te vrednosti bile slične vrednostima u trećem kvartilu. Analizirajući distribuciju kategorija

leptina našli smo da se učestalost ispitanika sa sniženim leptinom povećavala sa povećanjem BODE indeksa, ali bez značajnosti, uz istovremeno smanjivanje broja ispitanika sa normalnim vrednostima leptina kao što se navodi u literaturi (331). Nismo našli korelaciju leptina kao ni prediktorni uticaj na BODE indeks.

BMI i distanca pređena tokom 6MWT kao varijable BODE indeksa opisuju sistemske efekte HOBP. BMI je nezavisni prediktor rizika umiranja (299). Nakon obimnih studija sa različitim vrednostima BMI utvrđeno je da su vrednosti BMI<21 udružene sa povećanim rizikom umiranja (299). Navedena vrednost BMI je veća od vrednosti koju WHO koristi kao kriterijum pothranjenosti (BMI<18,5) i od vrednosti koja se primenjuje za pothranjenost u razvijenim zemljama (BMI <20). To ukazuje da i manji gubitak telesne mase ima negativan uticaj na tok i prognozu bolesti i da je kod bolesnika sa HOBP potrebno uraditi evaluaciju BMI bilo zasebno ili kao varijablu BODE indeksa.

Analizirajući stanje uhranjenosti i BODE indeks našli smo da su se sa povećanjem BODE indeksa značajno smanjivale vrednosti BMI i obima nadlaktice. Vrednosti debljine kožnog nabora su se takođe smanjivale sa povećanjem BODE indeksa, ali je variranje bilo bez statističke značajnosti. Analizirajući distribuciju kategorija navedenih parametara našli smo da se sa porastom BODE indeksa značajno povećavao broj pothranjenih uz istovremeno opadanje broja predgojaznih i gojaznih. Slične rezultate smo našli i kada smo stanje uhranjenosti posmatrali na osnovu vrednosti obima nadlaktice. Našli smo da se sa porastom BODE indeksa značajno povećavao broj ispitanika sa uhranjenošću koja je ispod optimalne uz opadanje broja sa optimalnom i uhranjenošću iznad optimalne. Studije su pokazale da postoji korelacija BODE indeksa i BMI (299). Istraživanja koja su koristila antropometrijska merenja za procenu uhranjenosti ili nešto složenija merenja, bioelektrična impendanca i kompjuterizovana tomografija, takođe su pokazala značajnu korelaciju pothranjenosti i mortaliteta u HOBP (332). Mi smo takođe utvrdili značajnu negativnu korelaciju parametara uhranjenosti, izuzev debljine kožnog nabora, sa BODE indeksom. Međutim, nismo našli njihov prediktorni uticaj na BODE kvartile.

Smanjena tolerancija fizičkog napora u HOBP odražava izraženost respiratornih i kardiovaskularnih poremećaja i može se naći kod velikog broja pacijenata. 6MWT, odnosno

distanca pređena tokom testa (6MWD), koristi se za procenu funkcionalnog kapaciteta i tolerisanja napora obolelih od HOBP. Kod pacijenata koji imaju očuvaniji funkcionalni kapacitet i 6MWD veću od 350m nije moguće ovim testom utvrditi poboljšanje funkcionalnog kapaciteta u odnosu na bazične vrednosti. Test, iako je pouzdan i lak za primenu (295), ne koristi se rutinski tokom ambulantnih pregleda. Najčešće se primenjuje tokom hospitalnog lečenja, respiratorne rehabilitacije i nakon hirurške redukcije plućnog volumena (333). Veoma je dobar prognostički pokazatelj uključujući i rizik od umiranja (334). Cote i saradnici (335) su u studiji sa pacijentima koji su imali tešku HOBP pokazala je da je test bolji prediktor preživljavanja nego FEV1 i BMI. Preživljavanje se progresivno povećavalo sa povećanjem 6MWD. Pacijenti koji nisu mogli da tokom testa pređu 100m imali su stopu smrtnosti od približno 90% tokom jedne godine. Međutim, pacijenti sa sličnim stepenom težine HOBP koji su mogli da prepešače više od 400m imali su značajno veću dužinu preživljavanja. Novije studije su našle da procena 6MWD može najviše koristiti kod HOBP pacijenata koji imaju FEV1<50%. U toj grupi pacijenata promene FEV1 vremenom prestaju da budu signifikantne, dok 6MWD pokazuje ubrzani pad vrednosti (335).

Analizirajući funkcionalni kapacitet i tolerisanje napora našli smo da je sa povećanjem BODE indexa značajno opadala dužina pređenog puta tokom 6MWT i da se istovremeno značajno povećavao skor skala za procenu dispnoje. Značajno se povećavao intezitet dispnoje nakon 6MWT (Δ Borg) što je ukazivalo na povećanje zamora ispitanika. Našli smo značajnu negativnu korelaciju 6MWT i BODE indeksa kao i značajnu pozitivnu korelaciju skora skala za procenu dispnoje.

Osteopenija i osteoporozna često se sreću kod obolelih od HOBP. Poremećaji ishrane i smanjenje BMI kao i povećanje težine bolesti smatra se da su prediktori osteoporoze i da ujedno ukazuju na povezanost povećane sistemske inflamacije i osteoporoze (336). Naša analiza je pokazala da su prosečne vrednosti BMD i T skor kuka značajno opadale sa porastom BODE indeksa kao i T skor lumbalne kičme, ali bez statističke značajnosti. Utvrdili smo da je sa porastom BODE indeksa dolazilo do značajnog porasta broja ispitanika koji imaju osteoporozu uz istovremeno značajno smanjivanje broja ispitanika koji imaju normalan

osteodenzitometrijski nalaz. Daljom analizom smo utvrdili značajnu negativnu korelaciju BMD kuka, lumbalne kičme i vrednosti njihovih T skorova sa BODE indeksom. Našli smo da postoji značajna pozitivna korelacija osteoporoze kuka, lumbalne kičme i osteoporoze generalno sa BODE indeksom kao i njihov značajan prediktorni uticaj na BODE kvartile. Naši rezultati su pokazali podudarnost sa navodima studija da se sa povećanjem vrednosti BODE indeksa smanjuje vrednost BMD (337) i povećava učestalost osteoporoze (338).

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata došli smo do sledećih zaključaka:

1. Pušači (bivši i aktivni) imaju značajno teži stepen HOBP dok starost ispitanika i dužina trajanja bolesti ne utiču na težinu bolesti.
2. Vrednost TNF- α značajno se razlikuje između umerene i veoma teške HOBP. CRP ima pozitivan, a TNF- α negativan prediktorni uticaj na težinu HOBP.
3. Sa težinom bolesti učestalost pothranjenih i granično uhranjenih raste sa graničnom statističkom značajnošću. Pothranjeni ispitanici imaju značajno smanjenje FFM i FM u odnosu na druge kategorije uhranjenosti.
4. Vrednosti leptina pothranjenih i normalno uhranjenih značajno se razlikuju u od vrednosti predgojaznih i gojaznih.
5. Pothranjeni bolesnici imaju značajno veći stepen dispnoje.
6. Sa povećanjem težine bolesti značajno se smanjuje tolerancija napora i povećava dispnoja. Postoji značajna negativna korelacija 6MWT i težine HOBP.
7. Osteopenija i osteoporozna su prisutne u svim stepenima težine HOBP.
8. Nema statistički značajne razlike vrednosti CRP, TNF- α i leptina u odnosu na osteodenzimetrijski status.
9. Mineralna koštana gustina značajno se smanjuje i značajno raste učestalost osteoporoze sa povećanjem težine HOBP. Osteoporozna ima značajan negativan prediktorni uticaj na težinu HOBP.
10. Učestalost osteoporoze značajno se povećava sa smanjenjem BMI.
11. Ispitanici sa osteoporozom imaju značajno manju toleranciju napora i značajno veći intenzitet dispnoje.
12. Prosečne vrednosti BODE indeksa značajno rastu sa povećanjem težine HOBP.
13. Sa povećanjem BODE indeksa vrednosti CRP, TNF- α i leptina variraju u opsegu koji nije statistički značajan. CRP ima pozitivnu, a TNF- α negativnu korelaciju sa BODE indeksom.

-
14. Značajno raste broj pothranjenih ispitanika i učestalost osteoporoze sa povećanjem BODE indeksa. Uhranjenost ima značajnu negativnu, a osteoporoza pozitivnu korelaciju sa BODE indeksom.
 15. Sa povećanjem BODE indeksa značajno se smanjuje tolerancija napora i povećava dispnoja. 6MWT ima negativnu korelaciju sa BODE indeksom, a Borg skala pozitivnu korelaciju.

8. LITERATURA

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta – analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
2. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2010). Available on : <http://www.goldcopd.org>.
3. Stanković I, Pejčić T. Patofiziologija hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Bošnjak-Petrović V, urednik. Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: Klinički Centar Srbije, Beograd; 2004:s.29-35. (srpski)
4. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2011; 378 (9795):961-1048.
5. Milenković B. Inflamacija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. U: Stanković I, urednik. Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu;2012:s.24-29. (srpski)
6. PintoPlata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB,Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non smokers. *Thorax* 2006;61(1):23-28.
7. Lazić Z, Gajović O. Oksidativni stres u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. U: Bošnjak-Petrović V, urednik. Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: Klinički Centar Srbije, Beograd; 2004:s.21-28. (srpski)
8. Montuschi P. Exhaled breath condensate: 8-isoprostane and eicosanoides. *European Respiratory Monograph* 2010; 49: 196-206.
9. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 522-525.
10. Young R, Hopkins R, Eaton T. Comorbidities in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1497-1498.

11. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.
12. Koenderman L, Kanters D, Maesen B, et al. Monitoring of neutrophil priming in whole blood by antibodies isolated from a synthetic phage antibody library. *J Leukoc Biol* 2000; 68:58-64.
13. Oudijk EJ, Nijhuis EH, Zwank MD, et al. Systemic inflammation in COPD visualised by gene profiling in peripheral blood neutrophils. *Thorax* 2005; 60: 538-544.
14. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumour necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1218–1224
15. Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:1219–1226.
16. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. Available on: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000220>
17. Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558-564.
18. Rabinovitch RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, Barbera JA, Fernandez-Checa JC, Argiles JM, Roca J. Increased tumour necrosis factor-plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2003; 21:789–794.
19. van Eeden SF, Yeung AC, Quinlan K, Hogg JC. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:61–67.

20. Mukae H, Vincent R, Quinlan K, English D, Hards J, Hogg JC, van Eeden SF. The effect of repeated exposure to particulate air pollution (PM10) on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:201–209.
21. Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000;15:915–921.
22. Agusti A. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 478-483.
23. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-1184.
24. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have autoimmune component? *Thorax* 2003;58: 832-834.
25. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-2653.
26. van der Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: A role for the B cell? *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:751-758.
27. Brusselle GG, Demoor T, Bracke KR, Brandsma CA, Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful? *Eur Respir J* 2009;34: 219-230.
28. Waterer GW, Wunderink RG. Science review: genetic variability in the systemic inflammatory response. *Crit Care* 2003;7:308-314.
29. De Maio A, Torres MB, Reeves RH. Genetic determinants influencing the response to injury, inflammation, and sepsis. *Shock* 2005;23:11-17.
30. De MM, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett* 2005;579:2035–2039.
31. De MM, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006;80:219–227.

32. Ginaldi L, De MM, Monti D, Franceschi C. Chronic antigenic load and apoptosis in immunosenescence. *Trends Immunol* 2005;26:79–84.
33. Morla M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agusti AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006;27:525–528.
34. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1666-1672.
35. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:130-158.
36. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:26-33.
37. Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: role of matrix metalloproteinases, cysteine and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:867-873.
38. Dallas SL, Rosser JL, Mundy GR, Bonewald LF. Proteolysis of latent transforming growth factor- β (TGF- β)-binding protein by osteoclasts. A cellular mechanism for release of TGF- β from bone matrix. *J Biol Chem* 2002; 277:21352-21360.
39. Lommatzch M, Bratke K, Knappe T, et al. Acute effects of tobacco smoke on human airway dendritic cell in vivo. *Eur Respir J* 2010;35:1130-1136.
40. Demedts IK, Bracke KR, Van Pottelberge G, et al. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:998-1005.
41. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-2454.
42. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004; 125:71-76.
43. Cosio MG. T-lymphocytes. In: Barnes PJ, ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cellular and Molecular Mechanisms*. New York, Taylor & Francis Group, 2005:321-325.

44. Wouters EEF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: The role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:626-634.
45. Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infection and Immunity* 2001;6 (3):1747-1754.
46. Vestibo J. Systemic inflammation and progression of COPD. *Thorax* 2007;62: 469-470.
47. Gan WQ, Man SFP, Senthilseivan A et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-580.
48. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61 849-853.
49. Dahl M, Vestibo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250-255.
50. Wouters EFM. The systemic face of airway disease: the role of C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006;27:877-879.
51. Sin DD, Man Sf. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107: 1514-1519.
52. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestibo 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: 1008-1011.
53. He R, Shepard LW, Chen J, Pan ZK, Ye RD. Serum amyloid A is an endogenous ligand that differentially induces IL-12 and IL-23. *J Immunol* 2006;177:4072-4079.
54. Cheng N, He R, Tian J, Ye PP, Ye RD. Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A. *J Immunol* 2008;181:22-26.
55. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:269-278.

56. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2007;7:13.
57. Barnes PJ, Celli Br. Systemic manifestation and comorbidities. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185.
58. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
59. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1b-511 single nucleotide polymorphism *Am J Clin Nutr* 2005;82:1059–1064.
60. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59 574-580.
61. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003;58 752–756.
62. Brennan AM; Mantzoros CS. Drug insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology-emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(6):318-327.
63. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(11):1407-1433.
64. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and haemathopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-446.
65. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *Faseb J* 2001;15:2565-2571.
66. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 2003;37:809-814.

67. Moore SI, Huffnagle GB, Chen GH, White ES, Mancuso P. Leptin modulates neutrophil phagocytosis of *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun* 2003;71:4182-4185.
68. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T Lymphocytes. *Cell Immunol* 2000;199:15-24.
69. Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S, Nakao K, Mimori T. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2002;128:21-26.
70. Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000;106: 501-509.
71. Bruno A, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Giammanco S, Gjomarkaj M, et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur Respir J* 2005;26:398-405.
72. Yousefi S, Conus S, Simon HU. Cross-talk between death and survival pathways. *Cell Death and Differentiation* 2003;10 861-863.
73. Broekhuizen R, Vernooij JH, Scholtes AM, Dentener MA, Wouters EF. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med* 2005;99(1):70-74.
74. Macnee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001;429:195-207.
75. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD, The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD* 2004;2:255-277.
76. MacNee W. Oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:100-129.
77. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J* 2004;18:1791-1800.
78. Comhair SA, Erzurum Sc. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:246-255.

79. Tomita K, Barnes PJ, Adcock IM. The effect of oxidative stress on histone acetylation and IL-8 release. *Biochem Biophys Res Comm* 2003;301:572-577.
80. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung disease. *J Biochem Mol Biol* 2003;36:95-109.
81. Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, et al. Increased expression of NF-kB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20: 556-563.
82. Caramori A, Romagnoli M, Casolari P, et al. Nuclear localisation of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. *Thorax* 2003;58:348-351.
83. Park HS, Kim SR, Lee YC. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology*. 2009;14(1):27-38.
84. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the Pathophysiology of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:451-64.
85. Rahman I, Marwick J, Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-kappaB and pro-inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol*. 2004;68(6):1255-67.
86. Montuschi P, Barnes PJ. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:232-237.
87. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Analysis of expired air for oxidation products. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:31-37.
88. Cavalcante AGM, de Bruin PFC. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol* 2009;35(12):1227-1237.
89. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):50-60.
90. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther Aj, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:490-495.

91. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-360.
92. Nikolić M. Održavanje telesne mase. U Nikolić M, urednik. *Dijetetika*. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu&WUS Austria; 2008:s.115-131. (srpski)
93. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-678.
94. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Systemic effect in COPD. *Chest* 2002;121:127-130.
95. Tkac J, Man SFP, Sin DD. Systemic consequences of COPD. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2007;(1):47-59.
96. Schols AMWJ, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:753-762.
97. Creutzberg EC, Schols AMWJ, Welling-Scheepers CAPM, Burman WA, Wouters EFM. Characterization of non-response to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:745-752.
98. Donald P, Kotler MD. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622-634.
99. Femia RA, Goyette RE. The science of megestrol acetate delivery: potential to improve outcomes in cachexia. *Biodrugs* 2005;19:179-187.
100. Schols AMWJ. Nutritional as part of the integrated management of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Nutr Soc* 2003;62:783-791.
101. Schols AMWJ. Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. *Eur Respir J* 2003;22(42):81-86.
102. Sergi G, Coin A, Marin S, et al. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:1918-1924.
103. Philipson LH. beta - Agonists and metabolism. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110 (6):313-317.

104. Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R, Pluymers RJ, Schols Am. A role for steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003;124:1733-1742.
105. Koehler F, Doehner W, Hoernig S, Witt C, John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease-association to cachexia and hormonal derangement. *Int J Cardiol* 2007;119:83-89.
106. van Helvoort HA, Heijdra Y, Thijs HMH, Vina J, Wanten GJA, Dekhuijzen PNR. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1543-1552.
107. Deveci F, Ilhan N, Erden ES, Muz MH. Plasma leptin concentration in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005;6(3):139-144.
108. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: role of ROS. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(2):78-87.
109. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005;579:295-301.
110. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418(6898): 595-597.
111. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4(11):686-694.
112. Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Mol Cancer* 2003;2:36.
113. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: The relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1314-1319.

114. World Health Organization. Overweight and obesity: a new nutrition emergency? Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: the global database on body mass index. *SCN New* 2004;5-12.
115. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease* 2008;5(1):35-41.
116. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, et al. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:84-91.
117. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:509-516.
118. Lam KBH, Jordan RE, Jiang CQ, et al. Air-flow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J* 2010;23:317-323.
119. ten Hacken NHT. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009;6(8):663-667.
120. Franssen FME, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AMWJ. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63(12):1110-1117.
121. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:743-751.
122. Tryhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* 2004;92(3):347-355.
123. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89:2548-2556.

124. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341:507-514.
125. Rondinone C.M. Adipocyte-derived hormones, cytokines and mediators. *Endocrine* 2006;29(1):81-90.
126. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology* 2001;280(5):745-751.
127. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56: 901-911.
128. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Disregulation of the expression and secretion of inflammation – related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflugers Arch* 2007;455:479-492.
129. Jakobsson P, Jorfeldt L. Oxygen supplementation increases glucose tolerance during euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp procedure in patients with severe COPD and chronic hypoxaemia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26: 271-274.
130. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-1013.
131. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases : pathophysiology and therapeutic strategies. *Canadian Medical Association Journal* 2006;174(9):1293-1299.
132. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation : a further systemic complication of COPD. *Journal of Chronic Obstructive pulmonary Disease* 2007;4(2):121-126.
133. Vestbo J, Prescott T, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample : findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):79-83.

134. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10: 433-442.
135. Jones NL, Killian KJ. Mechanisms of disease: Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000;343:632-641.
136. Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, et al. Skeletal muscle fiber-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* 2002;19:617-625.
137. Nguyen T, Rubinstein NA, Vijayasarathy C, et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on calcium pump ATPase expression in human diaphragm. *J Appl Physiol* 2005;98:2004-2010.
138. Maltais F, Leblanc P, Whittom F, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55:848-853.
139. Gayn-Ramirez G, Koulouris N, Roca J, Decramer M. Respiratory and skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:201-223.
140. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Scholas AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ;22 :280-285.
141. Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, et al. Developmental myosin heavy chains in the adult human diaphragm: coexpression patterns and effect of COPD. *J Appl Physiol* 2000;88:1446-1456.
142. Doucet M, Debigare R, Joannisse DR, et al. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J* 2004;24:971-979.
143. Levine S, Gregory C, Nguyen T, et al. Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 2002;92:1205-1213.
144. Wouters EFM, Schols AMWJ, Celli B. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:224-241.

145. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(46):52-63.
146. Vermeeren M.A, Creutzberg E.C, Scholas A.M, Postma D.S, Pieters W.R, Roldaan A.C, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.*2006;100(8):1349-1355.
147. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137:231-243.
148. Rutten EP, Franssen FM, Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, Schols AM. Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Ntr* 2006; 83:829-834.
149. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal Muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 166:485-489.
150. Emiel FM, Wouters MD. Muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Crit Care Med* 2006;173:4-5.
151. Bigard AX, Sanchez H, Birot O, Serrurier B. Myosin heavy chain composition of skeletal muscle in young rats growing under hypobaric hypoxia conditions. *J Appl Physiol* 2000;88:479-486.
152. Bartoli M, Richard I. Calpains in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:2115–2133.
153. Jagoe RT, Goldberg AL. Wath do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy? *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2001;4:183-190.
154. Ho Cheol Kim, Mahroo Mofarrahi, Sabah NA Hussani. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive diseasa. *International Journal of COPD* 2008; 3(4):637-658.
155. Hopkinson NS, Man WD, Dayer MJ, et al. Acute effect of oral steroids on muscle function in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:137– 142.

156. Acharyya S, et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest* 2004;370-378.
157. Guttridge DC, et al. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289:2363-2366.
158. Agusti A, Morla M, Sauleda J, Saus C, Busquets X. NF-kappa B activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax* 2004;59:483-487.
159. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:771-778.
160. Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Prefaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:1123-1129.
161. Koechlin C, Couillard A, Cristol JP et al. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur Respir J* 2004;23:538-544.
162. Langen RC, Korn SH, Wouters EF. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radic Biol Med* 2003;35 226-235.
163. Gosker HR, Bast A, Haenen GR, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med* 2005;99:118-125.
164. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001;345:1223-1229.
165. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-731.
166. Gambera A, Scagliola P, Falsetti L, Sartori E, Bianchi U. Androgens, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and carrier proteins (SHBG, IGFBP-3) in postmenopause. *Menopause* 2004;11:159-166.

167. Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40-80years. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 583-589.
168. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Wolf SE, Herndon DN, Wolfe RR. Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. *Crit Care Med* 2001;29:1936-1942.
169. Yeh SS, DEGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD- associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002;122:421-428.
170. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(46):76-80.
171. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Yilmaz M, Cildag O. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2009;63(2):275-281.
172. Makarevich AF, Disorders of sex hormone status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiad Lek* 2003;56:140-146.
173. English KM, Pugh PI, Parry H, Scutt NE, Channer KS, Jones TH. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci* 2001;100:661-665.
174. Debigare R, Marquis K, Cote CH, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2003;124: 83-89.
175. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414-1418.
176. Philippou A, Maridaki M, Halapas A, et al. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. *In Vivo* 2007;21:45-54.
177. Charge SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 2004;84:209-238.

178. Adams GR: Invited Review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol* 2002 ;93:1159-1167.
179. Tureckova J, Wilson EM, Cappalonga JL and Rotwein P: Insulin-like growth factor-mediated muscle differentiation: collaboration between phosphatidylinositol 3-kinase-Aktsignaling pathways and myogenin. *J Biol Chem* 2001 ;276: 39264-39270.
180. Musaro A and Rosenthal N: The role of local insulin-like growth factor-1 isoforms in the pathophysiology of skeletal muscle. *Curr Genom* 2002;3:149-162.
181. Philippou A, Papageorgiou E, Bogdanis G, Halapas A, Sourla A, Maridaki M, et al. Expression of IGF-1 isoforms after exercise-induced muscle damage in humans: characterization of the MGF E peptide actions in vitro. *In Vivo* 2009;23:567-576.
182. Jagoe RT, Lecker SH, Gomes M, Goldberg AL. Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: the response to food deprivation. *FASEB J* 2002;16:1697-1712.
183. Dimitrios S Milingos, Anastassios Philippou, Athanassios Armakolas, Efstathia Papageorgiou, Antigone Sourla, Athanassios Protopapas, et al. Insulinlike growth factor-1Ec (MGF) expression in eutopic and ectopic endometrium: characterization of the MGF E-peptide actions in vitro. *Mol Med* 2011;17(1-2):21-28.
184. Nindl BC, Alemany JA, Kellogg MD, et al. Utility of circulating IGF-I as a biomarker for assessing body composition changes in men during periods of high physical activity superimposed upon energy and sleep restriction. *J Appl Physiol* 2007;103:340–346.
185. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:10–48.
186. Broussard SR, McCusker RH, Novakofski JE, et al. Cytokinehormone interactions: tumor necrosis factor alpha impairs biologic activity and downstream activation signals of the insulin-like growth factor I receptor in myoblasts. *Endocrinology* 2003;144:2988–2996.

187. Boirie Y, Short KR, Ahlman B, Charlton M, Nair KS. Tissue – specific regulation of mitochondrial and cytoplasmic protein synthesis rates by insulin. *Diabetes* 2001;50:2652-2658.
188. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2000;43: 821-835.
189. Krebs M, Krssak M, Bernroider E, et al. Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans. *Diabetes* 2002;51:599-605.
190. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:110-115.
191. Cvok T, Rebić P. Mehanizmi nastanka dispnoje u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. U: Bošnjak-Petrović V, ed. *Hronična opstruktivna bolest pluća*. Beograd: Klinički Centar Srbije, Beograd, 2004:65-71.
192. Marquis K, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809-813.
193. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Nutr* 2000;71:733-738.
194. Degens H, Sanchez Horneros JM, Heijdra YF, Dekhuijzen PN, Hopman MT. Skeletal muscle contractility is preserved in COPD patients with normal fat-free mass. *Acta Physiol Scand* 2005;184:235-242.
195. Van, t Hul A, Harlaar J, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2004;29:267-274.
196. Jeffery Mador MJ, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive disease. *Am J respir Crit Care Med* 2000;161: 447-453.

197. Saey D, Michaud A, Couillard A, et al. Contractile fatigue, muscle morphometry and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1109-1115.
198. Mohan M, Sen T, Ranganatha R. Systemic manifestation of COPD. *Supplement to Japi* 2012;60:44-47.
199. Bošnjak-Petrović V. Sistemski efekti u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. U: Bošnjak-Petrović V, ed. *Hronična opstruktivna bolest pluća*. Beograd: Klinički Centar Srbije, Beograd; 2004:s.44-54. (srpski)
200. Augusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367-370.
201. Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:122-127.
202. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;121:609-620.
203. Pilipović N. Dijagnoza osteoporoze. *Acta rheum Belgrad* 2007;37(2): 20-23.
204. Popović V. Zdravlje skeleta i bolesti koje kompromituju biomehaničke karakteristike kostiju i dovode do preloma. *Acta rheum Belgrad* 2007;37(2):5-12.
205. Sušić G. Detinjstvo i adolescencija pravo vreme za prevenciju osteoporoze. *Acta rheum Belgrad* 2007;37(2):13-16.
206. Ionescu A, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(46):64-75.
207. Krum S.A, Brown M. Unraveling estrogen in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008; 7(10): 1348-1352.
208. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-1293.
209. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract* 2010;64(6):817-820.

210. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hick DG, Schwarz EM. Mechanism of TNF- α and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111(6):821-831.
211. H Glantschnig, JE Fisher, G Wesolowski, GA Rodan and AA Reszka. M-CSF, NFA and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death and Differentiation* 2003;10:1165–1177.
212. Cepelak I, Dodig S, Romc D, et al. Enzyme catalytic activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Res* 2006;37:624-629.
213. Demedts IK, Morel-Montero A, Lebecque S, et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax* 2006;61:196-201.
214. Falahati- Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O' Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1553-1560.
215. Seemen E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;; 1841-1850.
216. Ezzehdin N, Assal HS, Mahmoud M, Kantoush N, Saad NE, Kaddah S. Osteoporosis: corticosteroid vs inflammation in astmatic and COPD patients. *Research Journal of Medicine and Medical Siences* 2009;4(2):361-368.
217. Karsenty G. The central regulation of bone remodeling. *TEM* 2000;11:437-439.
218. Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature* 2003;423:316-318.
219. Fu L, Patel M, Bradley A, Wagner E, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005;122: 803-815.
220. Pogoda P, Priemel M, Rueger J, Amiling M. Bone remodeling: new aspects of key process that controls skeletal maintenance and repair. *Osteoporosis Int* 2005;16(2):18-24.
221. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostasis: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab* 2006;4:341-348.

222. Eleftheriou F, Deok Ahn J, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005;434:514-520.
223. Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol.* 2005 ;186(2):251-271.
224. Kovačev-Zavišić B. Glikokortikoidima indukovana osteoporoza. *Dijagnostika i lečenje osteoporoze* 2007;31(4):63-70.
225. Jia D, O'Brien A, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006;147(12):5592-5599.
226. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-787.
227. Ehrlich PJ, Lanyon LE: Mechanical strain and bone cell function: A review. *Osteoporosis Int* 2002;13:688-700.
228. Manelli F, Carpinter R, Bossoni S: Growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front Horm Res* 2002;30:174-183.
229. Li WZ. Evolving role of systemic inflammation in comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Medical Journal* 2010;123(23):3467-3478.
230. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Osteoporosis not more likely with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest* 2009;136:1456-1465.
231. Kjensli A, mowinckel P, Ryg MS, Falch JA. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2007;40:493-497.
232. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288:1889-1897.
233. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehrin E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.

234. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnajev M, Hromis S, Markovic M, et al. A post mortem analysis of major cause of early death in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2009;136:376-380.
235. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952–1959.
236. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone ropionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–789.
237. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32: 962-969.
238. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5:133–138.
239. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analysis. *BMJ* 2000;321:199-204.
240. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-241.
241. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzos P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:993-997.
242. Pasceri V.W.J, Yel E.T. Direct proinflammatory effects of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
243. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-139.
244. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkeis JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-1894.
245. Rutten FH, Cramer MJ, Zuithoff NP, et al. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2007;9:651–659.

246. Padeletti M, Jelic S, LeJemtel TH. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly. *Int J Cardiol* 2008;125:209–215.
247. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161–167
248. Mal H. Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:114-119.
249. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314-332.
250. Palanage P, Paoletti P. Pathogenesis of chronic cor pulmonale in COPD. *Curr Respir Med Rev* 2008;4:281-287.
251. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 2005;98:390-403.
252. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892–905.
253. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:28-32.
254. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:737-744.
255. Kasahara Y, Tuder RM, Tarasevicien-Stewart L, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000;106:1311-1319.
256. Palange P, Testa U, Huertas A, Calabro L, et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(3):441-450.
257. Fadini GP, Schiavon M, Cantini M, et al. Circulating progenitor cells are reduced in patients with severe lung disease. *Stem Cells* 2006;24:1806-1813.

258. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:326-333.
259. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-1441.
260. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effect of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105:1890-1896.
261. Itoh A, Nishihira J, Makita H, et al. Effects of IL-1 β , TNF- α and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *Respirology* 2003;8:467-72.
262. Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, et al. Overexpression of tumor necrosis factor- α produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:39-49.
263. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisen R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:709-13.
264. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003;89:225-30.
265. De Leeuw PW, Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 2003;22(46):33-40.
266. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:20-22.
267. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825-829.
268. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, and the ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;128:1201-1208.

269. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:390–396.
270. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
271. Carroz KP. Anemia in COPD: Should It Be Taken Into Consideration? *Arch Bronconeumol* 2007;43(7):392-8.
272. Tsantes AE, Tassiopoulos ST, Papadimitriou SI, Bonovas S, Poulakis N, Vlachou A, et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:379-383.
273. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int.* 2003;63:1187-94.
274. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:923–929.
275. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC, et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 23.
276. Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax* 2000;55:1000-1006.
277. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Ijzermans CJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57(5):412-416.
278. Di Marco F, Verga M, Reggente M, et al. Anxiety and depression in COPD patients. The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006;100(10):1767-1774.
279. Norwood R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:113-117.

280. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006;163(9):1630-1633.
281. Strouse TB. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(2):98-103.
282. Marsland AL, Sathanoori R, Muldoon MF, Manuck SB. Stimulated production of interleukin 8 covaries psychosocial risk factor for inflammatory disease among middle aged community volunteers. *Brain Behav Immun* 2007;21(2):218-228.
283. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition the case for head to toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(12):423-429.
284. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues : inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27(1):24-31.
285. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery DF, Diaz PT, et al. Sex, depression and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2007;167:2345-2353.
286. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:134-137.
287. Ozge C, Ozge A, Unal O. Cognitive and functional deterioration in patients with severe COPD. *Behav Neurol* 2006;17(12):121-130.
288. Sun YX, Minthon L, Wallmark A, et al. Inflammatory markers in matched plasma and cerebrospinal fluid from patients with Alzheimers disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16(3):136-144.
289. IFCC/EMD Committee on Clinical Laboratory Medicine. IFCC Statement on the use of ISO 15189 in the accreditation of medical laboratories, 2007. Available on : http://www.ifcc.bigone.bz/PDF/ISO15189_C-CLM.pdf.
290. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R.O., Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968.

291. Miller M.R, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:153-161.
292. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26: 319-338.
293. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Spirometry for health care providers (2010). Available on : <http://www.goldcopd.org>.
294. Wanger J, Clausen L, Coates A, Pedersen O.F, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-522.
295. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care* 2002;166: 111–117.
296. Stanković A. Ocena ishrane i ishranjenosti. U Nikolić M, urednik. *Dijetetika*. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu&WUS Austria;2008:s.98-109.(srpski)
297. Powell-Tuck J, Hennessy E.M. A comparasion of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients. *Clinical Nutrition* 2003;22(3):1-6.
298. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and Management of Osteoporosis: report of a WHO scientific group. Available on http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf. 2007.
299. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
300. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
301. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.

302. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Available on :<http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
303. Brian D Kent, Patrick D Mitchell, Walter T McNicholas. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:199–208.
304. Liu X, Ji Y, Chen J, Li S, Luo F. Circulating visfatin in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2009;25(4):373-378.
305. Meeuwssen S, Horgan G.W, Elia M. The relationbetween BMI and percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in large adult sample is curvilinear and influenced by age and sex. *Clinical Nutrition* 2010; 2: 560-566.
306. Mei Z, Grummer-Strwn L.M, Pietrobelli A, Goulding A, Goran M.I, Dietz W.H. Validity of body mass index compared wiyh other body-composition screening indeses for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002;75:978-985.
307. Thorsdottir i, Gunnarsdottir I, Eriksen B. Screening method evaluated by nutritional status measurements can be used to detect malnourishment in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Diet Assoc* 2001;101:648-654.
308. Battaglia S, Spatafora M, Paglino G, Pedeno C, Corsonello A, Scichilone N,et al. Ageing and COPD affect different domains of nutritional status: the ECCE study. *Eur Respir J* 2011;37:1340-1345.
309. Margretardottir O.B, Thorleifsson S.J, Gudmundsson G, et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lungfunction impairment: an epidemiological study. *Journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2009; 6(4):250-255.

310. Loza M.J, Watt R, Baribaud F, Barnathan E.S, Rennard S.I. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor in cronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2012;13:12
311. Rennard S.I, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(9):926-934.
312. Shin KC, Chung J.H, Lee K.H. Effecets of TNF-alfa and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med* 2007;22:249-255.
313. Eagen T.M.L, Aukrust P, Ueland T, Hardie J.A, Johannessen A, Mollines T.E, et al. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur Respir J* 2010;36:1027-1033.
314. Nguyen X.M, Lane J, Smith B.R. Changes in inflammtorybiomarkers across weight classes in a representative US population: a linkbetween obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul;13(7):1205-12.
315. Warne J.P. Tumor necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *Journal of Endocrinology* 2003;177(3):351-355.
316. Kim H.C, Mofarrahi M, Hussain S.NA. Skeletal muscle dysfunction in patients wizh chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2008;3(4):637-658.
317. Debigare R, Maltais F. The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. *J Appl Physiol* 2008;105:751-753.
318. Gosker H.R, Zeegers M.P, Wouters E.F. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity:a systemic review and meta-analysis. *Thorax* 2007;62:944-949.
319. Criner G. 6-minute walk testing in COPD: is it reproducible? *Eur Respir J* 2011; 38:244-245.

320. Hernandez NA, Wouters EFM, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA: Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 261-267.
321. Lacativa P.G.S, de Farias M.L. Osteoporosis and inflammation. *Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):123-132.
322. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* . 2009 ;4(4):365 - 380 .
323. Vondracek S.F, Voelkel N.F, McDermott M.T, Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2009;4:267-277.
324. Calikoglu M, Sahin G, Unlu A. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004;71(1):45-50.
325. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran T.H, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community dwelling elderly females. *Journal of the national medical association* 2005;97(3):329-333.
326. Rittayamai N, Chuaycho B, Sriwijitkamol A. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in Thai COPD patients. *J Med Assoc Thai* 2012;95(8):1021-1027.
327. Reid I.R. Relationship between fat and bone. *Osteoporosis Int* 2008;19(5):595-606.
328. Cote C.G, Dordelly B.S, Celli B.R. Impact of COPD exacerbation on patient-centered outcomes. *Chest* 2007;131:696-704.
329. Mannino D.M, Buist A.S, Petty T.L. Lung function and mortality in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination survey follow up study. *Thorax* 2003;58:388-393.
330. Sarioglu N, Alpaydin A.O, Coskun A.S, Ozyurt A.Y. Relationship between BODE index, quality of life and inflammatory cytokines in COPD patients. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2010;5(2):84-91.

331. Gaki E, Kontogianni K, Papiroannou AL, Bakakos P, Gourgoulialis KI, Kostikas K, et al. Associations between BODE index and systemic inflammatory biomarkers in COPD. *COPD* 2011;8(6):408-413.
332. Soler-Cataluna J.J, Sanchez-Sanchez i, Martinez-Garcia M.A. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 2005;128:2108-2115.
333. Fishman A, Martinez F, Naunheim K. A randomized trial comparing lung-volume –reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.*2003;348:2059-2073.
334. Casanova C, Celli B.R, Barria P, Casaa A, Cote C, de Torres J.P. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2011; 37:150-156.
335. Cote C, Celli B.R. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009;77:305-313.
336. Graat-Verboom L, Wouters E.F.M, Smeenk F.W.J.M, van den Borne B.E.E.M, Lunde R, Spruit M.A. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systemic review. *Eur Respir J* 2009;34:209-218.
337. 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. Available on : <http://respiratory-research.com/content/12/1/157>.
338. Vaquero-Barrios J.M, Arenas-de-Larriva M.S, Redel-Montero J, Bujalance-Cabrera C, Santos-Luna F, Moreno-Casado P. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are candidates for lung transplant. *Transplantation Proceedings* 2010;42:3020-3022.

SAŽETAK**ANALIZA SISTEMSKIH EFEKATA INFLAMACIJE I TEŽINE BOLESTI
KOD OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA**

U hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP) postoji abnormalni inflamatorni odgovor pluća na štetne čestice ili gasove. Inflamacija iz pluća se preliva („spilling over“) u sistemsku cirkulaciju, što uzrokuje nastanak vanplućnih manifestacija. U nastanku i održavanju inflamatorne reakcije učestvuju veći broj inflamatornih medijatora. Cilj istraživanja bila je analiza sistemskih efekata inflamacije i težine HOBP. Ispitivanje je obavljeno u Klinici za plućne bolesti u Knez Selu Kliničkog Centra Niš i obuhvatilo je 85 pacijenata u stabilnoj fazi HOBP. Pacijenti su bili podeljeni u četiri grupe: blaga, umerena, teška i veoma teška HOBP. Merene su serumske vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP), faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) i leptina, određivan BODE index i utvrđivano prisustvo gubitka telesne i mišićne mase, disfunkcije mišića i osteoporoze. Našli smo da su sa povećanjem težine HOBP vrednosti CRP, TNF- α i leptina varirale u opsegu koji nije statistički značajan. CRP je imao pozitivan, a TNF- α negativan prediktorni uticaj na težinu HOBP. Sa težinom bolesti učestalost pothranjenih i granično uhranjenih rasla je sa graničnom statističkom značajnošću ($p=0,05$). Vrednosti leptina pothranjenih i normalno uhranjenih značajno su se razlikovale od vrednosti predgojaznih i gojaznih ($p<0,000$). Sa povećanjem težine bolesti značajno se smanjivala tolerancija napora ($p<0,000$) i povećavala dispnoja ($p<0,000$). Našli smo značajnu negativnu korelaciju 6MWT i težine HOBP. Mineralna koštana gustina (BMD) značajno se smanjivala sa povećanjem težine HOBP ($p=0,026$). Osteoporoza je imala značajan negativan prediktorni uticaj na težinu bolesti. Utvrdili smo da su sa povećanjem BODE indeksa vrednosti CRP, TNF- α i leptina varirale u opsegu koji nije statistički značajan i da je CRP imao značajnu pozitivnu, a TNF- α negativnu korelaciju sa vrednostima BODE indeksa. Nađeno je da se značajno povećavao broj pothranjenih ispitanika ($p<0,019$) i učestalost osteoporoze ($p=0,05$) sa povećanjem BODE indeksa, kao i da se značajno smanjivala tolerancija napora ($p=0,000$) i povećavala dispnoja ($p=0,000$). U zaključku možemo reći da se sa porastom težine HOBP povećavaju sistemski efekti i da je BODE index dobar pokazatelj težine bolesti i sistemskih efekata HOBP.

SUMMARY

ANALYSIS OF SYSTEMIC EFFECTS OF INFLAMMATION AND DISEASE SEVERITY IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

There is an abnormal inflammatory pulmonary response to harmful particles or gases in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pulmonary inflammation spills over into systemic circulation which causes extra pulmonary manifestations. A large number of inflammatory mediators are involved in establishing and maintaining of inflammatory response. The aim of the research was the analysis of systemic effects of inflammation and COPD severity. The examination was done in the Clinic for Pulmonary Diseases Knez Selo, Clinical Center Niš, and it involved 85 patients with COPD in a stable phase. The patients were divided into four groups: mild, moderate, severe and very severe COPD. Serum values of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and leptin were measured, BODE index was determined, and the presence of weight loss and muscle loss, muscle dysfunction and osteoporosis were determined. We found that with the increase in COPD severity, values of CRP, TNF- α and leptin varied in the range that was not statistically significant. CRP had positive, and TNF- α negative predictive influence on COPD severity. The increase in disease severity was followed by borderline statistically significant increase in frequency of underweight and borderline nutrition ($p=0.05$). Leptin values of underweight and normal nutrition were significantly different from leptin values of pre-obese and obese ($p<0.000$). Increase in disease severity was followed by significant decrease in effort tolerance ($p<0.000$) and increase in dyspnoea ($p<0.000$). We found significant negative correlation between 6MWT and COPD severity. Bone Mineral Density (BMD) was significantly decreased when COPD severity was increased ($p=0.26$). Osteoporosis had significant negative predictive effect on disease severity. We determined that with increase in BODE index values of CRP, TNF- α and leptin varied in the range that was not statistically significant, and that CRP had significant positive, and TNF- α negative correlation with BODE index values. It was found that with increase in BODE index the number of underweight patients was significantly increased ($p<0.019$) along with the frequency of osteoporosis ($p=0.05$), and the effort tolerance was significantly decreased ($p=0.000$), while dyspnoea was increased ($p=0.000$). In conclusion, we may say that increase in COPD severity is followed by increase in systemic effects, and that BODE index is a good indicator of disease severity and systemic effects of COPD.

Biografija (CURRICULUM VITAE)

podaci	
Prezime i ime kandidata:	Ćirić Zorica
Datum rođenja:	20.05.1958.
Mesto rođenja:	Skoplje, Makedonija
Državljanstvo:	Republike Srbije
Kućna adresa:	Ul. Uroša Predića 4/25, 18000 Niš, Srbija
Telefon:	018-530-854; 063 1703489
E-mail:	zorica_ciric@yahoo.com
Adresa na poslu:	Medicinski fakultet Niš, Bul. Dr Zorana Đinđića 81, 1800 Niš, Republika Srbija,
Telefon na poslu:	018-530-843.
Mesto stalnog boravka:	Ul. Ul. Uroša Predića 4/25, 18000 Niš, Srbija
Obrazovanje	
<i>Naziv završenog fakulteta:</i>	Medicinski fakultet Niš
<i>Odsek:</i>	medicinski
<i>Godina i mesto diplomiranja:</i>	24.09.1982.godine, Niš
<i>Naziv specijalizacije:</i>	<i>Specijalizacija iz pneumoftizilogije</i>
<i>Naučno područje:</i>	Interna medicina-pneumoftizilogija
<i>Naziv specijalističkog rada:</i>	-
<i>Godina i mesto odbrane:</i>	12.06.1992.godine, Niš
<i>Naziv magistarske teze:</i>	Uloga i značaj respiratorne rehabilitacije bolesnika sa hroničnom opstrukcijskom bolešću pluća.
<i>Naučna oblast:</i>	pneumoftizilogija
<i>Godina i mesto odbrane:</i>	2000.godina, Niš
<i>Naziv doktorske disertacije:</i>	Analiza sistemskih efekata inflamacije i težine bolesti kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća
<i>Naučna oblast:</i>	Interna medicina-pneumoftizilogija
<i>Godina i mesto odbrane:</i>	2013.g., Niš.
Profesionalna karijera	
<i>Naziv i sedište fakulteta i univerziteta na kome je kandidat biran u prvo zvanje:</i>	Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Bul. Dr Zorana Đinđića 81, 1800 Niš, Republika Srbija.
<i>Naziv zvanja:</i>	Asistent
<i>Naziv uže naučne oblasti:</i>	UNO Interna medicina-pneumoftizilogija
<i>Godina izbora:</i>	01.11.2007. godina.
<i>Datum poslednjeg izbora:</i>	01.11.2010. godina.
<i>Naziv uže naučne oblasti na kojoj je kandidat nastavnik, odnosno saradnik:</i>	UNO Interna medicina-pneumoftizilogija

Rukovodeće funkcije:	Šef Dnevne bolnice Klinike za plućne bolesti Knez Selo, KC Niš Rukovodilac Konzilijuma za plućne bolesti KC Niš
Pregled o dosadašnjem naučnom i stručnom radu	
Ukupan broj objavljenih radova:	46
Broj radova objavljenih in extenso u međunarodnim ili vodećim domaćim časopisima sa recenzijama i sekundarnom citiranošću – indeksacijom (ukupno)	10
Broj radova objavljenih in extenso u časopisima ili zbornicima sa recenzijama (ukupno):	13
Apstrakti štampani u međunarodnim i/ili domaćim časopisima i zbornicima sa recenzijama (ukupno)	23
Učešće u naučnim i stručnim projektima:	
Članstvo u uređivačkim odborima stručnih časopisa:	
Nagrade i priznanja:	-
Publikacije:	-
Usavršavanja u inostranstvu:	
Rezultati u razvoju nastavno-naučnog podmlatka na fakultetu:	Mentorstvo u izradi, prezentaciji i publikaciji studentskih radova: 1. Mentorstvo u izradi i prezentaciji studentskih radova za: 19TH European Students, Conference (Berlin, 2008.) 2. 51. Kongres studenata biomedicinskih nauka Srbije sa internacionalnim učešćem (Ohridsko jezero, 2010.)
Članstvo u domaćim i inostranim stručnim i naučnim asocijacijama:	1. Evropsko Respiratorno Društvo (European Respiratory Society – ERS) 2. Udruženje Pulmologa Srbije (UPS), 3. Pneumoftiziološka sekcija Srpskog lekarskog Društva (SLD).

PRILOZI

**Prilog br.1 Modifikovana desetostepena Borgova skala
(Borg CR-10 scale) dispneje**

0	BAŠ NIŠTA
0,5	VEOMA, VEOMA BLAGA
1	VEOMA BLAGA
2	BLAGA
3	UMERENA
4	DONEKLE OZBILJNA
5	OZBILJNA
6	
7	VEOMA OZBILJNA
8	
9	VEOMA, VEOMA OZBILJNA
10	MAKSIMALNA

**Prilog br.2 Modifikovana „Medical Research Council Dyspnea Scale”
mMRC**

STEPEN	OPIS
0	Bez problema pri disanju osim kod napornih vežbi
1	Problem kratkod daha prilikom ubrzavanja na ravnom ili penjanju na blagoj uzbrdici
2	Hoda sporije na ravnom od ljudi istog godišta zbog gubitka daha ili dok hoda na ravnom mora da stane da udahne na svakom koraku
3	Staje da udahne nakon pređenih 100 metara na ravnom ili nakon par minuta hoda
4	Suviše bez daha da bi mogao da napusti kuću ili ostaje bez daha kada se svalči i oblači

Prilog br.3 Protokol za 6-minutni test hodanja

PROTOKOL ZA 6-MINUTNI TEST HODANJA (6MWD)

Ime i prezime pacijenta _____ identif. broj _____

Datum _____

Pol M F Godine ___ Visina ___ cm Tezina ___ kg

Krvni pritisak TA ___/___

Lekovi uzimani pre testa (doza i vreme): _____

Primena kiseonika tokom testa: Da Ne, protok ___ l/min

	Pocetak	Kraj testa
Vreme	___:___	___:___
Srcana frekvenca	___	___
Dyspnea (Borg)	___	___
Zamor (Borg)	___	___
SpO ₂	___ %	___ %

Kraj ili pauza pre 6 min? Ne Da, razlog: _____

Drugi simptomi na kraju testa: angina, bolovi u kuku, nozi

Broj krugova: (x 60m) + poslednji delimican krug: ___ m = ___ m

Ukupno predjena distanca tokom 6 minuta: ___ m

Komentar lekara: _____

Prilog br. 4 BODE INDEX

Index telesne mase → Body mass Index

Stepen opstrukcije → Obstruction

Dispnoja → Dyspnoea

Podnosenje napora → Exercise capacity

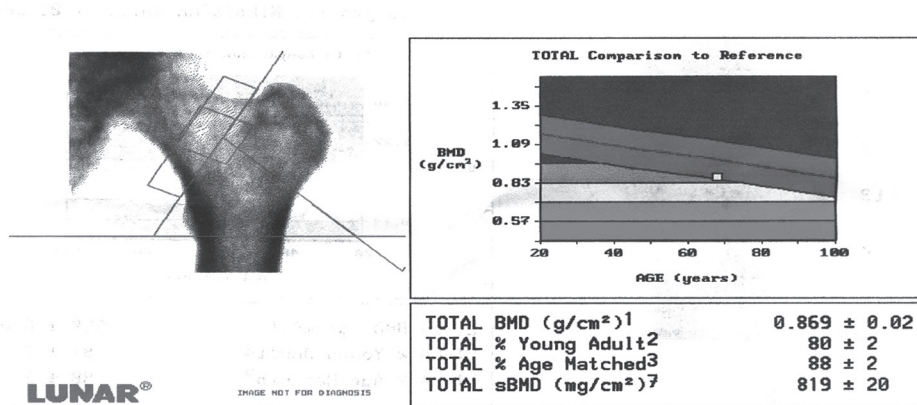
	Bodovi	Rezultat			Rezultat
Promenljive	1	2	3	4	
BMI	> 21	≤ 21			
FEV1 (% pred.)	≥ 65	50-64	36-49	≤35	
mMRC	0-1	2	3	4	
6MWT	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149	

Prilog br. 5. Densitometrija kuka

DENSITOMETRIJA KUKA
VB NIS

Bul. Dr Zorana Djindjica bb

PATIENT ID: SCAN: 4.3
NAME: ANALYSIS: 4.3



Age (years).....	68	Large Standard.....	270.80	Scan Mode.....	Hi-Res Medium
Sex.....	Male	Medium Standard.....	203.69	Scan Type.....	DPXIQ
Weight (Kg).....	82.0	Small Standard.....	144.21	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	174	Low keV Air (cps)...	775650	Sample Size (mm).....	0.6x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)..	451799	Region height (mm)...	63.1
System.....	5716	Rvalue (%Fat).....	1.351(20.4)	Region width (mm)....	14.2
Side.....	Left	Current (µA).....	750	Region angle (deg)...	63

Region	BMD ¹ g/cm ²	Young Adult ²		Age Matched ³	
		%	T	%	Z
NECK	0.653	61	-3.2	71	-2.0
TOTAL	0.869	80	-1.7	88	-0.9

1 - See appendix on precision and accuracy.

Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD. (±0.02 g/cm²)

2 - Italy Femur Reference Population, Ages 20-40. See Appendices.

3 - Matched for Age, Weight(25-100kg), Ethnic.

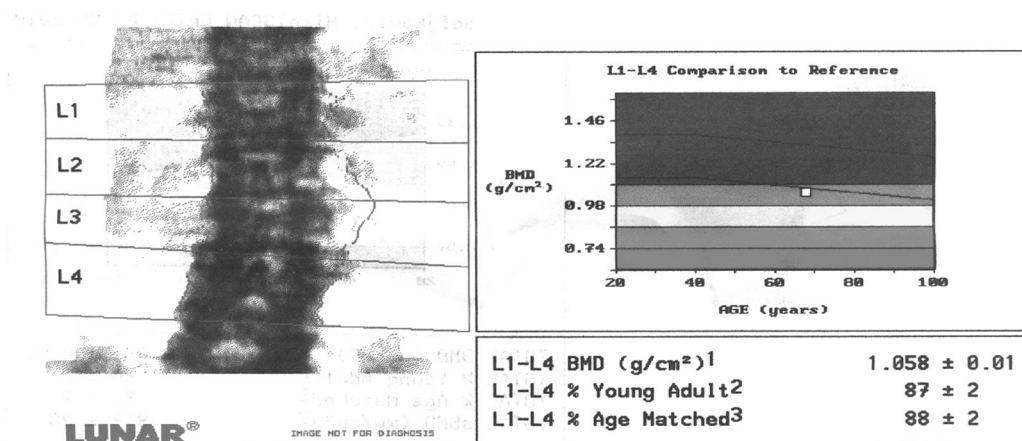
7 - sBMD is standardized BMD. See J Bone Miner Res 1994; 9:1503-1514

Prilog br. 6. Denzitometrija kičme

DENSITOMETRIJA KICME
VB NIS
 bul. Dr Zorana Djindjica bb

PATIENT ID:
 NAME:

SCAN:4.3
 ANALYSIS:4.3



Age (years).....	68	Large Standard.....	270.80	Scan Mode.....	Hi-Res Medium
Sex.....	Male	Medium Standard.....	203.69	Scan Type.....	DPXIQ
Weight (Kg).....	82.0	Small Standard.....	144.21	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	174	Low keV Air (cps)...	775650	Sample Size (mm).....	0.6x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)...	451799	Current (μA).....	750
System.....	5716	Rvalue (%Fat).....	1.347(22.3)		

Region	BMD ¹ g/cm ²	Young Adult ²		Age Matched ³	
		%	T	%	Z
L1	0.995	86	-1.4	88	-1.2
L2	0.866	70	-3.1	71	-2.9
L3	1.007	81	-1.9	83	-1.8
L4	1.314	106	0.6	108	0.8
L1-L2	0.926	77	-2.3	79	-2.1
L1-L3	0.956	79	-2.1	81	-1.9
L1-L4	1.058	87	-1.3	88	-1.2
L2-L3	0.940	76	-2.5	77	-2.3
L2-L4	1.075	87	-1.4	88	-1.2
L3-L4	1.166	94	-0.6	96	-0.4

1 - See appendix on precision and accuracy.

Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD. (±0.01 g/cm²)

2 - Italy AP Spine Reference Population, Ages 20-40. See Appendices.

3 - Matched for Age, Weight(25-100kg), Ethnic.