

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Tatjana V. Vujić

**ISPITIVANJE UČESTALOSTI I KARAKTERISTIKA
METABOLIČKOG SINDROMA KOD BOLESNIKA SA
HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Tatjana V. Vujić

**RESEARCH OF THE FREQUENCY AND
CHARACTERISTICS OF METABOLIC SYNDROME
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR:

Prof. dr Ljudmila Nagorni Obradović, profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Katarina Lalić, profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, profesor na katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

3. Prof. dr Dragica Pešut, profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije

4. Prof. dr Vesna Škodrić Trifunović, profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije

5. Prof. dr Zorica Lazić, profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Kragujevac

Datum odbrane:

ISPITIVANJE UČESTALOSTI I KARAKTERISTIKA METABOLIČKOG SINDROMA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA

REZIME

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) predstavlja kompleksnu i progresivnu bolest i jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta. HOBP karakterišu hronično ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima i niz patoloških promena u plućima, ali i postojanje značajnih ekstrapulmonalnih efekata i važnih komorbiditeta koji doprinose težini bolesti kod pojedinaca.

Novija istraživanja su pokazala da pored lokalne inflamacije na nivou pluća, u HOBP postoji i sistemska inflamacija u čiji je nastanak verovatno uključeno više mehanizama. Većina autora smatra da sistemska inflamacija u HOBP nastaje "prelivanjem" inflamatornih medijatora iz pluća u sistemsku cirkulaciju ("spill over" hipoteza), ali se navode i drugi faktori kao duvanski dim, hipoksija, proces starenja. Intenzitet sistemske inflamacije se povećava sa porastom težine HOBP i u toku egzacerbacije bolesti.

Pretpostavlja se da je sistemska inflamacija osnovni patogenetski mehanizam koji povezuje HOBP i komorbiditete. Postojanje i intenzitet sistemske inflamacije kod bolesnika sa HOBP se mogu proceniti određivanjem nivoa inflamacijskih medijatora u cirkulaciji: citokina, reaktanata akutne faze (C reaktivni protein-CRP, fibrinogen i dr), kao i cirkulišućih inflamatornih ćelija (leukociti).

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup metaboličkih poremećaja (centralna gojaznost, hiperglikemija, dislipidemija-povišeni trigliceridi i snižen HDL holesterol, hipertenzija) koji povećavaju rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) i dijabetesa tipa 2.

Prevalencija metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP, prema različitim istraživanjima, iznosi 21-58%. Faktori koji su povezani sa učestalom pojavom metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP su: gojaznost, smanjena fizička aktivnost, pušenje cigareta, primena kortikosteroida, inflamacija, oksidativni stres, hipoksija. Kod bolesnika sa HOBP istovremeno postojanje MetS je povezano sa češćim i dužim egzacerbacijama i povećanim mortalitetom (MetS predisponira razvoj

kardiovaskularnih bolesti). Uticaj MetS na pojavu i pogoršanje komorbiditeta kod bolesnika sa HOBP predstavlja stalni predmet istraživanja.

Sistemska inflamacija stoji u osnovi HOBP i njenih važnih komorbiditeta: metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti (12-37% bolesnika sa HOBP umire od KVB). Metabolički sindrom i aterosklerotsku vaskularnu bolest (koronarna arterijska bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest) karakterišu proinflamatorno i protrombotsko stanje, sa povećanjem nivoa reaktanata akutne faze: CRP i fibrinogena.

Procena metaboličkog i inflamatornog statusa bolesnika sa HOBP, doprinosi sveobuhvatnijem sagledavanju ovih bolesnika, kao i boljem planiranju preventivnih i terapijskih intervencija.

Ciljevi ovog istraživanja su: da se ispita učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP; da se istraže razlike između grupe bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i grupe bolesnika sa HOBP bez MetS u pogledu demografskih, antropometrijskih, funkcionalnih i kliničkih karakteristika, kao i statusa sistemske inflamacije; da se identifikuju značajni prediktori za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP.

Studija preseka je sprovedena u periodu april 2015- novembar 2016. godine na Klinici za pulmologiju Kliničkog centra Srbije i obuhvatila je 170 uzastopnih bolesnika sa HOBP koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u istraživanje: dijagnoza HOBP postavljena prema preporukama Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća- GOLD, uzrast preko 18 godina, stabilna faza bolesti što znači bez egzacerbacija i promena u medikamentoznom režimu u periodu od najmanje četiri nedelje pre ispitivanja. Nisu uključeni pacijenti koji su primali sistemske kortikosteroide u periodu od četiri nedelje pre ispitivanja, koji su imali akutnu infekciju, drugu inflamatornu bolest, drugu bolest respiratornog sistema, malignu bolest ili su odbili učešće. Kod svih ispitanika su učinjene sledeće procedure: anamneza i klinički pregled, prikupljanje putem upitnika demografskih i kliničkih podataka (pušački status, dužina trajanja HOBP, postojanje određenih komorbiditeta), standardna spirometrija, antropometrijska merenja (telesna visina i težina, obim struka), merenje krvnog pritiska, laboratorijske analize (glukoza, parametri lipidograma i inflamacije- leukociti, CRP, fibrinogen). Za procenu stepena dispneje kod ispitanika primenjene su modifikovana Medical Research Council skala (mMRC) i modifikovana Borg-ova skala, a za procenu funkcionalnog kapaciteta šestominutni test hodanja (Six minute walking test-6MWT). Ispitivanje stepena anksioznosti je obavljeno pomoću Beck-ove skale anksioznosti (Beck Anxiety

Inventory-BAI), a stepena depresivnosti pomoću Beck-ove skale depresivnosti (Beck Depression Inventory-BDI). Kvalitet života je analiziran primenom generičkog upitnika: 36-item Short Form Health Survey (SF-36) i upitnika specifičnog za HOBP: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Za dijagnozu metaboličkog sindroma su korišćeni kriterijumi Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation-IDF). Klasifikacija HOBP je načinjena prema GOLD kriterijumima.

Istraživanje je uključilo 170 bolesnika sa HOBP (58,8 % muškaraca), prosečne starosti 65,5 godina. Metabolički sindrom je registrovan kod 37,6 % ispitanika (kod 32,0% muškaraca i kod 45,7% žena). Najveća učestalost MetS je zabeležena u GOLD 2 stadijumu: 47,5%, potom sledi GOLD 1: 42,9%, GOLD 3: 38,2%, a najmanja učestalost je u GOLD 4: 17,6%. Kada se analizira prisustvo MetS kod HOBP bolesnika sa različitim stepenom uhranjenosti, uočava se da je MetS najčešći kod gojaznih (72,2%), dok se ne registruje u grupi pothranjenih pacijenata. Upoređena je grupa bolesnika sa HOBP koji su imali MetS sa grupom bolesnika bez MetS u pogledu demografskih, antropometrijskih, funkcionalnih, kliničkih karakteristika kao i u pogledu inflamatornog statusa. Nije uočena statistički značajna razlika između upoređivanih grupa u pogledu životne dobi ispitanika kao ni u zastupljenosti polova. Značajno veća srednja vrednost indeksa telesne mase je zabeležena kod bolesnika sa MetS. U posmatranim grupama dužina trajanja HOBP je bila slična. Grupe se nisu razlikovale ni prema pušačkom statusu (nepušača među ispitanicima nije bilo). Intenzitet pušenja (indeks paklo-godina) je bio značajno veći kod bolesnika bez MetS. Značajno veće vrednosti spirometrijskih parametara FEV₁ i FEV₁/FVC su registrovane kod bolesnika sa MetS. Kada se posmatraju pojedinačne komponente MetS, između poređenih grupa značajne razlike nisu uočene samo u pogledu srednjih vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Analiziran je inflamatorni profil svih bolesnika i pokazano je da bolesnici sa MetS imaju značajno veći broj cirkulišućih leukocita i značajno viši nivo fibrinogena. Nivo cirkulišućeg CRP je takođe viši u grupi bolesnika sa MetS nego u grupi bez MetS mada se ne dostiže nivo statističke značajnosti. Nije registrovana značajna razlika u nivou depresivnosti, nivou anksioznosti kao ni u stepenu dispneje između dve grupe ispitanika. Bolesnici sa MetS su pokazali značajno bolji funkcionalni kapacitet. Kvalitet života između upoređivanih grupa se nije značajno razlikovao kad je procenjen generičkim upitnikom, ali kada je primenjen upitnik specifičan za HOBP, bio je značajno bolji kod bolesnika sa MetS. U grupi pacijenata sa HOBP koji su imali MetS

je registrovana značajno veća učestalost koronarne arterijske bolesti, hronične kardiomiopatije, ranije dijagnostikovane arterijske hipertenzije i dijabetesa tip 2, u odnosu na pacijente bez MetS. Značajne razlike između dve grupe bolesnika nisu registrovane kada se posmatra učestalost cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti. Multivarijantna logistička regresiona analiza je otkrila da su BMI, FEV₁, FEV₁/FVC, GOLD stadijum, leukociti, CRP i fibrinogen nezavisni prediktori za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da više od trećine bolesnika sa HOBP ima MetS i da je HOBP bolest sa povećanim kardiometaboličkim rizikom. Sa stanovišta kliničara to upućuje na neophodnost pravovremene procene prisustva MetS kod bolesnika sa HOBP. Prevencija odnosno kontrola komponenata MetS ima veliki značaj za smanjenje oboljevanja i umiranja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 kod bolesnika sa HOBP.

KLJUČNE REČI: HOBP, metabolički sindrom, sistemska inflamacija

NAUČNA OBLAST: medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: interna medicina, pulmologija

UDK:

RESEARCH OF THE FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a complex and progressive disease and is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. COPD is characterized by chronic airflow limitation and pathological changes in the lungs, but also by considerable extrapulmonary effects and important comorbidities which may contribute to the severity of the disease in individuals.

Recent studies have shown that in COPD, beside local inflammation in the lungs, there is also systemic inflammation which is probably caused by several mechanisms. The majority of authors considers that systemic inflammation in COPD is caused by “spilling over” of the inflammatory mediators from the lungs to systemic circulation (“spill over” hypothesis), but other factors such as tobacco smoke, hypoxia, aging are also cited. The intensity of the systemic inflammation increases with the rise of COPD severity and during the exacerbation of the disease.

It is assumed that systemic inflammation is the basic pathogenetic mechanism which connects COPD and comorbidity. The existence and intensity of systemic inflammation in COPD patients may be assessed by determining the level of inflammatory mediators in circulation: cytokines, acute-phase reactants (C reactive protein- CRP, fibrinogen etc) and also circulating inflammatory cells (leukocytes).

The metabolic syndrome (MetS) represents a cluster of metabolic disorders (central obesity, hyperglycemia, dyslipidemia- raised triglycerides and decreased HDL cholesterol, hypertension) which increases the risk of cardiovascular disease (CVD) and diabetes type 2.

The prevalence of metabolic syndrome in patients with COPD, according to various studies, is 21-58%. Factors which are associated with frequent occurrence of metabolic syndrome in COPD patients are: obesity, reduced physical activity, cigarette smoking, corticosteroid usage, inflammation, oxidative stress and hypoxia. In COPD patients existence of MetS is associated with more frequent and longer exacerbations and increased mortality (MetS predisposes the

development of cardiovascular diseases). The influence of MetS on the occurrence and impairment of comorbidities in COPD patients represents a constant object of interest.

Systemic inflammation underlies COPD and its important comorbidities: metabolic syndrome and cardiovascular diseases (12-37% COPD patients die from CVD). The metabolic syndrome and atherosclerotic vascular disease (coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral artery disease) are characterized by proinflammatory and prothrombotic state, with the elevation of acute phase reactants: CRP and fibrinogen.

Assessment of the metabolic and inflammatory status of COPD patients, contributes to a more comprehensive perception of patients, and better planning of preventive and therapeutic interventions.

The aims of this study are: to examine the frequency of metabolic syndrome in COPD patients; to research the differences between the group of COPD patients with MetS and group of COPD patients without MetS in regard to demographic, anthropometric, functional and clinical characteristics, as well as the status of systemic inflammation; to identify significant predictors for the occurrence of metabolic syndrome in COPD patients.

Cross-sectional study was carried out in the period April 2015- November 2016 at the Clinic for Pulmology of the Clinical Centre of Serbia and it involved 170 consecutive COPD patients who fulfilled the criteria for the inclusion in this study: diagnosis of COPD according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease- GOLD recommendations, age above 18, stable state of disease which means without exacerbation and change in medication regime for a period of four weeks minimum before the study. Patients were not included if they used systemic corticosteroids in the period of four weeks before the study, if they had an acute infection, other inflammatory disease, other disease of the respiratory system, malignant disease or if they had refused to participate. The following procedures were done for all patients: anamnesis and clinical examination, collecting of demographic and clinical data by questionnaire (smoking status, duration of COPD, existence of specified comorbidities), standard spirometry, anthropometric measurements (height and weight, waist circumference), blood pressure measurements, laboratory analyses (glucose, lipids, parameters of inflammation- leukocytes, CRP, fibrinogen). For the assessment of dyspnea degree, modified Medical Research Council scale (mMRC) and modified Borg scale were

applied, whereas for the assessment of functional capacity Six minute walking test-6MWT was applied. The evaluation of the degree of anxiety was done using Beck Anxiety Inventory- BAI), and the degree of depression using Beck Depression Inventory-BDI. Quality of life was analyzed using generic questionnaire: 36-item Short Form Health Survey (SF-36) and questionnaire specific for COPD: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). For the diagnosis of metabolic syndrome criteria of International Diabetes Federation- IDF were used. Classification of COPD was done according to GOLD criteria.

The study included 170 patients with COPD (58.8 % males), mean age 65.5 years. Metabolic syndrome was registered in 37.6% participants (in 32.0% males, and in 45.7% females). The highest frequency of MetS was recorded in GOLD 2 stadium: 47.5%, followed by GOLD 1: 42.9%, GOLD 3: 38.2%, and the least frequency is in the GOLD 4: 17.6%. When presence of MetS in COPD patients with various nutritional status is analyzed, it is noticed that MetS is the most frequent in obese (72.2%), and that it is not registered in the group of underweight patients. The group of COPD patients with MetS was compared with the group of patients without MetS in regard to demographic, anthropometric, functional, clinical characteristics and inflammatory status. No statistically significant difference was noticed between the compared groups in regard to age and gender of participants. Significantly higher mean body mass index was recorded in patients with MetS. In the observed groups duration of COPD was similar. Groups did not differ according to smoking status (there were no non smokers among participants). Intensity of smoking (pack-year index) was significantly higher in patients without MetS. Significantly higher values of spirometric parameters FEV₁ and FEV₁/FVC were registered in patients with MetS. When individual components of MetS are observed, significant differences between compared groups were not noticed only in regard to mean systolic and diastolic blood pressure. Inflammatory profile of all patients was analyzed and it was shown that patients with MetS had significantly larger number of circulating leukocytes and significantly higher level of fibrinogen.

The level of circulating CRP is also higher in the group of patients with MetS than in the group without MetS, though the level of statistical significance was not reached. A significant difference in the level of depression, the level of anxiety and in degree of dyspnea between the two groups of participants was not registered. Patients with MetS showed a significantly better functional capacity. When assessed with generic

questionnaire, the quality of life did not significantly differ between the compared groups, but when a questionnaire specific for COPD was applied, it was significantly better for patients with MetS. In the group of COPD patients with MetS, significantly higher frequency of coronary artery disease, chronic cardiomyopathy, previously diagnosed arterial hypertension and diabetes type 2 was registered, in comparison with patients without MetS. Significant differences were not registered between the two groups when frequency of cerebrovascular disease and peripheral artery disease were observed. The multivariate logistic regression analysis revealed that BMI, FEV₁, FEV₁/FVC, GOLD stadium, leukocytes, CRP and fibrinogen are independent predictors of the presence of MetS in COPD patients.

The results of this study show that more than one third of COPD patients have MetS and that COPD is a disease with increased cardiometabolic risk. That indicates, from the clinician's point of view, that timely assessment of presence of MetS in COPD patients is necessary. Prevention and control of components of MetS are of great importance for the decrease of morbidity and mortality caused by cardiovascular diseases and diabetes type 2 in COPD patients.

KEY WORDS: COPD, metabolic syndrome, systemic inflammation

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

SPECIAL SCIENTIFIC FIELD: Internal medicine, Pulmonology

UDK:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. HOBP	1
1.1.1. Definicija	1
1.1.2. Opterećenje populacije	2
1.1.3. Etiologija - faktori rizika	5
1.1.4. Patogeneza	6
1.1.4.1. Oksidativni stres	7
1.1.4.2. Dizbalans sistema proteaza-antiproteaza.....	9
1.1.4.3. HOBP kao inflamatorna bolest.....	10
1.1.5. Dijagnoza i procena težine	21
1.1.6. Komorbiditeti	27
1.2. METABOLIČKI SINDROM	30
1.2.1. Istorijat.....	30
1.2.2. Definicija	31
1.2.3. Epidemiologija	39
1.2.4. Etiopatogeneza.....	39
1.2.5. Posledice metaboličkog sindroma	41
1.3. METABOLIČKI SINDROM I HOBP.....	42
1.3.1. Patogenetski mehanizmi koji povezuju MetS i HOBP.....	42
1.3.2. Uticaj metaboličkog sindroma na HOBP	44
2. CILJEVI.....	47
3. MATERIJAL I METOD	48
4. REZULTATI.....	59
4.1. Karakteristike ispitanika	59
4.1.1. Demografske karakteristike ispitanika	59
4.1.2. Antropometrijske karakteristike ispitanika.....	60
4.1.3. Trajanje HOBP	61
4.1.4. Pušački status ispitanika.....	62

4.1.5.	Spirometrijski parametri	63
4.1.6.	Metabolički sindrom i njegove komponente na nivou čitavog uzorka.....	64
4.1.7.	Markeri sistemske inflamacije	69
4.1.8.	Depresivnost i anksioznost ispitanika	69
4.1.9.	Stepen dispneje	71
4.1.10.	Funkcionalni kapacitet ispitanika	72
4.1.11.	Kvalitet života ispitanika	72
4.1.12.	BODE indeks	74
4.1.13.	Komorbiditet kod bolesnika sa HOBP	75
4.2.	Poređenje grupe HOBP bolesnika sa MetS i grupe bolesnika bez MetS u odnosu na određene karakteristike	76
4.2.1.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na demografske karakteristike	76
4.2.2.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na antropometrijske karakteristike.....	76
4.2.3.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na trajanje HOBP	78
4.2.4.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na pušački status	78
4.2.5.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na spirometrijske parametre.....	79
4.2.6.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na komponente metaboličkog sindroma	80
4.2.7.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na status sistemske inflamacije	82
4.2.8.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na stepen depresivnosti i anksioznosti	84
4.2.9.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na stepen dispneje	85
4.2.10.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na funkcionalni kapacitet	86
4.2.11.	Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na kvalitet života.....	87

4.2.12. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na BODE indeks	89
4.2.13. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na prisustvo određenih komorbiditeta	90
4.3. Ispitivanje uticaja pojedinih karakteristika bolesnika sa HOBP na pojavu MetS- multivarijantna logistička regresiona analiza	92
5. DISKUSIJA	94
6. ZAKLJUČCI.....	133
7. LITERATURA	135

1. UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je kompleksna bolest i jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Karakterišu je hronično ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima i niz patoloških promena u plućima, ali i postojanje ekstrapulmonalnih efekata i komorbiditeta (1).

1.1. HOBP

1.1.1. Definicija

Prema aktuelnoj definiciji Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD), "HOBP je česta bolest koja se može prevenirati i lečiti i koja se karakteriše perzistentnim respiratornim simptomima i ograničenjem protoka vazduha usled nenormalnosti u disajnim putevima i/ili alevolama, obično uzrokovanih značajnim izlaganjem štetnim česticama ili gasovima" (2).

Definicija HOBP se menjala tokom vremena u skladu sa novim saznanjima koja su se odnosila na sve aspekte ove bolesti.

HOBP je tradicionalno posmatrana kao bolest vezana isključivo za pluća čije je glavno obeležje hronična opstrukcija protoka vazduha u disajnim putevima. Ovo ograničenje protoka vazduha je uslovljeno postojanjem specifičnih strukturnih promena u disajnim putevima (bronhitis i bronhiolitis) i plućnom parenhimu (emfizem). Ovakvo shvatanje HOBP je izneto u literaturi iz šezdesetih godina prošlog veka (3).

Mnogo kasnije, veliki broj istraživanja je pokazao da su strukturne promene povezane sa inflamatornom reakcijom disajnih puteva, alveola i plućnih krvnih sudova (4). Primećeno je da se inflamacija javlja kod svih pušača, ali je intenzivirana kod onih koji razvijaju HOBP (5). U daljem toku je uočeno da inflamacija može biti detektovana i u sistemskoj cirkulaciji (6).

Smatra se da ta sistemska inflamacija značajno doprinosi nastajanju brojnih ekstrapulmonalnih-sistemskih efekata HOBP i da je odgovorna za važne komorbiditete koji se registruju kod pacijenata sa HOBP (7).

Klinički značaj sistemskih efekata je pre više od deset godina istaknut u internacionalnim vodičima za dijagnozu i lečenje HOBP. Važni klinički ishodi, uključujući kvalitet života i mortalitet, rezultiraju iz međusobnog dejstva intrapulmonalnih i ekstrapulmonalnih fenomena (8).

1.1.2. Opterećenje populacije

HOBP je važan i sve češći uzrok oboljevanja, umiranja i onesposobljenosti populacije odraslih širom sveta. Ona bitno narušava kvalitet života obolelih i predstavlja veliko ekonomsko opterećenje za pojedinca i društvo. Zbog toga HOBP ima značajan udeo u ukupnom opterećenju populacije bolešću na globalnom nivou.

Sve veće opterećenje HOBP-om se može dovesti u vezu sa starenjem populacije što je postalo globalni fenomen, kao i sa kontinuirano visokom prevalencijom pušenja, što je najznačajniji faktor rizika za ovu bolest.

Prevalencija HOBP

Preciznu prevalenciju HOBP je veoma teško ustanoviti iz više razloga. Oni uključuju postojanje različitih kliničkih definicija bolesti, korišćenje različitih izvora podataka o slučajevima HOBP (prijavljivanje dijagnoze od strane bolesnika, prijavljivanje dijagnoze od strane lekara, spirometrijska merenja), različite metodološke pristupe za ispitivanje prevalencije i drugo (9,10).

Prema Trećem nacionalnom istraživanju zdravlja i ishrane -The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), prevalencija HOBP u SAD je oko 13,5% (9). U Evropi se procenjuje da je prevalencija HOBP između 2% (Holandija) do preko 10% (Austrija i Nemačka) (11). U Južnoj Americi PLATINO studija (The Latin American Project for the Investigation of Obstrucive Lung Disease) procenjuje da je prevalencija HOBP kod starijih od 40 godina između 7,8% i 20% (12). Tokom 2006. godine je sprovedena meta analiza koja je uključila studije na opštoj populaciji širom sveta publikovane između 1990. i 2004. godine i procenila da je prevalencija HOBP 7,6% (13). Studija opterećenja opstruktivnom bolešću pluća-The Burden of Obstructive

Lung Disease (BOLD) je ponudila jedinstvenu mogućnost da se proceni prevalencija HOBP kod odraslih osoba starijih od 40 godina, koristeći standardizovani protokol za upitnike i testiranje plućne funkcije. Prevalencija za HOBP stadijum II i viši procenjena je na 10,1%; 11,8 % za muškarce i 8,5 % za žene (14).

Bazirano na BOLD i drugim velikim epidemiološkim studijama, procenjuje se da je broj HOBP slučajeva iznosio 384 miliona u 2010. godini, sa globalnom prevalencijom 11,7% (15). Sa rastućom prevalencijom pušenja u zemljama u razvoju i sa starenjem populacije u razvijenim zemljama, očekuje se da prevalencija HOBP raste narednih 30 godina.

Prema Istraživanju zdravlja populacije Srbije- Health Survey of Serbian population sprovedenom 2006. godine, procenjeno je da više od pola miliona ljudi u Srbiji boluje od hroničnih nezaraznih respiratornih bolesti u koje se ubrajaju HOBP i astma. Prema istom izvoru oko 320000 ljudi ima HOBP, a 200000 astmu (16).

Mortalitet, socijalno i ekonomsko opterećenje

HOBP je trenutno četvrti vodeći uzrok smrti širom sveta, a predviđa se da će biti treći vodeći uzrok 2020. godine (17).

Objedinjena analiza više studija HOBP sprovedenih od 2000- 2010. godine je pokazala da globalni jednogodišnji mortalitet varira od 4% (kod ljudi starih 45 godina i više) do 28% (kod ljudi 65 godina i starijih) (18).

Na globalnom nivou HOBP je odgovorna za oko 3 miliona smrti godišnje (19).

Godine 2030. očekuje se 4,5 miliona smrti zbog HOBP (20).

Poznato je da hronične nezarazne bolesti među kojima je i HOBP već decenijama dominiraju u našoj nacionalnoj patologiji.

Prema najnovijim podacima koje je objavio Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut” broj umrlih osoba od HOBP u Srbiji za 2015. godinu iznosi 2723. Od toga broja 1658 su muškarci, a 1065 žene. Prema istom uzvoru, HOBP je činila 2,6% svih uzroka smrti tokom 2015. godine u Srbiji (taj procenat je 2006. god. iznosio 2,3%). U periodu 2006- 2015. godine beleži se porast stope mortaliteta od HOBP za 21,2 %.

Stopa smrtnosti (na 100000 stanovnika) od HOBP za 2015. godinu je 38,3 (za muškarce 48,0, za žene 29,2) i time je HOBP pozicionirana na peto mesto među hroničnim nezaraznim bolestima. Beleži se porast stope mortaliteta od HOBP u posmatranom periodu od 2006. do 2015.godine (od 31,6 na 100000 stanovnika za 2006. godinu, do 38,3 na 100000 za 2015. godinu) (21).

Kao pokazatelji opterećenja društva bolestima, upotrebljavaju se sumarni indikatori, među kojima je i “Godine života korigovane u odnosu na nesposobnost”- “Disability adjusted life years” (DALY). Kada je u pitanju DALY, godinama života izgubljenim zbog prevremene smrtnosti dodaje se broj godina provedenih s hroničnom bolešću ili stanjem koje dovodi do onesposobljenosti, umanjениh srazmerno stepenu do koga bolest ili povreda ugrožavaju kvalitet života. Jedan DALY označava jednu izgubljenu godinu zdravog života. HOBP je 2013. godine bio peti vodeći uzrok DALY-a na globalnom nivou (22).

Prema Studiji globalnog opterećenja bolešću, povredama i faktorima rizika 2010-Global Burden of Disease, Injures and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), HOBP predstavlja osmi vodeći uzrok DALY-a u Srbiji. Beleži se porast DALY-a tokom posmatranog desetogodišnjeg vremenskog perioda (1990-2000. godina).

U istom istraživanju je pokazano da se među faktorima rizika koji su odgovorni za najveći deo opterećenja bolešću u Srbiji za 2010. godinu na trećem mestu nalazi pušenje, koje predstavlja najvažniji faktor rizika za nastanak HOBP (23).

Ekonomsko opterećenje hroničnom opstruktivnom bolešću pluća je značajno i raste u poslednjim godinama (24). U Evropskoj Uniji direktni troškovi za respiratorne bolesti se procenjuju na oko 6% od ukupnog zdravstvenog budžeta, a od toga 56% (38,6 biliona Eura) odlazi na HOBP (25). U SAD se procenjuje da direktni troškovi za HOBP iznose 32 biliona dolara, a indirektni 20,4 biliona dolara, pri čemu najveći deo troškova odlazi na tretiranje egzacerbacija HOBP (26).

Imajući u vidu sadašnje trendove prevalencije i mortaliteta, faktore rizika i socijalne i ekonomske implikacije HOBP, sigurno je da će ova bolest i u budućnosti predstavljati značajan javnozdravstveni problem.

1.1.3. Etiologija - faktori rizika

Najvažniji faktor rizika za HOBP je pušenje cigareta, ali i drugi faktori spoljne sredine kao što su sagorevanje biomase i zagađenost vazduha igraju značajnu ulogu. Sa druge strane, faktori domaćina predisponiraju za razvoj HOBP i oni uključuju genetske nenormalosti, poremećaje u razvoju pluća i proces starenja.

HOBP rezultira iz kompleksne interakcije između genetskih faktora i faktora spoljne sredine. Pušenje cigareta je svakako najbolje istražen faktor rizika za HOBP. Postoje dokazi iz epidemioloških studija da nepušači mogu takođe da razviju hronično ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima (27). Sa druge strane, pokazano je da među pušačima, čak i najtežim, manje od 50% razvija HOBP tokom života (28). Mada genetski faktori mogu da imaju ulogu u modifikovanju rizika za nastanak HOBP kod pušača i drugi faktori, kao što su pol i socio-ekonomski status mogu da budu uključeni.

Genetski faktori

Najbolje dokumentovan genetski faktor rizika je teška hereditarna deficijencija alfa-1-antitripsina, glavnog cirkulatornog inhibitora serinskih proteaza (29). Značajan porodični rizik za ograničenje protoka vazduha je uočen kod ljudi koji puše i koji su rođaci bolesnika sa teškom HOBP (30). Pojedinačni geni, kao što je gen koji kodira matrix metaloproteinazu 12 (MMP 12), je povezan sa opadanjem plućne funkcije (31).

Razvoj pluća

Svaki faktor koji utiče na rast pluća tokom gestacije i detinjstva nosi potencijal za povećanje rizika za razvoj HOBP. Jedna meta analiza je pokazala pozitivnu povezanost između težine na rođenju i FEV₁ u odraslom dobu (32), a nekoliko studija je potvrdilo uticaj infekcije u ranom detinjstvu.

Starenje i pol

Starenje se obično navodi kao faktor rizika za HOBP. Nejasno je da li proces fiziološkog starenja vodi u HOBP ili starenje reflektuje kumulativnu izloženost faktorima rizika tokom života (33). U prošlosti je većina studija navodila da su prevalencija i mortalitet od HOBP veći među muškarcima nego ženama, ali noviji podaci iz razvijenih zemalja pokazuju da je prevalencija HOBP danas skoro jednaka kod muškaraca i žena, što je verovatno posledica promenjenog obrasca pušenja cigareta

(34). Neke studije su pokazale da su žene mnogo osjetljivije na dejstvo duvanskog dima nego muškarci i da je to razlog što žene razvijaju mnogo težu bolest za ekvivalentnu količinu popušanih cigareta (35,36).

Izloženost štetnim česticama

Širom sveta, pušenje cigareta je najčešći faktor rizika za HOBP. I drugi načini konzumacije duvana (lule, cigare) kao i upotreba marihuane (37) su takođe faktori rizika, baš kao i pasivno izlaganje duvanskim dimu (38). Izloženost na radnom mestu raznim vrstama prašine, hemijskim agensima i isparenjima takođe spada u faktore rizika. Značajnu ulogu igra izloženost produktima sagorevanja drveta i uglja u zatvorenim prostorima, najčešće u domaćinstvu.

Socioekonomski status

Primećeno je da je niži socio-ekonomski status povezan sa povećanim rizikom za nastanak HOBP, ali za sada nije jasno da li je to posledica zagađenosti sredine, prenaseljenosti, loše ishrane, infekcija ili drugih faktora koji su u vezi sa lošijim socio-ekonomskim stanjem.

1.1.4. Patogeneza

U patogenezu HOBP je uključeno više mehanizama od kojih su najvažniji inflamacija, oksidativni stres, dizbalans između proteaza i antiproteaza. Inflamacija koja nastaje u respiratornom traktu bolesnika sa HOBP je modifikacija normalnog inflamatornog odgovora respiratornog trakta na hronične iritanse kao što je dim cigareta. Mehanizmi nastanka ove pojačane inflamacije još nisu razjašnjeni, ali ona može, bar delimično, biti genetski determinisana. Oksidativni stres i višak proteinaza u plućima su faktori koji verovatno dalje modifikuju plućnu inflamaciju. Zajedno, ovi mehanizmi dovode do karakterističnih patoloških promena u HOBP. Plućna inflamacija perzistira nakon prestanka pušenja i mada je mehanizam ovoga nepoznat, smatra se da autoantigeni i promene u plućnom mikrobiomu mogu da igraju ulogu (39,40).

1.1.4.1. Oksidativni stres

Oksidativni stres, odnosno dizbalans između oksidanasa i antioksidanasa igra značajnu ulogu u patogenezi HOBP. Dokazano je povećano oksidativno opterećenje u plućima bolesnika sa HOBP što je odgovorno za mnoge patološke procese, kao što su direktno oštećenje ćelija pluća (lipida, proteina, DNK), povećanje plućne inflamacije, inaktivacija antiproteaza/ povećanje aktivnosti proteaza, hipersekrecija mukusa.

Pluća su kontinuirano izložena oksidansima (slobodne kiseoničke vrste-Reactive Oxygen Species-ROS), generisanim endogeno od strane inflamatornih i strukturnih ćelija koje uključuju makrofage, neutrofile i epitelijalne ćelije ili egzogeno od strane duvanskog dima ili zagađivača vazduha. Jedan udah dima cigareta sadrži približno 10^{14} slobodnih radikala i ovo je razlog za povećan oksidativni stres kod pušača sa ili bez HOBP. Ćelije u plućima su zaštićene od ovog oksidativnog delovanja preko dobro razvijenog enzimskog (katalaze, superoksid dizmutaza-SOD i glutation peroksidaza) i neenzimskog antioksidantnog sistema. Kada se poremeti balans, bilo u smislu viška oksidanasa i/ili smanjenja antioksidanasa javlja se oksidativni stres. Kod bolesnika sa HOBP može doći do redukcije endogenih antioksidanasa kao posledice smanjenja nivoa transkripcionog faktora Nrf2 (nuclear erythroid -2 related factor-2) koji reguliše mnoge antioksidantne gene (76).

ROS pokazuju širok spektar dejstava na disajne puteve i plućni parenhim i dovode pre svega do pojačanja inflamatornog odgovora. Oksidativni stres odnosno ROS aktiviraju transkripcioni faktor NF- κ B, koji "uključuje" multiple inflamatorne gene dovodeći do pojačanja inflamacije. Oksidativni stres značajno redukuje ekspresiju i aktivnost enzima histon deacetilaze 2 (HDAC2) što dalje vodi povećanoj produkciji proinflamatornih proteina i pojačanju inflamacije. Inaktivacija HDAC2 izaziva i steroidnu rezistenciju kod bolesnika sa HOBP. Dejstvom oksidativnog stresa takođe se može umanjiti funkcija antiproteaza kao što je alfa-1-antitripsin i tako ubrzati razlaganje elastina u plućnom parenhimu. Zatim, oksidativni stres redukuje ekspresiju i aktivaciju sirtuin-1, važnog reparatornog molekula. Redukcija sirtuin-1 može da bude razlog ubrzanog procesa starenja u HOBP (41). Oksidativni stres vodi formiranju karboniliranih proteina, koji mogu delovati kao antigeni i stimulisati nastanak autoantitela kod pacijenata sa HOBP (42).

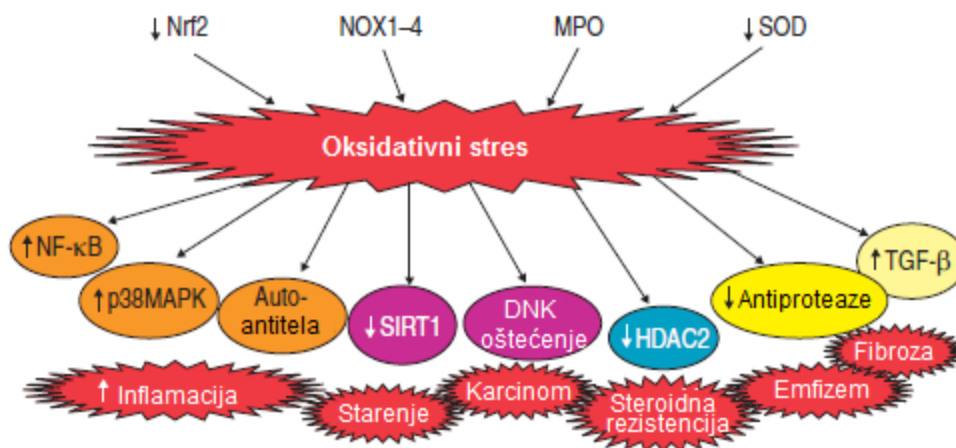
Oksidativni stres u HOBP je prikazan na slici 1.

Kod pacijenata sa HOBP je prisutan i sistemski oksidativni stres koji se dodatno povećava tokom egzacerbacije (43). U plazmi bolesnika sa HOBP, kao i pušača bez HOBP registruju se markeri sistemskog oksidativnog stresa.

Smatra se da sistemski oksidativni stres igra važnu ulogu u sistemskim manifestacijama HOBP. Pretpostavlja se da je uključen u nastanak kaheksije i gubitak bezmasne mišićne mase kod bolesnika sa HOBP. Smatra se takođe da povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti putem oštećenja endotela.

Oksidativni stres se može meriti direktno ili preko efekata koje ostvaruje na ciljne molekule. Biomarkeri oksidativnog stresa (vodonik peroksid-H₂O₂, azot-monoksid-NO, 8-izoprostan) se određuju u kondenzatu izdahnutog vazduha, sputumu, BAL-u (bronhoalveolarni lavat). Određuju se takođe u krvi bolesnika sa HOBP, što potvrđuje njihovo prisustvo u sistemskoj cirkulaciji kao odraz postojanja sistemskog oksidativnog stresa.

U zaključku se može reći da su prikupljeni značajni dokazi za postojanje lokalnog i sistemskog oksidativnog stresa kod pacijenata sa HOBP. Postoje takođe dokazi da je oksidativni stres uključen u patogenezu lokalne plućne inflamacije kao i da učestvuje u sistemskim fenomenima HOBP, kao što je disfunkcija skeletnih mišića (44).



Slika 1: Oksidativni stres u HOBP (Nrf2-nuclear erythroid-2 related factor 2; NOX-NADPH oxidases; MPO- myeloperoxidase; SOD- superoxide dismutase; NF- κ B, nuclear factor- κ B; MAPK- p38 mitogen-activated protein kinase; SIRT1: sirtuin-1; HDAC2- histone deacetylase; TGF β - transforming growth factor, transformišući faktor rasta)

Modifikovano iz: Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. Eur Respir Monogr 2013;59:13-27 (76)

1.1.4.2. Dizbalans sistema proteaza-antiproteaza

U plućima pacijenta sa HOBP može se registrovati dizbalans između proteaza koje razlažu komponente vezivnog tkiva i antiproteaza koje se ovome suprotstavljaju. Nekoliko proteaza koje vode poreklo iz inflamatornih i epitelijalnih ćelija mogu biti povišene kod bolesnika sa HOBP. Proteazama posredovano razlaganje elastina, glavne komponente vezivnog tkiva u plućnom parenhimu, je značajan faktor u nastanku emfizema (45). Oksidativni stres može da bude uključen u nastanak dizbalansa u sistemu proteaza-antiproteaza.

1.1.4.3. HOBP kao inflamatorna bolest

Progresivno ograničenje protoka vazduha u HOBP uzrokuju dva glavna patološka procesa: remodelovanje i sužavanje malih disajnih puteva i destrukcija plućnog parenhima sa posledičnim raskidanjem alveolarnih veza što rezultira u nastanku emfizema. Ove patološke promene su uslovljene postojanjem hronične inflamacije na periferiji pluća, koja se pojačava sa progresijom bolesti (5). Postoji karakterističan obrazac inflamacije sa povećanim brojem makrofaga, T i B limfocita i neutrofila (46-48). Inflamatorni odgovor u HOBP uključuje i urođeni i stečeni imunitet (49). Nivo brojnih inflamatornih medijatora poreklom iz inflamatornih ćelija i strukturnih ćelija disajnih puteva i pluća je povećan u HOBP (50). Sličan obrazac inflamacije i ekspresije medijatora se nalazi u pušača bez opstrukcije, ali je u HOBP ta inflamacija pojačana i dalje se povećava tokom egzacerbacije ili u toku bakterijskih ili virusnih infekcija. Molekularna osnova pojačanja inflamacije još nije u potpunosti razjašnjena, ali se pretpostavlja da je bar delimično determinisana genetskim i epigenetskim faktorima. Duvanski dim i drugi iritansi inhalirani u respiratorni trakt aktiviraju površinske makrofage i epitelijalne ćelije disajnih puteva da oslobađaju brojne hemotaktičke medijatore, naročito hemokine, koji privlače cirkulišuće nutrofile, monocite i limfocite u pluća (51). Inflamacija perzistira čak i kada pušenje prestane, što sugeriše da postoje mehanizmi koji održavaju inflamaciju, ali njihova priroda još nije razjašnjena (52). Moguće je da memorijske T ćelije, bakterijska kolonizacija ili autoimunitet uslovljavaju perzistiranje inflamacije kod pacijenata sa HOBP.

Inflamatorne ćelije

Inflamacija pluća u HOBP obuhvata imunske ćelije (neutrofil, makrofagi, eozinofili, mast ćelije, ćelije ubice-natural killer-NK ćelije, T i B limfociti), dendritične ćelije, ali takođe uključuje aktivaciju strukturnih ćelija, među kojima su alveolarne epitelne ćelije i epitelne ćelije disajnih puteva, endotelne ćelije i fibroblasti.

Epitelne ćelije

Epitelne ćelije su aktivirane duvanskim dimom i drugim inhalatornim iritansima i produkuju medijatore inflamacije, uključujući faktor tumorske nekroze- tumour necrosis factor (TNF- α), interleukine IL-1 β i IL-6, stimulišući faktor granulocitno makrofagnih

kolonija- granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), CXCL8 (IL-8). Epitelne ćelije u malim disajnim putevima mogu takođe biti važan izvor transformišućeg faktora rasta-transforming growth factor (TGF- β) koji izaziva lokalnu fibrozu. Faktor rasta vaskularnog endotela-vascular endothelial growth factor (VEGF) je neophodan za preživljavanje alveolarnih ćelija, a blokada VEGF receptora kod laboratorijskih životinja indukuje apoptozu alveolarnih ćelija i patološke promene slične emfizemu (53). Epitelne ćelije disajnih puteva igraju važnu ulogu u odbrani disajnih puteva, preko produkcije mukusa iz peharastih ćelija i sekrecije antioksidanasa i antiproteaza. Moguće je da duvanski dim i drugi štetni agensi mogu da umanje ovaj odgovor epitela disajnih puteva povećavajući prijemčivost za infekcije. Epitel disajnih puteva u HOBP često pokazuje skvamoznu metaplaziju, koja može da bude posledica povećane proliferacije bazalnih epitelnih ćelija disajnih puteva. Receptori epitelnog faktora rasta-epithelial growth factor receptors (EGFRs) pokazuju povećanu ekspresiju u epitelnim ćelijama disajnih puteva HOBP pacijenta i mogu da doprinesu proliferaciji bazalnih ćelija, rezultirajući u skvamoznoj metaplaziji i povećanom riziku od karcinoma pluća (54).

Makrofag

Makrofag igra glavnu ulogu u patofiziologiji HOBP i u orkestraciji inflamatornog odgovora (55). Postoji značajan porast (5 do 10 puta) broja makrofaga u disajnim putevima, parenhimu pluća, BAL-u i sputumu kod pacijenata sa HOBP. Makrofag je lokalizovan na mestu destrukcije alveolarnih zidova kod pacijenata sa emfizemom i postoji korelacija broja makrofaga i težine emfizema (56). Nakon aktivacije duvanskim dimom makrofag oslobađa medijatore inflamacije, uključujući TNF- α , CXCL1, CXCL8, CCL2, LTB4 i slobodne kiseoničke radikale-reactive oxygen species (ROS). Alveolarni makrofag takođe sekretuje elastolitične enzime: matriks metaloproteinaze MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsine K, L i S (57). Alveolarni makrofag kod bolesnika sa HOBP pokazuje veću elastolitičnu aktivnost nego kod pušača. Povećan broj makrofaga u plućima pušača i pacijenta sa HOBP je uzrokovan povećanim regrutovanjem monocita iz cirkulacije kao odgovor na monocit-selektivne hemokine CCL2 i CXCL1. Makrofag pacijenta sa HOBP oslobađa više inflamatornih proteina nego makrofag pušača (bez HOBP) i nepušača, pokazujući tako povećan stepen aktivacije (58). Poznato je da kortikosteroidi nisu efikasni u suprimiranju inflamacije u

HOBP (59). Razlog rezistencije na kortikosteroide u HOBP može biti značajna redukcija u aktivnosti histon deacetilaze (HDAC2) u makrofazima, a to je povezano sa pojačanom sekrecijom citokina kao što su TNF- α i IL-8 i smanjenjem odgovora na kortikosteroide. Redukcija aktivnosti HDAC2 može biti posredovana oksidativnim stresom (60-62). Makrofazi pacijenata sa HOBP takođe pokazuju manju sposobnost fagocitoze bakterija i to može da dovede do hronične kolonizacije donjih disajnih puteva. Bakterijska kolonizacija može da predisponira akutnu egzacerbaciju i da poveća rizik od pneumonije kod pacijenata sa HOBP (63).

Neutrofili

Povećan broj aktiviranih neutrofila je registrovan u sputumu i BAL-u bolesnika sa HOBP. Broj koreliše sa težinom bolesti (64). Pušenje ima direktan stimulatorni efekat na produkciju granulocita i njihovo oslobađanje iz kostne srži kao i na preživljavanje u respiratornom traktu. Moguće je da je ovo posredovano sa GM-CSF i G-CSF oslobođenim iz plućnih makrofaga. Rekrutacija neutrofila u disajne puteve i parenhim uključuje adheziju na endotelne ćelije. Adherirani neutrofili migriraju u respiratorni trakt pod direktivom različitih neutrofilnih hemotaktičnih faktora, uključujući LTB₄, CXCL8, CXCL1, CXCL5. Neutrofili sekretuju serinske proteaze uključujući neutrofilnu elastazu, katepsin G, proteinazu-3 kao i MMP-8 i MMP-9 koji doprinose alveolarnoj destrukciji. Neutrofilija u disajnim putevima je povezana sa hipersekrecijom mukusa. Postoji značajno povećanje broja neutrofila u disajnim putevima u egzacerbaciji HOBP što je odgovorno za povećanu purulenciju sputuma (65,66).

Dendritične ćelije

Dendritične ćelije igraju centralnu ulogu u inicijaciji urođenog i stečenog imunog odgovora i obezbeđuju vezu između njih. Disajni putevi i pluća poseduju bogatu mrežu dendritičnih ćelija koja je lokalizovana blizu površine, tako da su idealno pozicionirane da signaliziraju ulazak stranih materija koje su inhalirane. Dendritične ćelije mogu da aktiviraju različite inflamatorne imune ćelije (67).

T limfociti

U plućnom parenhimu i disajnim putevima pacijenata sa HOBP, povećan je ukupni broj T limfocita uz povećanje CD8⁺/CD4⁺ odnosa (5,68). Jedina značajna razlika u inflamatornom ćelijskom infiltratu kod asimptomatskih pušača i pušača sa HOBP je

povećanje broja T ćelija, uglavnom CD8+, kod pacijenata sa HOBP. CD8+ ćelije vrše citolizu i apoptozu alveolarnih epitelnih ćelija.

Medijatori inflamacije

Medijatori inflamacije potiču iz inflamatornih i strukturnih ćelija u plućima i djeluju međusobno na kompleksan način. Medijatori koji se nalaze u plućima mogu također biti prisutni u povišenom nivou u cirkulaciji pacijenata sa HOBP i smatra se da je ova sistemska inflamacija važan faktor u nastanku komorbiditeta ili njihovom potenciranju.

Lipidni medijatori

Kod pacijenata sa HOBP je utvrđen povećan nivo prostaglandina (PGs) i leukotriena (LTs) u kondenzatu izdahnutog vazduha (69). Značajno su povećani PGE2 i PGF2 α , kao i LTB4. Koncentracija LTB4 koji deluje kao moćan hemoatraktant za neutrofile, je povećana i u indukovanom sputumu i dalje raste tokom egzacerbacije (65).

Citokini

Citokini predstavljaju medijatore hronične inflamacije, a u HOBP su značajni: TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-17 (70,71). TNF- α se u povećanoj koncentraciji nalazi u indukovanom sputumu bolesnika sa stabilnom HOBP uz dalje povećanje u toku egzacerbacije (64,66). Kod bolesnika sa HOBP postoji povećana produkcija TNF- α iz monocita periferne krvi. TNF- α je uključen u proces nastajanja kaheksije i apoptoze skeletnih mišića koji se uočava kod određenog broja pacijenata sa teškom bolešću. TNF- α je moćan aktivator NF- κ B i to može pojačati inflamatorni odgovor. IL-1 β i IL-6 su proinflamatorni citokini koji su odgovorni za intenziviranje inflamacije u HOBP. Nivo IL-17 je također povećan u sputumu i disajnim putevima bolesnika sa HOBP i on učestvuje u orkestraciji neutrofilne inflamacije u plućima (72,73).

Hemokini

Nekoliko hemokina je značajno za HOBP: CXCL8, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL5. Koncentracija CXCL8 je povećana u indukovanom sputumu i raste dalje tokom egzacerbacije (64,66). Sekretuju ga makrofazi, T ćelije, epitelne ćelije i neutrofili. Koncentracije CXCL1 su povišene u sputumu i BAL-u i ovaj hemokin je možda

značajniji kao hemoatraktant nego CXCL8. Hemokin CXCL5 pokazuje povećanu ekspresiju u epitelijalnim ćelijama disajnih puteva tokom egzacerbacije HOBP.

Nivo CCL2 je povećan u sputumu i BAL-u i igra ulogu u hemotaksiji monocita (74).

Deluje zajedno sa CXCL1 u regrutaciji monocita u pluća. Nivo hemokina CCL5 je takođe povišen u disajnim putevima pacijenata sa egzacerbacijom HOBP (76).

Faktori rasta

TGF- β 1, EGFR i VEGF su faktori rasta značajni u HOBP. TGF- β 1 je izražen u alveolarnim makrofazima i epitelijalnim ćelijama pacijenata sa HOBP i oslobađa se iz epitelijalnih ćelija malih disajnih puteva. TGF- β se oslobađa u latentnoj formi i aktivira od strane različitih faktora, uključujući MMP-9 i oksidativni stres. TGF- β igra značajnu ulogu u karakterističnoj peribronhiolarnoj fibrozi malih disajnih puteva, direktno ili kroz oslobađanje faktora rasta vezivnog tkiva.

Alveolani makrofazi produkuju TNF- α u većoj količini nego TGF- β i on može biti glavni endogeni aktivator EGFR, koji igra ključnu ulogu u regulaciji sekrecije mukusa kao odgovor na mnoge stimulse, uključujući duvanski dim. Duvanski dim aktivira TNF- α -konvertirajući enzim na epitelijalnim ćelijama disajnih puteva, što rezultira oslobađanjem TNF- α i aktivacijom EGFR, i dalje vodi povećanoj sekreciji mukusa (75).

VEGF je glavni regulator rasta krvnih sudova i verovatno je uključen u remodelovanje plućne vaskulature koje nastaje kao rezultat hipoksične vazokonstrikcije u plućima u teškoj HOBP. Uočava se povećana ekspresija VEGF u glatkim mišićima plućnih krvnih sudova kod pacijenta sa blagom i umerenom HOBP, ali paradoksnno, redukcija ekspresije u teškoj HOBP sa emfizemom. Istraživanja su pokazala da inhibicija VEGF receptora korišćenjem selektivnih inhibitora indukuje apoptozu alveolarnih endotelnih ćelija kod laboratorijskih životinja, što rezultuje nastankom emfizema. Izgleda da je ovaj proces uzrokovan oksidativnim stresom. VEGF je takođe važan proinflamatorni citokin, koga produkuju epitelijalne i endotelijalne ćelije, makrofage i aktivirane T-ćelije. On deluje povećanjem permeabilnosti endotelijalnih ćelija, indukcijom ekspresije endotelijalnih adhezivnih molekula, a ima i funkciju hemoatraktanta za monocite (76).

Sistemska inflamacija u HOBP

Kod bolesnika sa HOBP, naročito u teškoj formi bolesti i tokom egzacerbacije, evidentirana je sistemska inflamacija, koja se dokazuje kroz povećanje nivoa cirkulišućih citokina, hemokina i proteina akutne faze ili kroz nenormalnosti u cirkulišućim ćelijama (6,77). Pušenje, samo po sebi, može izazvati sistemska inflamaciju, ali kod pacijenata sa HOBP, stepen sistemske inflamacije je veći. I dalje nije sigurno da li ovi sistemski markeri inflamacije potiču od inflamacije u periferiji pluća (“spill over” hipoteza-hipoteza “prelivanja”), da li su ove inflamacije paralelne abnormalnosti ili je sistemska inflamacija povezana sa nekim komorbidnim stanjem koje onda ima dejstvo na pluća. U svakom slučaju, komponente sistemske inflamacije mogu biti odgovorne za sistemske manifestacije HOBP i mogu da pogoršaju komorbiditete. U velikoj populacionoj studiji Thomsena i saradnika, sistemska inflamacija (povećan nivo CRP, fibrinogena i broja leukocita) je bila povezana sa dva do četiri puta povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularne bolesti, dijabetesa, karcinoma pluća i pneumonije, ali ne i depresije (78). U studiji Agustija i saradnika, proučavanjem šest inflamatornih markera (CRP, IL-6, CXCL8, fibrinogen, TNF- α i leukociti), pokazano je da je 70% pacijenta sa HOBP imalo neke komponente sistemske inflamacije i da je 16% imalo perzistentnu inflamaciju (79). Pacijenti sa perzistentnom sistemskom inflamacijom su imali češće egzacerbacije i povećan mortalitet. Izgleda da je sistemska inflamacija povezana sa ubrzanim opadanjem disajne funkcije (80).

Sistemska inflamacija u HOBP je prikazana na slici 2.

Proteini akutne faze

C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze čiji je nivo povećan u plazmi bolesnika sa HOBP, naročito u toku akutne infektivne egzacerbacije. Studije su pokazale da su u stabilnoj HOBP, koncentracije CRP u plazmi povezane sa mortalitetom (od svih uzroka) u blagoj i umerenoj bolesti (81), ali ne u teškoj i vrlo teškoj (82). Mada je registrovana povezanost CRP sa FEV₁ u studijama preseka, nema povezanosti sa progresivnim opadanjem FEV₁ u longitudinalnim studijama (83). Nivo CRP je takođe povišen u egzacerbacijama HOBP, bilo da su izazvane virusnim ili bakterijskim uzročnicima (80). Visoke koncentracije CRP dve nedelje nakon egzacerbacije predviđaju veliku verovatnoću ponovne egzacerbacije (84). CRP se produkuje u jetri pod uticajem

cirkulišućeg IL-6. CRP je biomarker sistemske inflamacije, a smatra se da možda može direktno doprinosti nastanku komorbiditeta kod HOBP.

Nivo fibrinogena u plazmi je povećan kod HOBP pacijenata sa čestim egzacerbacijama. (43,85). Pokazano je da je povišena koncentracija fibrinogena u plazmi povezana sa lošijim FEV₁ i povećanim rizikom za hospitalizaciju zbog pogoršanja HOBP (86).

Serumski amiloid A (SAA) je protein akutne faze koji se pod uticajem cirkulišućih pro-inflamatornih citokina oslobađa iz jetre, ali za razliku od CRP i iz inflamiranog tkiva. Tokom egzacerbacije HOBP njegov nivo raste i koncentracije korelišu sa težinom egzacerbacije (87). SAA se veže za Gram negativne bakterije i deo je mehanizma urođene odbrane protiv bakterijske infekcije. Takođe ima pro-inflamatorni efekat, što podrazumeva aktivaciju epitelijalnih ćelija, neutrofila, monocita da oslobađaju pro-inflamatorne medijatore (88).

Surfaktant protein D (SP-D) je glikoprotein, koga oslobađaju uglavom pneumociti tipa 2 i Clara ćelije i igra ulogu u prirodnoj odbrani od mikroorganizama. Serumske koncentracije SP-D su povećane kod pušača i kod pacijenata sa HOBP, ali slabo korelišu sa težinom bolesti (89). Koncentracija se dalje povećava tokom egzacerbacije. Njegov nivo je povećan i u drugim bolestima pluća, uključujući astmu, plućnu fibrozu i pneumoniju, tako da nema specifičnost.

Citokini

Nivo IL-6 je konzistentno povećan u sistemskej cirkulaciji pacijenata sa HOBP, naročito tokom egzacerbacije i može biti odgovoran za porast nivoa cirkulišućih proteina akutne faze, kao što su CRP i SAA (90). Postoje dokazi da je cirkulišući IL-6 povezan sa slabošću skeletnih mišića. Istraživanja su pokazala da su u populaciji starijih, sa ili bez opstrukcije disajnih puteva, koncentracije IL-6 u plazmi povezane sa smanjenjem mišićne snage i kapaciteta za fizičko vežbanje. Kod laboratorijskih životinja infuzija IL-6 indukuje slabost i srčanog mišića i skeletnih mišića (91). Povišene koncentracije cirkulišućeg IL-6 su povezane sa nekoliko komorbiditeta, uključujući ishemijsku bolest srca, dijabetes i osteoporozi.

Koncentracija TNF- α je povećana u plazmi pacijenata sa HOBP. Pokazano je da se TNF- α oslobađa iz cirkulišućih ćelija kod HOBP pacijenata sa kaheksijom (92).

Povećan nivo sistemskog TNF- α je uključen u mehanizam nastanka kaheksije i slabosti skeletnih mišića kod pacijenata sa HOBP.

IL-1 β je takođe povezan sa kaheksijom u HOBP.

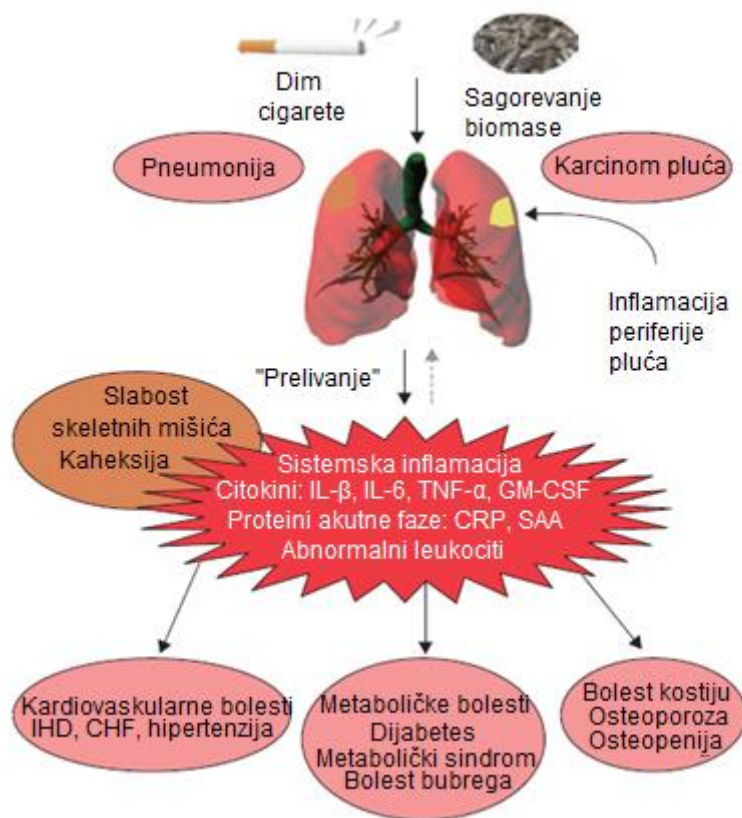
CXCL8 i drugi CXC hemokini igraju važnu ulogu u regrutaciji neutrofila i monocita kod pacijenata sa HOBP. Koncentracije cirkulišućeg CXCL8 su takođe povećane kod pacijenata sa HOBP i povezane su sa nastankom mišićne slabosti (93).

Cirkulišuće ćelije

Broj leukocita u krvi se pokazao kao prediktor ukupnog mortaliteta, nezavisno od pušenja cigareta, u velikoj populacionoj studiji (94,95). Nenormalnosti u cirkulišućim leukocitima mogu da imaju uticaj na druge organe (osim pluća) i zbog toga mogu da doprinesu nastanku i pogoršanju komorbiditeta u HOBP. Sastavni deo sistemskog inflamatornog odgovora je aktivacija kostne srži, što rezultuje u oslobađanju leukocita i trombocita u cirkulaciju. Dok broj cirkulišućih neutrofila obično nije povećan u stabilnoj HOBP, postoji inverzna korelacija između broja neutrofila u cirkulaciji i FEV₁ (96). Kod pacijenata sa HOBP neutrofili pokazuju povećanu produkciju ROS u odgovoru na stimulišuće agense (97).

Cirkulišućí T limfociti pokazuju povećan broj CD4+ i CD8+ ćelija, a ove T-ćelije sadrže i oslobađaju povećane količine perforina i granzima B koji su odgovorni za citolizu i ćelijsku apoptozu (76).

U HOBP je pokazana redukcija citotoksične i fagocitne funkcije cirkulišućih NK ćelija (98,99).



Slika 2: Sistemska inflamacija i komorbiditeti u HOBP (IL-interleukin; TNF-tumour necrosis factor-faktor tumorske nekroze; GM-CSF granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, stimulišući faktor granulocitno-makrofagnih kolonija; CRP-C reactive protein; SAA- serum amyloid A; IHD- ischaemic heart disease, ishemijska bolest srca; CHF-congestive heart failure, kongestivna srčana slabost) Modifikovano iz: Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. Eur Respir Monogr 2013;59:13-27 (76)

Poreklo sistemske inflamacije

Postoji više teorija o mehanizmima koji stoje u osnovi sistemske inflamacije povezane sa HOBP. Verovatno je da istovremeno nekoliko mehanizama doprinosi njenom nastanku.

Jedan od modela navodi da inflamatorni proces potiče iz disajnih puteva i plućnog parenhima i da se potom “preliva” (“spill over“) u sistemska cirkulaciju (100).

Generalno je usvojeno da inflamacija u periferiji pluća ima sposobnost da dosegne sistemsku cirkulaciju i da je odgovorna za sistemsku inflamaciju koja se nalazi u HOBP. Nivo citokina TNF- α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF i CXCL8 je povišen u sputumu, BAL-u i cirkulaciji pacijenata sa HOBP, sugerišući postojanje sličnog inflamatornog profila. Moglo bi se pretpostaviti da sistemski inflamacija direktno koreliše sa plućnom inflamacijom. Međutim ovo nije pokazano. Tako nije pokazana konzistentna povezanost između broja neutrofila u sputumu i broja neutrofila u sistemskoj cirkulaciji (101). Isto tako, plućna koncentracija inflamatornih citokina kao što su TNF- α i IL-8 ne pokazuje korelaciju sa sistemskim koncentracijama (102).

Drugi predloženi mehanizam upućuje da je sistemski inflamacija uzrokovana duvanskim dimom. Ovo je privlačna teorija jer je duvanski dim uključen kao uzročni faktor u druge sistemske inflamatorne bolesti kao što su ateroskleroza i koronarna bolest (103). Kod pasivnih pušača postoji povećan sistemski oksidativni stres i periferna vaskularna disfunkcija (104). Brojne studije pokazuju da bivši pušači imaju perzistentnu inflamaciju. Ovo pokazuje da pušenje može da inicira inflamaciju, ali ne objašnjava održavanje inflamacije kod HOBP.

Takođe je moguće da patofiziološke promene koje nastaju u plućima kod HOBP mogu da vode sistemskoj inflamaciji. To se odnosi na hipoksiju i hiperinflaciju. Hipoksija je čest problem u HOBP i povezana je sa porastom IL-6 i TNF- α . Dinamička hiperinflacija može da dovede do porasta sistemskog TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β (105).

Smatra se da je porast sistemski inflamacije u HOBP bar delom uzrokovan procesom normalnog starenja. HOBP je hronična bolest koja polagano progredira i većina pacijenta je starije životne dobi. Normalno starenje je proces povezan sa porastom inflamacije niskog stepena (low grade inflammation), uključujući produkciju citokina kao što su IL-6 i TNF- α (106). Takođe u procesu starenja postoji porast azot monoksida i ROS (107).

Pretpostavljeno je da kod bolesnika sa HOBP može da postoji povećana produkcija sistemskih inflamatornih medijatora u drugim delovima tela kao što su skeletni mišići i koštana srž. Na primer, poređeno sa normalnim kontrolama, pacijenti sa HOBP mogu da povećavaju sistemsku inflamaciju, uključujući produkciju TNF- α , nakon vežbanja (108). Inicijalno se mislilo da je izvor te inflamacije sam skeletni mišić (109). Međutim, u dobro kontrolisanoj studiji je pokazano da je mišićni TNF- α kod bolesnika sa HOBP

zapravo niži nego u kontrolnoj grupi (110). Druga mogućnost je da je kostna srž uključena u započinjanje sistemske inflamacije. Ovo je privlačna teorija jer je kostna srž mesto produkcije inflamatornih ćelija. Pušenje ili aerozagađenje mogu indirektno da stimulišu kostnu srž, što rezultira u ubrzanom oslobađanju zrelih i nezrelih ćelija inflamacije (111).

Dakle postoji više teorija koje se odnose na poreklo sistemske inflamacije u HOBP. Poreklo sistemske inflamacije je verovatno multifaktorijelno i potrebna su dalja istraživanja u toj oblasti.

Posledice sistemske inflamacije

HOBP je definisana kao bolest sa značajnim ekstrapulmonalnim efektima koji mogu da doprinesu težini bolesti u pojedinca. Veruje se da su mnogi od ekstrapulmonalnih efekata HOBP posredovani sistemskom inflamacijom. Lokalna inflamacija disajnih puteva i plućnog parenhima je odavno prepoznata kao deo HOBP; međutim postaje jasno da je inflamatorni odgovor u HOBP sistemskog karaktera (6).

Bolesti koje su povezane sa sistemskom inflamacijom kod HOBP uključuju: kardiovaskularne bolesti, karcinom pluća, osteoporozu, metabolički sindrom, dijabetes, gubitak mišićne mase i disfunkciju skeletnih mišića.

Pušenje cigareta je glavni faktor rizika i za HOBP i za kardiovaskularne bolesti. Međutim, istraživanja su pokazala da postoji povećan rizik za fatalni infarkt miokarda kod pacijenata sa HOBP nezavisno od pušačkog statusa. Takođe postoji povećan rizik za KVB u pušača koji razvijaju HOBP u odnosu na pušače koji nemaju HOBP (112). Ove studije pokazuju da nije samo pušenje odgovorno za povećan rizik za KVB. Kod bolesnika koji istovremeno imaju HOBP i KVB veći je mortalitet i broj hospitalizacija nego što bi iznosio zbir ovih pokazatelja za svaku bolest pojedinačno (113). Pretpostavlja se da hronična inflamacija niskog stepena stoji u osnovi obe bolesti.

1.1.5. Dijagnoza i procena težine

Dijagnoza

Postojanje HOBP treba razmotriti kod svake osobe koja ima otežano disanje, hronični kašalj ili iskašljavanje i/ili izloženost faktorima rizika (pušenje, zagađivači iz spoljne sredine ili iz zatvorenog prostora, faktori domaćina). Spirometrija je neophodna za postavljanje dijagnoze ukoliko postoje ovi klinički parametri. Post-bronhodilatatorni $FEV_1/FVC < 0,70$ (FEV_1 -forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, FVC-forsirani vitalni kapacitet) potvrđuje postojanje ograničenosti protoka vazduha, a time i dijagnozu HOBP kod pacijenata sa odgovarajućim simptomima i značajnom izloženosti štetnim stimulusima.

Postupak postavljanja dijagnoze počinje evaluacijom simptoma. Dispneja je svakako najvažniji simptom, hronična je i progresivna i predstavlja važan uzrok onesposobljenosti i anksioznosti koja se javlja kod bolesnika sa HOBP. Dalje slede kašalj, iskašljavanje, sviranje i stezanje u grudima koji imaju karakteristike varijabilnosti, a u težim stadijumima javlja se zamor, gubitak telesne mase, simptomi anksioznosti i depresivnosti. Sledeći korak u dijagnostičkom postupku je prikupljanje podataka o faktorima rizika za HOBP (faktori spoljne sredine i faktori od strane domaćina) i podataka o ranijim bolestima i bolestima u porodici. Fizikalni pregled je važan, ali obično nema značaj u postavljanju dijagnoze, jer se pozitivan fizikalni nalaz obično pojavljuje tek sa značajnim smanjenjem plućne funkcije (114,115). Spirometrija je sledeći i neophodan postupak u postavljanju dijagnoze HOBP. Dodatna ispitivanja uključena u postupak postavljanja dijagnoze i procene težine HOBP su: skrining za alfa-1-antitripsin deficijenciju, radiografija i kompjuterizovana tomografija grudnog koša, telesna pletizmografija i merenje difuzionog kapaciteta, pulsna oksimetrija i određivanje gasova u atrijskoj krvi, merenje fizičke sposobnosti (ergometrija i testovi hodanja).

Procena težine

Procena HOBP ima za cilj da se odredi nivo bronhoopstrukcije, zdravstveno stanje pacijenta i rizik za buduće događaje (kao što su egzacerbacije, hospitalizacije ili smrtni ishod), a sve da bi se planirala odgovarajuća terapija.

Da bi se postigli ovi ciljevi, procena HOBP mora da odvojeno razmotri sledeće aspekte bolesti: postojanje i težinu spirometrijskih nenormalnosti, prirodu i jačinu pacijentovih simptoma, istoriju egzacerbacija i rizik za njihovu pojavu u budućnosti, prisustvo komorbiditeta.

Procena stepena bronhoopstrukcije

Klasifikacija težine HOBP na osnovu spirometrijskog nalaza- stepena ograničenja protoka vazduha (bazirano na post-bronhodilatatornom FEV_1):

GOLD 1: blaga, $FEV_1 \geq 80\%$ predviđene vrednosti

GOLD 2: umerena, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predviđene vrednosti

GOLD 3: teška, $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predviđene vrednosti

GOLD4: veoma teška, $FEV_1 < 30\%$ predviđenog,

uz obavezan kriterijum za sve pacijente: $FEV_1 / FVC < 70\%$ (2).

Spirometrijska klasifikacija težine HOBP je korišćena i u ranijim preporukama GOLD.

Osim za postavljanje dijagnoze i procenu težine HOBP, spirometrija ima značaj i u praćenju bolesti.

Procena simptoma

Nekada se smatralo da je jednostavno merenje dispneje kakvo se postiže primenom mMRC upitnika (116) adekvatno za procenu simptoma. Sam upitnik dobro koreliše sa drugim pokazateljima zdravstvenog stanja (117) i prediktor je rizika za smrtni ishod u budućnosti (118,119). Međutim, s obzirom da se HOBP karakteriše i drugim simptomima, potrebno je sveobuhvatnije ispitivanje. To se postiže primenom specifičnih upitnika za procenu kvaliteta života kao što je SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire). Ovaj upitnik je dosta obiman i kompleksan za upotrebu u rutinskoj praksi i zato je mnogo pogodniji kraći upitnik kao što je CAT (COPD

Assessment Test) koji sadrži samo osam pitanja. Bodovanjem odgovora dobija se ukupni skor koji varira u opsegu 0-40 (veći skor- lošiji kvalitet života), a upitnik dobro koreliše sa SGRQ (120). Skor SGRQ ≥ 25 ukazuje na izraženost simptoma HOBP i potrebu za redovnom primenom terapije. Ekvivalentna granica za CAT je 10 (121). Skor mMRC ≥ 2 je granica za odvajanje “veće dispnoičnosti“ od “manje dispnoičnosti”.

Procena rizika za egzacerbaciju

Egzacerbacija HOBP se definiše kao akutno pogoršanje respiratornih simptoma koje zahteva i promenu u terapiji (122-125). Najbolji prediktor za česte egzacerbacije u budućnosti (definisano kao dve ili više egzacerbacija godišnje) je broj ranijih egzacerbacija (126).

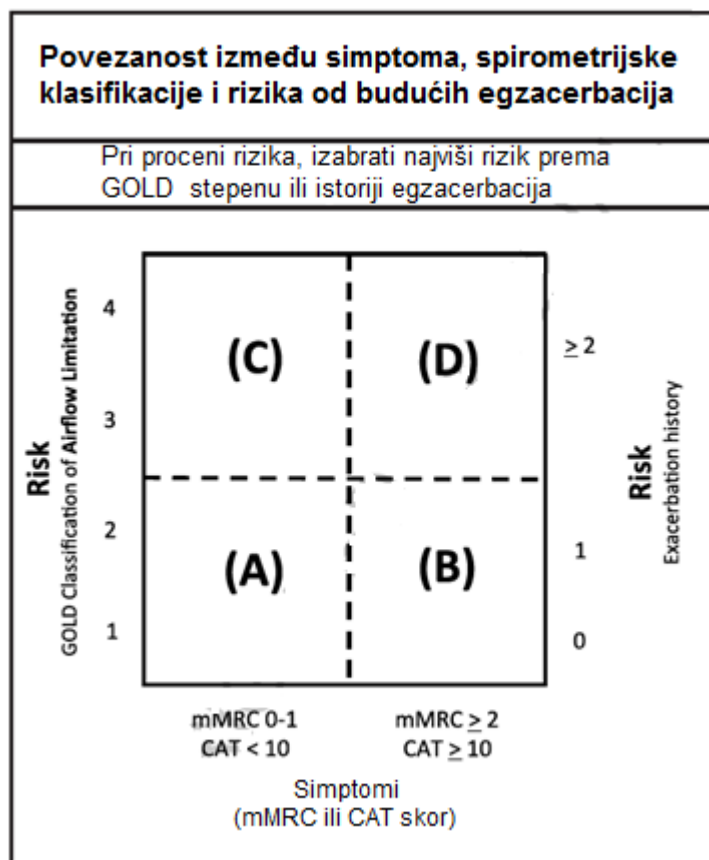
Pogoršanje opstrukcije je povezano sa povećanjem broja egzacerbacija i hospitalizacija kao i rizika za smrtni ishod (127-129). Takođe postoji značajna veza između spirometrijske težine HOBP i rizika za egzacerbaciju i smrtni ishod. Tako je pokazano da oko 20 % pacijenata u GOLD2 stadijumu ima česte egzacerbacije (126), a rizik od egzacerbacija je značajno viši za pacijente u GOLD3 i GOLD4 stadijumu.

Procena komorbiditeta

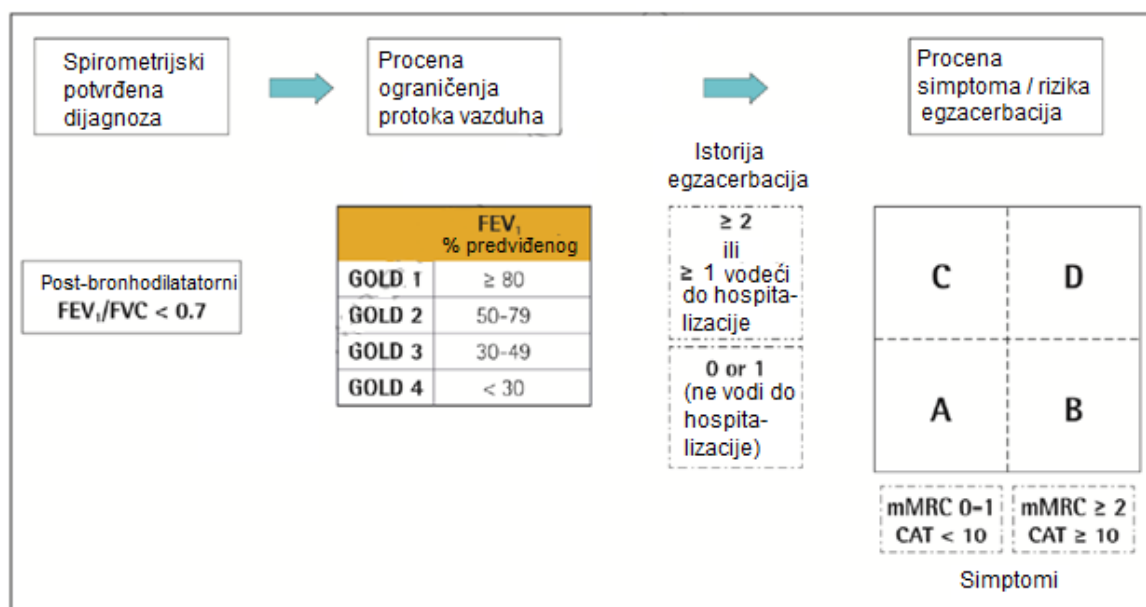
Istovremeno javljanje više hroničnih bolesti (multimorbiditet), među kojima značajno mesto ima HOBP, je karakteristično za starije životno doba i uslovljeno je postojanjem zajedničkih faktoria rizika (starenje, pušenje, alkohol, navike u ishrani i fizička neaktivnost (130-132). Česti komorbiditeti u HOBP su: kardiovaskularne bolesti i metabolički sindrom, osteoporoza, disfunkcija skeletnih mišića, anksioznost, depresija i karcinom pluća. Komorbiditeti se javljaju u svim GOLD stadijumima, utiču na učestalost i dužinu hospitalizacija i mortalitet (127,133). Neophodna je stalna procena komorbiditeta u HOBP i njihovo aktivno lečenje.

Kombinovana procena HOBP

Preporuke za kombinovanu procenu HOBP su publikovane u GOLD smernicama za 2011. godinu (134) i uključuju procenu simptoma, spirometrijsku klasifikaciju i procenu rizika od egzacerbacija. Pristup kombinovanoj proceni je prikazan na slici 3. Kombinovana procena bolje ističe kompleksnost HOBP nego ranija spirometrijska klasifikacija i obezbeđuje osnovu za primenu individualizovane terapije HOBP. Kombinovana procena HOBP je revidirana u najnovijim smernicama GOLD 2017 gde je spirometrijska klasifikacija odvojena od ABCD grupa. ABCD grupe se sada formiraju na osnovu simptoma i istorije egzacerbacija i ističe se njihova važnost pri donošenju odluke za terapiju. Novi pristup proceni je dat na slici 4. Odvajanje opstrukcije od kliničkih parametara olakšava evaluaciju i obezbeđuje mnogo preciznije lečenje (2).



Slika 3: Kombinovana procena HOBP (mMRC: modified Medical Research Scale; CAT: COPD Assessment Test). Modifikovano iz: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Revised 2011. (134)



Slika 4: Kombinovana procena HOBP (mMRC: modified Medical Research Scale; CAT: COPD Assessment Test). Modifikovano iz: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2017 Report. (2)

Procena HOBP pomoću kompozitnog skora

Najvažnije varijable koje identifikuju HOBP pacijente sa povećanim rizikom za smrtni ishod su: stepen opstrukcije izražen kroz FEV₁, tolerancija fizičkog napora procenjena šestominutnim testom hodanja, telesna masa izražena kroz vrednosti BMI, težina dispneje procenjena na mMRC skali.

Kombinacijom navedenih varijabli se dobija multidimenzionalni pokazatelj BODE indeks (B-body mass index, O-obstruction, D- dyspnea, E-exercise capacity) koji je bolji prediktor preživljavanja nego bilo koja pojedninačna komponenta (135).

BODE indeks kroz svoje komponente pokazuje uticaj i pulmonalnih i ekstrapulmonalnih faktora na prognozu i preživljavanje u HOBP.

BODE indeks predstavlja vredno sredstvo u proceni težine HOBP (staging) (136).

U istraživanjima je pokazano da promene u vrednostima BODE indeksa mogu da ukažu na progresiju bolesti, kao i da mogu da služe u evaluaciji odgovora na neke terapijske intervencije (136-139).

1.1.6. Komorbiditeti

HOBP predstavlja kompleksnu i heterogenu bolest koju karakteriše povezanost sa komorbiditetima i sistemskim manifestacijama. Komorbidna stanja ili komorbiditeti se mogu definisati kao druga ozbiljana oboljenja i hronična medicinska stanja koja se javljaju kod osoba koje imaju HOBP (140). Komorbiditeti se razlikuju od sistemskih manifestacija HOBP koje se smatraju za direktne posledice bolesti, međutim, i jedni i drugi utiču na tok bolesti (141). Komorbiditeti igraju značajnu ulogu u HOBP iz više razloga. Tako, oni pokazuju slične patofiziološke mehanizme kao HOBP. Dalje, imaju značajan uticaj na kvalitet života, potrebu za hospitalizacijama i korišćenjem zdravstvene zaštite. Smrtni ishod uzrokovan komorbiditetima, kao što su kardiovaskularne bolesti ili malignitet, se može javiti ranije nego smrtni ishod zbog respiratorne bolesti. Grupisanje komorbiditeta će pomoći u izdvajanju HOBP fenotipova, što će imati uticaja na terapiju i prognozu.

Za klasifikaciju komorbiditeta kod HOBP, tradicionalno se koriste kliničko-patološki kriterijumi (142).

Klasifikacija komorbiditeta u HOBP na osnovu kliničko- patoloških kriterijuma:

- 1) Respiratorne bolesti: astma, pneumonija, plućna embolija, plućna hipertenzija, idiopatska plućna fibroza, obstruktivna sleep apnea i karcinom pluća
- 2) Kardiovaskularne bolesti: ishemijska bolest srca, aritmije, kongestivna srčana slabost, moždani udar, hipertenzija
- 3) Metaboličke bolesti: metabolički sindrom, dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, osteoporoza i disfunkcija skeletnih mišića
- 4) Maligne bolesti: karcinom pluća, karcinom jednjaka, karcinom dojke
- 5) Psihijatrijske bolesti: depresija, anksioznost, insomnija
- 6) Druge bolesti: bubrežna insuficijencija, gastro-ezofagealni refluks /ulkusna bolest, erektilna disfunkcija

Loscalzo je preporučio novi model za klasifikaciju bolesti koji se bazira na razumevanju patofiziologije bolesti, prognoze i lečenja (143).

Klasifikacija komorbiditeta u HOBP prema Loscalzo-u:

- 1) Inflamacija/imuni odgovor: astma, pneumonija, idiopatska plućna fibroza, ishemijska bolest srca, osteoporoza, disfunkcija skeletnih mišića i metabolički sindrom
- 2) Apoptoza/nekroza/degeneracija: kardiovaskularne bolesti, maligniteti, metabolički sindrom, osteoporoza, disfunkcija skeletnih mišića, gastroezofagealni refluks
- 3) Trauma i reparacija/ćelijska proliferacija i neoplazija/fibroza: maligniteti, disfunkcija skeletnih mišića
- 4) Tromboza /hemoragija: embolija pluća, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti
- 5) Nepoznato: depresija, hronična bubrežna slabost

Prevalencija komorbiditeta se značajno razlikuje između studija u zavisnosti od ispitivane populacije, definicije i metoda koje su primenjene.

Istovremeno postojanje HOBP i komorbiditeta je povezano sa lošim kliničkim ishodima. Pacijenti sa HOBP češće umiru od komorbidnog stanja nego od same bolesti. To potvrđuju podaci iz TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) studije gde je navedena učestalost mortaliteta u grupi od 911 bolesnika sa HOBP, prema uzrocima: kardiovaskularni mortalitet 26%, respiratorni 35% (HOBP 27%), karcinom 21%, drugi uzroci 10%, nepoznati uzroci 8% (144). Komorbiditeti su odgovorni i za značajan broj hospitalizacija bolesnika sa HOBP. Oni utiču i na ishod hospitalnih tretmana: dužinu hospitalizacije, ponovnu hospitalizaciju, intrahospitalni mortalitet. Ekonomsko opterećenje komorbiditetima kod HOBP je takođe značajno.

Kardiovaskularni komorbiditet je veoma čest i važan za bolesnike sa HOBP. Dugo se smatralo da su kardiovaskularne bolesti i HOBP dva različita stanja povezana zajedničkim etiološkim faktorima. Međutim obilje epidemioloških, kliničkih i eksperimentalnih studija danas ukazuje na mnogo kompleksniju vezu između ove dve bolesti i na postojanje zajedničkih patogenetskih mehanizama.

Danas su pored tradicionalnih (starost, rasa, porodična istorija KVB, pušenje, hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, gojaznost, sedentarni način života) (145), ustanovljeni i novi faktori rizika koji doprinose patogenezi kardiovaskularnih bolesti (146). To su: CRP (147), fibrinogen (148), lipoprotein a (149), pentraxin 3 (150), leukociti CD31+ (151), homocistein (152), adiponektin, alkohol (153). Za neke od ovih faktora je dokazano da su veoma značajni i u HOBP (CRP, fibrinogen) i oni mogu predstavljati vezu između kardiovaskularne bolesti i HOBP. Najviše ispitan faktor je

svakako CRP, ne samo zbog njegove povezanosti sa nizom dešavanja u endotelu u toku procesa ateroskleroze (154,155), nego i zbog direktne povezanosti sa budućim kardiovaskularnim događajima što potvrđuje nekoliko velikih epidemioloških studija (147,156).

Formiranje aterosklerotskog plaka je primarni proces u patogenezi kardiovaskularne bolesti. Studije su pokazale da inflamatorni procesi i mreža inflamatornih ćelija ima ključnu ulogu u formiranju aterosklerotskog plaka, njegove rupture i aterotromboze što vodi neželjenim kardiovaskularnim događajima (157).

Cirkulišući markeri inflamacije predviđaju neželjene kardiovaskularne događaje. CRP, reaktant akutne faze, koji se proizvodi kao odgovor na akutno oštećenje, infekciju ili inflamaciju je snažan prediktor ovih događaja. Dve prospektivne studije koje su ispitivale zdrave muškarce i žene pokazuju da bazalni CRP pretskazuje kardiovaskularne događaje, nezavisno od tradicionalnih faktora rizika (158,159). Sistemska inflamacija je ekstrapulmonalna manifestacija HOBP. Marker inflamacije, naročito CRP su povišeni kod pacijenata sa HOBP u poređenju sa kontrolnom grupom (160). Povišen nivo je povezan sa težinom bolesti (6). Nedavna ispitivanja pokazuju da se trajna elevacija markera sistemske inflamacije javlja samo kod jednog dela pacijenta sa HOBP (kod 16%). Međutim, pacijenti sa stalnom sistemskom inflamacijom pokazuju češće javljanje kardiovaskularne bolesti i šest puta veći mortalitet nego oni bez nje (79).

Kod pacijenata sa HOBP se registruje povišen lokalni pulmonalni i sistemski oksidativni stres (161). Sistemski oksidativni stres je povezan sa ishemijskom bolešću srca. ROS su uključeni u patogenezu ateroskleroze kroz više mehanizama: ispoljavanje ćelijskih atezionih molekula, proliferacija glatkih mišića u zidu krvnih sudova, apoptoza endotelijuma, lipidna oksidacija, aktivacija matriks-metaloproteinaza i promene u vazomotornoj aktivnosti (162-165). Hipoksija koja se javlja kao trajna ili povremena kod pacijenata sa HOBP može da utiče na aterogenezu kroz veći broj mehanizama, uključujući povećanu sistemsku inflamaciju i oksidativni stres (166-168).

Više od dve decenije se zna za povezanost sistemske inflamacije sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Merenje nivoa CRP predviđa kardiovaskularne neželjene događaje ne samo kod visokorizičnih osoba koje su imale akutni koronarni sindrom nego i kod zdravih osoba (158,159). Framingham Risk Score, najčešće upotrebljavano sredstvo za predviđanje rizika od kardiovaskularnih događaja, je poboljšan dodavanjem CRP predikcionom modelu upotpunivši tako tradicionalne faktore rizika (169).

Reynolds Risk Score koji je formiran 2007. godine je upravo model koji pored tradicionalnih faktora rizika za KVB uključuje high sensitivity CRP (CRP visoke senzitivnosti) (170).

1.2. METABOLIČKI SINDROM

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup međusobno povezanih metaboličkih poremećaja (centralna gojaznost, hiperglikemija, dislipidemija- povišeni trigliceridi i snižen HDL holesterol, hipertenzija) koji povećavaju rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) i dijabetesa tipa 2.

Metabolički sindrom predstavlja značajan javnozdravstveni i klinički problem širom sveta. Razlog za to je njegova visoka i još uvek rastuća prevalencija, kao i povećan rizik za nastanak i umiranje od niza bolesti, pre svega kardiovaskularnih i dijabetesa tipa 2, kod osoba koje imaju ovaj sindrom.

1.2.1. Istorijat

Metabolički sindrom predstavlja kompleksno grupisanje faktora rizika za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti i dijabetesa tipa 2. Faktore rizika čine: abdominalna (centralna) gojaznost, hiperglikemija, hipertenzija i dislipidemija.

Kombinacija metaboličkih poremećaja je opisana prvi put od strane Kylina dvadesetih godina prošlog veka kad je on objavio istraživanje o istovremenoj pojavi hipertenzije i dijabetesa među odraslim osobama. Ubrzo je navedenim metaboličkim promenama pridružio i visoku koncentraciju mokraćne kiseline, a njihovo grupisanje je nazvao “sindrom hipertenzije-hiperglikemije-hiperurikemije“ (171).

Dve decenije kasnije, Vague je opisao razliku između androidnog i ginoidnog tipa gojaznosti. On je istakao važnost androidne gojaznosti (nakupljanje masnog tkiva u području abdomena) u razvoju različitih metaboličkih poremećaja. Naglasio je

povezanost androidnog tipa gojaznosti sa prevremenim razvojem ateroskleroze i dijabetesa i naveo kako je čak 80-90% dijabetesa u odrasloj dobi uzrokovano upravo tim tipom gojaznosti (172,173).

Za istorijat metaboličkog sindroma posebno je značajna 1988. godina kada je Gerald Reaven održao predavanje i objavio naučni članak o etiopatogenezi “sindroma X”. On je pretpostavio da je insulinska rezistencija zajednički etiološki činilac za celu grupu metaboličkih poremećaja, a to su poremećaj tolerancije glukoze, hiperinsulinemija, povišena koncentracija triglicerida, smanjena koncentracija HDL holesterola i hipertenzija. Takođe je naglasio povećani rizik za nastanak ateroskleroze kod osoba koje imaju sindrom X, kao i uticaj genetskih i faktora sredine u razvoju insulinske rezistencije. Međutim, intresantno je da Reaven nije u definiciju uključio gojaznost, koja je kasnije postala nezaobilazna komponentna u svim definicijama (174,175).

Norman Kaplan je 1989. godine dodao centralni tip gojaznosti kao još jedno obeležje Reavenovom sindromu X, naglašavajući kako je upravo taj tip gojaznosti odgovoran za hiperinsulinemiju koja zatim dovodi do razvoja hipertenzije, dijabetesa i hipertrigliceridemije. On je sindromu dodelio i novo ime, “smrtonosni kvartet”, kako bi naglasio njegovu važnost u razvoju kardiovaskularnih bolesti i njihovih posledica. Komponente sindroma su bile centralni tip gojaznosti, poremećena tolerancija glukoze, hipertrigliceridemija i hipertenzija (176).

Početak devedesetih godina prošlog veka De Fronzo i Ferrannini, kao i Haffner i saradnici, uveli su naziv “sindrom insulinske rezistencije” jer su smatrali da je upravo insulinska rezistencija osnovni pokretač razvoja ostalih metaboličkih poremećaja koji su sastavni deo sindroma (177,178).

Metabolički sindrom je danas izuzetno česta tema u medicinskoj literaturi.

Najčešći naziv koji se danas koristi za ovaj sindrom je svakako “metabolički sindrom”, mada je još uvek u upotrebi i izraz “sindrom insulinske rezistencije”.

1.2.2. Definicija

U naporu da se metabolički sindrom uvede u kliničku praksu, više međunarodnih organizacija i ekspertskih grupa je u toku poslednje tri decenije pokušalo da formuliše jednostavne kriterijume za njegovu dijagnozu.

Prva definicija je postavljena 1998. godine od strane konsultantske grupe Svetske zdravstvene organizacije-SZO (World Health Organization-WHO). Ova grupa je istakla insulinsku rezistenciju kao glavni faktor rizika i ustanovila da je njeno postojanje obavezan uslov za postavljenje dijagnoze. Dijagnoza MetS prema WHO kriterijumima se može postaviti ako je prisutna insulinska rezistencija uz dva dodatna faktora rizika. S obzirom da je direktno merenje insulinske rezistencije komplikovano i teško za izvođenje u praktičnom radu, prihvataju se i indirektni pokazatelji insulinske rezistencije: smanjena tolerancija glukoze- impaired glucose tolerance-IGT, poremećaj glukoze našte- impaired fasting glucose-IFG ili dijabetes tip 2. Ostali faktori rizika su: gojaznost (izražava se kao odnos obima struka i kukova ili kao BMI), hipertenzija, povišeni trigliceridi, snižen HDL-holesterol i mikroalbuminurija. Grupa je odredila i granične vrednosti za faktore koji učestvuju u definisanju sindroma (179).

Kriterijumi WHO:

- insulinska rezistencija (smanjena tolerancija glukoze- IGT, poremećaj glukoze našte-IFG, dijabetes tipa 2)

plus bilo koja dva (ili više) od sledećih kriterijuma:

- gojaznost: odnos struk-kuk $> 0,90$ kod muškaraca; $> 0,85$ kod žena i/ili $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$

- trigliceridi $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$ i/ili HDL-holesterol $< 0,9 \text{ mmol/L}$ kod muškaraca ; $< 1,0 \text{ mmol/L}$ kod žena

- krvni pritisak $\geq 140/90 \text{ mmHg}$

- mikroalbuminurija $\geq 20 \text{ mcg/min}$

Evropska grupa za istraživanje insulinske rezistencije- European Group for study of Insulin Resistance (EGIR) je 1999. godine izvršila modifikaciju WHO definicije. Ova grupa je koristila termin „sindrom insulinske rezistencije“ smatrajući da je insulinska rezistencija glavni faktor i zahtevala da bude obavezan deo definicije. Prema njihovim kriterijumima nivo insulina u plazmi iznad 75-og percentila za osobe bez dijabetesa definiše postojanje insulinske rezistencije. Povišen insulin u plazmi plus bilo koja dva druga faktora - abdominalna gojaznost (izražena kroz obim struka), hipertenzija, povišeni trigliceridi ili snižen HDL holesterol i povišen nivo glukoze čine dijagnozu

sindroma insulinske rezistencije. Razlika u odnosu na definiciju WHO je i u tome što se već dijagnostikovani dijabetes isključuje (180).

Kriterijumi EGIR:

- insulinska rezistencija (hiperinsulinemija, nivo insulina > 75th percentile)
plus bilo koja dva (ili više) od sledećih kriterijuma:
- glukoza našte $\geq 6,1$ mmol/L (ali ne osobe obolele od dijabetesa)
- krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg ili korišćenje lekova za povišen krvni pritisak
- trigliceridi > 2 mmol/L i/ili HDL holesterol < 1 mmol/L ili od ranije lečeni poremećaji
- gojaznost: obim struka ≥ 94 cm kod muškaraca; ≥ 80 cm kod žena

Radna grupa u okviru Nacionalnog programa za edukaciju o holesterolu- National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), 2001. godine predlaže nove jednostavne kriterijume za definisanje MetS. Cilj ovog programa je bio da se identifikuju osobe sa povišenim rizikom za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, kako bi se kliničkim intervencijama taj rizik umanjio. NCEP ATP III kriterijumi ne uključuju insulinsku rezistenciju kao takvu. Konstatovano je da je direktno merenje insulinske rezistencije zahtevno, kao i da se manje specifična merenja, npr. test tolerancije glukoze ne izvode rutinski u kliničkoj praksi. NCEP ATP III kriterijumi za postavljanje dijagnoze zahtevaju prisustvo bilo koja tri od pet faktora, a to su abdominalna gojaznost (visoko koreliše sa insulinskom rezistencijom), povišeni trigliceridi, snižen HDL holesterol, hipertenzija i povišena glukoza našte (ili dijabetes tip 2) (181).

Kriterijumi NCEP ATP III:

bilo koja tri (ili više) od sledećih pet kriterijuma:

- abdominalna gojaznost (obim struka ≥ 102 cm za muškarce i ≥ 88 cm za žene)
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L
- HDL holesterol < 1,03 mmol/L za muškarce i < 1,29 mmol/L za žene
- krvni pritisak: sistolni pritisak ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85 mmHg
- glukoza $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL) ili postojeći diabetes mellitus tip 2

Modifikovani kriterijumi NCEP ATP III:

Godine 2004, je načinjena modifikacija za nivo glukoze (u saglasnosti sa preporukama Američkog udruženja za dijabetes-American Diabetes Association-ADA): granične vrednosti su smanjene sa 6,1 mmol/L (110 mg/dL) na 5,6 mmol/L (100 mg/dL).

Američko udruženje kliničke endokrinologije- American Association of Clinical Endocrinology (AACE) je 2003. godine modifikovalo NCEP ATP III kriterijume i vratilo fokus na insulinsku rezistenciju kao primarni uzrok MetS. Korišćen je termin sindrom insulinske rezistencije, kao kod EGIR. Glavni kriterijumi su smanjena tolerancija glukoze-IGT odnosno povišena glukoza našte-IFG, povišeni trigliceridi, snižen HDL-holesterol, povišen krvni pritisak i gojaznost. U razmatranje su se uzimale i kliničke karakteristike: pozitivna porodična istorija za dijabetes tip2 i kardiovaskularne bolesti, sindrom policističnih ovarijuma, sedentarni način života, starost, etnička podložnost za dijabetes tip 2. U postavljanju dijagnoze MetS se oslanjalo na kliničku procenu (182).

Kriterijumi AACE:

-povišena glukoza (IGT ili IFG)

plus bilo koji od sledećih kriterijuma:

-BMI ≥ 25 kg/m²

- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L i HDL holesterol $< 1,03$ mmol/L za muškarce, $< 1,29$ mmol/L za žene

- krvni pritisak $\geq 130/85$ mm Hg

- druge kliničke karakteristike: pozitivna porodična istorija za dijabetes tip2 i kardiovaskularne bolesti, sindrom policističnih ovarijuma, sedentarni način života, starost, etnička podložnost za dijabetes tip 2.

Međunarodno udruženje za dijabetes- International Diabetes federation (IDF) je 2005. godine publikovalo nove kriterijume, koji su modifikacija NCEP ATP III kriterijuma. Ova ekspertska grupa je prihvatila NCEP ATP III definiciju zbog njene jednostavnosti i pogodnosti za primenu u kliničkoj praksi. Oni su zaključili da abdominalna gojaznost tako visoko koreliše sa insulinskom rezistencijom da druga kompleksna merenja insulinske rezistencije nisu neophodna. IDF definicija podrazumeva obavezno

postojanje abdominalne gojaznosti. Uz abdominalnu gojaznost, dodatna dva faktora od onih koji su navedenih u NCEP ATP III definiciji su dovoljna za dijagnozu MetS. Novi momenat je i da su kriterijumi za obim struka (abdominalna gojaznost) navedeni u skladu sa etničkom pripadnošću. Za populaciju evropskog porekla (Europid) IDF određene granice za abdominalnu gojaznost su obim struka ≥ 94 cm za muškarce, odnosno ≥ 80 cm za žene. Ove granične vrednosti se primenjuju za Europide koji žive u Americi kao i u Evropi. Za Azijsku populaciju, izuzimajući Japan, granice su ≥ 90 cm za muškarce i ≥ 80 cm za žene; za Japance je ta granica prvobitno iznosila ≥ 85 cm za muškarce i ≥ 90 cm za žene. Međutim novije preporuke su da se i za Japance koriste vrednosti obima struka ≥ 90 cm za muškarce i ≥ 80 cm za žene. Treba obraditi pažnju da se iste, etnički specifične granične vrednosti primenjuju za pripadnike iste etničke grupe, bez obzira gde se oni nalaze tj. bez obzira na mesto prebivališta (183). Ako je BMI >30 kg/m² može se smatrati da postoji abdominalna- centralna gojaznost i merenje obima struka nije neophodno.

Kriterijumi IDF :

- centralna (abdominalna) gojaznost (obim struka*- vrednosti određene prema etničkoj pripadnosti; Europid /evropsko poreklo/: ≥ 94 cm za muškarce, ≥ 80 cm za žene) plus bilo koja dva od sledećih kriterijuma:
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L ili specifični tretman ovog lipidnog poremećaja
- HDL holesterol $< 1,03$ mmol/L za muškarce, $< 1,29$ mmol/L za žene ili specifični tretman ovog lipidnog poremećaja
- krvni pritisak: sistolni ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85 mmHg ili tretman prethodno dijagnostikovane hipertenzije
- glukoza našte $\geq 5,6$ mmol/L ili prethodno dijagnostikovani dijabetes tip 2

* Ako je BMI >30 kg/m² može se smatrati da postoji abdominalna- centralna gojaznost i merenje obima struka nije neophodno.

Centralna gojaznost se najbolje izražava kroz povećan obim struka (vrednosti su specifične za pol i etničku grupu, a ne za zemlju prebivališta).

Tabela 1: Vrednosti obima struka specifične za etničku pripadnost

Etnička grupa	Obim struka	
	Muškarci	Žene
Evropsko poreklo U SAD, ATP III vrednosti (102 cm muškarci; 88 cm žene) se upotrebljavaju u kliničkim ispitivanjima	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Azijci (Južna Azija) Bazirano na Kineskoj, Malezijskoj i Azijsko-Indijskoj populaciji	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Kinezi	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japanci*	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Južna i Centralna Amerika	Koriste preporuke za Južnu Aziju dok konkretniji podaci ne budu dostupni	
Afrikanci (Sub-Saharski)	Koriste evropske podatke dok konkretniji podaci ne budu dostupni	
Populacije Istočnog Mediterana i Srednjeg Istoka (Arabljeni)	Koriste evropske podatke dok konkretniji podaci ne budu dostupni	

*originalno su drugačije vrednosti predložene za Japance, ali novi podaci podržavaju upotrebu prikazanih vrednosti

Američka asocijacija za srce- American Heart Association i Nacionalni Institut za srce, pluća i krv- National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) su 2005. godine u svom izveštaju dali definiciju MetS u kojoj su izvršene manje modifikacije NCEP ATP III kriterijuma. Granična vrednost za glukozu je smanjena sa 110 na 100 mg/dL, a kao pozitivni kriterijumi se smatraju i lečenje povišene glikemije, povišenih triglicerida, smanjenog HDL holesterola i hipertenzije (184).

Kriterijumi AHA/NHLBI :

- abdominalna gojaznost (obim struka ≥ 102 cm za muškarce i ≥ 88 cm za žene)
- trigliceridi ≥ 1,7 mmol/L ili lečenje lipidnog poremećaja
- HDL holesterol <1,03 mmol/L za muškarce i < 1,29 mmol/L za žene ili lečenje lipidnog poremećaja
- krvni pritisak: sistolni pritisak ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85mm Hg ili lečenje hipertenzije
- glukoza ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dL) ili postojeći diabetes mellitus tip 2

Godine 2009, organizovan je skup na kome je nekoliko značajnih organizacija pokušalo da ujednači postojeće kriterijume za postavljanje dijagnoze MetS (A Joint Interim Statement- Zajednički privremeni izveštaj). U fokusu su bile definicije iz 2005. godine: IDF i AHA/NHLBI. Glavna razlika među navedenim definicijama je u načinu tretiranja abdominalne- centralne gojaznosti (izražene kroz obim struka). Centralna gojaznost je obavezna komponenta u IDF definiciji. Osim toga vrednosti obima struka su u IDF-u niže nego u AHA/NHLBI i etnički su specifične. Eksperti su se složili u tome da ne treba da postoji obavezna komponenta, ali da obim struka i dalje ostaje važan kriterijum. Postojanje tri od pet faktora kvalifikuje osobu za postojanje MetS. Jedinственe granične vrednosti se primenjuju za sve komponente osim za obim struka (različito za etničke grupe) (185).

Kriterijumi Konsenzus definicije- Joint Interim Statement

Bilo koja tri od sledećih pet kriterijuma:

- abdominalna gojaznost (vrednosti određene prema etničkoj pripadnosti*)
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L ili specifični tretman dislipidemije
- HDL holesterol $< 1,03$ mmol/L za muškarce, $< 1,29$ mmol/L za žene ili specifični tretman dislipidemije
- krvni pritisak: sistolni ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85 mmHg ili primena antihipertenzivne terapije
- glukoza našte $\geq 5,6$ mmol/L i/ili prethodno dijagnostikovani dijabetes tip 2

* preporučeno je da se do daljnog koriste IDF granične vrednosti za ne-Evropljane, a IDF ili AHA/NHLBI granične vrednosti za osobe evropskog porekla

Iz navedenih definicija se vidi da se sve ekspertske grupe slažu u tome da su glavne komponente MetS: gojaznost, insulinska rezistencija, dislipidemija i hipertenzija.

Međutim, u definicijama se razlikuju granične vrednosti za pojedine komponente i kombinacija komponenata potrebnih za postavljanje dijagnoze MetS.

U kliničkoj i istraživačkoj praksi najčešće su primenjivane NCEP ATPIII i IDF definicije metaboličkog sindroma.

Postojanje većeg broja definicija MetS svakako unosi izvesnu konfuziju; tako nije moguće direktno poređenje podataka među istaživanjima kada se upotrebljavaju različite definicije za identifikovanje osoba sa MetS. I dalje postoji potreba za jednom jednostavnom definicijom/ dijagnostičkim sredstvom za kliničku praksu, čija bi upotreba bila relativno laka i moguća u svakoj zemlji i od strane svakog lekara, a u cilju otkrivanja pacijenata sa značajno povećanim rizikom za razvoj KVB i/ili dijabetesa tip 2. Takva definicija bi takođe dozvolila poređenje prevalencije MetS u različitim populacijama i istraživanje povezanosti MetS sa različitim kliničkim ishodima.

Metabolički sindrom karakterišu pored nenormalne distribucije masnog tkiva (abdominalna- centralna, visceralna gojaznost), insulinske rezistencije, aterogene dislipidemije, povišenog krvnog pritiska i proinflamatorno i protrombotsko stanje. Proinflamatorno stanje se prepoznaje kroz povišene vrednosti CRP-a i prisutno je kod osoba sa MetS (186). Uočena je značajna povezanost između nivoa CRP u plazmi sa jedne strane i gojaznosti i insulinske rezistencije sa druge strane (187). Važan mehanizam u nastanku proinflamatornog stanja je gojaznost, jer adipociti i makrofazi oslobađaju inflamatorne citokine koji pokreću proinflamatorno stanje (186). IDF je predložila dodatne parametre koji mogu biti povezani sa MetS i savetovala njihovo dalje istraživanje. Među njima su i parametri proinflamatornog stanja: povišen CRP, povišeni inflamatorni citokini kao TNF-alfa i IL-6, snižen nivo adiponektina u plazmi.

Metabolički sindrom karakteriše i protrombotsko stanje. Komponente MetS su povezane i sa koagulacionim proteinima i sa fibrinolitičkim proteinima. Najstalniji nalaz u osoba sa MetS je povišen antifibrinolitički faktor, inhibitor aktivatora plazminogena 1- plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (188). U tom smislu se kao parametri koje dodatno treba istraživati u vezi sa MetS navode i antifibrinolitički faktori (PAI-1 i dr) kao i prokoagulantni faktori (fibrinogen i dr).

1.2.3. Epidemiologija

Prevalencija MetS u svetu se kreće u širokom rasponu i zavisi od istraživanog regiona, karakteristika sredine (urbana ili ruralna), sastava ispitivane populacije (pol, uzrast, etnička pripadnost) i upotrebljenih kriterijuma za postavljanje dijagnoze sindroma (189,190). IDF procenjuje da jedna četvrtina svetske populacije odraslih ima MetS (191). Cameron i saradnici su zaključili da faktori kao što su genetika, način ishrane, nivo fizičke aktivnosti, pušenje, postojanje dijabetesa u porodici i obrazovanje utiču na prevalenciju MetS i njegovih komponenata (192). U studiji National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) prevalencija MetS je iznosila 5% kod osoba sa normalnom telesnom težinom, 22% u grupi predgojaznih i 60% u grupi gojaznih osoba (193). Prevalencija MetS raste sa starošću: 10% kod osoba starosti 20–29 godina, 20% kod osoba starosti 40–49 godina i 45% kod osoba starosti 60–69 godina (194). Prevalencija MetS (bazirano na NCEP-ATP III kriterijumima) varira od 8% do 43% kod muškaraca i od 7% do 56% kod žena širom sveta (192). Pohnolzer i saradnici nalaze visoku prevalenciju MetS među ženama u postmenopauzi: 32,6% do 41,5% (195). Palaniappan i saradnici su izneli interesantan nalaz da je povećanje obima struka od 11cm povezano sa povećanim rizikom od 80% za razvoj sindroma u toku 5 godina (196). Metaboličke promene se često javljaju istovremeno i poklapanje nekoliko faktora povećava kardiovaskularni rizik iznad nivoa koji odgovara zbiru rizika koje bi izazivali pojedinačni faktori (197). Rizik se povećava sa brojem prisutnih MetS komponenata (198).

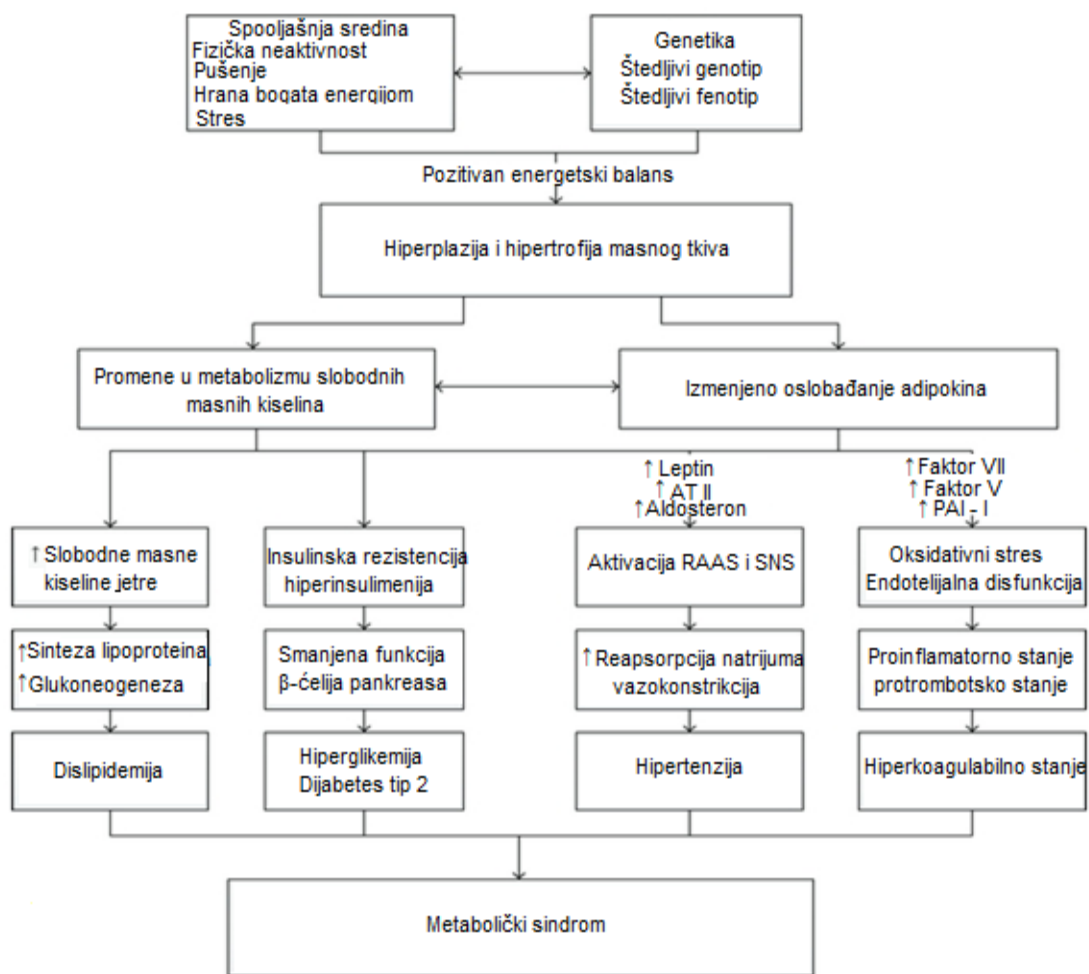
1.2.4. Etiopatogeneza

Dva se faktora izdvajaju kao ključna za nastanak metaboličkog sindroma: nenormalna distribucija masnog tkiva- centralna gojaznost i insulinska rezistencija. Ostali činioci koji su uključeni u patogenezu MetS obuhvataju: poremećaj hormonske regulacije (hipotalamo-pituitarno-adrenalna osa), aktivaciju autonomnog (simpatičkog) nervnog sistema, poremećaj u sistemu renin-angiotenzin-aldosteron, povećan oksidativni stres. Među faktore koji igraju ulogu u nastanku MetS ubrajaju se i: fizička neaktivnost, starenje, genetski faktori, primena određenih medikamenata (kortikosteroidi, antipsihotici, antivirusici, beta-blokatori starije generacije). Smatra se da je masno tkivo, prvenstveno visceralno masno tkivo, izvor bioaktivnih faktora (slobodnih masnih kiselina, adipocitokina) koji izazivaju insulinsku rezistenciju u skeletnim mišićima i

jetri, dovodeći do hiperglikemije i dislipidemije (199). Reaktivna hipersekrecija insulina stimuliše renalnu reapsorpciju natrijuma i aktivnost simpatičkog nervnog sistema, dovodeći do hipertenzije (200). Adipocitokini obuhvataju hormone koji su uključeni u regulaciju nivoa glukoze i energetskeg balansa, kao što su leptin, adiponektin i rezistin, pro-inflamatorne hemokine (IL-8) i citokine (TNF-alfa, IL-6) (201). Adiponektin koji je specifičan za masno tkivo pokazuje antidijabetično, anti-aterosklerotsko i antiinflamatorno delovanje (202). U visceralnoj gojaznosti smanjena je sekrecija adiponektina, a povećana sekrecija rezistina što dovodi do pogoršanja insulinske rezistencije uz gubitak pozitivnih efekata adiponektina. Proinflamatorni citokini dalje pogoršavaju insulinsku rezistenciju. Povećana produkcija PAI-1 uz poremećaj drugih faktora koagulacije vodi ka pro-trombotskom stanju (203). Oksidativni stres koji je izražen kroz povećano oslobađanje ROS i smanjenu antioksidativnu zaštitu, je takođe uključen u nastanak MetS (204,205). Smatra se da i poremećena aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron igra ulogu u patogenezi MetS (206).

Od ostalih faktora koji doprinose nastanku MetS izdvajaju se smanjena fizička aktivnost i proces starenja. Fizička neaktivnost doprinosi razvoju gojaznosti i modifikuje insulinsku senzitivnost u mišićima. Starenje je često povezano sa gubitkom mišićne mase i povećanjem masnog tkiva, naročito u predelu abdomena. Obe promene mogu da povećaju insulinsku rezistenciju.

Insulinska rezistencija je široko prihvaćena kao centralna karakteristika metaboličkog sindroma. Insulinska rezistencija nastaje kada ćelije u telu (jetra, skeletni mišići i masno tkivo) postanu manje osetljive i na kraju otporne-rezistentne na insulin. U takvom stanju insulin, bez obzira na održano lučenje iz pankreasa, ne može da ostvari svoje unutarćelijsko delovanje. Kako glukoza ne može biti pravilno apsorbovana od strane ćelija, ona ostaje u cirkulaciji, što stvara potrebu za sve većim lučenjem insulina (hiperinsulinemija). Vremenom dolazi do oštećenja i gubitka funkcije beta ćelija endokrinog pankreasa. Kada pankreas više nije u stanju da proizvodi dovoljno insulina nastaje hiperglikemija i posledično dijabetes tip 2. I pre nastanka manifestnog oboljenja dolazi do čitavog niza oštećenja, koja će usloviti povećanje nivoa triglicerida i dovesti do mikrovaskularnih komplikacija (207). Etiopatogeneza MetS je shematski prikazana na slici 5.



Slika 5: Shematski prikaz MetS (FFA: free fatty acid-slobodne masne kiseline, ATII: angiotensin II, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, RAAS: renin angiotensin aldosterone system, SNS: sympathetic nervous system-simpatički nervni sistem) Modifikovano iz: Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiology Research and Practice 2014 (208)

1.2.5. Posledice metaboličkog sindroma

Osobe sa metaboličkim sindromom 1,5-3 puta češće ispolje kardiovaskularnu bolest (209,210) i neki neželjeni kardiovaskularni događaj (211,212) nego osobe bez MetS. Metabolički sindrom dva puta povećava rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti tokom sledećih 5-10 godina (185). Navodi se da pacijenti sa metaboličkim sindromom imaju 2-

4 puta veći rizik za nastanak moždanog udara, 3-4 puta veći rizik za nastanak infarkta miokarda i dva puta veći rizik za umiranje od tih neželjenih događaja (183,185,213).

Sve komponente metaboličkog sindroma izazivaju endotelijalnu disfunkciju. Tako dolazi do smanjene vazodilatacije posredovane azot-monoksidom, pojačane atezije trombocita i tromboze i smanjene fibrinolize (214). Dislipidemija povećava lipidnu infiltraciju u zidu krvnog suda i aktivira makrofage koji su uključeni u stvaranje ateromatoznog plaka (215). Sistemska inflamacija i hiperkoagulabilnost pojačavaju aterogenezu i dovode do nestabilnosti plaka, povećavajući rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao što su infarkt miokarda i moždani udar.

Osobe koje nemaju dijabetes, ali kod kojih je dijagnostikovano metabolički sindrom imaju pet puta veći rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 (216).

Metabolički sindrom i insulinska rezistencija pokazuju udruženost i sa drugim bolestima. Tako je uočeno da su povezani sa smanjenjem skeletne mišićne mase i snage (217) i sa povećanim rizikom za nastanak osteoporoze (218), maligniteta (219), depresije (220) i kognitivnih poremećaja (221,222).

1.3. METABOLIČKI SINDROM I HOBP

Prevalencija metaboličkog sindroma u HOBP iznosi, prema različitim istraživanjima 21-58 %. Metabolički sindrom je 1,3-1,5 puta češći kod bolesnika sa HOBP nego kod osoba sa normalnom plućnom funkcijom.

1.3.1. Patogenetski mehanizmi koji povezuju MetS i HOBP

Mehanizmi koji stoje u osnovi povećane prevalencije MetS u HOBP uključuju: povećanu gojaznost, smanjenu fizičku aktivnost, povećano pušenje cigareta, upotrebu kortikosteroida, inflamaciju, oksidativni stres i hipoksiju.

Gojaznost

Gojaznost je česta u HOBP, naročito u nižim stadijumima bolesti. Kod pacijenata sa HOBP povećan BMI je povezan sa sistemskom inflamacijom (223) i smanjenom osetljivošću na insulin (224).

Fizička aktivnost

Poznato je da je kod pacijenata sa HOBP dnevna fizička aktivnost značajno ograničena u poređenju sa zdravim osobama. Watz je u svojoj studiji pokazao povezanost između MetS i fizičke neaktivnosti u HOBP, nezavisno od smanjenja plućne funkcije (225).

Pušenje cigareta

Epidemiološke studije su pokazale veću učestalost MetS među pušačima nego nepušačima. Pušenje cigareta je povezano sa povećanim visceralnim masnim tkivom (226). Pušačka navika koreliše sa manifestacijama MetS, uključujući nizak HDL holesterol, povišene trigliceride i povišen PAI (227). Insulinska rezistencija se smanjuje sa prestankom pušenja (228).

Kortikosteroidi

Dugotrajna primena kortikosteroida u terapiji HOBP je povezana sa povećanim rizikom za nastanak intolerancije glukoze.

Inflamacija

I HOBP i MetS su povezani sa sistemskom inflamacijom, koja vodi insulinskoj rezistenciji, aterosklerozi i sistemskim manifestacijama HOBP. Istovremeno prisustvo HOBP i MetS potencira sistemsku inflamaciju.

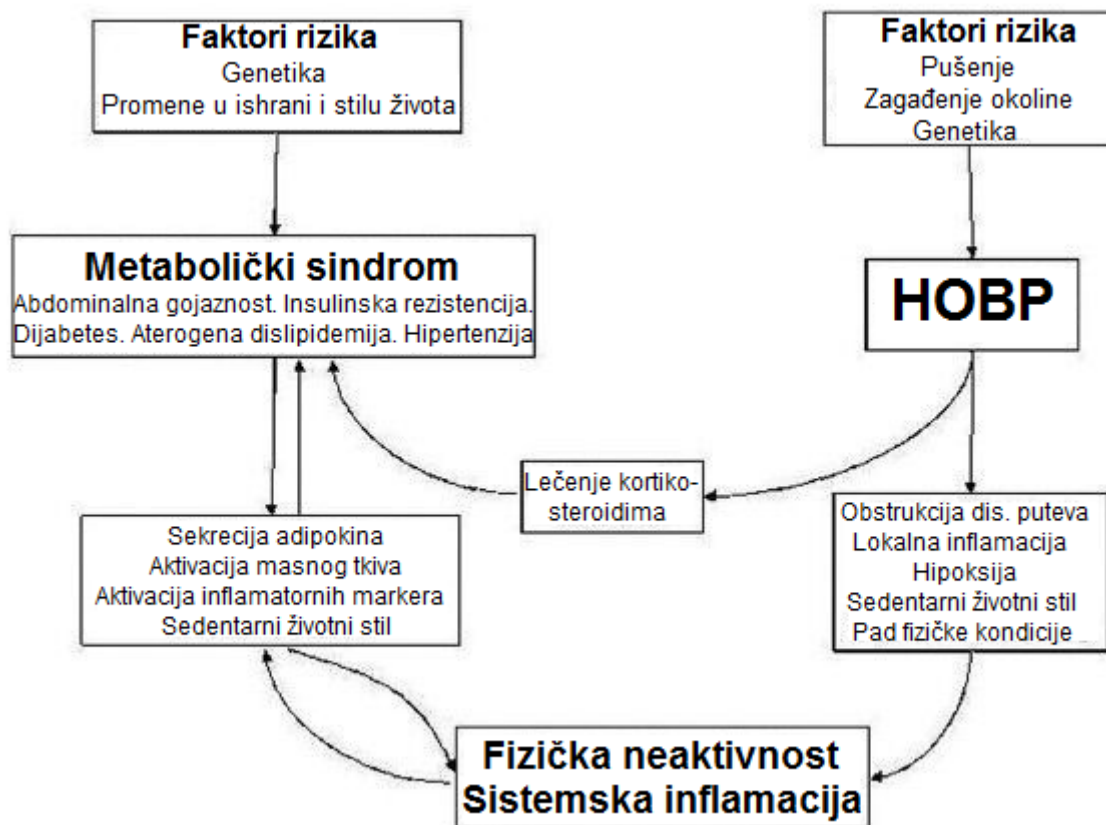
Oksidativni stres

Oksidativni stres je povećan kod pušača i kod pacijenata sa HOBP u stabilnoj fazi, a posebno tokom egzacerbacije (229). Oksidativni stres je takođe povećan u MetS. Oksidativni stres izazvan pušenjem ili generisan u HOBP može da vodi u metabolički sindrom povećavajući insulinsku rezistenciju. Obrnuto, oksidativni stres generisan u metaboličkom sindromu može da pogorša HOBP aktiviranjem inflamacije i smanjenjem terapijskog odgovora na kortikosteroide (230).

Hipoksija

Pokazano je da pacijenti sa HOBP koja je praćena hroničnom hipoksijom imaju sniženu toleranciju glukoze (231) i smanjenu osetljivost na insulin (232). Normalizacija saturacije kiseonika u HOBP poboljšava toleranciju glukoze i osetljivost tkiva na insulin (233).

Shematski prikaz patogenetskih mehanizama koji povezuju HOBP i MetS je dat na slici 6.



Slika 6: Patogenetski mehanizmi koji povezuju HOBP i metabolički sindrom.

Modifikovano iz: Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. Intern Emerg Med 2013; 8:283–289. (234)

1.3.2. Uticaj metaboličkog sindroma na HOBP

Pokazano je da je kod osoba sa HOBP istovremeno postojanje MetS povezano sa češćim egzacerbacijama i povećanim mortalitetom. MetS ima uticaj i na komorbiditete kod HOBP.

Egzacerbacije

Studija Kupelija i saradnika je proučavala povezanost između MetS i egzacerbacija HOBP. Pokazano je da HOBP pacijenti sa MetS imaju više egzacerbacija i da one duže traju. Učestalost egzacerbacija je pozitivno korelirala sa CRP-om pokazujući da povećana inflamacija može biti doprinoseći mehanizam (235).

Mortalitet

Metabolički sindrom je perdispozicija za KVB koje su česte kod HOBP pacijenata i povezan je sa značajno povećanim rizikom od smrtnog ishoda u HOBP u periodu od pet godina (133).

Komorbiditet

Skeletni mišići

Insulinska rezistencija je važan mehanizam u razvoju slabosti skeletnih mišića i gubitku mišićne mase kod HOBP pacijenata sa metaboličkim sindromom. Insulin je važan anabolički hormon koji stimulira post-prandijalnu sintezu proteina u skeletnim mišićima. (236). Takođe, glavni je regulator mitohondrijalne oksidativne fosforilacije u skeletnim mišićima (237), čime se stvara adenzin tri fosfat (ATP) koji je neophodan za mišićnu kontrakciju i druge ćelijske aktivnosti. Insulinska rezistencija je povezana sa disfunkcijom mitohondrija (238).

Osteoporoza

Osteoporozi i MetS u HOBP povezuju faktori rizika kao što su pušenje, fizička neaktivnost i tretman kortikosteroidima. Većina bolesnika sa HOBP ima deficijenciju vitamina D, što je u 40 odvojenih studija povezano sa povećanim rizikom za razvoj MetS (239).

Karcinom

I HOBP (240) i MetS (219) su povezani sa povećanim rizikom za nastanak maligniteta. Hronična inflamacija igra značajnu ulogu u patogenezi maligniteta delujući kao tumorski promotor. Inflamatorni medijatori mogu da inhibišu apoptozu, ometaju reparatorne ćelijske mehanizme, stimulišu angiogenezu, doprinoseći tako rastu tumora i metastaza (241).

Depresija

U velikoj meta analizi, osobe sa metaboličkim sindromom su pokazale depresiju u 27% slučajeva (220). Istraživanje je utvrdilo da je hs-CRP bio povezan sa depresivnim simptomima, pokazujući da tu inflamacija može da igra važnu ulogu (221). U longitudinalnim studijama, MetS je bio faktor rizika za ubrzani pad kognitivnih funkcija kod žena (242).

Jaka povezanost HOBP i MetS se može objasniti postojanjem zajedničkih faktora rizika i patogenetskih mehanizama. Istovremeno postojanje HOBP i MetS pogoršava kliničke ishode. Neophodno je stabilizovati HOBP da bi se smanjila insulinska rezistencija i istovremeno staviti pod kontrolu metaboličke faktore da bi se popravile sistemske manifestacije HOBP i smanjio kardiovaskularni rizik. Prestanak pušenja i respiratorna rehabilitacija pokazuju povoljne efekte i na HOBP i na MetS. Program fizičkog vežbanja, saveti o ishrani i farmakoterapija su usmereni na sprečavanje nastanka ili poboljšanje kontrole metaboličkog sindroma što dalje poboljšava ishode kod pacijenata sa HOBP.

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati učestalost metaboličkog sindroma u grupi bolesnika sa HOBP.
2. Istražiti povezanost metaboličkog sindroma sa funkcionalnim i kliničkim karakteristikama bolesnika sa HOBP.
3. Ispitati uticaj metaboličkog sindroma na učestalost kardiovaskularnog komorbiditeta u grupi bolesnika sa HOBP.
4. Analizirati razlike u pogledu sistemske inflamacije (nivo inflamacijskih markera) između HOBP bolesnika sa metaboličkim sindromom i HOBP bolesnika bez metaboličkog sindroma.

3. MATERIJAL I METOD

Studija preseka je sprovedena u periodu od aprila 2015. godine do novembra 2016. godine na Klinici za pulmologiju Kliničkog centra Srbije i obuhvatila je 170 bolesnika sa HOBP u stabilnoj fazi koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u istraživanje.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odobrenje broj: 29/V-20, od 20.05.2015. godine). Svi učesnici su potpisali informisani pristanak.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje:

Postavljena dijagnoza HOBP: prema preporukama Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD) (2).

Uzrast ispitanika preko 18 godina.

Stabilna faza bolesti: bez egzacerbacija i bez promena u medikamentoznom režimu u periodu od najmanje četiri nedelje pre ispitivanja.

Kriterijumi za isključenje ispitanika iz istraživanja:

Primena sistemskih kortikosteroida u periodu od četiri nedelje pre ispitivanja.

Postojanje akutne infekcije (respiratornog, urogenitalnog, gastrointestinalnog sistema, kože i drugih organskih sistema).

Postojanje druge inflamatorne bolesti: sistemske bolesti vezivnog tkiva, inflamatorne bolesti creva i druge.

Prisustvo druge bolesti respiratornog sistema.

Postojanje maligne bolesti.

Odbijanje učešća u studiji.

Kod svih ispitanika su učinjene sledeće procedure:

1) anamneza i klinički pregled

2) prikupljanje demografskih i kliničkih podataka pomoću specijalno dizajniranog upitnika

- pol i uzrast
- pušački status: aktuelni pušač, bivši pušač (ukoliko je ispitanik prestao sa pušenjem pre godinu dana ili duže), nepušač
 - intenzitet pušenja: izražen kao indeks paklo-godina (broj paklo-godina= godine pušenja x broj dnevno popušanih cigareta/20)
 - dužina trajanja HOBP (od momenta postavljanja dijagnoze)
 - postojanje sledećih komorbiditeta: koronarna arterijska bolest (prethodni infarkt miokarda, angina pektoris, aorto-koronarni bypass, perkutana koronarna intervencija), hronična kardiomiopatija, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest, arterijska hipertenzija i dijabetes tip 2. Komorbiditeti su registrovani na osnovu anamnestičkih podataka ili nakon uvida u medicinsku dokumentaciju. Registrovano je da li bolesnik koristi antihipertenzive, antidijabetike i hipolipemike.

3) ispitivanje plućne finkcije

Učinjena je standardna spirometrija pomoću Lillyjevog pneumotahometra (Masterscreen Pneumo, Viasys Healthcare, proizveden u Nemačkoj. Određeni su: forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiratorni volumen u prvaj sekundi (FEV₁) i odnos FEV₁/FVC.

Korišćene su preporuke za izvođenje procedure (243) i predviđene vrednosti za spirometrijske parametre (244) Evropskog respiratornog društva (European Respiratory Society).

Klasifikacija HOBP je učinjena prema GOLD kriterijumima (spirometrijska klasifikacija težine HOBP bazirana na post-bronhodilatatornom FEV₁):

- GOLD 1 (blaga): FEV₁/FVC < 0,70; FEV₁ ≥ 80% predviđenog;
- GOLD 2 (umerena): FEV₁/FVC < 0,70; 50% ≤ FEV₁ < 80% predviđenog;
- GOLD 3 (teška): FEV₁/FVC < 0,70; 30% ≤ FEV₁ < 50% predviđenog;
- GOLD 4 (veoma teška): FEV₁/FVC < 0,70; FEV₁ < 30% predviđenog (2).

4) antropometrijska ispitivanja

Izmerena je telesna težina, telesna visina i obim struka.

Za merenje telesne težine i visine je korišćena medicinska mehanička vaga sa visinomerom (proizvođač Metalija, Subotica).

Ispitanici su bili u lakoj odeći i bez obuće. Prilikom merenja telesne visine ispitanik je stajao ispravljanih leđa, spojenih peta, sa glavom u položaju u kome je frankfurtska ravan (zamišljena ravan koja povezuje otvor spoljašnjeg slušnog kanala i infraorbitalni rub) horizontalna.

Telesna visina i težina su merene sa tačnošću od 0,1 cm odnosno 0,1 kg (245).

Indeks telesne mase- ITM (Body mass index- BMI) je izračunat deljenjem telesne težine sa kvadratom visine (kg/m^2) (246).

Primenjena je klasifikacija stepena uhranjenosti Svetske zdravstvene organizacije (SZO):

-pothranjenost: $\text{BMI (kg/m}^2) < 18,5$

-normalna uhranjenost: $\text{BMI (kg/m}^2) 18,5- 24,9$

-predgojaznost: $\text{BMI (kg/m}^2) 25,0-29,9$

-gojaznost: $\text{BMI (kg/m}^2) \geq 30,0$ (247).

Obim struka je određivan pomoću neelastične centimetarske merne trake sa tačnošću merenja 0,1 cm. Merenje je rađeno na srednjoj liniji između najnižeg rebra i gornjeg grebena ilijačne kosti (248).

5) merenje krvnog pritiska

Krvni pritisak je meren sfigmomanometrom (Spirit CK 112, Spirit Medical, proizvodnja Taiwan) prema preporukama Američkog udruženja sa srce (American Heart Association). Merenje je vršeno na obe ruke, u sedećem položaju, nakon 15 minuta odmora, a za analizu je uzeta veća vrednost (249).

6) laboratorijske analize

Uzorak venske krvi za analize je uziman nakon 12 sati gladovanja.

Glikemija je određena primenom enzimske metode (heksokinaza/glukoza-6-fosfat dehidrogenaza metod).

Nivoi triglicerida i ukupnog holesterola su utvrđeni takođe enzimskim metodama. HDL holesterol je određen metodom direktnog homogenog testa (direct homogenous assay).

Korišćeni su sledeći komercijalni test reagensi: Glucose OSR6221, Triglyceride OSR61118, Cholesterol OSR6216, HDL-Cholesterol OSR6287 proizvođača Beckman Coulter, Hamburg, Germany. Sva merenja su učinjena na analizatoru Beckman Coulter. Nivo LDL- holesterola je određen indirektno, izračunavanjem pomoću Friedewaldove jednačine (250).

U cilju evaluacije nivoa CRP, primenjena je imunoturbidimetrijska metoda, upotrebljen je komercijalni test reagens CRP (Latex) OSR6185, Beckman Coulter, Hamburg, Germany, a merenje je izvršeno na analizatoru Beckman Coulter.

Za analizu nivoa fibrinogena primenjen je test baziran na zgrušavanju krvi (clotting-based test), uz upotrebu koagulacionog analizatora (BCS XP coagulation analyzer; Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). Broj leukocita je utvrđen primenom hematološkog analizatora (Beckman Coulter LH 750).

Dijagnoza metaboličkog sindroma je postavljena prema kriterijumima Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation- IDF):

- obim struka ≥ 94 cm kod muškaraca ili ≥ 80 cm kod žena (Europids)
plus bilo koja dva od sledećih kriterijuma:
- glukoza našte $\geq 5,6$ mmol/L ili prethodno dijagnostikovani tip 2 dijabetesa
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L ili primena specifičnih lekova za ovaj lipidni poremećaj
- HDL (high density lipoprotein- lipoprotein visoke gustine) holesterol $< 1,03$ mmol/L kod muškaraca ili $< 1,29$ mmol/L kod žena ili primena specifičnih lekova za ovaj lipidni poremećaj
- sistolni krvni pritisak ≥ 130 mm Hg i/ili dijastoli krvni pritisak ≥ 85 mm Hg ili lečenje prethodno dijagnostikovane hipertenzije (251).

7) procena funkcionalnog kapaciteta (tolerancije fizičkog napora)

Izveden je šestominutni test hodanja (Six minute walking test - 6MWT).

6MWT je pogodan za merenje funkcionalnog kapaciteta, odnosno stepena tolerancije fizičkog napora, jer hodanje predstavlja uobičajenu aktivnost u svakodnevnom životu, a sam test zahteva minimalnu opremljenost i jednostavan je za izvođenje. Ispitivanje je izvršeno u hodniku zdravstvene ustanove pri čemu je bolesniku objašnjeno da hoda svojim tempom, od jednog do drugog kraja hodnika i nazad, pokušavajući da pređe što je moguće veću distancu. Potom je izmereno rastojanje koje je ispitanik prešao u toku šest minuta, a vrednost je izražena u metrima. Test je sproveden prema proceduri koju je preporučilo Američko torakalno društvo (American Thoracic Society- ATS) (252).

8) ispitivanje kvaliteta života

Primenjeni su opšti i specifični upitnik za procenu kvaliteta života.

Opšti-generički upitnik: 36-item Short Form Health Survey (SF-36) (253)

Korišćen je SF-36 Standard Serbian Version 1,0 koji je validiran za upotrebu u našoj zemlji (254).

Obrada i interpretacija podataka je obavljena prema uputstvima iz originalnog priručnika za SF-36 (255, 256).

SF-36 predstavlja jedan od najčešće korišćenih instrumenata za ispitivanje kvaliteta života. Obezbeđuje efikasan način za procenu kvaliteta života s bolesnikove tačke gledišta, putem odgovora na standardizovana pitanja. Bolesnici ga mogu popunjavati samostalno ili se popunjava u toku direktnog ili telefonskog intervjua. Za popunjavanje upitnika je potrebno 5-15 minuta. Sadrži 36 pitanja koja su svrstana u osam grupa (domena): fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, duštveno funkcionisanje, emocionalna uloga i mentalno zdravlje. Svaka grupa obuhvata dva do deset pitanja i ponuđene odgovore. Sva pitanja se odnose na vremenski period koji obuhvata prethodne četiri nedelje, osim jednog koji se odnosi na period od pre godinu dana. Skorovanje upitnika se vrši na skali 0 do 100, tako da skor 0 označava najlošiji, a skor 100 najbolji mogući kvalitet života. Pored ukupnog skora (Total Score) i skorova za svaki od osam domena SF-36, mogu se određivati i dva sumarna tzv. kompozitna skora koja su razvijena pomoću faktorske analize: kompozitni skor fizičkog funkcionisanja (Physical Component Score-PCS) i kompozitni skor mentalnog

funkcionisanja (Mental Component Score-MCS). Svaki od osam domena upitnika u većoj ili manjoj meri učestvuje u formiranju oba kompozitna skora. Tako, prvi od navedenih sumarnih skorova objedinjuje uglavnom domene fizičkog funkcionisanja, fizičke uloge, telesnog bola i opšteg zdravlja, dok drugi objedinjuje uglavnom preostala četiri domena.

Tabela 2: Domeni upitnika, broj pitanja i kratak sadržaj

Domeni	Broj pitanja	Kratak sadržaj
fizičko funkcionisanje	10	stepen do koga zdravlje ograničava fizičke aktivnosti kao što je briga o sebi, šetnja, penjanje stepenicama, savijanje, dizanje i naporne i umerene aktivnosti
fizička uloga (fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti)	4	stepen do koga fizičko zdravlje deluje na posao ili druge dnevne aktivnosti, uključujući manju ostvarenost onoga što se želi, ograničenja u vrsti aktivnosti ili teškoće u obavljanju aktivnosti
telesni bol	2	intenzitet bola i efekat bola na normalni posao uključujući posao u kući i izvan kuće
opšte zdravlje	5	lična procena zdravlja, uključujući sadašnje zdravlje, izgled za zdravlje i otpornost na bolest
vitalnost	4	osećanje da ste puni energije i osećaj da ste umorni i iscrpljeni
društveno funkcionisanje	2	stepen do koga fizičko zdravlje ili emocionalni problemi deluju na normalne društvene aktivnosti
emocionalna uloga (emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti)	3	stepen do koga emocionalni problemi deluju na posao ili druge dnevne aktivnosti, uključujući smanjenje vremena utrošenog na aktivnosti, manju ostvarenost željenog i obavljanje posla manje pažljivo nego obično
mentalno zdravlje	5	opšte mentalno zdravlje, uključujući depresiju, anksioznost, kontrolu ponašanja i emocija, opšta pozitivna osećanja
pitanje o promeni zdravlja	1	procena sadašnjeg zdravlja poređena sa zdravljem godinu dana ranije

Modifikovano iz: How to score the SF-36 Health Survey, Medical Outcomes Trust, 1994 (255)

Upitnik specifičan za HOBP: Respiratorni upitnik bolnice Sveti Đorđe u Londonu- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (257)

Primenjena je srpska verzija upitnika (258).

Obrada i interpretacija podataka je obavljena prema uputstvima iz priručnika za skorovanje uz primenu odgovarajućeg računarskog programa za skorovanje (259). Ovaj upitnik je danas jedan od najčešće korišćenih instrumenata za procenu kvaliteta života bolesnika sa HOBP. Sadrži 50 pitanja podeljenih u tri domena. Domen 'simptomi' uključuje nekoliko respiratornih simptoma, njihovu učestalost i intenzitet, domen 'aktivnosti' se odnosi na aktivnosti koje uzrokuju ili su ograničene dispnejom, a domen 'uticaji' pokriva brojne aspekte koji se odnose na socijalno funkcionisanje i psihološke promene do kojih bolest dovodi. Izračunavaju se skorovi za svaki domen pojedinačno kao i ukupan skor (izražavaju se na skali 0-100), pri čemu manji skor znači bolji kvalitet života. Pacijenti upitnik popunjavaju samostalno, a potrebno vreme iznosi 10-15 minuta.

9) ispitivanje simptoma depresivnosti i anksioznosti

Kao instrumenti za procenu stepena depresivnosti i anksioznosti, upotrebljene su Beck-ova skala depresivnosti i Beck-ova skala anksioznosti.

Bekova skala depresivnosti- Beck Depression Inventory (BDI)

Primenjuje se za procenu prisustva simptoma depresivnosti i njihove težine. Originalna BDI je publikovana 1961. godine (kasnije su nastale i dve revizije) i sastoji se od 21 pitanja o tome kako se ispitanik osećao tokom prethodne nedelje. Odgovori na svako pitanje su ponuđeni na četvorostepenoj skali (0-3), pri čemu 0 odgovara odsustvu simptoma, a 3 maksimalno izraženim simptomima. Izračuna se ukupan skor (0-63) pri čemu viši skor označava teže depresivne simptome. Stepenuvanje težine simptoma depresivnosti vrši se prema vrednostima skora i to u četiri kategorije. Skor 0–13: minimalna depresivnost, 14–19: blaga depresivnost, 20–28: umerena depresivnost, 29–63: ozbiljna depresivnost. BDI je dizajniran kao instrument za samostalnu primenu od strane ispitanika, ali se može primenjivati i kao intervju, a za popunjavanje je potrebno 5-10 minuta. Primenom u toku dugog niza godina i u velikom broju studija potvrđena je pouzdanost i validnost ovog upitnika. BDI je široko primenjivan u mnogim

populacijama i pokazao se kao dobar instrument za skrining simptoma depresivnosti u HOBP (260,261).

Bekova skala anksioznosti-Beck Anxiety Inventory (BAI)

Ovim instrumentom se meri stepen anksioznosti. Upitnik sadrži 21 pitanje, a ispitanici mogu da izaberu, u zavisnosti od intenziteta simptoma unazad nedelju dana, jedan od četiri odgovora koji se boduju na skali 0-3 (0: odsustvo simptoma, 3: maksimalno izraženi simptomi). Izračunava se ukupan skor (0-63) i viši skor znači veći stepen anksioznosti. Stepenovanje težine simptoma anksioznosti vrši se prema vrednostima skora u četiri kategorije. Skor 0-9: minimalna anksioznost, skor 10-16: blaga anksioznost, skor 17-29: umerena anksioznost, skor 30-63: ozbiljna anksioznost. Pacijenti upitnik popunjavaju samostalno (262).

10) procena stepena dispneje

Primenjene su modifikovana Borg-ova skala i modifikovana skala Saveta za medicinska istraživanja- modified Medical Research Council (mMRC) skala.

Borgova skala za procenu stepena dispneje - Borg Category Scale (BCS)

Ovo je instrument koji se već veoma dugo upotrebljava za merenje stepena dispneje kod različitih respiratornih i kardiovaskularnih oboljenja. Sastoji se od deset verbalnih deskriptora kojima su pridodate numeričke vrednosti koje se kreću od 0 do 10 (0 - bez gušenja, 10- maksimalno gušenje) (263,264).

Modifikovana skala Saveta za medicinska istraživanja- modified Medical Research Council Scale (mMRC)

Ovaj instrument se sastoji od pet tvrdnji kojima se opisuje čitav opseg onesposobljenosti (od minimalne do maksimalne) koja kod bolesnika nastaje zbog dispneje. Oboleli treba da označe koja tvrdnja najviše odgovara njihovom stanju. Težina dispneje je stepenovana od 0 do 4 (0-najmanja, a 4-najveća dispneja) i svaki stepen pokazuje kolika su ograničenja u svakodnevnom životu do kojih dispneja dovodi (265). Upitnik mMRC dobro koreliše sa testovima podnošenja fizičkog napora i sa

ispitivanjem kvaliteta života kod bolesnika sa HOBP (117) i predviđa rizik od smrtnog ishoda (118,119). GOLD ga je uvrstio u instrumente koji se koriste za procenu HOBP (2) a takođe je sastavni deo multidimenzionalnog BODE indeksa (135).

11) izračunavanje BODE skora

BODE indeks je jedan od pokazatelja težine i prognoze HOBP i koristi se u proceni rizika za smrtni ishod kod obolelih pojedinaca.

Multidimenzionalni BODE indeks (B-body mass index, O-obstruction, D-dyspnea, E-exercise capacity) uključuje četiri varijable: indeks telesne mase, opstrukciju- izraženu kroz FEV₁, dispneju- izraženu kroz mMRC i funkcionalni kapacitet izražen kroz 6MWD.

Svaka od četiri komponente se boduje na utvrđen način i dobija se BODE skor. Za određene vrednosti FEV₁, 6MWD i mMRC, pacijenti dobijaju bodove od 0 do 3, a za BMI 0 do 1. Bodovi za sve varijable se sabiraju tako da se dobija vrednost BODE skora koja se kreće u opsegu 0-10, pri čemu veći skor pokazuje veći rizik od smrtnog ishoda.

Tabela 3: Varijable i bodovanje pri izračunavanju BODE indeksa (135)

Varijable	Bodovi za BODE index			
	0	1	2	3
FEV ₁ % predv.	≥65	50–64	36–49	≤35
6MWD (m)	≥350	250–349	150–249	≤149
mMRC (skor)	0–1	2	3	4
BMI (kg/m ²)	>21	≤21		

Izračunat je BODE skor za svakog ispitanika.

Ispitanici su klasifikovani prema vrednostima BODE skora u četiri grupe (kvartili): BODE1(quartile1): skor 0-2; BODE2(quartile2): skor 3-4; BODE3(quartile3): skor 5-6; BODE4(quartile4): skor 7-10.

Statistička analiza

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (\bar{x}) sa standardnom devijacijom (SD) ili kao medijana sa interkvartilnim opsegom za kontinuirana obeležja, odnosno kao apsolutne učestalosti i procenti za kategorijska obeležja.

Normalnost distribucije podataka je utvrđena primenom Kolmogorov- Smirnov testa.

Značajnost razlika ispitivana je primenom Studentovog t-testa za kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom i Mann- Whitney U testa za varijable koje nisu pokazivale normalnu distribuciju. Za kategorijske varijable upotrebljen je Hi-kvadrat test (Chi-square test).

U cilju identifikacije nezavisnih prediktora za nastanak MetS kod osoba sa HOBP primenjene su univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza. Prisustvo MetS, kodirano kao da i ne, predstavljalo je zavisnu varijablu u ovoj analizi, dok su ostale varijable uključivane u analizu kao nezavisne. Sve varijable koje su bile značajne ($p < 0,05$) u univarijantnoj logističkoj regresiji, zajedno su stavljene u model multivarijantne regresije radi identifikacije nezavisnih prediktora pojave MetS kod osoba sa HOBP.

U svim analizama vrednost $p < 0,05$ je smatrana statistički značajnom.

Podaci su prikazani i tabelarno i grafički.

Statistička analiza je sprovedena upotrebom softverskog paketa SPSS, verzija 17 (SPSS for Windows software package, version 17.0 ; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

4. REZULTATI

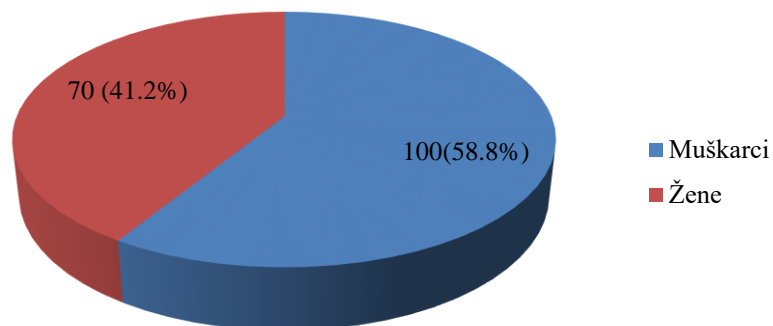
Studijom preseka je obuhvaćeno 170 bolesnika sa HOBP.

4.1. Karakteristike ispitanika

4.1.1. Demografske karakteristike ispitanika

Prosečan uzrast ispitanika je iznosio $65,5 \pm 9,2$ godina. Najmlađi bolesnik je imao 30, a najstariji 84 godine.

Od ukupnog broja bolesnika 100 (58,8%) su muškarci, a 70 (41,2%) su žene.



Grafikon 1: Distribucija ispitanika prema polu

4.1.2. Antropometrijske karakteristike ispitanika

Prosečna telesna visina ispitanika je iznosila $1,7 \pm 0,1$ m. Najniži bolesnik je bio visok 1,5 m, a najviši 1,9m.

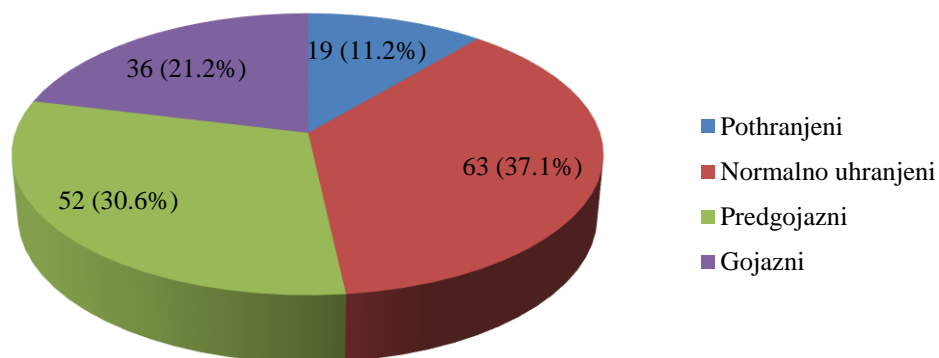
Prosečna telesna masa ispitanika je iznosila $72,2 \pm 18,5$ kg. Najmanja zabeležena telesna masa je 35 kg, a najveća 120 kg.

Srednja vrednost indeksa telesne mase-ITM (engl. Body mass index-BMI) ispitivanih bolesnika iznosi $25,7 \pm 5,7$ kg/m². Najniža vrednost BMI je 13,8 kg/m², a najviša 40,1 kg/m².

Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije-SZO (engl. World Health Organization-WHO) najveći broj bolesnika je pripadao grupi normalno uhranjenih: 63 (37,1%), a zatim dolazi grupa predgojaznih sa 52 (30,6%) bolesnika. Znatno manji broj ispitanika je pripadao grupi gojaznih: 36 (21,2%). Najmanji broj ispitanika je zabeležen u grupi pothranjenih: 19 (11,2%) bolesnika.

Tabela 4: Stepen uhranjenosti ispitivanih bolesnika (prema vrednosti BMI, u skladu sa preporukama SZO)

Stepen uhranjenosti BMI (kg/m ²)	n	%
Pothranjenost < 18,5	19	11,2
Normalna uhranjenost 18,5 – 24,9	63	37,1
Predgojaznost 25,0 – 29,9	52	30,6
Gojaznost ≥30	36	21,2



Grafikon 2: Distribucija ispitanika prema vrednostima BMI

4.1.3. Trajanje HOBP

Prosečno trajanje HOBP (od momenta postavljanja dijagnoze) iznosi $8,5 \pm 6,9$ godina. Najmanje trajanje bolesti iznosi godinu dana. Bolest je najduže trajala 33 godine.

Tabela 5: Uzrast, indeks telesne mase i dužina trajanja bolesti kod ispitanika

Obeležje	$X \pm SD$	min – max
Uzrast (godine)	$65,5 \pm 9,2$	30,0 - 84,0
Indeks telesne mase (BMI, kg/m ²)	$25,7 \pm 5,7$	13,8 - 40,1
Trajanje bolesti (godine)	$8,5 \pm 6,9$	1,0 - 33,0

4.1.4 Pušački status ispitanika

Kada se razmatra navika pušenja kod ispitanika, najbrojniji su bivši pušači: 96 (56,5%). Aktuelnih pušača je bilo 74 (43,5%). Među ispitanicima nije bilo nepušača.

Intenzitet pušenja, izražen kao indeks paklo-godina iznosi prosečno $48,6 \pm 32,7$. Minimalna vrednost indeksa paklo-godina je 1,2, a maksimalna vrednost 150,0.

Prosečna dužina pušenja iznosi $34,7 \pm 13,1$ godina (zbirno za aktuelne i bivše pušače). Najkraći pušački staž iznosi 5 godina, a najduži 67 godina.

Prosečan broj dnevno popušanih cigareta (zbirno za aktuelne i bivše pušače) iznosi $26,7 \pm 13,7$. Najmanji broj dnevno popušanih cigareta je 5, a najveći 90.

Tabela 6: Aktuelni pušački status ispitivanih bolesnika

Navika pušenja	N	%
Pušač	74	43,5
Bivši pušač	96	56,5
Nepušač	0	0

Tabela 7: Intenzitet pušenja (izražen kao indeks paklo-godina) kod ispitivanih bolesnika

Obeležje	$X \pm SD$	min - max
Intenzitet pušenja (paklo/godina)	$48,6 \pm 32,7$	1,2 – 150,0

4.1.5. Spirometrijski parametri

Srednja vrednost FVC (izraženo kao % predviđene vrednosti) iznosi $76,04 \pm 20,07$ (minimalna vrednost 31, maksimalna vrednost 126).

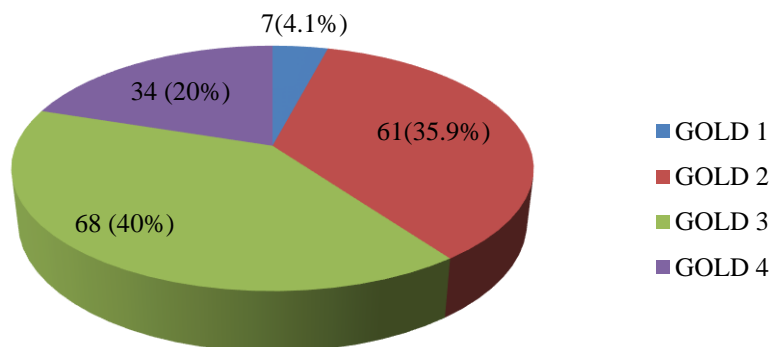
Srednja vrednost FEV₁ (izraženo kao % predviđene vrednosti) je $44,72 \pm 18,33$ (minimalna vrednost 12, maksimalna vrednost 97).

Srednja vrednost FEV₁/FVC je $46,25 \pm 11,79$ (minimalna vrednost 19,28, maksimalna vrednost 69,72).

Tabela 8: Spirometrijski parametri kod ispitivanih bolesnika

Obeležje	X±SD	min – max
FVC (% predviđenog)	$76,04 \pm 20,07$	31,00 - 126,00
FEV ₁ (% predviđenog)	$44,72 \pm 18,33$	12,00 - 97,00
FEV ₁ /FVC (%)	$46,25 \pm 11,79$	19,28 - 69,72

Prema spirometrijskoj klasifikaciji HOBP po GOLD-u najveći broj bolesnika pripada GOLD 3 stadijumu: 68 (40 %). Nešto manje bolesnika je u GOLD 2 stadijumu: 61 (35,9%). Znatno manji broj pripada GOLD 4 stadijumu: 34 (20%) bolesnika. Samo 7 (4,1%) ispitanika je u GOLD 1 stadijumu.



Grafikon 3. Distribucija ispitanika prema GOLD stadijumu

4.1.6. Metabolički sindrom i njegove komponente na nivou čitavog uzorka

Analizirane su komponente metaboličkog sindroma kod ispitivanih bolesnika.

Utvrđena je prosečna vrednost svake komponente metaboličkog sindroma u ispitivanoj grupi bolesnika.

Obim struka prosečno iznosi $94,3 \pm 14,5$ cm. Najmanji izmeren obim struka je 65 cm, a najveći 128 cm. Prosečna vrednost kod muškaraca je $96,8 \pm 14,4$ cm, minimalna vrednost 65 cm, maksimalna vrednost 128 cm. Kod žena prosečna vrednost iznosi $90,6 \pm 13,9$ cm, minimalna vrednost 65 cm, maksimalna vrednost 125 cm.

Srednja vrednost glukoze kod ispitivanih bolesnika iznosi $5,6 \pm 1,9$ (2,9-15,2) mmol/L.

Srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska iznosi $127,7 \pm 17,2$ (90,0-175,0) mm Hg.

Prosečna vrednost dijastolnog krvnog pritiska je $78,9 \pm 10,0$ (55,0-100,0) mm Hg.

Srednja vrednost triglicerida je $1,2 \pm 0,6$ (0,3-4,1) mmol/L.

Prosečna vrednost HDL iznosi $1,5 \pm 0,4$ (0,7-3,4) mmol/L.

U ispitivanoj grupi bolesnika su određeni i drugi elementi lipidnog statusa koji nisu komponente MetS. Tako nivo ukupnog holesterola prosečno iznosi $5,2 \pm 1,3$ (0,7-9,4) mmol/L. Srednja vrednost LDL holesterola je $3,2 \pm 1,1$ (0,8-7,2) mmol/L.

Utvrđen je broj (procenat) bolesnika kod kojih su registrovane (prema kriterijumima IDF) povećane/ snižene vrednosti pojedinačnih komponenata MetS: povećan obim struka (≥ 94 cm kod muškaraca ili ≥ 80 cm kod žena), povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska (≥ 130 mm Hg), povišene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (≥ 85 mm Hg), povišene vrednosti glukoze ($\geq 5,6$ mmol/L), povišene vrednosti triglicerida ($\geq 1,7$ mmol/L), snižene vrednosti HDL holesterola ($< 1,03$ mmol/L kod muškaraca ili $< 1,29$ mmol/L kod žena).

Povećan obim struka je imalo 113 (66,5%) bolesnika, 60 (60%) muškaraca i 53 (75,7%) žena.

Povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska su registrovane kod 86 (50,6%) ispitanika, 53 (53%) muškaraca i 33 (47,1%) žena.

Povišene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska je imalo 44 (25,9%) pacijenata, muškaraca 28 (28%), žena 16 (22,9%).

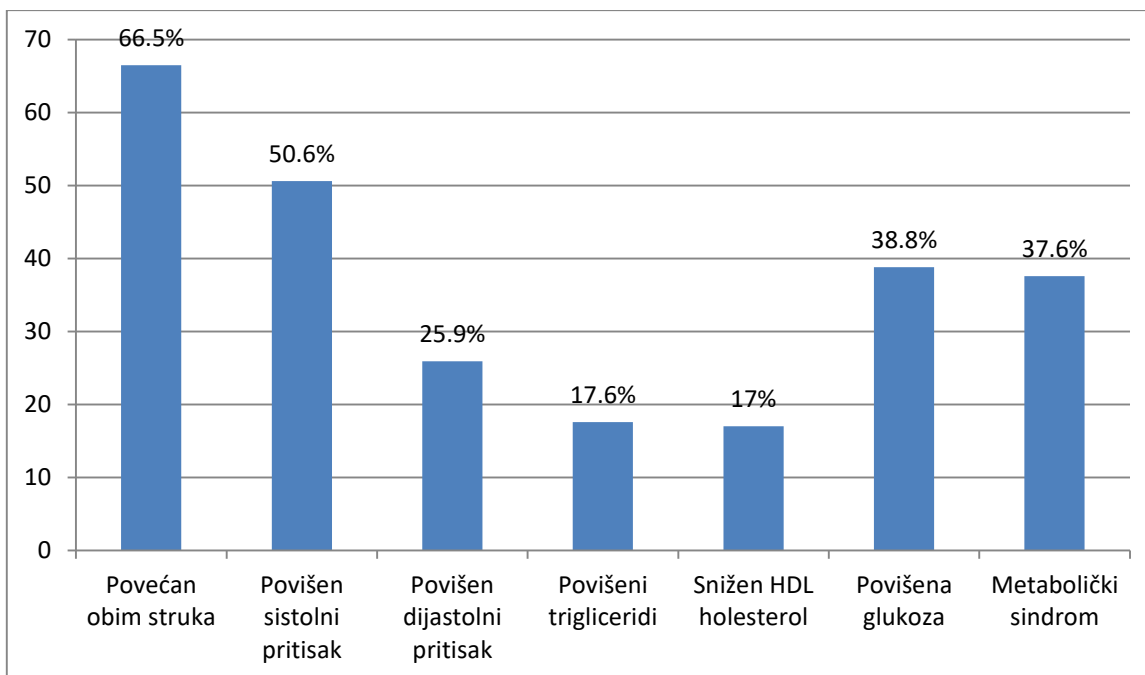
Povišene vrednosti glukoze su registrovane kod 66 (38,8%) bolesnika, 37 (37%) muškaraca i 29 (41,4%) žena.

Povišene vrednosti triglicerida je imalo 30 (17,6%) bolesnika, 19 (19%) muškaraca i 11 (15,7%) žena.

Snižene vrednosti HDL holesterola su registrovane kod 29 (17,0%) ispitanika, 15 (15%) muškaraca i 14 (20%) žena.

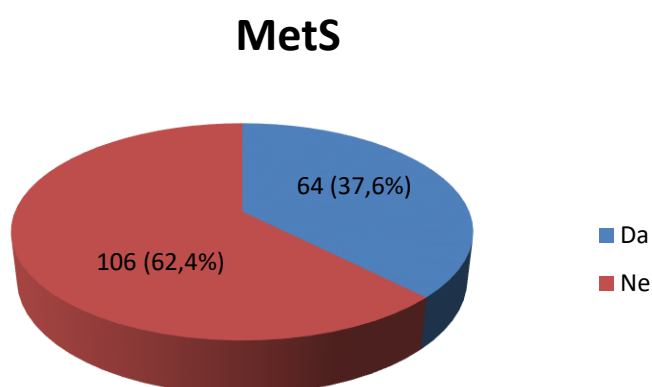
Tabela 9: Komponente metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP

Komponenta MetS	Srednja vrednost \pm SD	min-max
Obim struka (cm)	94,3 \pm 14,5	65-128
Sistolni pritisak (mmHg)	127,7 \pm 17,2	90-175
Dijastolni pritisak (mmHg)	78,9 \pm 10,0	55-100
Trigliceridi (mmol/L)	1,2 \pm 0,6	0,4-4,1
HDL holesterol (mmol/L)	1,5 \pm 0,4	0,7-3,4
Glukoza (mmol/L)	5,6 \pm 1,9	2,9-15,2



Grafikon 4: Učestalost povišenih/snižениh vrednosti komponenata metaboličkog sindroma prema IDF kriterijumima

Prema kriterijumima Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation-IDF) u ispitivanoj grupi bolesnika sa HOBP metabolički sindrom je registrovan kod 64 (37,6 %) bolesnika.

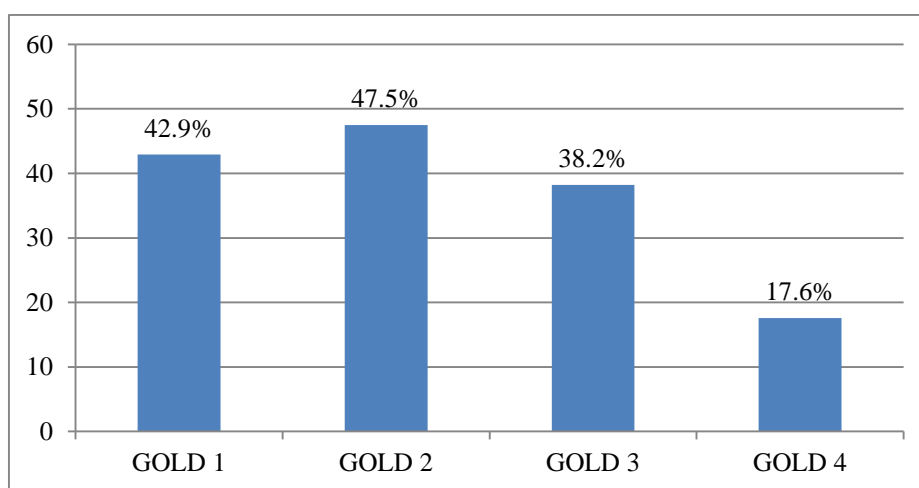


Grafikon 5: Distribucija ispitanika u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

Učestalost MetS u grupi muškaraca iznosi 32,0 %, a u grupi žena 45,7 %.

Ispitana je učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP po GOLD stadijumima.

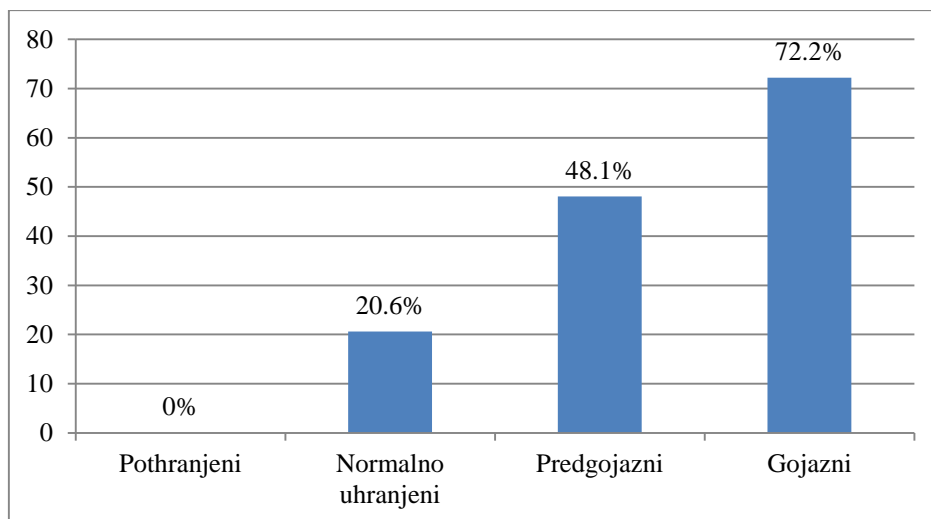
Najveća učestalost MetS je zabeležena u grupi HOBP bolesnika u GOLD 2 stadijumu: 47,5% (29 od 61 bolesnika). Nešto manja učestalost je u grupi bolesnika u GOLD 1 stadijumu: 42,9% (3 od 7 bolesnika). Sledi grupa bolesnika u GOLD 3 stadijumu kod kojih je učestalost MetS 38,2% (26 od 68 bolesnika). Najmanja učestalost MetS je registrovana u grupi HOBP bolesnika u GOLD 4 stadijumu: 17,6% (6 od 34 bolesnika).



Grafikon 6: Distribucija učestalosti MetS prema GOLD stadijumima

Analizirana je učestalost metaboličkog sindroma u grupama HOBP bolesnika sa različitim stepenom uhranjenosti. Za klasifikaciju stanja uhranjenosti korišćeni su kriterijumi SZO.

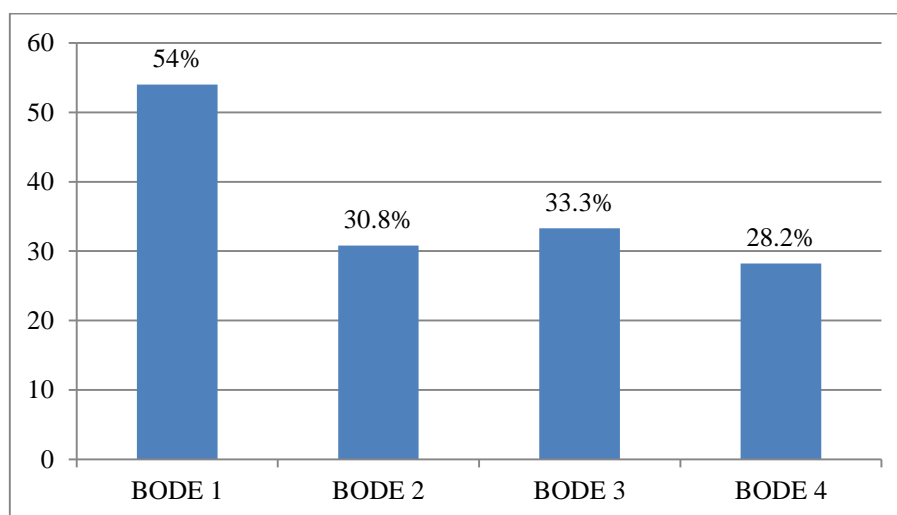
Tako je najveća učestalost MetS zabeležena u grupi gojaznih bolesnika: 72,2% (26 od 36 ispitanika). Sledi grupa predgojaznih u kojoj je učestalost MetS 48,1% (25 od 52 ispitanika). U grupi normalno uhranjenih 20,6% (13 od 63 ispitanika) ima MetS. Kod pothranjenih osoba MetS nije registrovan (0 od 19 ispitanika).



Grafikon 7: Distribucija učestalosti MetS prema stepenu uhranjenosti

Posmatrana je i raspodela učestalosti MetS prema BODE grupama.

Najveća učestalost MetS je u BODE 1: 54,0% (27 od 50 bolesnika). Sledi BODE 3 sa učestalošću MetS od 33,3% (14 od 42 bolesnika), pa BODE 2 sa učestalošću od 30,8% (12 od 39 bolesnika). Najmanja učestalost MetS je u grupi bolesnika sa BODE 4 i iznosi 28,2% (11 od 39 bolesnika).



Grafikon 8: Distribucija učestalosti MetS prema BODE grupama

4.1.7. Markeri sistemske inflamacije

Kod svih ispitanika određen je nivo markera inflamacije: broj cirkulišućih leukocita, nivoi cirkulišućeg CRP i fibrinogena.

Prosečan broj leukocita u ispitivanoj grupi bolesnika iznosi $8,5 \pm 1,9 \times 10^9/L$ (3,4-12,9 $\times 10^9/L$).

Srednja vrednost CRP je $3,8 \pm 2,9$ mg/L (0,1-10,9 mg/L).

Prosečna vrednost fibrinogena iznosi $3,4 \pm 0,8$ g/L (1,8-6,0 g/L).

Tabela 10: Inflamatorni profil ispitanika

Marker inflamacije	X± SD	min-max
Le ($\times 10^9/L$)	$8,5 \pm 1,9$	3,4-12,9
CRP (mg/L)	$3,8 \pm 2,9$	0,1-10,9
Fibrinogen (g/L)	$3,4 \pm 0,8$	1,8-6,0

4.1.8. Depresivnost i anksioznost ispitanika

Kod bolesnika sa HOBP je ispitano postojanje i težina simptoma depresivnosti i simptoma anksioznosti.

Stepen depresivnosti je procenjen BDI upitnikom i prosečna vrednost skora iznosi $14,8 \pm 10,4$. Najmanji skor je 0, a najveći 47.

Tabela 11: Distribucija ispitanika prema stepenu depresivnosti (BDI)

Stepen depresivnosti (BDI skor)	Ukupno N (%)	Muškarci N (%)	Žene N (%)
Minimalna (0 -13)	94 (55,3)	59 (59,0)	35 (50,0)
Blaga (14 - 19)	29 (17,1)	19 (19,0)	10 (14,3)
Umerena (20 - 28)	23 (13,5)	10 (10,0)	13 (18,6)
Ozbiljna (29 - 63)	24 (14,1)	12 (12,0)	12 (17,1)

Od ukupnog broja bolesnika 94 (55,3%) je pokazao minimalni stepen depresivnosti, 29 (17,1%) blagu depresivnost, 23 (13,5%) umerenu, a 24 (14,1%) ozbiljnu depresivnost.

U grupi muškaraca najveći broj bolesnika je pokazivao minimalni stepen depresivnosti 59 (59%), Potom slede bolesnici sa blagom depresivnosti 19 (19%), ozbiljnom 12 (12%) i umerenom 10 (10%). I u grupi žena najveći broj ispitanica ima minimalni stepen depresivnosti 35 (50%). Potom slede bolesnice sa simptomima umerene depresivnosti 13 (18,6%), ozbiljne 12 (17,1%) i blage depresivnosti 10 (14,3%).

Stepen anksioznosti je procenjen BAI upitnikom i prosečna vrednost skora je $15,3 \pm 11,4$. Najmanji skor iznosi 0, a najveći 49.

Tabela 12: Distribucija ispitanika prema stepenu anksioznosti (BAI)

Stepen anksioznosti (BAI skor)	Ukupno N (%)	Muškarci N (%)	Žene N (%)
Minimalna (0 - 9)	66 (38,8)	45 (45,0)	21 (30,0)
Blaga (10 - 16)	42 (24,7)	23 (23,0)	19 (27,1)
Umerena (17 - 29)	40 (23,5)	22 (22,0)	18 (25,7)
Ozbiljna (30 - 63)	22 (12,9)	10 (10,0)	12 (17,1)

Najveći broj bolesnika pokazuje simptome minimalne anksioznosti 66 (38,8%), potom blage 42 (24,7%) i umerene anksioznosti 40 (23,5%). Kod najmanjeg broja bolesnika su registrovani simptomi ozbiljne anksioznosti 22 (12,9%).

U grupi muškaraca najveći broj bolesnika je pokazivao minimalni stepen anksioznosti 45 (45%), Potom slede bolesnici sa blagom anksioznosti 23 (23%), umerenom 22 (22%) i ozbiljnom 10 (10%). I u grupi žena najveći broj ispitanica ima minimalni stepen anksioznosti 21 (30%). Potom slede bolesnice sa simptomima blage anksioznosti 19 (27,1%), umerene 18 (25,7%) i ozbiljne anksioznosti 12 (17,1%).

4.1.9. Stepen dispneje

Ispitan je stepen dispneje kod bolesnika sa HOBP.

Stepen dispneje je ocenjen pomoću mMRC skale i medijana skora iznosi $2,00 \pm 2,00$. Minimalni skor dispneje iznosi 0, a maksimalni 4.

Prema Borg-ovoj skali medijana skora dispneje je $3,00 \pm 4,00$. Minimalni skor dispneje iznosi 0, a maksimalni 7.

4.1.10. Funkcionalni kapacitet ispitanika

Ispitan je funkcionalni kapacitet odnosno stepen tolerancije fizičkog napora bolesnika sa HOBP.

Izveden je šestominutni test hodanja (Six minute walking test- 6MWT). Pređena distanca iznosi prosečno 301,7±93,3 m. Minimalno je pređeno 110 m, a maksimalno 561 m.

Tabela 13: Stepen dispneje, nivo anksioznosti, nivo depresivnosti, funkcionalni kapacitet ispitivanih bolesnika

Obeležje	X±SD	min-max
Stepen dispneje -mMRC*	2,00±2,00	0-4
Stepen dispneje -Borg skor*	3,00±4,00	0-7
Stepen depresivnosti -BDI skor	14,8±10,4	0-47
Stepen anksioznosti -BAI skor	15,3±11,4	0-49
Funkcionalni kapacitet -6MWT(m)	301,7±93,3	110-561

*Vrednost izražena kao mediana±IO

4.1.11. Kvalitet života ispitanika

Ispitan je kvalitet života bolesnika sa HOBP.

Primenjen je opšti upitnik za procenu kvaliteta života: SF-36. Prosečan ukupni skor iznosi 41,0±21,3 (minimalna vrednost ukupnog skora je 3, a maksimalna 95).

Fizički kompozitni skor iznosi prosečno 38,7±21,9, a mentalni kompozitni skor prosečno 43,3±23,0. Ako se posmatraju domeni SF-36 pojedinačno, vidi se da je najniži prosečan skor zabeležen za domen fizička uloga (fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti) i da iznosi 21,2±33,1. To ukazuje na postojanje ozbiljnih problema pri obavljanju posla ili drugih redovnih aktivnosti usled narušenog fizičkog zdravlja i osećanja da se, usled tih ograničenja, postiže manje nego što se želi.

Tabela 14: Skorovi upitnika SF-36 za procenu kvaliteta života (skorovi domena, kompozitni skorovi i ukupni skor)

Domen SF-36	Srednji skor \pm SD
Fizičko funkcionisanje	35,5 \pm 28,2
Fizička uloga (fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti)	21,2 \pm 33,1
Telesni bol	57,7 \pm 32,9
Opšte zdravlje	39,8 \pm 19,4
Vitalnost	41,2 \pm 23,8
Društveno funkcionisanje	46,8 \pm 29,3
Emocionalna uloga (emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti)	31,8 \pm 39,7
Mentalno zdravlje	53,6 \pm 23,0
Kompozitni skor fizičkog funkcionisanja	38,7 \pm 21,9
Kompozitni skor mentalnog funkcionisanja	43,3 \pm 23,0
Ukupni skor	41,0 \pm 21,3

Kvalitet života je procenjen i upitnikom specifičnim za HOBP.

Primenjen je upitnik SGRQ kod koga je srednja vrednost ukupnog skora iznosila 58,9 \pm 21,2. Najniža zabeležena vrednost ukupnog skora je 4,1, a najviša 99,6.

Srednja vrednost skora za domen “simptomi” iznosi 60,9 \pm 19,9, za domen “aktivnosti” 67,6 \pm 22,9 i za domen “uticaji” 53,5 \pm 24,9. Najviši skor je registrovan u domenu aktivnosti, što znači da je obavljanje svakodnevnih fizičkih aktivnosti bolesnicima predstavljalo najveći problem i da je najviše uticalo na smanjenje njihovog kvaliteta života.

Tabela 15: Skorovi upitnika SGRQ za procenu kvaliteta života (skorovi domena i ukupni skor)

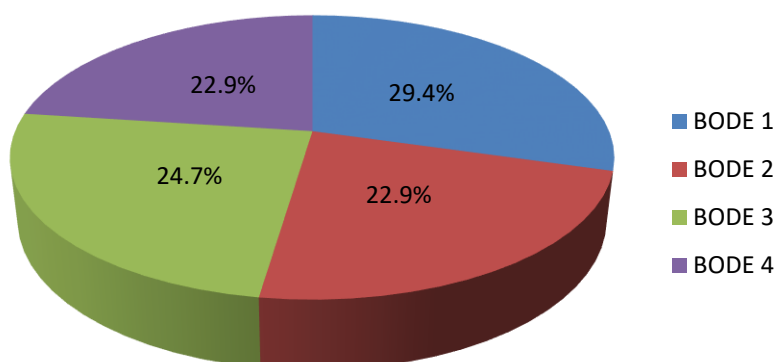
Domen SGRQ	Srednji skor \pm SD	min-max
Simptomi	60,9 \pm 19,9	6,3-97,5
Aktivnosti	67,6 \pm 22,9	0,0-100,0
Uticaji	53,5 \pm 24,9	0,0-100,0
Ukupni skor	58,9 \pm 21,2	4,1-99,6

4.1.12. BODE indeks

Izračunat je BODE skor za svakog ispitanika.

Medijana za BODE skor iznosi 4,00 \pm 4,00 (minimalno 0, maksimalno 10).

Najveći broj HOBP bolesnika pripada grupi BODE 1: 50 (29,4%). Nešto manje bolesnika tj. 42 (24,7%) je u grupi BODE 3. Po 39 (22,9%) bolesnika se nalazi u grupama BODE 2 i BODE 4.



Grafikon 9: Distribucija ispitanika prema BODE grupama

4.1.13. Komorbiditet kod bolesnika sa HOBP

U ispitivanoj grupi pacijenata sa HOBP je analizirano postojanje sledećih komorbiditeta: koronarna arterijska bolest (prethodni infarkt miokarda, angina pektoris, aorto-koronarni bypass, perkutana koronarna intervencija), hronična kardiomiopatija, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest, arterijska hipertenzija i dijabetes tip 2.

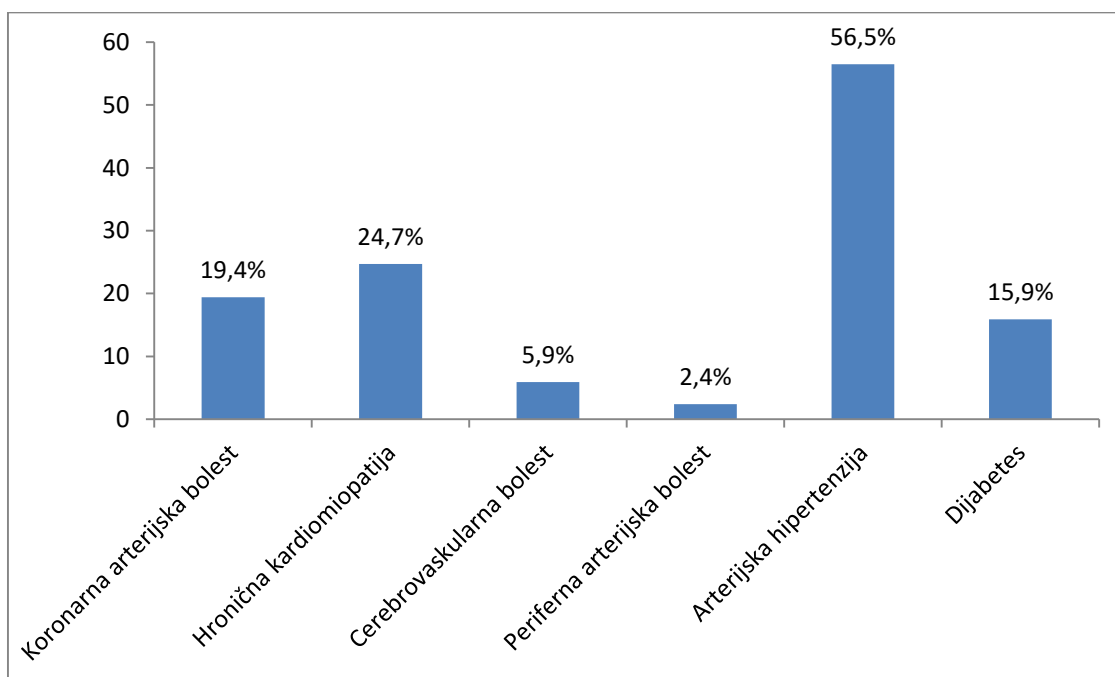
Koronarna arterijska bolest je registrovana kod 33 (19,4%) bolesnika sa HOBP.

Hroničnu kardiomiopatiju ima 42 (24,7%) ispitanika.

Cerebrovaskularna bolest (raniji moždani udar) je registrovana kod 10 (5,9%) ispitanika, a periferna arterijska bolest kod 4 (2,4%) bolesnika.

Među ispitanicima sa HOBP 96 (56,5%) ima od ranije dijagnostikovanu i lečenu arterijsku hipertenziju.

Dijabetes tip 2 od ranije ima i leči 27 (15,9%) ispitivanih bolesnika.



Grafikon 10: Učestalost komorbiditeta u ispitivanoj grupi pacijenata sa HOBP

4.2. Poređenje grupe HOBP bolesnika sa MetS i grupe bolesnika bez MetS u odnosu na određene karakteristike

Od 170 bolesnika sa HOBP koji su uključeni u istraživanje metabolički sindrom je registrovan kod 64 (37,6%) bolesnika.

Upoređena je grupa bolesnika sa HOBP koji su imali MetS sa grupom HOBP bolesnika bez MetS, u pogledu demografskih, antropometrijskih, funkcionalnih, kliničkih karakteristika, inflamatornog statusa i prisustva određenih komorbiditeta.

4.2.1. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na demografske karakteristike

Nije uočena statistički značajna razlika između grupe HOBP bolesnika sa MetS i grupe HOBP bolesnika bez MetS u pogledu uzrasta ispitanika ($t=0,308$; $p=0,759$). Prosečni uzrast u grupi koja je imala MetS iznosi $65,2\pm 9,1$ godina, dok je u grupi bez MetS $65,7\pm 9,2$ godina.

Grupu bolesnika sa HOBP i MetS čine 64 bolesnika, 32 (50%) muškaraca i 32 (50%) žena.

Grupu bolesnika bez MetS čini 106 bolesnika, 68 (64,1%) muškaraca i 38 (35,9%) žena.

Nije registrovana statistički značajna razlika između HOBP bolesnika sa MetS i HOBP bolesnika bez MetS u zastupljenosti polova ($\chi^2=3,299$; $p=0,069$).

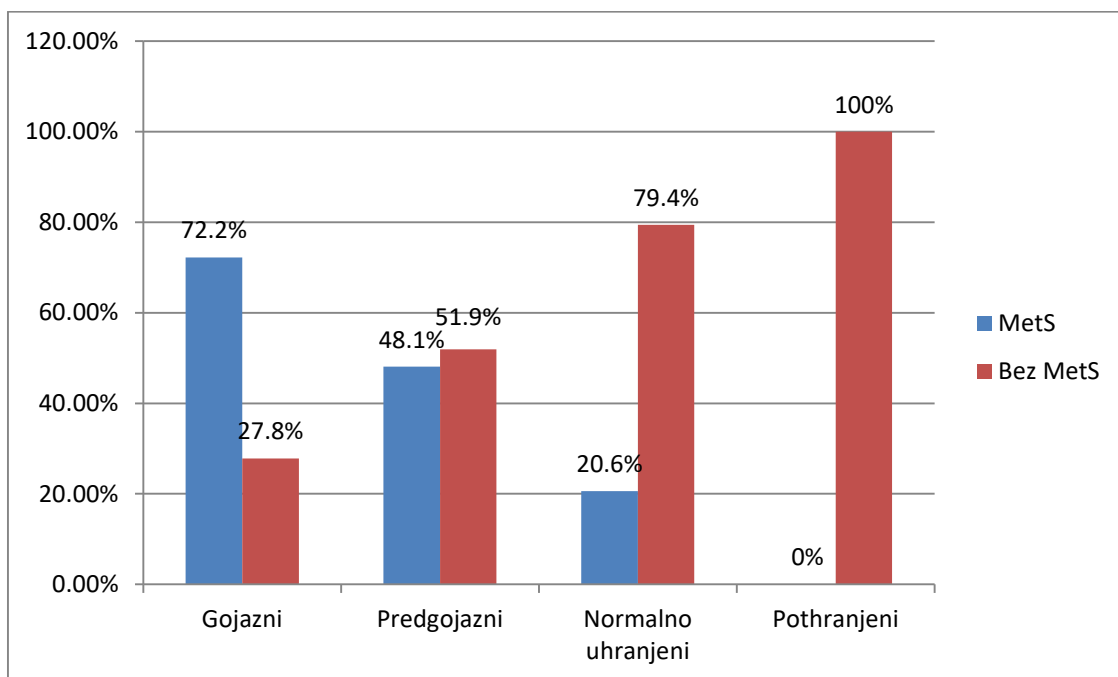
4.2.2. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na antropometrijske karakteristike

Ispitivane grupe bolesnika su se statistički značajno razlikovale u odnosu na vrednost BMI ($t=-7,061$; $p<0,001$). Srednja vrednost BMI u grupi bolesnika sa MetS ($29,1\pm 4,7$ kg/m²) je statistički značajno veća nego u grupi bolesnika bez MetS ($23,5\pm 5,2$ kg/m²).

Uočena je statistički visoko značajna razlika između dve posmatrane grupe u distribuciji ispitanika po stadijumima uhranjenosti koje je propisala SZO ($\chi^2=39,982$; $p<0,001$). Distribucija bolesnika kod kojih je registrovan MetS po stadijumima uhranjenosti-

pothranjeni, normalno uhranjeni, predgojazni, gojazni, je redom: 0 od 19 (0%), 13 od 63 (20,6%), 25 od 52 (48,1%), 26 od 36 (72,2%). Distribucija bolesnika kod kojih nije registrovan MetS je po stadijumima uhranjenosti sledeća: 19 od 19 (100%), 50 od 63 (79,4%), 27 od 52 (51,9%), 10 od 36 (27,8%), redom.

U grupi pothranjenih nije registrovan ni jedan bolesnik sa MetS. Najveći procenat bolesnika sa MetS se nalazi u grupi gojaznih (72,2%).



Grafikon 11: Distribucija ispitanika sa i bez MetS prema stadijumima uhranjenosti

Nije registrovana statistički značajna razlika u telesnoj visini između bolesnika sa MetS i bolesnika bez MetS ($t=1,346$; $p=0,180$).

Razlika u telesnoj masi između bolesnika sa MetS i bolesnika bez MetS je statistički značajna ($t=-4,972$; $p<0,001$).

4.2.3. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na trajanje HOBP

U pogledu trajanja HOBP (od momenta postavljanja dijagnoze) nije postojala statistički značajna razlika između dve posmatrane grupe bolesnika ($t=0,149$; $p=0,882$). U grupi pacijenata kod kojih nije registrovan MetS prosečno trajanje bolesti je $8,6\pm 7,0$ godina. U grupi pacijenata kod kojih je registrovan MetS prosečno trajanje bolesti je $8,4\pm 6,7$ godina.

4.2.4. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na pušački status

Kada se analizira navika pušenja, nisu uočene statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika ($\chi^2=0,133$; $p=0,716$). U grupi bolesnika sa MetS procenat aktuelnih pušača je iznosio 45,3%, a u grupi bez MetS 42,4%. Ostatak bolesnika u svakoj grupi su bivši pušači. Nepušača u istraživanju nije bilo.

Intenzitet pušenja je izražen indeksom paklo-godina (zbirno za aktuelne i bivše pušače). Postoji statistički značajna razlika u vrednosti ovog indeksa između ispitivanih grupa bolesnika ($t=2,176$; $p=0,031$). Značajno veći indeks paklo-godina imaju bolesnici bez MetS ($52,8 \pm 34,9$), u odnosu na bolesnike sa MetS ($41,7\pm 27,4$).

Ako se posmatra dužina pušenja izražena u godinama (zbirno za aktuelne i bivše pušače), upoređivane grupe se statistički značajno razlikuju ($t=2,220$; $p=0,028$). Pušački staž je značajno duži u grupi bolesnika bez MetS ($36,4\pm 12,9$), nego u grupi bolesnika sa MetS ($31,9\pm 12,8$).

Prosečan broj popušanih cigareta u toku jednog dana (zbirno za aktuelne i bivše pušače) se ne razlikuje značajno između dve grupe ispitanika ($t= 0,933$; $p=0,352$). Bolesnici bez MetS dnevno popuše u proseku $27,5\pm 13,2$ cigareta, a bolesnici sa MetS $25,5\pm 14,6$ cigareta.

4.2.5. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na spirometrijske parametre

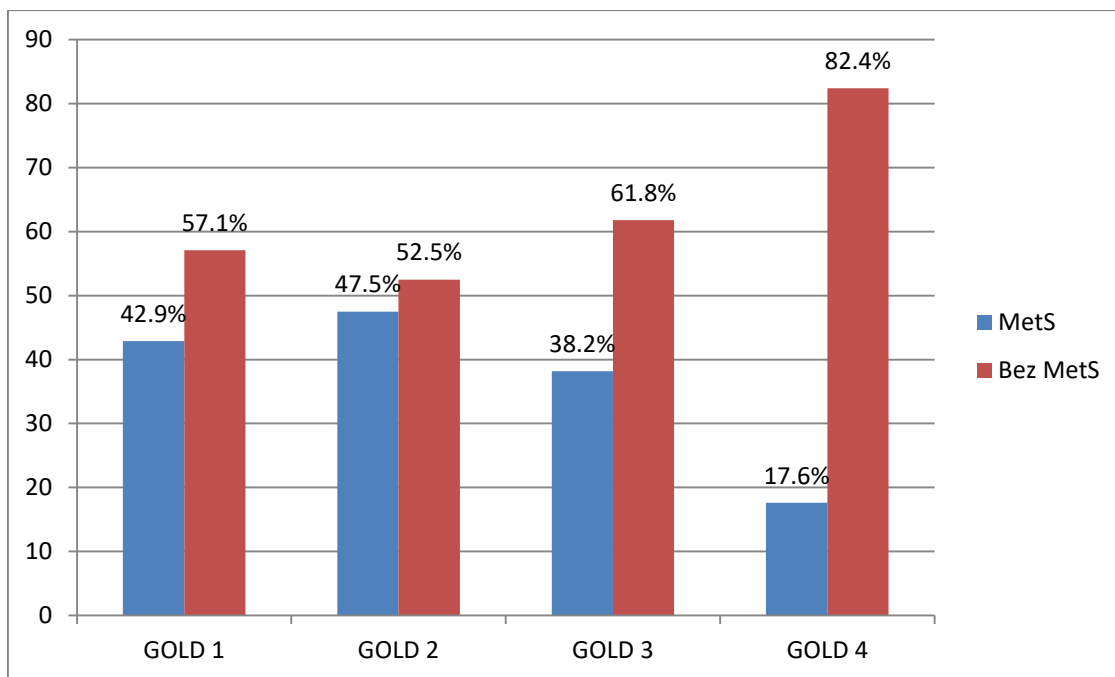
Ispitivano je da li se posmatrane grupe bolesnika (bolesnici sa MetS i bolesnici bez MetS) značajno razlikuju u pogledu spirometrijskih parametara.

Uočeno je da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u pogledu FVC ($t=-0,444$; $p=0,658$). Iako bez statističke značajnosti, veće prosečne vrednosti FVC su imali bolesnici sa MetS ($76,92\pm 19,09$ % predviđenog), u odnosu na bolesnike bez MetS ($75,51\pm 20,71$ % predviđenog).

Srednja vrednost parametra FEV_1 u grupi bolesnika sa MetS iznosi $49,52\pm 17,82$ % predviđenog, dok u grupi bolesnika bez MetS iznosi $41,82\pm 18,10$ % predviđenog. Srednja vrednost FEV_1 je statistički značajno viša u grupi bolesnika sa MetS ($t=-2,700$; $p=0,008$).

Srednja vrednost parametra FEV_1/FVC se statistički značajno razlikuje između dve upoređivane grupe ($t=-4,390$; $p<0,001$). Značajno veće vrednosti imaju bolesnici sa MetS ($51,09\pm 11,99$), nego oni bez MetS ($43,32\pm 10,69$).

Uočena je statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po GOLD stadijumima između dve poredene grupe ($\chi^2=8,428$; $p=0,038$). U grupi bolesnika sa MetS distribucija ispitanika po GOLD 1,2,3,4 stadijumima iznosi redom: 3 (42,9%), 29 (47,5%), 26 (38,2%), 6 (17,6%). U grupi bolesnika bez MetS distribucija ispitanika po GOLD 1,2,3,4 stadijumima iznosi redom: 4 (57,1%), 32 (52,5%), 42 (61,8%), 28 (82,4%).



Grafikon 12: Distribucija ispitanika sa i bez MetS po GOLD stadijumima

4.2.6. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na komponente metaboličkog sindroma

Upoređena je grupa bolesnika kod kojih je registrovan MetS i grupa bolesnika bez MetS u pogledu pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma, prema IDF kriterijumima.

Obim struka

Prosečan obim struka u grupi bolesnika sa MetS iznosi $102,7 \pm 11,5$ cm, dok je u grupi bolesnika bez MetS $89,1 \pm 13,7$ cm. Razlika u obimu struka između ispitivanih grupa je statistički visoko značajna ($t = -6,624$; $p < 0,001$).

Glukoza

Srednja vrednost glukoze u grupi bolesnika sa MetS iznosi $6,3 \pm 2,1$ mmol/L, a u grupi bez MetS $5,2 \pm 1,8$ mmol/L. Razlika u srednjim vrednostima glukoze između navedenih grupa je statistički visoko značajna ($t = -3,640$; $p < 0,001$).

Lipidogram

Registrovana je statistički visoko značajna razlika u srednjoj vrednosti triglicerida između dve poređene grupe (Mann-Whitney $U=2135,000$; $p<0,001$). U grupi bolesnika sa MetS zabeležena je statistički značajno veća srednja vrednost triglicerida ($1,5\pm 0,7$ mmol/L), u odnosu na grupu bez MetS ($1,1\pm 0,5$ mmol/L).

Uočena je statistički značajna razlika u srednjoj vrednosti HDL holesterola između ispitivanih grupa (Mann-Whitney $U=2628,500$; $p=0,014$). Grupa bolesnika sa MetS je imala statistički značajno niže srednje vrednosti HDL holesterola ($1,4\pm 0,4$ mmol/L), u odnosu na grupu bez MetS ($4,9\pm 1,3$ mmol/L).

Ispitana je značajnost razlike između posmatranih grupa bolesnika u pogledu preostala dva elementa lipidnog statusa, a koji nisu komponente metaboličkog sindroma.

Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti LDL holesterola između posmatranih grupa ($t=-3,200$; $p=0,002$). U grupi sa MetS prosečna vrednost je $3,5\pm 1,1$ mmol/L, dok je u grupi bez MetS $2,9\pm 1,0$ mmol/L.

Srednja vrednost holesterola u grupi bolesnika sa MetS iznosi $5,6\pm 1,3$ mmol/L, a u grupi bez MetS $4,9\pm 1,3$ mmol/L. Postoji statistički značajna razlika u srednjoj vrednosti holesterola između dve ispitivane grupe ($t=-3,061$; $p=0,003$).

Krvni pritisak

Ne postoji statistički značajna razlika između posmatranih grupa u pogledu sistolnog krvnog pritiska ($t=-1,231$; $p=0,220$). Prosečna vrednost sistolnog pritiska u grupi sa MetS iznosi $129,8\pm 14,9$ mm Hg, a u grupi bez MetS $126,4\pm 18,4$ mm Hg.

Nije uočena statistički značajna razlika između posmatranih grupa u pogledu dijastolnog krvnog pritiska ($t=-1,547$; $p=0,124$). Prosečna vrednost dijastolnog pritiska u grupi sa MetS iznosi $80,5\pm 8,3$ mm Hg, a u grupi bez MetS $78,0\pm 10,9$ mm Hg.

Tabela 16: Komponente metaboličkog sindroma kod HOBP bolesnika sa MetS i HOBP bolesnika bez MetS

Komponenta MetS	HOBP sa MetS	HOBP bez MetS	p
Obim struka (cm)	102,7±11,5	89,1±13,7	p<0,001
Sistolni pritisak (mmHg)	129,8±14,9	126,4±18,4	p=0,220
Dijastolni pritisak (mmHg)	80,5±8,3	78,0±10,9	p=0,124
Trigliceridi (mmol/L)	1,5±0,7	1,1±0,5	p<0,001
HDL holesterol (mmol/L)	1,4±0,4	4,9±1,3	p=0,014
Glukoza (mmol/L)	6,3±2,1	5,1±1,8	p<0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SD (standardna devijacija); HOBP: hronična opstruktivna bolest pluća; MetS: metabolički sindrom; HDL: high density lipoprotein (lipoprotein visoke gustine)

4.2.7. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na status sistemske inflamacije

Odvojeno su analizirani inflamatorni profili bolesnika kod kojih je registrovan MetS i bolesnika kod kojih MetS nije registrovan. Posmatrani su broj leukocita, nivo fibrinogena i nivo CRP. Istražena je značajnost razlike između poređenih grupa u pogledu nivoa markera inflamacije.

Broj leukocita

Dve grupe bolesnika su upoređene u odnosu na srednju vrednost broja leukocita u krvi. U grupi bolesnika sa MetS srednja vrednost broja leukocita iznosi $9,2 \pm 1,9 \times 10^9/L$, a u grupi bez MetS $8,1 \pm 1,9 \times 10^9/L$. Srednja vrednost broja leukocita u grupi sa MetS je statistički značajno veća nego u grupi bez MetS ($t=-3,783$; $p<0,001$).

C-reaktivni protein (CRP)

Nije registrovana statistički značajna razlika između dve grupe bolesnika kada je posmatrana srednja vrednost CRP (Mann-Whitney $U=2845,500$; $p=0,079$). Iako ne dostiže nivo statističke značajnosti, vrednost CRP u grupi bolesnika sa MetS ($4,3\pm 3,0$ mg/L) je viša nego u grupi bez MetS ($3,4\pm 2,7$ mg/L).

Fibrinogen

Uočena je statistički značajna razlika između grupe ispitanika koji su imali MetS i onih bez MetS u pogledu srednje vrednosti fibrinogena ($t=-2,777$; $p=0,006$). Ispitanci koji su imali MetS su pokazali statistički značajno više vrednosti fibrinogena ($3,6\pm 0,8$ g/L) u odnosu na ispitanike bez MetS ($3,2\pm 0,8$ g/L).

Tabela 17: Inflamatorni profil svih ispitanika, ispitanika sa MetS i ispitanika bez MetS

Varijabla	Svi ispitanici	sa MetS	bez MetS	p
Le ($\times 10^9/L$)	8,5 (1,9)	9,2 (1,9)	8,1 (1,9)	<0,001
CRP (mg/L)	3,8 (2,9)	4,3 (3,0)	3,4 (2,7)	0,079
Fibrinogen (g/L)	3,4 (0,8)	3,6 (0,8)	3,2 (0,8)	0,006

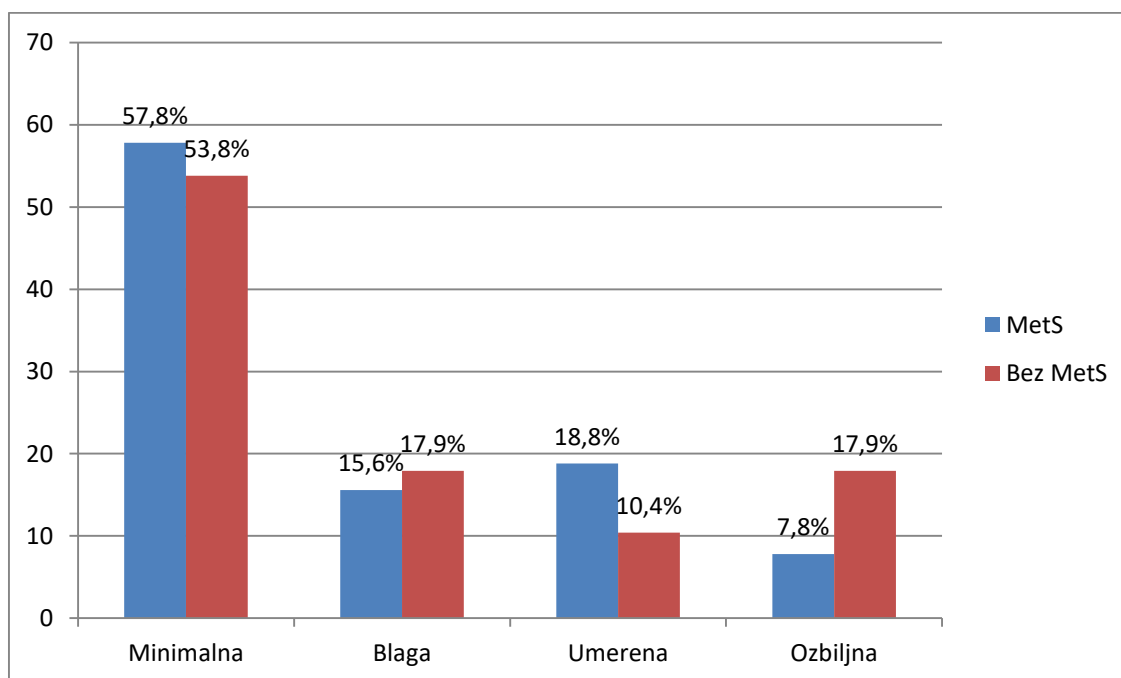
Vrednosti su date kao: srednja vrednost (SD); p-vrednost: sa MetS vs bez MetS

4.2.8. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na stepen depresivnosti i anksioznosti

Stepen depresivnosti

Nema statistički značajne razlike u stepenu depresivnosti, procenjeno primenom BDI, između bolesnika sa i bez MetS ($t=1,122$; $p=0,263$). Prosečan BDI skor u grupi bolesnika sa MetS iznosi $13,6 \pm 9,5$, a u grupi bez MetS $15,5 \pm 10,9$.

Nije zabeležena statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po BDI kategorijama između dve poređene grupe ($\chi^2=5,199$; $p=0,158$). U grupi bolesnika sa MetS distribucija ispitanika po BDI kategorijama iznosi redom: 57,8 %, 15,6 %, 18,8 % i 7,8%. U grupi bolesnika bez MetS distribucija ispitanika po BDI kategorijama iznosi redom: 53,8 %, 17,9 %, 10,4 %, 17,9 %.



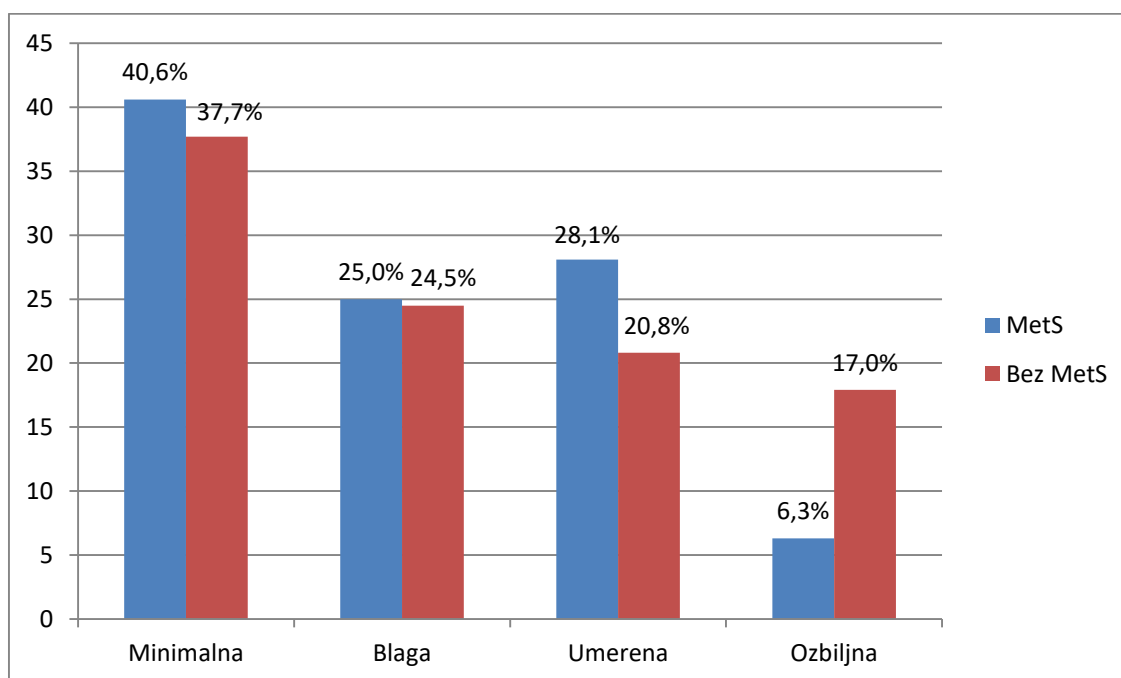
Grafikon 13: Distribucija ispitanika sa i bez MetS u odnosu na stepen depresivnosti

Stepen anksioznosti

Ne registruje se statistički značajna razlika u stepenu anksioznosti, procenjeno primenom BAI, između grupa ispitanika sa MetS i bez MetS ($t=0,774$; $p=0,440$). Grupa bolesnika sa MetS pokazuje srednji BAI skor $14,4 \pm 10,5$, a grupa bolesnika bez MetS $15,8 \pm 11,9$. Obe grupe bolesnika pokazuju u proseku blag stepen anksioznosti.

Nije zabeležena statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po BAI kategorijama između grupe bolesnika sa MetS i grupe bolesnika bez MetS ($\chi^2=4,562$; $p=0,207$).

U grupi bolesnika sa MetS distribucija ispitanika po BAI kategorijama iznosi redom: 40,6 %, 25,0 %, 28,1 %, 6,3%. U grupi bolesnika bez MetS distribucija ispitanika po BAI kategorijama iznosi redom: 37,7 %, 24,5 %, 20,8 %, 17,0 %.



Grafikon 14: Distribucija ispitanika sa i bez MetS u odnosu na stepen anksioznosti

4.2.9. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na stepen dispneje

Nije bilo statistički značajne razlike u stepenu dispneje procenjeno primenom mMRC skale između dve grupe ispitanika (Mann-Whitney $U=2845,500$; $p=0,079$).

Medijana mMRC skora u grupi bolesnika sa MetS je $2,00\pm 2,00$, a u grupi bez MetS $2,50\pm 3,00$.

Stepen dispneje procenjen Borg-ovom skalom se ne razlikuje statistički značajno između dve grupe bolesnika (Mann-Whitney $U=2811,500$; $p=0,060$).

Medijana Borg-ovog skora za grupu bolesnika sa MetS iznosi $2,50\pm 3,50$, a za grupu bez MetS $2,50\pm 3,00$.

4.2.10. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na funkcionalni kapacitet

Ako se uporede prosečne vrednosti šestominutnog testa hodanja (6MWT) dve grupe bolesnika, uočava se statistički značajna razlika ($t=-2,889$; $p=0,004$). Bolesnici koji imaju MetS pokazuju statistički značajno bolje vrednosti šestominutnog testa ($327,8\pm 91,4$ m) u odnosu na bolesnike bez MetS ($286,0\pm 91,3$ m). Bolesnici sa HOBP koji imaju MetS imaju bolji funkcionalni kapacitet, odnosno bolju toleranciju fizičkog napora.

4.2.11. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na kvalitet života

Procenjen je kvalitet života odvojeno u grupi bolesnika sa MetS i grupi bolesnika bez MetS, upotrebom opšteg i specifičnog upitnika za merenje kvaliteta života. Zatim je izvršeno poređenje kvaliteta života dve pomenute grupe bolesnika.

Upoređen je kvalitet života, procenjen primenom upitnika SF-36, između bolesnika koji imaju MetS i bolesnika koji nemaju MetS.

Nije zapažena statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika ($t=-1,064$; $p=0,289$). Prosečna vrednost ukupnog skora SF-36 kod bolesnika sa MetS iznosi $42,27 \pm 21,20$, a kod bolesnika bez MetS $39,67 \pm 21,44$. Iako ne dostiže nivo statističke značajnosti, prosečna vrednost ukupnog skora je veća kod bolesnika koji imaju MetS, što znači da ovi bolesnici imaju bolji kvalitet života.

Nisu registrovane statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika kada se posmatra svaki od osam pojedinačnih domena upitnika, kao i oba kompozitna skora. Iako bez statističke značajnosti, prosečne vrednosti skora u svakom od osam pojedinačnih domena su više u grupi bolesnika sa MetS, što znači da ovi bolesnici imaju bolji kvalitet života u pojedinačnim domenima u poređenju sa bolesnicima bez MetS. Prosečne vrednosti oba kompozitna skora su takođe veće u grupi bolesnika sa MetS, nego u grupi bez MetS, mada ne statistički značajno.

Tabela 18: Razlike u kvalitetu života procenjene upitnikom SF-36

SF -36 Domen	Postojanje MetS	Srednji skor \pm SD	T	P
Fizičko funkcionisanje	sa MetS	38,59 \pm 26,05	-1,111	0,268
	bez MetS	33,63 \pm 29,41		
Fizička uloga	sa MetS	26,56 \pm 35,60	-1,427	0,155
	bez MetS	19,10 \pm 31,34		
Telesni bol	sa MetS	58,78 \pm 33,18	-0,337	0,736
	bez MetS	57,02 \pm 32,87		
Opste zdravlje	sa MetS	40,46 \pm 18,93	-0,366	0,715
	bez MetS	39,33 \pm 19,82		
Vitalnost	sa MetS	42,18 \pm 25,63	-0,429	0,669
	bez MetS	40,56 \pm 22,77		
Društveno funkcionisanje	sa MetS	48,24 \pm 28,24	-0,510	0,611
	bez MetS	45,87 \pm 30,05		
Emocionalna uloga	sa MetS	37,53 \pm 41,35	-1,473	0,143
	bez MetS	28,31 \pm 38,44		
Mentalno zdravlje	sa MetS	53,75 \pm 22,82	-0,066	0,948
	bez MetS	53,50 \pm 23,24		
Kompozitni skor fizičkog funkcionisanja	sa MetS	41,10 \pm 21,63	-1,106	0,270
	bez MetS	37,27 \pm 22,00		
Kompozitni skor mentalnog funkcionisanja	sa MetS	45,42 \pm 23,23	-0,921	0,358
	bez MetS	42,06 \pm 22,96		
Ukupni skor	sa MetS	42,26 \pm 21,20	-1,064	0,289
	bez MetS	39,67 \pm 21,43		

Kada je kvalitet života bolesnika sa HOBP procenjen specifičnim upitnikom SGRQ uočava se statistički značajna razlika između bolesnika sa MetS i bolesnika bez MetS ($t=2,519$; $p=0,013$). Prosečan ukupan skor kao i prosečni skorovi sva tri domena SGRQ su statistički značajno niži kod bolesnika sa MetS, što znači da ovi bolesnici imaju značajno bolji kvalitet života u odnosu na bolesnike bez MetS ($p=0,013$).

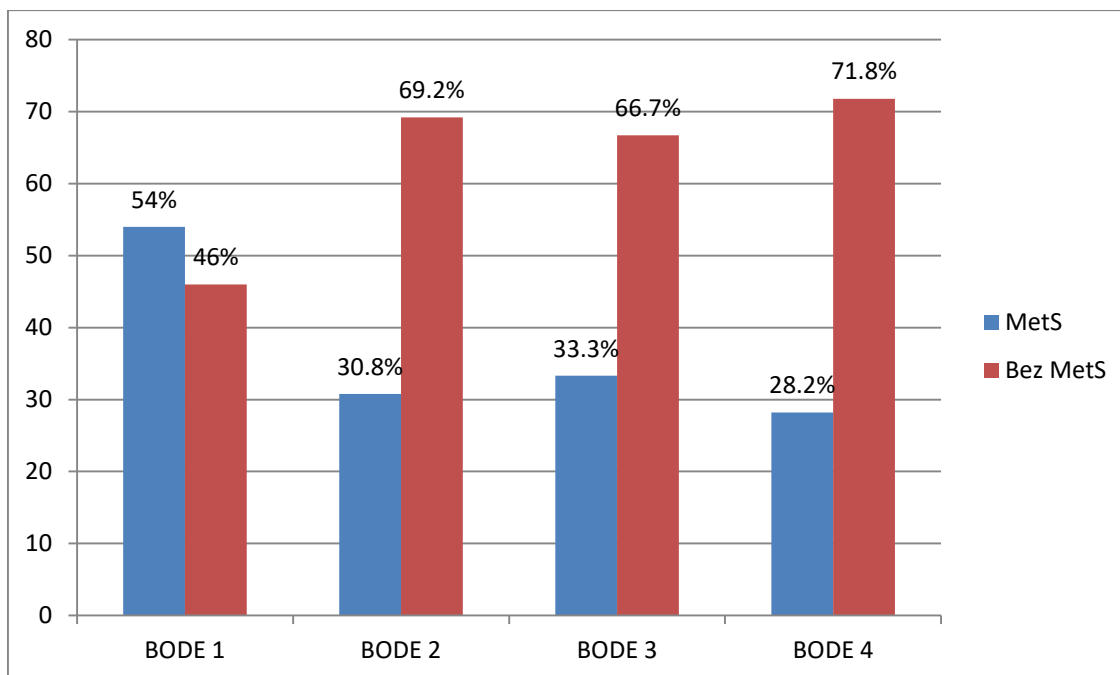
Tabela 19: Razlike u kvalitetu života između HOBP pacijenata sa MetS i bez MetS procenjene upitnikom SGRQ

SGRQ domen	HOBP sa MetS	HOBP bez MetS	p
simptomi	56,24±20,65	63,74±19,09	0,017
aktivnosti	62,59±20,97	70,58±23,60	0,027
uticaji	48,02±23,14	56,80±25,45	0,026
ukupni skor	53,80±19,67	62,13±21,56	0,013

4.2.12. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na BODE indeks

Grupa bolesnika sa MetS i grupa bolesnika bez MetS se značajno razlikuju u odnosu na srednju vrednost BODE indeksa (Mann Whitney U test= 2463,500, p=0,003). Medijana BODE indexa za grupu bolesnika sa MetS iznosi 3,00±5,00, a za grupu bolesnika bez MetS 5,00±4,00.

Uočena je statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po BODE stadijumima između grupe sa MetS i grupe bez MetS ($\chi^2 = 8,296$; p=0,040). U grupi bolesnika sa MetS distribucija ispitanika po BODE 1,2,3,4 stadijumima iznosi redom: 27 (54,0%), 12 (30,8%), 14 (33,3%), 11 (28,2%). U grupi bolesnika bez MetS distribucija ispitanika po BODE 1,2,3,4 stadijumima iznosi redom: 23 (46,0%), 27 (69,2%), 28 (66,7%), 28 (71,8%).



Grafikon 15: Distribucija ispitanika sa i bez MetS u odnosu na BODE indeks

4.2.13. Razlike između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i bolesnika bez MetS u odnosu na prisustvo određenih komorbiditeta

Grupa HOBP bolesnika sa MetS je upoređena sa grupom HOBP bolesnika bez MetS uzimajući u obzir učestalost određenih komorbiditeta.

Koronarna arterijska bolest

Zapažena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u pogledu učestalosti koronarne arterijske bolesti ($\chi^2 = 4,981$; $p = 0,026$). Značajno veći procenat koronarne bolesti (prethodni infarkt miokarda, angina pectoris, aorto-koronarni bypass, perkutana koronarna intervencija) je zabeležen u grupi bolesnika sa MetS: 28,1%, u odnosu na grupu bolesnika bez MetS: 14,1%.

Hronična kardiomiopatija

U grupi bolesnika sa MetS učestalost ispitanika sa hroničnom kardiomiopatijom je iznosila 39,1%, a u grupi bolesnika bez MetS 16,0%. Uočena je statistički visoko

značajna razlika u učestalosti kardiomiopatije između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 11,373$; $p=0,001$).

Cerebrovaskularna bolest

Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti cerebrovaskularne bolesti između bolesnika sa MetS i bolesnika bez MetS ($\chi^2 = 0,025$; $p=0,874$). Učestalost cerebrovaskularne bolesti kod ispitanika sa MetS je iznosila 6,2%, a kod ispitanika bez MetS 5,7%.

Periferna arterijska bolest

Nije bilo statistički značajne razlike između poređenih grupa u pogledu postojanja periferne arterijske bolesti ($\chi^2 = 2,473$; $p=0,116$). U grupi pacijenata bez MetS učestalost periferne arterijske bolesti je 3,8 %, u grupi sa MetS ona nije registrovana.

Arterijska hipertenzija

Upoređena je grupa bolesnika sa HOBP koja ima MetS i grupa bolesnika sa HOBP bez MetS u pogledu učestalosti arterijske hipertenzije koja je ranije dijagnostikovana ($\chi^2 = 16,856$; $p<0,001$). Uočena je statistički visoko značajna razlika između grupa. U grupi sa MetS bilo je značajno više hipertoničara 76,6%, nego u grupi bez MetS 44,3%.

Dijabetes tip 2

Uočena je statistički visoko značajna razlika u učestalosti od ranije dijagnostikovanog dijabetesa tip 2, između dve ispitivane grupe ($\chi^2 = 11,515$; $p=0,001$). Značajno veća učestalost dijabetičara je u grupi bolesnika sa HOBP i MetS: 28,1%, nego u grupi bolesnika sa HOBP bez MetS: 8,5%.

Tabela 20: Učestalost komorbiditeta u celoj grupi ispitanika, kod ispitanika sa MetS i ispitanika bez MetS

Komorbiditet	cela grupa (%)	sa MetS (%)	bez MetS (%)	p
Koronarna arterijska bolest	19,4	28,1	14,1	p=0,026
Hronična kardiomiopatija	24,7	39,1	16,0	p=0,001
Cerebrovaskularna bolest	5,9	6,2	5,7	p=0,874
Periferna arterijska bolest	2,4	0	3,8	p=0,116
Arterijska hipertenzija	56,5	76,6	44,3	p<0,001
Dijabetes tip 2	15,9	28,1	8,5	p=0,001

p: sa MetS vs bez MetS

4.3. Ispitivanje uticaja pojedinih karakteristika bolesnika sa HOBP na pojavu MetS- multivarijantna logistička regresiona analiza

Multivarijantna logistička regresiona analiza je primenjena za identifikaciju nezavisnih prediktora pojave metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP.

Varijable koje su ispitivane kao mogući prediktori pojave MetS bile su iz domena antropometrijskih, funkcionalnih, laboratorijskih ili kliničkih, a nisu razmatrane one varijable koje ulaze u IDF definiciju metaboličkog sindroma. Sve analize su rađene kontrolisano za uzrast, pol i trajanje HOBP.

Kao nezavisni prediktori za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP izdvojili su se BMI, FEV₁, FEV₁/FVC, GOLD stadijum, Le, CRP, fibrinogen.

Značajno veći rizik za pojavu MetS pokazuju bolesnici sa HOBP koji imaju veći BMI, zatim oni sa manjim stepenom opstrukcije tj. većim vrednostima FEV₁ i FEV₁/FVC, nižim GOLD stadijumom, kao i oni sa većim stepenom sistemske inflamacije što je izraženo kroz povišene vrednosti Le, CRP i fibrinogena.

Tabela 21: Logistički regresioni model za pojavu metaboličkog sindroma kod pacijenata sa HOBP

Varijabla	OR	95% CI	P
BMI (kg/m ²)	1,25	1,15-1,35	<0,001
GOLD stadijum	0,58	0,39-0,88	0,010
FEV ₁ (% predviđenog)	1,03	1,01-1,04	0,008
FEV ₁ /FVC	1,07	1,03-1,10	<0,001
Le (x10 ⁹ /L)	1,40	1,17-1,67	<0,001
CRP (mg/L)	1,12	1,00-1,25	0,047
Fibrinogen (g/L)	1,73	1,16-2,57	0,007

HOBP: hronična opstruktivna bolest pluća; OR: odds ratio; CI: confidence interval;
 BMI: body mass index; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;
 FEV₁: forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC: forsirani vitalni kapacitet;
 Le: leukociti; CRP: C-reaktivni protein

5. DISKUSIJA

Učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP u ovom istraživanju iznosi 37,6 %.

Od 170 bolesnika sa HOBP koji su uključeni u ispitivanje MetS je registrovan kod 64 (37,6%) bolesnika.

Prevalencija metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP varira u različitim istraživanjima. U literaturi se navodi širok spektar prevalencije MetS od 21 do 58 %.

Prevalencija MetS zavisi od geografskog područja i zemlje, odnosno etničke grupe u kojoj se sprovodi istraživanje. Takođe zavisi od kriterijuma koji su primenjeni za postavljanje dijagnoze MetS i od kriterijuma koji se koriste za uključivanje ispitanika u studiju.

Sledeće studije su pokazale najniže prevalencije MetS kod bolesnika sa HOBP (prevalencija ispod 30%).

Studija Fumagallia i saradnika sprovedena u Italiji (primenjeni modifikovani NCEP ATP III kriterijumi) pokazuje prevalenciju MetS od 20,7 % (266).

U istraživanju Minasa i saradnika sprovedenom u Grčkoj prevalencija je 21% (NCEP ATP kriterijumi) (267).

U istraživanju Lama i saradnika (268) obavljenom u Kini prevalencija MetS je 22,6 % (IDF kriterijumi), a u studiji Funakoshi i saradnika (269) u Japanu je 23 % (modifikovani NCEP ATP III).

U istraživanju koje je sproveo Mekov sa saradnicima u Bugarskoj (Konsenzus definicija) prevalencija MetS iznosi 25% (270).

Kupeli i saradnici navode prevalenciju MetS u Turskoj od 27% (NCEP ATP III) (235).

Poulain i saradnici pokazuju prevalenciju MetS od 29 % u istraživanju koje je sprovedeno u Kanadi primenom NCEP ATP III kriterijuma (223).

U većem broju studija su registrovane mnogo više prevalencije MetS kod bolesnika sa HOBP i u njima se navodi da čak više od polovine ispitanika ima MetS.

Tako se u studiji Parka i saradnika (271) koja je sprovedena u SAD navodi prevalencija MetS kod bolesnika sa HOBP od 57,5 % (kriterijumi Konsenzus definicije). Isti autori

navode prevalenciju MetS od 55,2 % u istraživanju koje je sprovedeno u SAD sa istim kriterijumima, u okviru istog projekta, ali u ranijem vremenskom periodu. Porast u prevalenciji MetS koji se ovde može uočiti istraživači objašnjavaju porastom gojaznosti u SAD koja je iz godine u godinu sve evidentnija.

Slična frekvencija MetS je registrovana u studiji Breyer i saradnika u Holandiji uz upotrebu IDF kriterijuma i iznosi 57 % (272).

Veliki broj studija pokazuje prevalencije koje su u opsegu između navedenih.

Tako se u istraživanju Skybe i saradnika (224) u Slovačkoj (IDF) navodi prevalencija MetS od 39 %. U studiji koju su sproveli Hosny i saradnici (273) u Egiptu (NCEP ATP III) prevalencija je 40 %, zatim sledi istraživanje Diez-Manglana i saradnika (274) iz Španije koji nalaze da 43 % ispitanika ima MetS (Konsenzus definicija). Ozgen Alpaydin i saradnici (275) (Turska, IDF) navode prevalenciju od 44%, Akpinar i saradnici (276) (Turska, NCEP ATP III) 44,6%, Ghatas (277) (Egipat, NCEP ATP III) 45%, Yasar i saradnici (278) (Turska, IDF) 45%, Watz i saradnici (225) (Nemačka, IDF) 47%, Marquis i saradnici (279) (Kanada, NCEP ATP III) 47%, Stanciu i saradnici (280) (Rumunija, IDF) 48,1%.

Ako uporedimo naše istraživanje sa navedenim studijama može se reći da se učestalost MetS od 37,6 % nalazi negde u sredini učestalosti u navedenim studijama gde se one kreću od 20,7% do 57,5 %.

Što se tiče naše sredine, u Srbiji, u istraživanju koje je sproveo Škrbić u Novom Sadu pokazano je da kod 55 ispitivanih bolesnika sa HOBP prevalencija MetS iznosi 38,2 % (MetS je dijagnostikovao primenom NCEP ATP III kriterijuma) (281). Prema studiji Lazović i saradnika (Zemun), od 232 ispitanika sa HOBP, primenom NCEP ATP III kriterijuma MetS se registruje kod 25,9 % bolesnika (282).

Učestalost MetS kod bolesnika sa HOBP od 37,6 % u našem istraživanju je veoma slična učestalosti koja je registrovana u istraživanju Škrbića (281).

Cebren Lipovec i saradnici (283) su nedavno sproveli sistematsko pretraživanje i meta-analizu koja je obuhvatila 19 studija učinjenih na više kontinenata i 4208 pacijenata sa HOBP. Srednja prevalencija MetS kod bolesnika sa HOBP (srednja prevalencija za sve studije zajedno) iznosi 34 %. Srednja prevalencija varira između geografskih područja. U Severnoj Americi (istraživanja iz SAD, Kanade) iznosi 53%, u Južnoj Americi 36%,

u Evropi 41%, na Srednjem Istoku (istraživanja iz Turske, Egipta) 38%, u Istočnoj Aziji (istraživanja iz Kine, Koreje i Japana) 28%.

Srednja prevalencija MetS kod bolesnika sa HOBP se razlikuje u različitim regionima sveta, tako da je niža prevalencija zapažena u studijama iz Azije (28%), u poređenju sa Evropom (41%) i Amerikom (53%). Ovi nalazi su u skladu sa studijama opšte populacije, u kojima se uočava sličan odnos prevalencija, pa se takođe beleži niža prevalencija u Aziji (u Kini 21% i u Koreji 31%) (284,285), u poređenju sa SAD (286).

Svakako da kulturološke razlike u životnom stilu mogu da utiču na pojavu pojedinačnih komponenti MetS, a tako i na prevalenciju metaboličkog sindroma. Genetske razlike, razlike u ishrani, nivo fizičke aktivnosti, starost populacije i pol utiču na prevalenciju MetS i njegovih komponenata kako u opštoj populaciji tako i kod bolesnika sa HOBP.

Prevalencija MetS zavisi i od definicije odnosno kriterijuma za postavljanje dijagnoze MetS koji su primenjeni u istraživanju. S obzirom da postoji više definicija MetS koje se koriste u studijama to svakako otežava direktno poređenje studija.

Neki od autora su u svojim istraživanjima određivali prevalenciju MetS kod bolesnika sa HOBP koristeći istovremeno dve ili više definicija i tako su dobili i više prevalencija koje su se međusobno razlikovale. Primer za to je studija Acharyya i saradnika (287), sprovedena u Indiji koja je uključila 77 bolesnika sa HOBP uz isti broj ispitanika u kontrolnoj grupi. Prevalencija MetS je ispitivana primenom tri definicije: NCEP ATP III, modifikovane NCEP ATP III i IDF definicije i dobijene su sledeće prevalencije MetS za grupu bolesnika sa HOBP: 44%, 46%, 31%, redom. U kontrolnoj grupi prevalencija MetS je iznosila 31%, 38%, 32%, redom. Gupta i saradnici (288) su u Indiji sprovedli ispitivanje učestalosti MetS kod 90 bolesnika sa HOBP uz upotrebu NCEP ATP III i IDF kriterijuma i utvrdili prevalenciju od 15,6% odnosno 33,3%. Ovakva istovremena primena dve ili više definicija MetS u jednoj studiji je najbolji dokaz u kojoj meri izbor definicije utiče na prevalenciju MetS.

Neke od studija koje su koristile kriterijume IDF kao u našem istraživanju, navode sledeću prevalenciju MetS kod ispitivanih bolesnika sa HOBP: Lam i saradnici 23% (268), Skyba i saradnici 39% (224), Ozgen Alpaydin i saradnici 44% (275), Yasar i saradnici 45% (278), Watz i saradnici 47% (225), Breyer i saradnici 57% (272), Stanciu i saradnici 48% (280), Acharyya i saradnici 31% (287), Gupta i saradnici 33% (288).

U gotovo svim dostupnim savremenim studijama koje su istraživale učestalost MetS kod bolesnika sa HOBP upotrebljavane su definicije IDF, NCEP ATP III, modifikovana NCEP ATP III, odnosno AHA/NHLBI i Konsenzus definicija (185). Može se reći da su definicije koje su ustanovljene od strane ekspertskih grupa WHO, EGIR, ACCE od istorijskog značaja, jer se u aktuelnoj literaturi ne nalazi njihova primena u istraživanjima. Razlog za to je jednostavnija primena definicija navedenih u prvoj grupi, kako u istraživačkom radu tako i u kliničkoj praksi.

Studije se naravno razlikuju značajno prema svom dizajnu i kriterijumima koji su korišćeni za uključivanje ispitanika u studiju i od toga u velikoj meri zavisi i nađena prevalencija MetS.

Kao jedan od primera može da posluži studija Minasa i saradnika (267) sprovedena u Grčkoj, koja je isključila iz istraživanja bolesnike sa značajnim komorbiditetom, poznatim dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima. To je verovatno jedan od razloga što je nađena relativno mala prevalencija MetS kod HOBP bolesnika od samo 21%. Druge studije uglavnom nisu isključivale pacijente sa komorbiditetima (hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, dijabetes) te je registrovana značajno viša prevalencija MetS. Tako su u svojim istraživanjima Diez-Manglano i saradnici (275) i naročito Breyer i saradnici (272) konstatovali visoke prevalencije MetS kod bolesnika sa HOBP koji imaju više komorbiditeta: 43% odnosno 57%.

Veći broj studija je pored grupe bolesnika sa HOBP uključivao i kontrolnu grupu ispitanika. U istraživanjima su ustanovljene razlike u prevalenciji MetS između pacijenata sa HOBP i ispitanika iz kontrolne grupe. Tako je registrovana značajno veća prevalencija MetS kod osoba sa HOBP u odnosu na osobe iz kontrolne grupe u studijama Marquis i sar. (47% vs 21%) (279), Breyer i sar. (57% vs 40%) (272), Akpinar i sar. (44,6% vs 17,1%) (276), Hosny i sar. (40% vs 17%) (273), Park i sar. (289) (kod muškaraca 33,0% vs 22,2 % i kod žena 48,5% vs 29,6%), Ghatas (277) (45% vs 18%). I u sledećim studijama je viša prevalencija MetS kod bolesnika sa HOBP nego kod ispitanika iz kontrolne grupe, ali ne dostiže se nivo statističke značajnosti: Park i sar. (271) (57,5% vs 53,6%), Ozgen Alpaydin i sar. (275) (44% vs 30%), Lam i sar. (268) (22,6% vs 19,8%). Samo u studiji Funakoshi i saradnika (269) prevalencija MetS kod HOBP je niža u odnosu na kontrolnu grupu (23% vs 25,8%).

U meta analizi koju je sproveda Cebron Lipovec sa saradnicima (283) bilo je 10 studija u kojima su upoređeni pacijenti sa HOBP i ispitanici iz kontrolne grupe. Veća prevalencija MetS kod pacijenata sa HOBP u poređenju sa kontrolnom grupom je registrovana u 9 od 10 studija, a razlika je bila statistički značajna u pet studija. Ukupna srednja prevalencija MetS kod pacijenata sa HOBP (svih 10 studija) iznosi 32%, dok je u kontrolnoj grupi 30% i razlika među grupama je statistički značajna ($p=0,001$). Ukoliko je analizirana razlika u prevalenciji MetS između HOBP bolesnika i kontrolne grupe mala, autori navode da bi se to moglo objasniti činjenicom da je kontrolna grupa uključivala osobe bez HOBP, ali sa prisutnim drugim bolestima (kardiovaskularne, dijabetes).

Park i saradnici (271) objašnjavaju očekivano višu prevalenciju MetS kod bolesnika sa HOBP u odnosu na kontrolnu grupu, time što su pacijenti sa HOBP zbog prirode svoje bolesti mnogo manje fizički aktivni (što doprinosi nastanku MetS) nego ispitanici iz kontrolne grupe.

U našem istraživanju je upoređena grupa bolesnika sa HOBP koji imaju MetS sa grupom bolesnika sa HOBP koji nemaju MetS u pogledu demografskih, antropometrijskih, funkcionalnih, kliničkih karakteristika kao i u pogledu inflamatornog statusa. Utvrđeni su značajni prediktori za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP.

Prosečna životna dob bolesnika sa HOBP koji imaju MetS iznosi $65,2 \pm 9,1$ godina, a bolesnika bez MetS $65,7 \pm 9,2$ godina i ne uočava se statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika u pogledu životne dobi ($p=0,759$).

Ovi rezultati su slični rezultatima nekih drugih istraživača.

Tako u studiji Diez-Manglana i saradnika (274) takođe nisu postojale značajne razlike u starosnoj dobi između HOBP bolesnika sa MetS (prosečna starost 73,7 god) i bolesnika bez MetS (prosečna starost 73,8 godina).

U studiji Yasar i saradnika (278) prosečna starosna dob bolesnika sa HOBP i MetS iznosi $64,8 \pm 9,1$ godina, a bolesnika bez MetS $65,5 \pm 10,8$ godina i ne registruje se statistički značajna razlika između poređenih grupa ($p=0,689$). Uočava se da je starosna dob bolesnika u našem istraživanju vrlo slična starosnoj dobi ispitanika iz ove studije.

Ni studija Mekova i saradnika (270) nije pokazala značajne razlike u starosnoj dobi između grupe HOBP bolesnika sa MetS i grupe bez MetS.

Cebren Lipovec i saradnici (283) su upoređivali bolesnike sa HOBP koji su imali MetS i bolesnike sa HOBP kod kojih MetS nije registrovan u šest studija koje su bile sastavni deo sprovedene meta analize, a u pogledu starosne dobi ispitanika. Nije uočena značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,135$), a prosečna starosna dob (za šest studija) u grupi sa MetS je iznosila 69 ± 4 godine, a u grupi bez MetS 68 ± 5 godina.

Studija Parka (271) i saradnika je pronašla da su pacijenti sa HOBP koji su imali MetS bili stariji od onih bez MetS (64,6 vs 58,7 godina). Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da će pacijenti sa HOBP koji su stariji češće imati MetS (OR=1,12; 95% CI: 1,00-1,26; $p=0,04$).

Istraživanja su pokazala da je starije životno doba značajno povezano sa rastućom prevalencijom MetS u opštoj populaciji (290,291,193). Park i saradnici su u svom istraživanju otkrili da prevalencija MetS u opštoj populaciji raste sa godinama života i da doseže maksimum u šestoj ili sedmoj deceniji (193). Pretpostavlja se da je porast učestalosti MetS povezan sa starenjem, posledica povećanja telesne masti i promena u životnom stilu koje nastaju sa starenjem (292). Prevalencija MetS raste sa životnom dobi i prema istraživanju Forda i saradnika iznosi 10% u osoba starosti 20–29 godina, 20% u osoba starosti 40–49 godina i 45% u osoba starosti 60–69 godina (194).

Ervin i saradnici (287) su u svojoj studiji koja je pokrivala period 2003-2006, pokazali da 37,2% do 40,8% Amerikanaca između 40 i 59 godina i 51,5% do 54,4% onih sa 60 i više godina, imaju MetS. Analizirani su podaci o 223 bolesnika sa HOBP koji su učestvovali u velikoj NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) studiji u SAD u istom vremenskom periodu. Pokazano je da 55,2% pacijenata sa HOBP starijih od 55 godina ima MetS (analiza je uključila bolesnike starije od 55 godina, a za dijagnostikovanje MetS su primenjeni kriterijumi Konsenzus definicije).

U studiji Minasa i saradnika (267) utvrđena je veća prevalencija MetS kod mlađih pacijenata. Oni imaju i manje tešku HOBP i mogu da se izdvoje u specifičan HOBP fenotip.

U ovom istraživanju učestalost MetS u grupi muškaraca iznosi 32,0%, a u grupi žena 45,7%.

Nekoliko studija nalazi veću učestalost MetS među ženama nego muškarcima sa HOBP. Mekov i saradnici (270) navode da u njihovoj studiji 25% pacijenata sa HOBP ima MetS. Metabolički sindrom ima 23,1% muškaraca i 29,5% žena, ali ta razlika nije statistički značajna ($p=0,409$).

U studiji Lama i saradnika (268) sprovedenoj u Kini prevalencija MetS je 20% i viša je kod žena gde iznosi 22,9% nego kod muškaraca gde iznosi 12,4%.

Diez-Manglano i saradnici (274) u svom istraživanju nalaze da je prevalencija MetS kod bolesnika sa HOBP veća kod žena (59,5%) nego kod muškaraca (40,8%), $p=0,02$.

Međutim suprotno prethodnim studijama, Marquis i saradnici (279) nalaze da je prevalencija MetS mnogo viša kod muškaraca nego kod žena sa HOBP.

U našem istraživanju nema značajne razlike između HOBP bolesnika sa MetS i HOBP bolesnika bez MetS u zastupljenosti polova ($p=0,069$).

Grupu bolesnika sa HOBP i MetS čine 64 bolesnika, 32 (50%) muškaraca i 32 (50%) žena.

Grupu bolesnika bez MetS čini 106 bolesnika, 68 (64,1%) muškaraca i 38 (35,9%) žena.

Park i saradnici (271) u svojoj studiji nalaze u grupi pacijenata sa HOBP i MetS podjednaku zastupljenost muškaraca 27 (50%) i žena 27(50%), što se poklapa sa nalazom u našem istraživanju. U grupi HOBP pacijenata bez MetS dominiraju žene koje su zastupljene sa 62,5% (za razliku od našeg istraživanja u kome dominiraju muškarci u sličnom procentu).

U istraživanju Yasar i saradnika (278) navodi se da procenat muškaraca u grupi HOBP bolesnika sa MetS iznosi 76%, a u grupi bez MetS 72% i da nema značajne razlike među grupama u pogledu zastupljenosti polova ($p=0,642$).

U studiji Diez-Manglana i saradnika (274), u grupi HOBP bolesnika sa MetS većinu su činili muškarci (84,5%), kao i u grupi HOBP bolesnika bez MetS (92,1%), pri čemu treba imati u vidu da u celoj ispitivanoj grupi bolesnika sa HOBP muškarci čine 89%.

Cebon Lipovec i saradnici (283) u sistematskom pretraživanju i meta analizi nalaze sedam studija koje upoređuju HOBP bolesnike sa MetS i HOBP bolesnike bez MetS u pogledu zastupljenosti polova. U grupi sa MetS ženski pol je zastupljen sa 31% (prosek za sedam studija), a u grupi bez MetS sa 25% (prosek za sedam studija). Grupe se značajno razlikuju po zastupljenosti polova. Prevalencija muškaraca je značajno niža u grupi HOBP bolesnika sa MetS u odnosu na grupu bez MetS.

Gojaznost, definisana kao $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, je česta kod pacijenata sa HOBP, naročito kod osoba sa blažom bolešću. U studiji Steuten i saradnika sprovedenoj u Holandiji je analizirano 317 pacijenata sa HOBP i među njima je registrovano 18% gojaznih (293). Prevalencija gojaznosti u opštoj populaciji odraslih u Holandiji u to vreme je procenjena na 10-12%. (294) U studiji Steuten i saradnika (293) gojaznost je bila češća u GOLD 1 (16%) i GOLD 2 (24%) stadijumu, nego u GOLD 3 (9%) i GOLD 4 (6%). Znatno veći procenat gojaznosti je registrovan u SAD, Severna Kalifornija (multi-etnička populacija), gde je 54% od 355 bolesnika sa HOBP u ranom stadijumu bilo gojazno (295), dok je prevalencija gojaznosti za opštu populaciju odraslih za taj region iznosila 20-24%. Međutim ne nalaze sve studije da je prevalencija gojaznosti veća kod bolesnika sa HOBP u odnosu na osobe bez ove bolesti. Tako velika epidemiološka PLATINO studija (Latin-American Pulmonary Obstruction Investigation Project) pokazuje prevalenciju gojaznosti kod osoba sa HOBP od 23%, a kod osoba bez HOBP 32% (296).

U našem istraživanju najveći broj ispitanika je normalno uhranjen: 37,1%, a zatim dolaze predgojazni: 30,6%. Znatno je manje gojaznih: 21,2%, a najmanje pothranjenih: 11,2% (primenjena je klasifikacija stanja uhranjenosti Svetske zdravstvene organizacije) (247). Udeo gojaznih osoba u grupi ispitivanih bolesnika sa HOBP u našem istraživanju može se reći da je sličan nalazima u napred navedenoj holandskoj i latinoameričkoj studiji.

Prema “Rezultatima iztraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godine” (Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”) 21,2% stanovništva je bilo gojazno. Normalno uhranjenih je bilo 40,4%, predgojaznih 35,1%, a pothranjenih 3,2% (prema kriterijumima SZO). Gojaznost je kod oba pola bila približno isto zastupljena (kod muškaraca 20,1%, kod žena 22,2%). Uočen je porast broja gojaznih- prema istraživanju iz 2006. godine procenat gojaznih u Srbiji je iznosio 17,3% (297).

Ukoliko podatke o gojaznosti iz našeg istraživanja (koje je obuhvatilo period 2015/2016 godina) uporedimo sa dostupnim podacima za opštu populaciju Srbije iz 2013. godine, može se primetiti da je učestalost gojaznosti kod HOBP (21,2 %) identična sa učestalošću u opštoj populaciji (21,2%). Ovo je interesantan nalaz, mada treba imati u vidu da istraživanja nisu sprovedena u istom vremenskom periodu (ali je on veoma blizak).

Abdominalna (centralna) gojaznost koja podrazumeva povećanje visceralnog masnog tkiva kao metabolički aktivnog tkiva je ključni elemenat za razvoj metaboličkog sindroma. Naravno nemaju sve osobe sa abdominalnom gojaznošću MetS, niti su svi ljudi sa MetS gojazni. Studije su pokazale da je kod pacijenata sa HOBP, povećanje BMI povezano sa povišenom inflamacijom masnog tkiva (224), povišenom sistemskom inflamacijom (223) i smanjenom insulinskom senzitivnošću (224). Svi ovi faktori su povezani sa nastankom MetS.

U ovom istraživanju je analizirana učestalost metaboličkog sindroma u grupama bolesnika sa različitim stepenom uhranjenosti. Za klasifikaciju stanja uhranjenosti korišćeni su kriterijumi SZO (247). Najveća učestalost MetS je, kako je i očekivano, u grupi gojaznih: 72,2% (26 od 36 ispitanika). Sledi grupa predgojaznih u kojoj je učestalost MetS 48,1% (25 od 52 ispitanika). U grupi normalno uhranjenih 20,6% (13 od 63 ispitanika) ima MetS. Kod pothranjenih osoba MetS nije registrovan (0 od 19 ispitanika).

Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima do kojih su došli Skyba i saradnici (224). U njihovoj studiji su ispitivana 44 pacijenta sa HOBP koji su prema vrednostima BMI podeljeni u četiri grupe: kahektični ($BMI < 20 \text{ kg/m}^2$), normalna težina ($20-24,9 \text{ kg/m}^2$), prekomerna težina ($25-29,9 \text{ kg/m}^2$) i gojazni ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Ni jedan od pacijenata iz grupe kahektičnih nije ispunio IDF kriterijume za MetS. Kod normalno uhranjenih pacijenata 2 od 12 je ispunilo kriterijume za MetS, kod onih sa prekomernom težinom 5 od 12, a kod gojaznih 10 od 11 pacijenata je ispunilo kriterijume za MetS. Sličnosti između našeg istraživanja i navedenog su u tome da MetS nije registrovan kod kahektičnih/pothranjenih i da je učestalost MetS najveća kod gojaznih (učestalost MetS kod gojaznih od 91% u studiji Skybe i saradnika premašuje naše nalaze).

Mekov i saradnici (270) su istraživali prevalenciju MetS u grupi od 152 pacijenta sa HOBP koji su hospitalizovani zbog pogoršanja bolesti. Oni su našli da među HOBP pacijentima koji pripadaju grupama pothranjenih i normalno uhranjenih (prema klasifikaciji SZO) nije bilo onih koji zadovoljavaju kriterijume za MetS. U grupi sa prekomernom težinom 27,3 % ima MetS, a u grupi gojaznih MetS ima 54,8 % pacijenata. Postoji značajna razlika u prevalenciji MetS između grupa koje su formirane prema stepenu uhranjenosti. Uočljivo je da nema pacijenata sa MetS ukoliko je $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$.

Studija Poulain i saradnika (223) je imala za cilj da utvrdi uticaj gojznosti na prevalenciju MetS kao i na metabolički i inflamatorni profil bolesnika sa HOBP. Studija je obuhvatila 28 muškaraca sa HOBP koji su podeljeni u dve grupe: grupu predgojaznih/gojaznih ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) i grupu normalno uhranjenih ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$). MetS je dijagnostikovao kod 50 % predgojaznih/gojaznih pacijenata, ali ni kod jednog od pacijenata sa normalnom težinom. U grupi predgojaznih/gojaznih svi pacijenti pokazuju najmanje jedan kriterijum MetS (primenjeni su NCEP ATP III kriterijumi). U grupi sa normalnom težinom 25% bolesnika ima jedan kriterijum za MetS, ali nema bolesnika koji pokazuju više od jednog kriterijuma.

U našem istraživanju srednja vrednost BMI u grupi HOBP bolesnika sa MetS iznosi $29,1 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$, a u grupi HOBP bolesnika bez MetS $23,5 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ i grupe bolesnika se u odnosu na vrednost BMI statistički značajno razlikuju ($p < 0,001$).

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi BMI se izdvojio kao značajan nezavisan prediktor za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP (OR=1,25; 95%CI=1,15-1,35; $p < 0,001$).

Nalazi naše studije su veoma slični nalazima sledeća dva istraživanja.

U istraživanju Parka i saradnika (271) se navodi da kod HOBP bolesnika koji imaju MetS prosečan BMI iznosi $29,1 \text{ kg/m}^2$, a kod bolesnika kod kojih MetS nije registrovan prosečan BMI je $24,1 \text{ kg/m}^2$. U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi nađena je značajna veza između BMI i MetS, što je i očekivan nalaz.

Cebon Lipovec i saradnici (283) u meta analizi (uključeno sedam studija) razmatraju povezanost BMI i MetS kod pacijenata sa HOBP. Nalaze da je srednja vrednost BMI (zbirno za 7 studija) kod HOBP pacijenata sa MetS $29,9 \text{ kg/m}^2$, a kod pacijenata bez MetS $24,6 \text{ kg/m}^2$ i pokazuju da je razlika među grupama statistički značajna ($p < 0,001$).

Minas i saradnici (267) takođe navode da pacijenti sa HOBP koji imaju MetS imaju i veći BMI.

Štetni efekti duvanskog dima na zdravlje ljudi su odavno potvrđeni, a predviđa se da će 2030. godine više od osam miliona ljudi umreti zbog pušenja odnosno bolesti povezanih sa pušenjem (298).

Kod pušača i bolesnika sa HOBP, pušenje cigareta izaziva ne samo inflamaciju u disajnim putevima i plućima, nego i stanje sistemske inflamacije, koje uključuje između ostalog i sistemski oksidativni stres, poremećaj u funkciji endotela i promene u koncentraciji nekoliko cirkulišućih pro-koagulantnih faktora (229, 300). Ovi efekti pušenja objašnjavaju kako ono može da značajno doprinese razvoju ne samo bolesti disajnih puteva, nego i bolesti “drugih lokalizacija”, među njima i ateroskleroze.

Pušenje je glavni faktor rizika za razvoj HOBP i smatra se za jedan od glavnih uzroka sistemske inflamacije koja povezuje HOBP i MetS (268).

Pušenje cigareta igra važnu ulogu u razvoju komponenata MetS. Postoje dokazi da pušenje može da poveća krvni pritisak, obim struka, nivo triglicerida, ali i da smanji HDL holesterol. Takođe, u poređenju sa nepušačima, aktivni pušači imaju mnogo ozbiljniju insulinsku rezistenciju i hiperinsulinemiju, što povećava rizik za nastanak dijabetesa tip 2 (301). Efekat pušenja na metabolizam glukoze i lipida se delom može pripisati stimulaciji simpatičkog nervnog sistema (302) i porastu nivoa cirkulišućih hormona koji imaju antagonističko delovanje u odnosu na insulin, kao što su kortizol i hormon rasta (303). Povišen nivo kortizola i pojačana insulinska rezistencija mogu da izazovu lokalizovano nakupljanje visceralne masne mase i porast obima struka. Takođe je pokazano da je kod pušača pojačana endotelijalna disfunkcija (304). Iako je u nekim studijama nađeno da je pušenje povezano sa gubitkom telesne težine (305,306), jasni dokazi postoje da pušači (naročito teški pušači) imaju veći BMI (307) i veći rizik za akumulaciju abdominalnog masnog tkiva nego nepušači (308).

Meta analiza koju su sprovedeli Sun i saradnici (309) i koja je uključila 13 studija (preko 56 hiljada učesnika) imala je za cilj da se istraži povezanost pušenja cigareta i MetS. Rezultati ukazuju da aktivni pušači imaju za 26% povećan rizik za razvoj MetS u poređenju sa nepušačima. Prestanak pušenja izgleda da smanjuje rizik od razvoja MetS. Od 13 uključenih studija, devet je pokazalo značajnu pozitivnu, a jedna značajnu inverznu korelaciju između pušenja i rizika za razvoj MetS.

Prema NHANES III studiji, pušači češće razvijaju MetS nego nepušači u opštoj populaciji i rizik raste sa brojem paklo-godina (193).

U našem istraživanju je analizirana povezanost MetS i pušenja kod ispitivanih bolesnika sa HOBP.

Učestalost MetS u grupi aktuelnih pušača iznosi 39,2%, a u grupi bivših pušača 36,5%. U našem istraživanju nepušača nije bilo.

U studiji Mekova i saradnika (270) navodi se da je učestalost MetS kod HOBP pacijenata koji su aktuelni pušači 20%, dok je kod bivših pušača 27,3% a kod nepušača 25%. Učestalost MetS je niža nego u našem istraživanju.

U našem istraživanju nisu uočene statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika (sa i bez MetS) u pogledu navike pušenja ($p=0,716$).

Što se tiče intenziteta pušenja značajno veći indeks paklo-godina imaju bolesnici bez MetS (52,8), u odnosu na bolesnike sa MetS (41,7), $p=0,031$.

Naši nalazi su u skladu sa rezultatima Cebren Lipovec i saradnika (283). Oni navode da su u svom sistematskom pretraživanju pronašli pet studija koje razmatraju pušački status kod grupe HOBP pacijenata sa MetS i grupe HOBP pacijenta bez MetS. U četiri studije nije registrovana značajna razlika između dve grupe bolesnika u pogledu pušačkog statusa, a jedna studija (267) je pokazala značajno manji indeks paklo-godina u grupi pacijenata sa MetS.

Većina istraživača nije pronašla značajnu razliku između HOBP bolesnika sa MetS i HOBP bolesnika bez MetS u pogledu navike pušenja i intenziteta pušenja (indeks paklo-godina).

Park i saradnici (271) ne nalaze značajnu povezanost između pušačkog statusa i MetS kod pacijenata sa HOBP, a nalaz smatraju neočekivanim. Udeo aktuelnih pušača, bivših pušača i nepušača je 44,4%, 40,7%, 14,8%, redom u grupi sa MetS, odnosno 52,5%, 20,0%, 27,5% redom u grupi bez MetS. U studiji Parka i saradnika, intenzitet pušenja izražen kao paklo-godina u grupi sa MetS je prosečno 61,7, a u grupi bez MetS 49,6 i razlika između grupa nije statistički značajna.

U studiji Mekova i saradnika (270) nisu pronađene značajne razlike u prevalenciji MetS u odnosu na pušački status i broj paklo-godina. Mekov svoje rezultate objašnjava time da je duvanski dim najvažniji faktor u razvoju HOBP, a da je njegov uticaj na razvoj MetS verovatno manji. Dalje se navodi da nikotin može biti supresor apetita pa bi tako uzrokovanjem smanjenja telesne težine on mogao da smanji prevalenciju MetS (307).

Takođe, Mekov smatra da treba uzeti u obzir i promene u stilu života, odnosno prestanak pušenja jer i to može da promeni prevalenciju MetS.

U studiji Diez-Manglana i saradnika (274) koja je uključila 375 pacijenata sa HOBP nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata koji su imali MetS i onih koji ga nisu imali u pogledu istorije pušenja (nije bilo razlika ni u aktuelnom pušačkom statusu ni u broju paklo-godina). Prosečna vrednost indeksa paklo-godine u grupi sa MetS je iznosila 54,7 a u grupi bez MetS 57,5. Udeo aktuelnih pušača, bivših pušača i nepušača među HOBP pacijentima sa MetS je redom 15,5%, 69,6%, 14,9%, a među HOBP pacijentima bez MetS 18,2%, 73,8%, 7,9%.

U studiji Breyer i saradnika (272) ispitivana je prevalencija MetS kod 228 pacijenta sa HOBP. Bolesnici su podeljeni u dve grupe prema vrednostima BMI, BMI<25 kg/m² i BMI≥ 25 kg/m², zatim je u svakoj grupi određena prevalencija MetS i u okviru svake grupe su upoređene karakteristike bolesnika sa MetS i bolesnika bez MetS. Nisu nađene značajne razlike između bolesnika sa MetS i onih bez MetS, ni u jednoj grupi, u pogledu aktuelnog pušačkog statusa i indeksa paklo-godina. U grupi BMI<25 kg/m², indeks paklo-godina kod bolesnika sa MetS je 38,5, bez MetS 43,8, a u grupi BMI≥ 25 kg/m², indeks paklo-godina kod bolesnika sa MetS je 43,8, a bez MetS 38,3%.

Nakon što su ispitanici u našem istraživanju podeljeni u dve grupe u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma, utvrđene su srednje vrednosti parametra FEV₁ (% predviđene vrednosti) u svakoj od grupa. U grupi bolesnika sa MetS srednja vrednost FEV₁ je 49%, dok u grupi bolesnika bez MetS srednja vrednost FEV₁ iznosi 42%. Srednja vrednost FEV₁ je statistički značajno viša u grupi bolesnika sa MetS (p=0,008).

Srednja vrednost parametra FEV₁/FVC se statistički značajno razlikuje između dve upoređivane grupe (p<0,001). Značajno veće vrednosti imaju bolesnici sa MetS (51%), nego oni bez MetS (43%).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su varijable FEV₁ i FEV₁/FVC nezavisni prediktori za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP (OR=1,03; 95%CI=1,01-1,04; p=0,008) i (OR=1,07; 95%CI=1,03-1,10; p<0,001).

Cebren Lipovec i saradnici (283) su u meta analizi pokazali da HOBP pacijenti koji imaju MetS pokazuju viši FEV₁ izražen kao procenat predviđene vrednosti. U pet studija koje su razmatrale povezanost FEV₁ i MetS je pokazano da sveukupna srednja vrednost FEV₁ (za svih pet studija zajedno) kod pacijenata koji su imali MetS iznosi 54%, a kod pacijenata koji nemaju MetS 51%. Između grupe sa MetS i grupe bez MeS postoji statistički značajna razlika u visini FEV₁.

U studiji Diez-Manglana i saradnika (274) HOBP pacijenti sa MetS su imali značajno veće vrednosti FEV₁ i FEV₁/FVC nego pacijenti bez MetS (u grupi sa MetS: 45,5% i 55%; u grupi bez: MetS 41,8% i 51%). U multivarijantnoj regresionoj analizi, postojanje MetS je bilo nezavisno povezano sa većim FEV₁.

I u studiji Ozgen Alpaydin i saradnika (275) je pokazano da su vrednosti parametara FEV₁ i FEV₁/FVC značajno viši u grupi HOBP pacijenata sa MetS u odnosu na one bez MetS.

Naši nalazi su u saglasnosti sa navedenim.

Međutim neki autori navode drugačije podatke. U svojoj studiji Park i saradnici (271) nalaze da pacijenti sa HOBP i MetS imaju niže vrednosti FEV₁ i FEV₁/FVC (65% i 56%) u odnosu na pacijente bez MetS (70% i 60 %) i ovaj nalaz karakterišu kao neočekivan.

U studiji Mekova i saradnika (270) nije uočena korelacija između MetS i plućne funkcije.

U studiji Yasar i saradnika (278) nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima parametara FEV₁ i FEV₁/FVC između HOBP bolesnika sa i bez MetS (p=0,226 i p=0,241).

Lam i saradnici (268) su u svojoj studiji pokazali da su kod osoba sa opstrukcijom u disajnim putevima u odnosu na one koji imaju normalnu plućnu funkciju, češći i MetS (22,6 vs 19,8%) i centralna gojaznost (34,1 vs 33,1%). Između pet komponenti MetS, jedino centralna gojaznost je značajno povezana sa opstrukcijom u disajnim putevima (OR 1,43; 95% CI 1,09-1,88).

Studija Poulain i saradnika (223) pokazuje da HOBP bolesnici sa prekomernom težinom i gojazni imaju bolju plućnu funkciju nego normalno uhranjeni pacijenti (FEV₁: 51% vs 31%, p< 0,01).

MetS je dijagnostikovao kod 50% pacijenata sa HOBP koji imaju prekomernu težinu ili su gojazni, ali ni kod jednog pacijenta sa normalnom težinom.

U našem istraživanju je uočena statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po GOLD stadijumima između dve poređene grupe (p=0,038). U grupi bolesnika sa MetS distribucija ispitanika po GOLD 1,2,3,4 stadijumima iznosi redom: 42,9%, 47,5%, 38,2%, 17,6%. U grupi bolesnika bez MetS distribucija ispitanika po GOLD 1,2,3,4 stadijumima iznosi redom: 57,1%, 52,5%, 61,8%, 82,4%. Uočava se da je zastupljenost MetS veća u nižim GOLD stadijumima, GOLD 1 i GOLD 2, nego u višim.

Mnogobrojna istraživanja su pokazala da je učestalost MetS manja kod pacijenata sa težim oblicima HOBP. To može biti posledica gubitka telesne mase koji se često javlja kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću (225). Veći broj studija je pokazao da je MetS češći kod mlađih pacijenata i u ranijim stadijumima HOBP (GOLD 1-2). Predpostavlja se da ovi pacijenti mogu da konstituišu specifični HOBP fenotip koji pokazuje povišen rizik za nastanak dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti i zbog toga zahteva posebnu pažnju (267).

Sledeća istraživanja potvrđuju ove nalaze. Tako u studiji Watz i saradnika (225) učestalost MetS u GOLD stadijumima 1-4 iznosi 50%, 53%, 37%, 44% (redom). Akpinar i saradnici (276) navode sledeću distribuciju prevalencije MetS između GOLD 1-4 stadijuma: 38,5%, 52,8%, 30%, 33,3%. U studiji Diez-Manglana (274) i saradnika svi bolesnici su pripadali GOLD 2-4 stadijumima, a učestalost MetS je bila 51,2%, 41,2%, 25,5% (redom). Pokazana je inverzna povezanost prevalencije MetS sa GOLD stadijumima. U studiji Ozgen Alpaydin i saradnika (275) nađena je značajna razlika u prevalenciji MetS kod pacijenata sa HOBP u različitim GOLD stadijumima: najviša prevalencija je registrovana u GOLD 2 stadijumu 59%, a najniža u GOLD 4 stadijumu 4,5%, što potvrđuje da je MetS mnogo češći u ranim stadijumima HOBP (p=0,017). U studiji koju je prezentovala T. Ghatas (277) distribucija prevalencije MetS između GOLD 1-4 stadijuma je: 40%, 53,4%, 30%, 28,5% (redom).

Rezultati našeg istraživanja koji pokazuju da je MetS mnogo češći u GOLD 1 i GOLD 2 stadijumu (42,9% i 47,5%) nego u GOLD 3 i GOLD 4 stadijumu (38,2% i 17,6%) su u skladu sa nalazima prethodno navedenih studija. U našem istraživanju, učestalost MetS je najviša u GOLD 2 stadijumu, kao što je konstatovano i u studijama Watz i saradnika (225), Akpinar i saradnika (276), Diez-Manglano i saradnika (274), Ozgen Alpaydin i saradnika (275) i T. Ghatas (277).

Cebren Lipovec i saradnici (283) takođe primećuju da je u pet studija iz meta analize koju su sprovedeli najveća prevalencija MetS kod pacijenata u GOLD 2 stadijumu. Zapažanje da se MetS češće javlja u nižim GOLD stadijumima autori objašnjavaju relativno većim uticajem načina života (životnog stila) na telesni sastav i zdravlje metabolizma u manje uznapredovaloj bolesti, za razliku od odmakle HOBP za koju je karakterističan proces gubitka telesne mase (310).

U našem istraživanju multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da je GOLD stadijum nezavisni prediktor za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP (OR=0,58; 95%CI=0,39-0,88; p=0,010).

U ovom istraživanju je analiziran inflamatorni status bolesnika sa HOBP i uticaj metaboličkog sindroma na njega.

Smatra se da sistemska inflamacija niskog stepena (low-level systemic inflammation) igra značajnu patogenetsku ulogu u mnogim hroničnim nezaraznim bolestima uključujući i HOBP. Veliki broj sprovedenih studija je pokazao povišene nivoe cirkulišućih leukocita, CRP, IL-6, IL-8, fibrinogena i TNF- α kod pacijenata sa HOBP (311, 312).

Gan i saradnici (6) su još 2004. godine sprovedeli meta analizu čiji je cilj bio da se utvrdi da li je sistemska inflamacija prisutna kod bolesnika sa HOBP u stabilnoj fazi bolesti. Meta analiza je uključila 14 studija i pokazano je da bolesnici sa stabilnom HOBP imaju više nivoe CRP, fibrinogena, cirkulišućih leukocita i TNF- α u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Takođe je utvrđen viši nivo IL-6 i IL-8, ali treba imati u vidu da su ta dva citokina određivana u malom broju studija. Ovi rezultati su potvrdili postojanje perzistentne sistemske inflamacije u HOBP.

Inflamatorni odgovor uključuje kompleksnu mrežu sastavljenu od mnogo različitih ćelija i medijatora (313). Bolje poznavanje ovih kompleksnih interakcija je ključni

uslov za bolje razumevanje, a samim tim i tretiranje hroničnih nezaraznih bolesti uopšte i naročito HOBP (79).

Agusti i saradnici (79) su sproveli studiju u kojoj su proučavali postojanje perzistentne sistemske inflamacije kod bolesnika sa HOBP, pretpostavljajući da se ona ne javlja kod svih pacijenata i da njeno prisustvo može da predstavlja karakteristiku novog HOBP fenotipa koji će imati lošije kliničke ishode. S obzirom da je HOBP kompleksna bolest sa pulmonarnim i ekstrapulmonarnim manifestacijama, identifikacija specifičnih kliničkih fenotipova je ključ za razvoj novih i mnogo efikasnijih terapija. U studiji je određivan nivo šest biomarkera inflamacije u perifernoj krvi (broj leukocita, CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen, TNF- α) kod 1755 pacijenata sa HOBP, 297 pušača sa normalnom spirometrijom i 202 nepušača koji su činili kontrolnu grupu (učesnici Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points, ECLIPSE studije). Ispitanici su praćeni tokom tri godine. Utvrđeno je da na početku istraživanja 30% pacijenata sa HOBP ne pokazuje sistemska inflamaciju, kao i da 16% pacijenata nakon perioda praćenja pokazuje perzistentnu sistemska inflamaciju. Upoređeni su HOBP pacijenti sa perzistentnom sistemskom inflamacijom (dva i više povišenih markera) i pacijenti bez nje (ni jedan povišen marker) na početku istraživanja i posle godinu dana. Pacijenti sa perzistentnom sistemskom inflamacijom su gojazniji (BMI), među njima je više aktivnih pušača i pušenje je intenzivnije, imaju izraženiju dispneju (mMRC), lošiji kvalitet života (SGRQ-C), više egzacerbacija HOBP, veću prevalenciju kardiovaskularnih bolesti. Pokazuju težu opstrukciju, lošiju fizičku sposobnost (6MWT) i lošiji BODE indeks. Rezultati logističke regresione analize pokazuju da su starosna doba, BMI, aktivno pušenje, kvalitet života i opstrukcija u disajnim putevima povezani sa povećanim rizikom od perzistentne sistemske inflamacije u HOBP. Pol, intenzitet pušenja, broj prethodnih egzacerbacija, istorija KVB, tolerancija napora, nisu bili povezani sa postojanjem perzistentne sistemske inflamacije u HOBP. Tokom tri godine praćenja, broj egzacerbacija i mortalitet su bili značajno viši kod pacijenata sa perzistentnom sistemskom inflamacijom u poređenju sa onima bez nje. U pogledu pada vrednosti FEV₁, gubitka telesne težine, novih kardiovaskularnih događaja nije bilo razlika između dve grupe. Studija je došla do novih i važnih zapažanja. Utvrdila je obrazac sistemske inflamatorne mreže kod pacijenata sa HOBP odvajajući ih od pušača sa normalnom plućnom funkcijom i nepušača. Zatim, pokazala je da sistemska inflamacija nije konstantna karaktersistika svih pacijenata sa HOBP, s obzirom da

trećina ispitanika nije imala povišene markere inflamacije na početku istraživanja i da ista proporcija HOBP pacijenata ostaje 'neinflamirana' nakon godinu dana praćenja. Takođe, identifikovana je podgrupa HOBP pacijenata sa perzistentno povećanim inflamatornim biomarkerima koja tokom perioda praćenja ima značajno veću učestalost egzacerbacija i značajno veći mortalitet u poređenju sa grupom bolesnika koja nije pokazivala sistemsku inflamaciju, uprkos sličnom oštećenju plućne funkcije u obe grupe. Ovi pacijenti sa perzistentnom sistemskom inflamacijom mogu da konstituišu novi HOBP fenotip kod koga će se primenjivati novi specifični tretmani.

Iz istraživanja se može videti da nivo sistemske inflamacije u HOBP ne mora da bude u skladu sa težinom plućne bolesti, a time se nameće pitanje da li inflamacija ima plućno ("spill over" hipoteza) ili sistemsko poreklo. Činjenica da su pacijenti sa perzistentnom inflamacijom bili gojazniji podržava pretpostavke o potencijalno sistemskom poreklu inflamacije (naglašavajući značaj masnog tkiva). Nalazi koje su pružili Agusti i saradnici su u skladu sa onima do kojih su došli Garcia-Aymerich i saradnici (314). Oni su drugačijim metodološkim pristupom (klaster analiza) među 342 pacijenta praćena tokom četiri godine, takođe identifikovali "sistemski" HOBP subtip koji se karakteriše većom sistemskom inflamacijom i većom proporcijom gojaznosti.

Buduća istraživanja treba da utvrde najbolju terapijsku strategiju za HOBP pacijente sa perzistentno povišenim nivoima biomarkera inflamacije. Saznanja do kojih je došla studija Agusti i saradnika mogu da imaju značajne implikacije na tretman drugih važnih nezaraznih bolesti uključujući kardiovaskularne i metaboličke, koje se takođe karakterišu hroničnom sistemskom inflamacijom niskog stepena.

Ukoliko uporedimo srednje vrednosti markera inflamacije koji su određivani u našem istraživanju CRP, fibrinogena i broj leukocita sa onima koje su dobijene u studiji Agustija i saradnika (79) može se videti da su vrednosti CRP i broja leukocita u našem istraživanju nešto više u odnosu na pomenutu studiju (3,8 vs 3,2 mg/L i 8,5 vs 7,6 x10⁹/L), dok je nivo fibrinogena nešto niži (3,4 vs 4,4 g/L).

CRP je svakako najčešće proučavan marker inflamacije. S obzirom da analiza CRP nije skupa i komplikovana ona ima široku primenu u naučnim istraživanjima i u kliničkom radu. Veliki broj studija je analizirao nivo CRP kod pacijenata sa HOBP i kod osoba sa MetS, ali i kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima.

Zhang i saradnici (317) su 2012. godine objavili rezultate meta analize u koju su uključili 20 studija i koja je pokazala da pacijenti sa stabilnom HOBP imaju više vrednosti serumskog CRP nego ispitanici iz kontrolne grupe zdravih, kao i da serumska koncentracija CRP može da bude indikator težine bolesti, odnosno progresije bolesti. Ovi nalazi ukazuju na važnost uključivanja analize CRP u evaluaciju pacijenata sa HOBP u stabilnoj fazi.

U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između HOBP pacijenata sa MetS i onih bez MetS kada se posmatra srednja vrednost CRP (Mann-Whitney $U=2845,500$; $p=0,079$). Treba istaći da je, iako bez statističke značajnosti, vrednost CRP u grupi bolesnika sa MetS viša nego u grupi bez MetS. Razlog što se ne registruje očekivana statistički značajna razlika u nivou CRP između grupe HOBP pacijenata sa MetS i grupe bez MetS, verovatno treba tražiti u tome što je broj uključenih ispitanika mali. Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da nivo CRP nezavisno predviđa pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP (OR=1,12; 95%CI=1,00-1,25; $p=0,047$).

Watz i saradnici (225) su u svojoj studiji pručavali: 1) učestalost MetS kod 30 pacijenata sa hroničnim bronhitisom-HB (normalna spirometrija) i kod 170 pacijenata sa HOBP različite težine i 2) povezanost MetS sa sistemskom inflamacijom (hs-CRP, IL-6, fibrinogen) i fizičkom neaktivnošću. Učestalost MetS kod pacijenata sa HB i HOBP u GOLD 1, 2, 3, 4 stadijumu je bila redom 53%, 50%, 53%, 37% i 44% - prosečno 47,5%. Nivo hs-CRP i IL-6 je značajno viši kod pacijenata sa MetS u odnosu na one bez MetS, dok je nivo fizičke aktivnosti značajno snižen. Nivo fibrinogena se nije značajno razlikovao između pacijenata sa MetS i onih bez MetS. Multivarijantna linearna regresiona analiza nalazi da su MetS, nivo fizičke aktivnosti i HB/GOLD stadijumi nezavisni prediktori nivoa hs-CRP i IL-6, a da je nivo fizičke aktivnosti prediktor nivoa fibrinogena. MetS je povezan sa porastom markera sistemske inflamacije i sa fizičkom neaktivnošću, nezavisno od sniženja plućne funkcije. Epidemiološke studije su pokazale da osobe koje navode manju fizičku aktivnost pokazuju povišen nivo inflamatornih markera (CRP, IL6, fibrinogen) (316, 317). U studiji Watz i saradnika (225) postojanje MetS je povezano sa višim nivoima CRP i IL-6. Adipociti iz visceralnog masnog tkiva koje je razvijeno u MetS su važan izvor IL-6 koji indukuje sintezu CRP u hepatocitima. U epidemiološkim studijama (318, 319) se nalazi da je adipozitet kao važna komponenta MetS, značajan prediktor nivoa sistemskih inflamatornih markera. Studija je došla do zaključka da je MetS povezan sa

izmenjenim profilom CRP, IL-6 i sa smanjenjem fizičke aktivnosti kod HOBP pacijenata. Identifikovana su dva klinička stanja koja su nezavisni prediktori sistemske inflamacije kod pacijenata sa HOBP: koegzistirajući MetS i fizička neaktivnost.

Pre tačno deceniju Fabri i Rabe (311, 320) su predložili da se termin hronični sistemski inflamatorni sindrom doda dijagnozi HOBP. Dijagnoza hroničnog sistemskog inflamatornog sindroma se može postaviti ako postoje bar tri od sledećih šest kriterijuma: starost preko 40 godina, pušenje preko 10 paklo-godina, simptomi i poremećaj plućne funkcije kompatibilni sa HOBP, hronična srčana slabost, metabolički sindrom i povišen CRP. Ovaj termin je preporučen da bi se istakla inflamatorna priroda zajednička za HOBP i njene komorbiditete. Watz (225) u svojoj studiji podržava uvođenje ovog termina, s obzirom da se metabolički sindrom često javlja kod pacijenata sa HOBP i da je povezan sa izmenjenim profilom sistemske inflamacije.

Proučavanjem sistemske inflamacije u HOBP i MetS u svom istraživanju su se bavili Akpınar sa saradnicima (276). Oni su pored učestalosti MetS ispitivali i nivo CRP kod 91 bolesnika sa stabilnom HOBP i kod kontrolne grupe od 42 ispitanika. Povišen nivo hs-CRP (>5 mg/L) je registrovan kod 53,8% pacijenata sa HOBP, a u kontrolnoj grupi kod 26,2% ispitanika ($p=0,005$). Distribucija pacijenata sa povišenim CRP (>5 mg/L) između GOLD stadijuma je: 30,8%, 62,3%, 45%, 66,7% ($p > 0,05$). Procenat osoba sa povišenim CRP je veći i kod grupe HOBP pacijenata i kod kontrolne grupe ukoliko imaju MetS u odnosu na one bez MetS (85,4 % vs 29,4%, 57,1 % vs 17,6%). Razlika između nivoa CRP kod HOBP pacijenata sa MetS i bez MetS je bila visoko značajna, dok razlika u kontrolnoj grupi nije bila statistički značajna ($p < 0,001$, $p=0,083$). Nivo CRP je bio viši kod pacijenata koji imaju MetS nego kod onih koji nemaju MetS u svim GOLD stadijumima. Glavni nalazi u studiji su da je prevalencija MetS viša kod HOBP pacijenata (naročito u GOLD 2 stadijumu), nego u opštoj populaciji Turske i kontrolnoj grupi. Serumski CRP je viši kod pacijenata sa HOBP nego kod kontrolne grupe. HOBP pacijenti sa MetS su imali više vrednosti CRP nego pacijenti bez MetS.

Za nekoliko markera sistemske inflamacije kao što su CRP, IL-6 studije su pokazale da je serumski nivo viši kod pacijenata sa stabilnom HOBP nego u kontrolnim grupama (311, 321, 322) ukazujući tako da je sistemska inflamacija niskog stepena prisutna i tokom kliničke stabilnosti bolesti. Rezultati ove i mnogih drugih studija ukazuju da je nivo CRP viši kod pacijenta sa MetS nego kod onih bez MetS, pokazujući tako da je

postojanje MetS kod HOBP pacijenata povezano sa intenzivnijom sistemskom inflamacijom.

U studiji Ozden Alpaydin i saradnika (275) nisu nađene razlike u nivou CRP između grupe pacijenata sa HOBP i kontrolne grupe zdravih. Ovo je neočekivan nalaz i autori navode da je uzrok tome verovatno mali broj učesnika studije (50 pacijenata sa HOBP, 40 zdravih osoba). Međutim nivo serumskog CRP je bio viši u ispitanika sa MetS u odnosu na ispitanike koji nisu imali MetS, bez obzira na prisustvo HOBP. Autori navode da je moguće objašnjenje to da je sistemska inflamacija mnogo izraženija kod MetS bez obzira da li je on povezan sa HOBP ili ne.

Stanciu i saradnici (280) su u svojoj studiji istraživali potencijalne razlike u inflamatornom profilu pacijenata sa HOBP i MetS u odnosu na pacijente koji su imali samo HOBP. Inflamatorni profili ove dve grupe pacijenata su se značajno razlikovali. Kod bolesnika sa HOBP i MetS su u odnosu na bolesnike sa HOBP registrovane značajno više vrednosti markera sistemske inflamacije: hsCRP (1,9 vs 0,9 mg/L), TNF- α (6,4 vs 3,9 pg/mL), fibrinogen (397,1 vs 361,3 mg/dL). Suprotno ovome, nivo adiponektina je značajno niži u grupi HOBP pacijenata sa MetS u odnosu na pacijente sa HOBP (4,7 vs 9,3 mg/L). Autori ističu da su pacijenti sa HOBP i MetS imali značajno povišen nivo markera sistemske inflamacije u poređenju sa HOBP pacijentima, verovatno zbog sposobnosti visceralnog masnog tkiva koje je dobro razvijeno u MetS, da sekretuje brojne adipocitokine uključene u sistemski inflamatorni odgovor. Oni navode da je HOBP sistemska inflamatorna bolest i pretpostavljaju da će postojanje viška citokina sekretovanih od strane masnog tkiva kod pacijenata sa MetS imati aditivni efekat na inflamatorni status koji se registruje u HOBP. Autori vide mogućnost da ova povezanost HOBP i MetS sa specifičnim inflamatornim obrascem (povišen serumski CRP i TNF- α , ali snižen adiponektin) može da objasni visoki stepen smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka kod bolesnika sa HOBP. U ovoj studiji nije pokazana značajna razlika u broju leukocita u grupi bolesnika sa HOBP i MetS u odnosu na bolesnike sa HOBP (6,77 vs 6,72 $\times 10^9$ /L, $p=0,70$).

Gathas (277) je u svojoj studiji ispitivala 100 pacijenata sa stabilnom HOBP i 50 osoba sa normalnom spirometrijom u cilju utvrđivanja prevalencije MetS, ali i nivoa hs-CRP odnosno sistemske inflamacije. Prevalencija MetS je viša kod pacijenata nego kod kontrolne grupe (45% vs 18%). Povišen CRP (>5 mg/L) se registruje sa većom

učestalošću i kod pacijenata i kod kontrolne grupe ukoliko imaju MetS nego kod onih bez MetS (84% vs 29%, 55% vs 17%). Između HOBP pacijenta sa i bez MetS razlika je statistički značajna, ali kod kontrolne grupe nije. Pokazano je da je CRP viši kod onih pacijenata koji imaju MetS nego kod onih koji ga nemaju i to u svim GOLD stadijumima.

MetS je povezan sa povećanim nivoom hs-CRP i IL-6. Adipociti visceralnog masnog tkiva su važan izvor IL-6 koji indukuje sintezu hs-CRP u hepatocitima (323). U epidemiološkim studijama (324) se nalazi da je gojaznost kao važan faktor za MetS, prediktor nivoa sistemskih inflamatornih markera. U studiji Poulaina i saradnika (223) pronađeno je da je nivo sistemske inflamacije viši u 16 gojaznih pacijenata sa umerenom HOBP nego kod 12 normalno uhranjenih pacijenata sa teškom HOBP.

Studija Mantoo i saradnika (325) evaluira status sistemske inflamacije kod stabilnih HOBP pacijenata procenjivanjem nivoa sistemskih inflamatornih markera hs-CRP i TNF- α . U studiju je uključeno 55 bolesnika sa HOBP i 50 zdravih osoba koje su činile kontrolnu grupu. Primenom IDF kriterijuma utvrđeno je prisustvo MetS kod ispitanika. Rezultati pokazuju da HOBP pacijenti sa MetS imaju značajno viši nivo inflamatornih markera: hs-CRP i TNF- α , u poređenju sa pacijentima bez MetS, bez obzira na GOLD stadijum bolesti. Autori smatraju da pacijenati koji imaju MetS pored postojeće HOBP, pokazuju jaču inflamaciju usled postojanja centralne gojaznosti (kao komponente MetS) u kojoj je inflamacija intenzivirana zbog obilnog masnog tkiva koje sekretuje različite inflamatorne medijatore. MetS dalje pojačava sistemski inflamatorni proces koji je već prisutan kao rezultat postojanja HOBP.

Poulain i saradnici (223) su određivali nivo CRP, TNF- α , IL-6, leptina i adiponektina u plazmi HOBP pacijenata sa prekomernom težinom /gojaznošću na jednoj strani i normalnom težinom na drugoj strani. Nivoi TNF- α i IL-6 su bili značajno viši kod pacijenata sa prekomernom težinom/gojaznih ($p < 0,001$ i $p < 0,05$). Nivo CRP je takođe viši kod grupe sa prekomernom težinom /gojaznošću u odnosu na grupu sa normalnom težinom, ali razlika između dve grupe za ovaj inflamatorni medijator nije dostigla statističku značajnost. Koncentracija adiponektina u plazmi je bila niža, a leptina viša u grupi sa prekomernom težinom /gojaznošću u poređenju sa grupom normalno uhranjenih ($p < 0,001$). U regresionoj analizi masna masa se pokazala kao prediktor nivoa cirkulišućeg TNF- α i IL-6, dok je BMI prediktor nivoa adiponektina i leptina.

U našem istraživanju su dve grupe HOBP bolesnika (sa MetS i bez MetS) upoređene u odnosu na još jedan važan pokazatelj statusa inflamacije, a to je broj leukocita u perifernoj krvi. U grupi bolesnika sa MetS srednja vrednost broja leukocita iznosi $9,2 \pm 1,9 \times 10^9/L$ i statistički je značajno veća ($p < 0,001$) nego u grupi bez MetS gde iznosi $8,0 \pm 1,9 \times 10^9/L$. Takođe je važan nalaz multivarijantne regresione analize koji ukazuje da broj leukocita nezavisno predviđa pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP (OR=1,40; 95%CI=1,17-1,67; $p < 0,001$).

Naši nalazi su slični nalazima istraživača iz Turske (278) koji su pokazali da postoji statistički značajna razlika u broju leukocita između HOBP bolesnika sa MetS i bez MetS ($p < 0,001$). Srednja vrednost Le u grupi sa MetS je iznosila $10,9 \pm 1,7 \times 10^9/L$, a u grupi bez MetS $6,9 \pm 1,5 \times 10^9/L$. Oni su takođe pokazali da je srednja vrednost CRP u grupi bolesnika sa MetS ($4,8 \pm 1,8 \text{ mg/L}$) statistički značajno veća nego u grupi bez MetS ($3,1 \pm 1,9 \text{ mg/L}$), $p < 0,001$. Ova studija je uključila 140 bolesnika sa HOBP u stabilnoj fazi i 50 zdravih osoba koje su činile kontrolnu grupu. Konstatovano je da je prevalencija MetS 45% (IDF kriterijumi). Pokazano je da bolesnici sa HOBP imaju statistički značajno veće srednje vrednosti Le i CRP ($8,7 \pm 2,6 \times 10^9/L$ i $3,9 \pm 2,0 \text{ mg/L}$) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($6,6 \pm 0,9 \times 10^9/L$ i $0,7 \pm 0,6 \text{ mg/L}$), $p < 0,001$. Nalazi našeg istraživanja da prosečan broj leukocita u ispitivanoj grupi bolesnika sa HOBP iznosi $8,5 \pm 1,9 \times 10^9/L$, a srednja vrednost CRP $3,8 \pm 2,9 \text{ mg/L}$, je dosta sličan nalazu istraživača iz Turske.

U studiji Stanciu i saradnika (280) se navode rezultati drugačiji u odnosu na naše istraživanje i istraživanje iz Turske, a koji ukazuju da nisu uočene značajne razlike u vrednosti broja leukocita između bolesnika sa HOBP i MetS sa jedne strane i bolesnika sa HOBP sa druge strane.

Fibrinogen predstavlja važan inflamacijski i protrombogeni činilac u HOBP, MetS i kardiovaskularnim bolestima.

U našem istraživanju je uočena statistički visoko značajna razlika između grupe ispitanika koji su imali MetS i onih bez MetS u pogledu srednje vrednosti fibrinogena ($p = 0,006$). Ispitanci sa MetS su pokazali statistički značajno više vrednosti fibrinogena

($3,6 \pm 0,8$ g/L) u odnosu na ispitanike bez MetS ($3,2 \pm 0,8$ g/L). Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da nivo fibrinogena nezavisno predviđa pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP (OR=1,73; 95%CI=1,16-2,57; $p=0,007$).

Naši nalazi su slični nalazima studije Stanciu i saradnika (280), da su kod bolesnika sa HOBP i MetS u odnosu na bolesnike sa HOBP registrovane značajno više vrednosti fibrinogena (397,1 vs 361,3 mg/dL).

U studiji Watz i saradnika (225) nivo fibrinogena se nije značajno razlikovao između pacijenata sa MetS i onih bez MetS. Multivarijantna linearna regresiona analiza nalazi da je među ispitivanim varijablama nivo fizičke aktivnosti prediktor nivoa fibrinogena.

Srednja vrednost fibrinogena u studiji Agusti i saradnika (79) iznosi 4,5 g/L kod pacijenata sa HOBP u stabilnoj fazi, 3,9 g/L kod pušača sa normalnom plućnom funkcijom (kontrolna grupa) i 3,7 g/L kod nepušača (kontrolna grupa). Razlike u nivou fibrinogena u sledećim grupama: HOBP pacijenti vs pušači; HOBP pacijenti vs nepušači; pušači vs nepušači, su statistički značajne ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$). Isti odnosi postoje i za druga dva markera inflamacije. Srednje vrednosti hsCRP po grupama su 3,2; 1,6; 1,3 mg/L, a razlike po grupama su statistički značajne ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,041$). Srednja vrednost broja leukocita po grupama je 7,6; 7,1; $5,8 \times 10^9/L$, a razlike po grupama su statistički značajne ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Ovo svakako ukazuje na značaj pušenja u nastanku sistemske inflamacije, ali i na to da bolesnici sa HOBP imaju viši nivo sistemske inflamacije u odnosu na zdrave pušače te da osim pušenja u nastanku sistemske inflamacije u HOBP učestvuju i drugi faktori.

Naše istraživanje potvrđuje postojanje značajne povezanosti sistemske inflamacije i metaboličkog sindroma.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su sva tri ispitivana faktora inflamacije, leukociti, CRP i fibrinogen, nezavisni prediktori za pojavu MetS kod bolesnika sa HOBP.

U ovom istraživanju nije registrovana statistički značajna razlika u stepenu dispneje procenjeno primenom mMRC skale između grupa HOBP bolesnika sa MetS i bez MetS ($p=0,079$).

Stepen dispneje procenjen Borg-ovom skalom se takođe ne razlikuje statistički značajno između dve grupe bolesnika (sa i bez MetS), $p=0,052$.

Ovi nalazi su u skladu sa nalazima sledećih istraživača.

U studiji Breyer i saradnika (272) kod pacijenata sa HOBP je utvrđen stepen dispneje pomoću mMRC skale. Nisu nađene razlike u stepenu dispneje između HOBP bolesnika sa MetS i bez MetS.

Mekov i saradnici (270) pokazuju da se prevalencija MetS ne razlikuje značajno između grupe HOBP bolesnika sa manjim stepenom dispneje (mMRC skor 0-1) i grupe sa većim stepenom dispneje (mMRC ≥ 2). U prvoj grupi prevalencija MetS je 18,9 %, a u drugoj 28,3% ($p=0,201$).

U istraživanju Parka i saradnika (326) koje je obuhvatilo period 2003-2006. godina, pacijenti sa HOBP su odgovarali sa da/ne na pitanje da li su imali dispneju kada žure pri kretanju po ravnom ili pri penjanju uz blagu uzbrdicu. Nije pronađena razlika između HOBP bolesnika sa MetS i bez MetS u pogledu postojanja dispneje. Pronađeno je da je pozitivan odgovor, odnosno prisutna dispneja registrovana kod 76,4% bolesnika sa MetS, odnosno kod 73% bolesnika bez MetS, ali razlika nije značajna.

Sledeće studije pokazuju nalaze koji se razlikuju od naših rezultata.

Park i saradnici su u istraživanju koje je obuhvatilo period 2007-2010. godina (271) pokazali da su respiratorni simptomi značajno povezani sa MetS. Oni su procenjivali zastupljenost simptoma HOBP kod ispitanika postavljajući im jednostavna pitanja na koja se odgovaralo sa da/ne. Pitanja su obuhvatila i dispneju kao najvažniji simptom u HOBP. Odsustvo simptoma, među njima i dispneje je označeno sa 0, a prisustvo sa > 0 . U grupi HOBP bolesnika sa MetS 83,3% je imalo prisutne simptome u okviru kojih i dispneju, a kod bolesnika bez MetS sa simptomima je bilo 75%. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da će pacijenti sa HOBP koji imaju više respiratornih simptoma (dispneje) češće imati MetS.

U istraživanju Diez-Manglana i saradnika (274) je pokazano da HOBP bolesnici sa MetS imaju veći stepen dispneje procenjen pomoću mMRC skale u odnosu na bolesnike bez MetS ($p=0,03$). Autori smatraju da prisustvo komorbiditeta, naročito srčane slabosti koje je češće kod bolesnika koji imaju MetS, može da doprinese težini dispneje i smatraju da ovim može, bar delimično, da se objasni nalaz u njihovoj studiji.

Poznato je da je kod pacijenata sa HOBP tolerancija fizičkog napora snižena. U cilju ispitivanja funkcionalnog kapaciteta odnosno stepena tolerancije fizičkog napora kod bolesnika sa HOBP je izveden šestominutni test hodanja (Six minute walking test-6MWT). Pređena distanca iznosi prosečno $301,7\pm 93,3$ m.

Ako se uporede prosečne vrednosti šestominutnog testa hodanja (6MWT) dve grupe bolesnika (sa i bez MetS), uočava se statistički značajna razlika ($p=0,004$). Bolesnici koji imaju MetS pokazuju statistički značajno bolje vrednosti šestominutnog testa: $327,8\pm 91,4$ m, u odnosu na bolesnike bez MetS: $286,0\pm 91,3$ m. Bolesnici sa HOBP i MetS imaju bolji funkcionalni kapacitet, odnosno bolju toleranciju fizičkog napora.

Poznato je da pacijenti u odmakloj HOBP (GOLD 3 i GOLD 4) gube u mišićnoj masi i da gubitak i slabost perifernih mišića kod njih dovodi do sniženja funkcionalnog kapaciteta (327). U našem istraživanju je u višim GOLD stadijumima registrovana manja učestalost MetS. Tako se može zaključiti da se bolesnici u odmakloj HOBP odlikuju smanjenim funkcionalnim kapacitetom i manjom zastupljenošću MetS. Suprotno, pacijenti u nižim GOLD stadijumima, gde je MetS učestaliji bi onda pokazivali bolji funkcionalni status. To bi moglo, bar delimično, biti objašnjenje zašto u ovom istraživanju pacijenti koji imaju MetS pokazuju bolji funkcionalni kapacitet odnosno bolju toleranciju fizičkog napora.

Istraživanja uticaja metaboličkog sindroma na funkcionalni kapacitet bolesnika sa HOBP su u literaturi ređe zastupljena.

U studiji Breyer i saradnika (272) ispitivan je funkcionalni kapacitet bolesnika sa HOBP primenom šestominutnog testa hodanja (6MWT). U grupi HOBP pacijenata sa $BMI < 25$ kg/m^2 distanca pređena u šestominutnom testu hodanja (6MWD) je bila značajno manja ukoliko su ispitanici imali MetS u odnosu na one bez MetS ($438,0$ vs $491,9$ m, $p < 0,05$). Ako se razmatra grupa HOBP pacijenata sa $BMI \geq 25$ kg/m^2 , nema značajne razlike u pređenoj distanci između bolesnika koji imaju MetS i onih koji ga nemaju ($460,4$ vs $474,6$ m). Kod pacijenata sa $BMI < 25$ kg/m^2 , ispitanici sa MetS su imali manju 6MWD

u odnosu na ispitanike bez MetS. Ovo je iznenađujući nalaz za autore, s obzirom da je prevalencija niske mišićne mase koja je povezana sa smanjenom tolerancijom fizičkog napora (328) bila niža kod bolesnika sa MetS (smanjenu mišićnu masu je imalo 32% bolesnika sa MetS i 72 % bolesnika bez MetS što predstavlja značajnu razliku, $p < 0,01$). S druge strane, istraživanja su pokazala da MetS doprinosi smanjenju funkcionalnog kapaciteta procenjeno testom opterećenja na pokretnoj traci kod zdravih osoba (329, 330). Breyer i saradnici (272) navode da u njihovom istraživanju nisu uzete u obzir razlike u sastavu tela (body composition). Kod pacijenata sa $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ MetS nema uticaja na funkcionalni kapacitet (nema značajne razlike u 6MWD između bolesnika sa MetS i bez MetS).

U studiji Skybe i saradnika (224) srednja vrednost 6MWD je $363,8 \pm 89,8 \text{ m}$. U grupama bolesnika sa prekomernom težinom i gojaznih 6MWD iznosi $385,2 \pm 73,7 \text{ m}$ odnosno $365,2 \pm 91,3 \text{ m}$, dok je distanca manja kod kahektičnih gde iznosi $296,1 \pm 86,4 \text{ m}$. Najveći 6MWD je zabeležen u grupi normalno uhranjenih: $388,4 \pm 93,0 \text{ m}$. Kriterijume za MetS je ispunilo 41,7% (5 od 12) bolesnika sa prekomernom težinom, 90,9% (10 od 11) gojaznih, 16,7% (2 od 12) normalno uhranjenih, dok u grupi pothranjenih ni jedan bolesnik nije imao MetS. U ovom istraživanju se uočava da grupe bolesnika koje imaju veću učestalost MetS (grupa sa prekomernom telesnom težinom i grupa gojaznih) pokazuju bolji funkcionalni kapacitet (veću pređenu distancu u 6MWT), u odnosu na grupu bolesnika bez MetS (kahektični).

U studiji Galinari Sabino i saradnika (331) je pokazano da pacijenti sa HOBP koji su predgojazni/gojazni imaju veću bezmasnu (mršavu) telesnu masu- FFM (fat free mass) i viši funkcionalni kapacitet u poređenju sa pacijentima sa istim stepenom opstrukcije koji su normalno uhranjeni ili pothranjeni. Veća FFM, čiji najveći deo čine skeletni mišići, je nezavisno povezana sa višim funkcionalnim kapacitetom. FFM i funkcionalni kapacitet su nezavisni prediktori smrtnog ishoda u HOBP.

Ovi nalazi potvrđuju da bolesnici sa većim BMI (predgojazni i gojazni) imaju viši funkcionalni kapacitet. Činjenicom da je kod predgojaznih/ gojaznih MetS češći nego kod pothranjenih, može se objasniti veza MetS i funkcionalnog kapaciteta tj. pretpostavka da bolesnici sa HOBP koji imaju MetS pokazuju bolji funkcionalni kapacitet. Nalazi našeg istraživanja su u skladu sa iznetim činjenicama.

Simptomi anksioznosti i/ili depresivnosti se često javljaju kod bolesnika sa HOBP i negativno utiču na njihovu funkcionalnu sposobnost i kvalitet života, doprinose opterećenosti simptomima i onesposobljenosti, povećavaju broj egzacerbacija i hospitalizacija i njihovo trajanje, kao i mortalitet. Pre svega izražen osećaj dispneje, a zatim i ograničena fizička aktivnost i socijalna izolacija, su faktori koji mogu da rezultiraju pojavom simptoma anksioznosti i depresivnosti kod bolesnika sa HOBP.

Prevalencija anksioznosti i depresivnosti u HOBP se kreće prema različitim ispitivanjima u širokom opsegu, a preciznu procenu je teško dati između ostalog i zbog preklapanja simptoma osnovne bolesti i simptoma anksioznosti i depresivnosti (zamor, gubitak težine, poremećaj spavanja).

Rezultati različitih studija ukazuju da se prevalencija depresivnosti kod bolesnika sa HOBP kreće u širokom rasponu od 7-80 % (332, 333). Yohannes i saradnici (334) su u meta analizi, koja je uključila 11 studija i 900 ispitanika, ustanovili prevalenciju od 40%. Do iste prevalencije se došlo u velikoj studiji koja je sprovedena u SAD na više od 1700 bolesnika sa HOBP, gde je pokazano da bolesnici sa HOBP češće imaju simptome depresivnosti nego oboleli od moždanog udara, hipertenzije, dijabetesa, koronarne bolesti, artritisa, karcinoma (335). Nedavno sprovedena velika meta analiza koja je uključila 8 studija i više od 35 i po hiljada bolesnika sa HOBP i isto toliko osoba bez HOBP, nalazi prevalenciju depresivnosti od 24,6% kod HOBP bolesnika (depresivnost je češća u težim HOBP stadijumima) u poređenju sa 11,7 % u kontrolnoj grupi (336). Velika meta analiza koja je publikovana 2016. godine, uključila je 8 studija, ukupno preko 5 i po hiljada HOBP pacijenata i približno isti broj ispitanika u kontrolnoj grupi. Prevalencija depresije je prosečno 27,1 % kod bolesnika sa HOBP i 10 % u kontrolnoj grupi (337). Sistematsko pretraživanje i meta analiza Bock i saradnika (338) čiji su rezultati objavljeni 2017. godine je uključila studije koje su dijagnozu HOBP postavile prema GOLD kriterijumima, a za skrining simptoma depresivnosti koristile jedan od četiri instrumenta, koji su validirani kod pacijenata sa somatskim bolestima i najčešće korišćeni u literaturi, a među kojima je i BDI. BDI je korišćen za skrining depresivnosti u šest studija koje su uključivale 1388 pacijenta sa HOBP prosečne starosti 65 godina, od kojih je 68% muškaraca. Četiri studije su ispitivale pacijente sa umerenom HOBP i našle prevalenciju simptoma depresivnosti prosečno 28 %, a dve studije su uključile pacijente sa teškom HOBP i našle veću prevalenciju koja je iznosila 37% . Sveukupna prevalencija je bila 30 %, dakle tri od deset pacijenata sa HOBP imaju simptome depresivnosti.

Prevalencija anksioznosti u HOBP takođe široko varira između studija. Jedno sistematsko pretraživanje koje je analiziralo 19 studija objavljuje prevalenciju anksioznosti od 10-100% (332). Sistematskim pretraživanjem studija objavljenih 1999-2009. godine (uključene 22 studije) nađena je prevalencija anksioznih simptoma u opsegu 6-74% (333). Meta analiza publikovana 2000. godine (334) koja je uvrstila 539 bolesnika sa HOBP iz devet studija je utvrdila prevalenciju od 36%.

Treba istaći i mogućnost istovremenog javljanja simptoma depresivnosti i anksioznosti kod pacijenata sa HOBP što se registruje kod 22-48 % slučajeva.

Respiratorni simptomi, a naročito dispneja, su najsnažniji prediktor depresivnosti i anksioznosti kod bolesnika sa HOBP (339, 335). Rizik za pojavu simptoma depresivnosti je veći kod bolesnika sa težom HOBP (340), a najviši je kod bolesnika zavisnih od kiseonika i kod onih koji se oporavljaju od egzacerbacije (341). Studije (342, 336) pokazuju da su subjektivna merenja kao što je merenje kvaliteta života stroži determinatori simptoma depresivnosti nego klinička i fiziološka merenja.

Veza između HOBP i depresivnosti/anksioznosti je dvosmerna i kompleksna. U nastanak depresivnosti kod bolesnika sa HOBP uključeni su pušenje, hipoksija, sistemska inflamacija (343).

Za procenu simptoma depresivnosti i anksioznosti kod bolesnika sa HOBP se primenjuje veći broj upitnika koji imaju ulogu skrininga, a dijagnostika ostaje u domenu specijalista psihijatrije (zlatni standard za postavljanje dijagnoze depresije je intervju sa psihijatrom, ali su instrumenti za skrining korisni za inicijalnu evaluaciju pacijenata). BDI se pokazao kao dobar indikator depresivnosti kod bolesnika sa HOBP.

GOLD smernice preporučuju da pristup HOBP pacijentu treba da uključi evaluaciju stepena depresivnosti i anksioznosti (2). Skrining pacijenata sa HOBP za postojanje psiholoških simptoma treba da postane standardna praksa.

Što se tiče povezanosti MetS i depresivnosti i/ili anksioznosti, u literaturi se mogu naći oprečni podaci.

Skilton i saradnici su primenom Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) u grupi od više od hiljadu i po ispitanika pokazali povezanost MetS sa povećanom prevalencijom simptoma depresivnosti (kod oba pola), ali ne i simptoma anksioznosti (344).

U studiji Roohafza i saradnika registrovano je da su srednji skorovi depresivnosti, anksioznosti i kvaliteta života značajno viši u grupi ispitanika sa MetS, u odnosu na grupu bez MetS ($p=0,003$, $p=0,018$, $p\leq 0,001$, redom) (345).

S druge strane, Herva i saradnici (346) ispitivanjem preko pet hiljada mladih Finaca oba pola nisu pokazali povezanost MetS ni sa simptomima anksioznosti, ni sa simptomima depresivnosti.

Neki autori su utvrdili postojanje anksioznih simptoma težeg stepena (345) kod ispitanika sa MetS, dok drugi nisu uspjeli da pokažu povezanost MetS i anksioznosti (347).

Pretpostavlja se da insulinska rezistencija, kao glavni etiopatogenetski faktor u MetS, stoji u osnovi povezanosti MetS i depresivnosti (348,349). Smatra se da bi i disfunkcija autonomnog nervnog sistema (350) kao i aktivacija hipotalamo-pituitarno-adrenalne ose (351) mogle da igraju ulogu u povezivanju MetS i depresivnosti. Patofiziološki faktor koji se takođe navodi kao potencijalna veza MetS i depresivnosti je vaskularna endotelna disfunkcija (dovodi do promene protoka krvi u mozgu i posledično povećanog rizika za depresivnost) (352). Pretpostavlja se da je ovo posredovano inflamatornim citokinima i adipocitokinima, uključujući IL-6, TNF-alfa, leptin i rezistin čija je sekrecija povećana u MetS (353).

U našem istraživanju je ispitana učestalost i težina simptoma depresivnosti i anksioznosti u analiziranoj grupi bolesnika sa HOBP, kao i uticaj MetS na simptome depresivnosti i anksioznosti kod ovih bolesnika.

Stepen depresivnosti kod bolesnika sa HOBP je procenjen primenom BDI upitnika. Prosečna vrednost skora iznosi 14,8, što znači da ispitivani bolesnici sa HOBP u proseku pokazuju blagu depresivnost.

Nešto više od polovine ispitanika (55,3%) pokazuje simptome minimalne depresivnosti. Zatim po učestalosti slede bolesnici sa simptomima blage depresivnosti (17,1%), ozbiljne depresivnosti (14,1%) i umerene depresivnosti (13,5%).

Kada se posmatraju HOBP bolesnici sa MetS i bolesnici bez MetS ne uočavaju se statistički značajne razlike u stepenu depresivnosti procenjeno primenom BDI između ove dve grupe bolesnika ($p=0,263$).

Nije zabeležena statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po BDI kategorijama između grupe bolesnika sa MetS i grupe bez MetS ($p=0,158$).

Stepen anksioznosti kod bolesnika sa HOBP je procenjen primenom BAI upitnika. Prosečna vrednost skora iznosi 15,3 što bi odgovaralo blagoj anksioznosti po kategorizaciji za BAI upitnik. Najveći broj bolesnika pokazuje simptome minimalne anksioznosti (38,8%), potom blage (24,7%) i umerene anksioznosti (23,5%). Kod najmanjeg broja bolesnika su registrovani simptomi ozbiljne anksioznosti (12,9%).

Kada se porede grupe bolesnika sa MetS i bez MetS ne registruje se statistički značajna razlika u stepenu anksioznosti procenjeno primenom BAI između navedenih grupa ($p=0,440$).

Takođe, nije zabeležena statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po BAI kategorijama između grupe bolesnika sa MetS i grupe bolesnika bez MetS ($p=0,207$).

Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima koji su prikazani u studiji Breyer i saradnika (272). Ni u ovom istraživanju nisu registrovane značajne razlike u intenzitetu simptoma anksioznosti i depresivnosti između grupe HOBP bolesnika sa MetS i grupe bez MetS. Simptomi anksioznosti i depresivnosti su procenjivani primenom HADS.

U ovom istraživanju je ispitan kvalitet života bolesnika sa HOBP, primenom opšteg i specifičnog upitnika za procenu kvaliteta života. Potom su ispitanici podeljeni u dve grupe na osnovu postojanja MetS i grupe su poređene prema kvalitetu života.

Kada je primenjen opšti (generički) upitnik SF-36, dobijena je prosečna vrednost ukupnog skora $41,0 \pm 21,3$, što pokazuje da je kvalitet života bolesnika sa HOBP snižen u znatnoj meri.

Ako se posmatraju domeni SF-36 pojedinačno, vidi se da je najniži prosečan skor zabeležen za domen fizička uloga (fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti) i da iznosi $21,2 \pm 33,1$. To ukazuje da bolesnici sa HOBP imaju ozbiljne probleme pri obavljanju posla ili drugih redovnih aktivnosti usled narušenog fizičkog zdravlja i osećanja da se, usled tih ograničenja, postiže manje nego što se želi.

Kada je kvalitet života procenjivan primenom specifičnog upitnika SGRQ, dobijena je srednja vrednost ukupnog skora $58,9 \pm 21,2$.

Srednja vrednost skora za domen "simptomi" iznosi $60,9 \pm 19,9$, za domen "aktivnosti" $67,6 \pm 22,9$ i za domen "uticaji" $53,5 \pm 24,9$. Najviši skor je registrovan u domenu

aktivnosti, što znači da je obavljanje svakodnevnih fizičkih aktivnosti bolesnicima predstavljalo najveći problem i da je najviše uticalo na smanjenje njihovog kvaliteta života.

Upoređivanjem kvaliteta života grupe HOBP bolesnika sa MetS i grupe bez MetS, upotrebom generičkog upitnika SF-36 nisu pronađene značajne razlike između grupa ($p=0,289$). Iako se ne dostiže nivo statističke značajnosti, prosečna vrednost ukupnog skora je veća kod bolesnika koji imaju MetS, što ukazuje na bolji kvalitet života. Takođe, iako bez statističke značajnosti, prosečne vrednosti skorova svih osam pojedinačnih domena i oba kompozitna skora, su više u grupi bolesnika sa MetS, što znači da ovi bolesnici imaju bolji kvalitet života u poređenju sa bolesnicima bez MetS. Kada je kvalitet života bolesnika sa HOBP procenjen specifičnim upitnikom SGRQ uočava se statistički značajna razlika između bolesnika sa MetS i bolesnika bez MetS ($p=0,013$). Prosečan ukupan skor kao i prosečni skorovi sva tri domena upitnika su statistički značajno niži kod bolesnika sa MetS, što znači da ovi bolesnici imaju značajno bolji kvalitet života u odnosu na bolesnike bez MetS.

U studiji Breyer i saradnika (272) nije nađena značajna razlika u kvalitetu života koji je procenjen pomoću upitnika SGRQ, između bolesnika sa MetS i bez MetS.

Poznato je da HOBP ima negativan uticaj na kvalitet života obolelih. Faktori koji su povezani sa smanjenim kvalitetom života kod bolesnika sa HOBP su intolerancija fizičkog napora (354), dispneja, anksioznost, sastav tela (355), smanjenje plućne funkcije (356). Utvrđeno je da hronična stanja kao što su dijabetes tipa 2, hipertenzija, dislipidemija, negativno utiču na kvalitet života. Zato se može očekivati da osobe sa MetS takođe imaju pogoršan kvalitet života (357, 358). Studija Forda i saradnika (359) registruje da u SAD odrasle osobe sa MetS imaju lošiji kvalitet života nego odrasli bez MetS.

Kod bolesnika sa HOBP komorbidna stanja mogu da dovedu do daljeg sniženja kvaliteta života. Međutim rezultati studije Breyer i saradnika (272) pokazuju da postojanje MetS kod bolesnika sa HOBP ne menja značajno odnosno dodatno njihov kvalitet života vezan za bolest.

Mekov i saradnici (270) nalaze da je prisustvo MetS kod bolesnika sa HOBP povezano sa većim ukupnim skorom CAT upitnika, odnosno lošijim kvalitetom života. Prosečan

ukupni CAT skor u grupi sa MetS iznosi 20,3, a u grupi bez MetS 16,6. Bolesnici sa MetS i bez MetS se značajno razlikuju u visini CAT skora, odnosno u kvalitetu života ($p=0,017$). Međutim prevalencija MetS se ne razlikuje značajno između pacijenata sa boljim kvalitetom života (CAT skor 0-9) i pacijenata sa lošijim kvalitetom života (CAT skor ≥ 10): 16,0% vs 26,8% $p=0,256$. Regresiona analiza je pokazala da je MetS faktor rizika za snižen kvalitet života, izražen CAT skorom.

U studiji Parka i saradnika (271) stanje zdravlja je jednostavno procenjeno. Ispitanicima je zatraženo da označe kakvo je, prema njihovom ličnom mišljenju, njihovo zdravlje uopšteno. Mogli su odgovore sa “loše, slabo, dobro, veoma dobro ili odlično”. Pokazano je da bolesnici koji imaju MetS označavaju svoje zdravlje kao lošije, u odnosu na one bolesnike koji nemaju MetS.

U našem istraživanju grupa HOBP bolesnika sa MetS, pokazuje značajno bolju toleranciju fizičkog napora i značajno manje ograničenje plućne funkcije u odnosu na bolesnike bez MetS. To su mogući razlozi značajno boljeg kvaliteta života, procenjeno primenom SGRQ, u grupi HOBP bolesnika sa MetS.

BODE je multidimenzionalni indeks koji je dizajniran tako da obuhvati uticaj i pulmonarnih i ekstrapulmonarnih faktora na prognozu i preživljavanje u HOBP. On kombinuje četiri važne varijable u pojedinačni skor: (B) body mass index- indeks telesne mase; (O) obstruction- opstrukcija u dijasnim putevima izražena kao FEV1; (D) dyspnoea- dispneja merena mMRC skalom; (E) exercise capacity- kapacitet za fizičko vežbanje meren 6MWD. Svaka varijabla se boduje i dobija se skor 1-10, gde viši skor znači veći rizik za neželjeni ishod (135, 360).

Svaka od navedenih varijabli je prediktor lošeg ishoda i determinanta težine HOBP. Međutim tzv. multidimenzionalni pokazatelji kao što je BODE mnogo preciznije karakterišu težinu bolesti, bolji su u proceni odgovora na terapiju, u proceni egzacerbacija i u predviđanju mortaliteta, nego pojedinačni parametri.

Rizik od smrtnog ishoda raste sa povećanjem BODE skora. U studiji Celli i saradnika (135) BODE je prospektivno praćen kod 625 pacijenata sa HOBP koji su evaluirani svakih 6 meseci u toku najmanje dve godine ili do nastupanja smrtnog ishoda. Pronađeno je da svaki rast BODE indeksa za jedan povećava rizik od smrtnog ishoda za 33%. Oni pacijenti sa BODE indeksom u četvrtom kvartilu (skor 7-10) imaju stopu

mortaliteta 80% za 52 meseca. Pokazano je da je BODE indeks bolji prediktor mortaliteta nego bilo koja varijabla pojedinačno (odnosi se na mortalitet od svih uzroka i posebno od respiratornog uzroka). BODE indeks predviđa broj i težinu egzacerbacija HOBP (361). Bolesnici sa skorom u četvrtom kvartilu (skor 7-10) imaju četiri puta veću verovatnoću da budu hospitalizovani, nego oni sa skorom u prvom kvartilu (0-2) (362). BODE je takođe snažno povezan sa nekim kliničkim karakteristikama pacijenata sa HOBP. Pokazano je da pacijenti sa BODE skorovima u četvrtom kvartilu imaju četiri puta veću verovatnoću da pokažu simptome depresivnosti nego oni u kvartilima jedan i dva (363).

U ovom istraživanju prosečna vrednost BODE skora iznosi $4,4 \pm 2,6$ (minimalno 0, maksimalno 10).

U cilju poređenja ove vrednosti sa podacima iz literature može se navesti već citirana studija Agustija i saradnika (79) gde je BODE indeks niži i iznosi prosečno $3,1 \pm 2,1$, kao i studija Sarioglu i saradnika (364) sa istim vrednostima prosečnog BODE indeksa ($3,1 \pm 2,6$).

U našem istraživanju grupe bolesnika sa MetS i bez MetS se statistički značajno razlikuju u odnosu na srednju vrednost BODE skora (Mann Whitney U test= 2463,500, $p=0,003$).

Kada su bolesnici sa HOBP iz našeg istraživanja klasifikovani prema BODE skor, najveći broj pripada grupi BODE 1: 29,4%. Nešto manje bolesnika 24,7% je u grupi BODE 3. U grupama BODE 2 i BODE 4 se nalazi po 22,9% bolesnika.

U studiji Sarioglu i saradnika (364) takođe najveći broj bolesnika pripada BODE 1 grupi 52%, zatim slede BODE 2 sa 21%, BODE 3 sa 15% i BODE 4 sa 12% ispitanika.

U našem istraživanju ispitanici su, u zavisnosti od toga da li je kod njih registrovan MetS, podeljeni u dve grupe. Između grupe sa MetS i grupe bez MetS uočena je statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po BODE stadijumima ($p=0,040$). U grupi bolesnika sa MetS distribucija ispitanika po BODE 1,2,3,4 stadijumima iznosi redom: 54,0%, 30,8%, 33,3%, 28,2%, a u grupi bez MetS: 46,0%, 69,2%, 66,7%, 71,8%.

Naše istraživanje je pokazalo da je MetS češći u BODE 1 i BODE 2 grupama bolesnika (54,0% i 30,8%), nego u BODE3 i BODE 4 (33,3% i 28,2%), slično kao što je zastupljeniji u GOLD 1 i GOLD 2 stadijumima (42,9% i 47,5%), nego u GOLD 3 i GOLD 4 (38,2% i 17,6%).

Validirani multidimenzionalni BODE indeks inkorporira prediktivne vrednosti četiri varijable u pojedinačni pokazatelj težine bolesti i preživljavanja. BODE indeks predstavlja vredno sredstvo ne samo u proceni preživljavanja, nego i u proceni težine i progresije bolesti, kao i u evaluaciji odgovora na terapijske intervencije u HOBP.

U ovom istraživanju prosečno trajanje HOBP (od momenta postavljanja dijagnoze) iznosi $8,5 \pm 6,9$ godina. Bolest je najkraće trajala godinu dana, a najduže 33 godine.

Prosečno trajanje HOBP u ovoj studiji je nešto duže u odnosu na istraživanje Škrbića (281) gde iznosi $7,6 \pm 7,7$ godina.

U našem istraživanju nije postojala statistički značajna razlika između bolesnika sa MetS i bolesnika bez MetS u pogledu trajanja HOBP ($p=0,882$). U grupi pacijenata sa HOBP kod kojih nije registrovan MetS prosečno trajanje bolesti je $8,6 \pm 7,0$ godina, a u grupi pacijenata kod kojih je registrovan MetS: $8,4 \pm 6,7$ godina.

Škrbić (281) je u svom radu pokazao da kod bolesnika sa HOBP ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti MetS u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze odnosno dužinu trajanja bolesti (< 5 godina ili ≥ 5 godina).

U ovom istraživanju su analizirane pojedinačne komponente metaboličkog sindroma kod ispitivanih bolesnika sa HOBP.

Zabeležene su sledeće prosečne vrednosti komponenta MetS.

Obim struka prosečno iznosi $94,3 \pm 14,5$ cm.

Srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska iznosi $127,7 \pm 17,2$ mm Hg.

Srednja vrednost dijastolnog krvnog pritiska je $78,9 \pm 10,0$ mm Hg.

Srednja vrednost glukoze iznosi $5,6 \pm 1,9$ mmol/L.

Prosečna vrednost triglicerida je $1,2 \pm 0,6$ mmol/L.

Prosečna vrednost HDL iznosi $1,5 \pm 0,4$ mmol/L.

Prema IDF kriterijumima povećan obim struka je imalo 66,5% bolesnika. Obim struka je najbolji i za primenu jednostavan antropometrijski pokazatelj abdominalne akumulacije visceralnog masnog tkiva i povezanog kardiovaskularnog rizika (365). Prema istraživanju Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" u Srbiji je 2013. godine, kod 67,9% žena i 56,6 % muškaraca bila registrovana abdominalna gojaznost, definisana kao obim struka preko 94 cm kod muškaraca i preko 80 cm kod žena (297).

U našem istraživanju povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska su registrovane kod 50,6% ispitanika, a povišene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska kod 25,9% pacijenata.

Povišene vrednosti glukoze su registrovane kod 38,8% bolesnika.

Povišene vrednosti triglicerida je imalo 17,6% bolesnika.

Snižene vrednosti HDL holesterola su registrovane kod 17,0% ispitanika.

Većina studija pokazuje da su hipertenzija i abdominalna gojaznost (povišene vrednosti obima struka) najučestalije komponente MetS koje se registruju kod bolesnika sa HOBP. Sledeća komponenta po učestalosti je najčešće hiperglikemija. Slede poremećaji lipidograma.

Rezultati našeg istraživanja o učestalosti pojedinih komponenata MetS su u skladu sa navedenim.

Sledeće studije potvrđuju ove navode.

Akpinar i saradnici (276) prijavljuju da je hipertenzija najučestalija komponenta MetS kod HOBP pacijenata (77,2%). Slični su nalazi Watz i saradnika (225) (primenjeni IDF kriterijumi) koji pokazuju učestalost hipertenzije kod HOBP u preko 70% za sve GOLD stadijume.

U studiji Akpinar i saradnika (276), učestalost abdominalne gojaznosti kod HOBP bolesnika iznosi 52,2% (druga po učestalosti komponeta MetS). Kod Watz i saradnika (225) niža je frekvencija abdominalne gojaznosti među pacijentima sa GOLD 3 i GOLD 4 (77% i 69%), u poređenju sa pacijentima sa GOLD 1 i GOLD 2 (82% i 83%). U istraživanju Breyer i saradnika (272) (primenjeni IDF kriterijumi) najučestalija komponenta MetS među bolesnicima sa HOBP je abdominalna gojaznost (povećan obim struka) koja se javlja kod čak 79% ispitanika. Povećan sistolni krvni pritisak je registrovan kod 61%, a povećan dijastolni krvni pritisak kod 33 % bolesnika. Hiperglikemija je registrovana kod 49 % ispitanika.

Treći po učestalosti među parametrima MetS kod pacijenta sa HOBP je hiperglikemija. U istraživanju Akpinara i saradnika (276) hiperglikemija je prisutna kod 46,7% pacijenata sa HOBP. U studiji Wats i saradnika (225) učestalost hiperglikemije po GOLD stadijumima (1,2,3,4) je redom 29%, 35%, 40% i 50%. U istraživanju Breyer i saradnika (272) hiperglikemija je registrovana kod 49 % ispitanika.

U nekim istraživanjima povišene vrednosti glukoze su češće nego druge komponente. Primer je istraživanje Parka i saradnika (271) gde je hiperglikemija najučestalija komponenta (68,1%), a slede hipertenzija (66%) i abdominalna gojaznost (53,2%), dok su najređi poremećaji lipidograma (povećanje triglicerida i smanjenje HDL holesterola). Lam i saradnici (268) navode hipertenziju kod 56,7%, hiperglikemiju kod 34,3%, abdominalnu gojaznost kod 34,1%, hipertrigliceridemiju kod 29,6 % i sniženu vrednost HDL holesterola kod 15,9% pacijenata.

U studiji Diez-Manglana i saradnika (274) najučestalije komponente MetS su hiperglikemija i povišen krvni pritisak. Učestalost hiperglikemije po GOLD stadijumima (2,3,4) je redom 77,9%, 79,6%, 85,1%, a povišenog krvnog pritiska 76,4%, 70,6%, 53,2%.

Ako u našem istraživanju poredimo bolesnike sa MetS i bolesnike bez MetS u pogledu vrednosti pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma, uočava se da između navedenih grupa postoji statistički značajna razlika u vrednostima četiri komponente. Tri komponente (obim struka, glukoza, trigliceridi) imaju značajno više prosečne vrednosti u grupi bolesnika sa MetS, a jedna komponenta (HDL-holesterol) ima značajno niže prosečne vrednosti u grupi sa MetS. Grupe se ne razlikuju značajno jedino u pogledu hipertenzije (odnosi se na vrednosti i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ako se posmatraju odvojeno).

Ovaj nalaz iz našeg istraživanja je sličan rezultatima studije Diez-Manglana i saradnika (274) u kojoj je pokazano da postoji statistički značajna razlika u vrednostima svih komponenta metaboličkog sindroma između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i onih koji nemaju MetS ($p < 0,001$). Za sve komponente, osim HDL holesterola, značajno više srednje vrednosti su zabeležene u grupi bolesnika sa MetS (i značajno niže srednje vrednosti HDL holesterola). Nema značajne razlike između dve ispitivane grupe samo u pogledu srednjih vrednosti dijastolnog krvnog pritiska ($p = 0,84$).

U ispitivanoj grupi pacijenata sa HOBP je analizirano postojanje sledećih komorbiditeta: koronarna arterijska bolest (prethodni infarkt miokarda, angina pektoris, aorto-koronarni bypass, perkutana koronarna intervencija), hronična kardiomiopatija, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest, arterijska hipertenzija i dijabetes tip 2.

Među ispitanicima sa HOBP najučestaliji od analiziranih komorbiditeta je od ranije dijagnostikovana i lečena arterijska hipertenzija koju ima 56,5% bolesnika. Po učestalosti sledi hronična kardiomiopatija koja postoji kod 24,7% ispitanika. Koronarna arterijska bolest postoji kod 19,4% bolesnika sa HOBP. Sledi dijabetes tip 2 koga od ranije ima i leči 15,9% ispitivanih bolesnika. Cerebrovaskularnu bolest ima 5,9%, a perifernu arterijsku bolest 2,4% ispitanika.

U studiji Parka i saradnika (271) hipertenzija je postojala kod 59,6% bolesnika sa HOBP što je slično nalazima u našem istraživanju. Kardiovaskularne bolesti je imalo 26,6%, a dijabetes 20,2 % ispitanika sa HOBP.

U ovom istraživanju je registrovana statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzije, koronarne arterijske bolesti, hronične kardiomiopatije i dijabetesa tip 2 između bolesnika sa HOBP koji imaju MetS i onih koji nemaju MetS. Značajno veća učestalost ovih bolesti je u grupi bolesnika sa MetS, što je i očekivan nalaz. Nije registrovana statistički značajna razlika između dve poredene grupe u pogledu učestalosti cerebrovaskularne bolesti i periferne vaskularne bolesti.

U studiji Breyer i saradnika (272) statistički značajno je veća prevalencija infarkta miokarda, hipertenzije, periferne vaskularne bolesti i dijabetesa tip 2 kod bolesnika sa HOBP koji imaju MetS, u odnosu na one bez MetS, ali samo u grupi bolesnika sa BMI ≥ 25 kg/m². Autori naglašavaju da to ukazuje da BMI doprinosi kardiovaskularnom komorbiditetu kod HOBP pacijenata.

U studiji Parka i saradnika (271), u grupi bolesnika sa MetS procenat kardiovaskularnih bolesti (angina pektoris, kongestivna srčana slabost, koronarna bolest srca, srčani udar) iznosi 29,6%, a u grupi bez MetS 22,5%.

Studija Diez-Manglana i saradnika (274) pokazuje da je u grupi HOBP bolesnika sa MetS značajno veća učestalost koronarne arterijske bolesti, srčane slabosti i dijabetesa u poređenju sa grupom bez MetS (p=0,02, p<0,001, p<0,001, redom). Multivarijantna analiza pokazuje da su komorbiditeti kao što su koronarna arterijska bolest, srčana slabost i dijabetes nezavisno povezani sa MetS.

Značajno veća učestalost aterosklerotske bolesti srca i dijabetesa tip 2 kod bolesnika sa HOBP koji imaju MetS u odnosu na bolesnike bez MetS, koja je registrovana u našem istraživanju je sasvim očekivan nalaz i u skladu je sa samom definicijom metaboličkog sindroma.

Posmatrajući sa stanovišta kliničara, upravo zbog svega navedenog neophodna je pravovremena procena prisustva MetS kod bolesnika sa HOBP. Prevencija odnosno kontrola komponenata MetS ima veliki značaj u smanjenju oboljevanja i umiranja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 kod bolesnika sa HOBP.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih u ovom istraživanju mogu se doneti sledeći zaključci.

Metabolički sindrom se kod bolesnika sa HOBP javlja sa učestalošću od 37,6 %.

Veća učestalost metaboličkog sindroma se sreće u ranim stadijumima HOBP (GOLD 1 i GOLD 2).

Između grupe bolesnika sa HOBP kod koje je registrovan MetS i grupe bez MetS nije bilo značajnih razlika u uzrastu i polu ispitanika.

Kod bolesnika sa MetS je zabeležen značajno veći indeks telesne mase i manji intenzitet pušenja (paklo-godina indeks) u poređenju sa bolesnicima bez MetS.

Dužina trajanja HOBP od momenta postavljanja dijagnoze je slična kod bolesnika sa MetS i bez MetS.

Bolesnici sa HOBP kod kojih je registrovan MetS imaju značajno bolju plućnu funkciju (veće vrednosti spirometrijskih parametara FEV₁ i FEV₁/FVC), u odnosu na bolesnike bez MetS.

Metabolički sindrom nije značajno uticao na stepen dispneje kod bolesnika sa HOBP.

Prisustvo MetS nije značajno promenilo stepen anksioznosti i stepen depresivnosti kod bolesnika sa HOBP.

Značajno bolji funkcionalni kapacitet je zabeležen u grupi bolesnika sa MetS u odnosu na grupu bez MetS.

Bolesnici sa MetS su pokazali značajno bolji kvalitet života (procenjeno upitnikom SGRQ), u odnosu na bolesnike bez MetS.

Prisustvo metaboličkog sindroma značajno utiče na inflamatorni status bolesnika sa HOBP. Bolesnici sa MetS pokazuju značajno više nivoe pojedinih cirkulišućih markera inflamacije.

Kod bolesnika sa MetS je registrovana značajno veća učestalost koronarne arterijske bolesti, hronične kardiomiopatije, ranije dijagnostikovane arterijske hipertenzije i dijabetesa tip 2. Nisu postojale značajne razlike u zastupljenosti cerebrovaskularne i periferne arterijske bolesti između bolesnika sa i bez MetS.

Sledeći parametri predstavljaju nezavisne prediktore za pojavu metaboličkog sindroma kod bolesnika sa HOBP: indeks telesne mase, FEV₁, FEV₁/FVC, GOLD stadijum, leukociti, CRP i fibrinogen.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da više od trećine bolesnika sa HOBP ima MetS i da je HOBP bolest sa povećanim kardiometaboličkim rizikom. Sa stanovišta kliničara to upućuje na neophodnost pravovremene procene prisustva MetS kod bolesnika sa HOBP. Preventivne mere odnosno mere za kontrolu komponenata metaboličkog sindroma imaju veliki značaj za smanjenje oboljevanja i umiranja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 kod bolesnika sa HOBP.

7. LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2006). Available at: www.goldcopd.com.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2017 Report. Available at: www.goldcopd.com.
3. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Woolliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: a clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966;1: 830–835.
4. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22(4):672-88.
5. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653.
6. 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.
7. Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99:670–682.
8. Celli BR, MacNee W, Agusti AG, Anzueto A, Berg BR, Buist AS, Calverley P, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–946.
9. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economic of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:502-506.
10. Mannino DM. COPD. Epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121:121-126.
11. Franchi M. EFA Book on chronic obstructive pulmonary disease in Europe. Sharing and Caring. Brussels, European Federation of Airway Diseases 2010.

12. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881.
13. 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.
14. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
15. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health* 2015; 5(2): 020415.
16. Ministry of Health Republic of Serbia. National Health Survey, year 2006. Key findings. Ministry of Health Republic of Serbia, Belgrade; 2007.
17. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
18. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 457–494
19. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117–71.
20. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
21. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2015. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”. Beograd 2016. Dostupno na: www.batut.org.rs
22. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386(10009): 2145–91.

23. GBD profile: Serbia. Available at: <http://www.healthmetricsandevaluation.org>
24. National Heart, Lung, and Blood Institute. Fact book Fiscal Year 2006. Bethesda, NIH/NHLBI, 2007.
25. American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. Available at: <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php>
26. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 2013; 5: 235-45.
27. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752-63.
28. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367(9518): 1216-9.
29. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478):2225-36.
30. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8): 1419-24.
31. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361: 2599-608.
32. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10): 851-8.
33. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70(5): 482-9.
34. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obsruct Pulmon Dis* 2014; 9: 597-611.

35. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(4):414-20.
36. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muino A, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; 36(5): 1034-41.
37. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.
38. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370(9589):751-7.
39. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 438-45.
40. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nature medicine* 2007; 13(5): 567-9.
41. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *FASEB J* 2009; 23: 2810–2819.
42. Kirkham PA, Caramori G, Casolari P, Papi AA, Edwards M, Shamji B, et al. Oxidative stress-induced antibodies to carbonyl-modified protein correlate with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 796–802.
43. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF; COSMIC Study Group, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008; 133: 350–357.
44. MacNee W. Treatment of stable COPD: antioxidants. *European Respiratory Review* 2005; 14: 12-22.
45. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; 71(2): 105-6.

46. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Immunol Rev* 2008; 8: 183–192.
47. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2445–2454.
48. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1015–1026.
49. Van Pottelberge GR, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. The role of dendritic cells in the pathogenesis of COPD: liaison officers in the front line. *COPD* 2009; 6:284–290.
50. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharm Rev* 2004; 56: 515–548.
51. Donnelly LE, Barnes PJ. Chemokine receptors as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 546–553.
52. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, Ram FS, Qiu Y, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007; 30: 467–471.
53. Petrache I, Natarajan V, Zhen L, Medler TR, Richter AT, Cho C, et al. Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysemalike disease in mice. *Nat Med* 2005; 11: 491–498.
54. De Boer WI, Hau CM, van Schadewijk A, Stolk J, van Krieken JH, Hiemstra PS. Expression of epidermal growth factors and their receptors in the bronchial epithelium of subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Pathol* 2006;125: 184–192.
55. Barnes PJ. Macrophages as orchestrators of COPD. *J COPD* 2004; 1: 59–70.
56. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, Elliott WM, Liu C, Wang XD, et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 52–57.
57. Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, Dodd S, Donnelly LE, Demattos C, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: 867–873.

58. Culpitt SV, Rogers DF, Shah P, De Matos C, Russell RE, Donnelly LE, et al. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 24–31.
59. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542–548. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542–548.
60. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1967–1976.
61. Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, Cosio B, Ito M, Barnes PJ, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression. *J Exp Med* 2006; 203: 7–13.
62. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Ann Rev Physiol* 2009; 71: 451–464.
63. Mullerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respir Med* 2012; 106: 1124–1133.
64. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530–534.
65. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B₄ and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003; 58: 294–298.
66. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 349–355.
67. Van Pottelberge GR, Bracke KR, Demedts IK, et al. Selective accumulation of langerhans-type dendritic cells in small airways of patients with COPD. *Respir Res* 2010; 11:35.

68. Grumelli S, Corry DB, Song LX, et al. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med* 2004; 1: 75–83.
69. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattoni G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003;58:585–588.
70. Barnes PJ. Cytokine networks in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008; 118: 3546–3556.
71. Barnes PJ. The cytokine network in COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41:631–638.
72. Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I, et al. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 316–324.
73. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest* 2010; 138: 1140–1147.
74. Traves SL, Culpitt S, Russell REK, et al. Elevated levels of the chemokines GRO- α and MCP-1 in sputum samples from COPD patients. *Thorax* 2002; 57: 590–595.
75. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2233–2247.
76. Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 13-27.
77. Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75: 224–238.
78. Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 982–988.
79. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e37483.
80. Hurst JR, Donaldson GC, Perea WR, et al. Utility of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867–874.
81. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250–255.

82. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336–1343.
83. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, et al. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62: 515–520.
84. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527–534.
85. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995–2004.
86. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. 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.
87. 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.
88. Bozinovski S, Uddin M, Vlahos R, et al. Serum amyloid A opposes lipoxin A4 to mediate glucocorticoid refractory lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 935–940.
89. Sin DD, Leung R, Gan WQ, et al. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 13.
90. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–120.
91. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den BA, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996–1005.
92. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633–637.
93. 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.

94. Weiss ST, Segal MR, Sparrow D, et al. Relation of FEV1 and peripheral blood leukocyte count to total mortality. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 493–498.
95. Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 1985; 254: 1932–1937.
96. Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, et al. The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest* 1984; 86: 383–386.
97. Noguera A, Batle S, Miralles C, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 432–437.
98. Fairclough L, Urbanowicz RA, Corne J, et al. Killer cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 533–541.
99. Urbanowicz RA, Lamb JR, Todd I, et al. Altered effector function of peripheral cytotoxic cells in COPD. *Respir Res* 2009; 10: 53.
100. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347–60.
101. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res* 2010;11:77.
102. Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(9):1218–24.
103. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685–95.
104. Dietrich M, Block G, Benowitz NL, Morrow JD, Hudes M, 3rd Jacob P, et al. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr Cancer* 2003;45(2):176–84.
105. Pini L, Valsecchi A, Boni E, Guerini M, Tantucci C. Acute dynamic hyperinflation and systemic inflammation in stable COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A2907.
106. Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(7):573–80.

107. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009;135(1):173–80.
108. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2003;21(5):789–94.
109. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernandez N, Talamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(3):390–7.
110. Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, Galdiz JB, Gosker HR, Swallow EB, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax* 2008;63(2):100–7.
111. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):1021–6.
112. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(1):8–11.
113. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32(4):962-9.
114. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *Jama* 1995; 273(4): 313-9.
115. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104(1):254-8.
116. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.
117. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-6.
118. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301.

119. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1434-40.
120. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis.
121. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 42.
122. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62(3): 198-9.
123. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
124. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22.
125. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46-53.
126. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (12): 1128-38.
127. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
128. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147(4): 999-1007.
129. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(6): 443-50.
130. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-107.

131. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management, in press. 2016.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704/documents>
132. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 728-35.
133. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969.
134. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Revised 2011. Available at www.goldcopd.com.
135. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, de Oca MM, Mendez RA, 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.
136. Cote CG, Celli BR. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 305–313.
137. Nageswari AD, Gampala UK, Rajanandh MG. Comparison between Spirometry and BODE Index for Clinical Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Trends in Medical Research* 2015;10: 12-18.
138. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, et al. The BODE index after lung volume reduction correlates with survival in COPD. *Chest* 2006; 129: 835–836.
139. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 630–636.
140. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 850–857.
141. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5: 235–256.
142. Aryal S, Diaz-Guzman Enrique, Mannino DM. Prevalence of COPD and comorbidity. *Eur Respir Monogr* 2013;59:1-12.
143. Loscalzo J. System’s biology and personalized medicine: a network approach to human disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 196–198.

144. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD, operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–415.
145. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Journal of the American Medical Association* 2001;285(19): 2486–2497.
146. Wilson PWF. Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clinical Cardiology* 2004; 27(3):7-11.
147. Ridker PM, Kastelein JJP, Genest J, Koenig W. C-reactive protein and cholesterol are equally strong predictors of cardiovascular risk and both are important for quality clinical care. *European Heart Journal* 2013;34:1258–1261.
148. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease the Framingham offspring population. *Circulation* 2000;102 (14):1634–1638.
149. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal* 2010;31(23):2844–2853.
150. Bonacina F, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators of Inflammation* 2013;2013, Article ID 725102.
151. Ge Y, Cheng S, Larson MG, Ghorbani A, et al. Circulating CD31+ leukocyte frequency is associated with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2013;229:228–233.
152. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004;71(9):729–734.
153. Puddey IB, Rakic V, Dimmitt SB, Beilin LJ. Influence of pattern of drinking on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors-a review. *Addiction* 1999;94(5):649–663.
154. Shih HH, Zhang S, Cao W, et al. CRP is a novel ligand for the oxidized LDL receptor LOX-1. *American Journal of Physiology* 2009;296(5):643-650.
155. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine* 2013; 11:article 117.

156. Jeemon P, Prabhakaran D, Ramakrishnan L, et al. Association of high sensitive C-Reactive Protein (hsCRP) with established cardiovascular risk factors in the Indian population. *Nutrition and Metabolism* 2011;8:article 19.
157. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Inflammation in atherosclerosis. *JAC* 2009; 54: 2129–2138.
158. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
159. Ridker P, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–1565.
160. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
161. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50–60.
162. Lee YW, Kuhn H, Hennig B, et al. IL-4-induced oxidative stress upregulates VCAM-1 gene expression in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 83–94.
163. Griending KK, Ushio-Fukai M. Redox control of vascular smooth muscle proliferation. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 9–15.
164. Aoki M, Nata T, Morishita R, et al. Endothelial apoptosis induced by oxidative stress through activation of NFκB: antiapoptotic effect of antioxidant agents on endothelial cells. *Hypertension* 2001; 38: 48–55.
165. Kameda K, Matsunaga T, Abe N, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 2180–2185.
166. Lattimore J-DL, Wilcox I, Nakhla S, et al. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages—a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis* 2005; 179: 255–259.
167. Ichikawa H, Flores S, Kvietys PR, et al. Molecular mechanisms of anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Circ Res* 1997; 81: 922–931.

168. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246–252.
169. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631–2639.
170. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Women’s Health Initiative. *Circulation* 2012;125:1748-1756.
171. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice* 2014; Article ID 943162.
172. Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. *Presse Medicale* 1947; 30:39–40.
173. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
174. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
175. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121-31.
176. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
177. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991;14:173-94.
178. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
179. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
180. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16:442-443.

181. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
182. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9:237-252.
183. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
184. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:13-18.
185. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.
186. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:25-8.
187. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(6):961-7.
188. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2):431-53.
189. Desroches S, Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 2007; 32(1): 23–32.

190. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *The American Journal of the Medical Sciences* 2007; 333(6) :362–371.
191. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
192. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004; 33(2): 351–375.
193. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(4):427–436.
194. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Medical Association* 2002;287(3): 356–359.
195. Ponholzer A, Temml C, Rauchenwald M, Marszalek M, Madersbacher S. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? *International Journal of Impotence Research* 2008;1:100–104.
196. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004;27(3): 788–793.
197. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003; (13):1546– 1551.
198. Andreadis EA, Tsourous GI, Tzavara CK, et al. Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population. *The American Journal of Hypertension* 2007; 20(5):558–564.
199. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 621–632.
200. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777–822.
201. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1771–1776.

202. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:29-33.
203. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, et al. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2006; 18: 969–974.
204. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, et al. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 491–504.
205. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752-1761.
206. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:120-126.
207. Website of the International Diabetes Federation, [www.idf.org/metabolic syndrome](http://www.idf.org/metabolic_syndrome).
208. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice* 2014; Article ID 943162.
209. Sumner AD, Khalil YK, Reed JF. The relationship of peripheral arterial disease and metabolic syndrome prevalence in asymptomatic US adults 40 years and older: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 144–148.
210. Chang JJ, Chu CM, Wang PC, et al. Differences in prevalence and severity of coronary artery disease by three metabolic syndrome definitions. *Can J Cardiol* 2012; 28: 208–214.
211. Rachas A, Raffaitin C, Barberger-Gateau P, et al. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. The Three-City (3C) Study. *Heart* 2012; 98: 650–655.
212. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–390.
213. Olijhoek JK, Van Der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *European Heart Journal* 2004; 25(4): 342–348.

214. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 140–146.
215. Mathieu P, Pibarot P, Despre's JP. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 285–302.
216. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27(11):2676-81.
217. Atlantis E, Martin SA, Haren MT, et al. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2009; 58: 1013–1022.
218. Hwang DK, Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int* 2010; 21: 425–431.
219. Chen W, Lu F, Liu SJ, et al. Cancer risk and key components of metabolic syndrome: a population-based prospective cohort study in Chinese. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 481–485.
220. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012; 35: 1171–1180.
221. Viscogliosi G, Andreozzi P, Chiriack IM, et al. Screening cognition in the elderly with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 358–362.
222. Vieira JR, Elkind MS, Moon YP, et al. The metabolic syndrome and cognitive performance: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 153–159.
223. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35–41.
224. Skyba P, Ukropec J, Pobeha P, et al. Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 173498.
225. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009; 136(4):1039–46.

226. Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005; 13: 1466–1475.
227. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, et al. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 1946–1950.
228. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, et al. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 450–456.
229. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055–1060.
230. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31: 1334–1356.
231. Hjalmarsen A, Aasebø U, Birkeland K, et al. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. *Diabetes Metab* 1996; 22: 37–42.
232. Jakobsson P, Jorfeldt L, von Schenck H. Fat metabolism and its response to infusion of insulin and glucose in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol* 1995; 15: 319–329.
233. 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.
234. Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern Emerg Med*. 2013; 8:283-289.
235. Kupeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, GURSOY A. Metabolic Syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A preliminary study. *Chest* 2010; 38(1):76–82.
236. Boirie Y, Short KR, Ahlman B, et al. Tissue-specific regulation of mitochondrial and cytoplasmic protein synthesis rates by insulin. *Diabetes* 2001; 50: 2652–2658.
237. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, et al. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7996–8001.
238. Kelley DE, He J, Menshikova EV, et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2944–2950.
239. Boucher BJ. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 212–224.

240. Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 26.
241. Rodriguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 842–847.
242. McEvoy LK, Laughlin GA, Barrett-Connor E, et al. Metabolic syndrome and 16-year cognitive decline in community-dwelling older adults. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 310–317.
243. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
244. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 suppl. 16: 5-40.
245. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometry Procedures Manual; https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf
246. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – the Evidence Report. *Obes Res* 1998;6:51S–209S.
247. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
248. Lohmann T, Roche ARM. The Airlie (VA) consensus: standardization of anthropometric measurements. Human Kinetic Publishers, Champaign IL 1988; 39-80.
249. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professionals and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005; 45:142-161.
250. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499–502.

251. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5):469–80.
252. American Thoracic Society . ATS statement: Guidelines for the six-minute walking test . *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
253. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
254. SF-36 Health Survey (original version) Language Recalls. Available at www.qualitymetric.com
255. Medical Outcomes Trust. How to score the SF-36 Health Survey. Boston,1994.
256. Ware JE, Jr., Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Boston, Massachusetts: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
257. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B:25-31.
258. The St. George's Respiratory Questionnaire (Serbian version). Available at: <http://www.healthstatus-sgul.ac.uk/sgrq>.
259. St. George's Respiratory Questionnaire Manual. Available at: <http://www.healthstatus-sgul.ac.uk/sgrq>.
260. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8:77-100.
261. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4 (6): 561-7.
262. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 893-897.
263. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-381.
264. Mahler DA, Horowitz MB. Perception of breathlessness during exercise in patients with respiratory disease. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26:1078-1081.
265. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (M R C breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.

266. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8(1):28.
267. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, Mystridou P, Karetsi E, Georgoulas P, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD* 2011; 8(6):414-20.
268. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J* 2010; 35(2):317-23.
269. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med* 2010; 49(19):2093-9.
270. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, et al. Metabolic syndrome in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Peer J* 2015; 3:e1068.
271. Park SK, Larson JL. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease. *West J Nurs Res*. 2014; 36(5):620–42.
272. Breyer MK, Spruit MA, Hanson CK, Franssen FM, Vanfleteren LE, Groenen MT, et al. Prevalence of metabolic syndrome in COPD patients and its consequences. *PLoS One* 2014; 9(6):e98013.
273. Hosny H, Abdel-Hafiz H, Moussa H, Soliman A. Metabolic syndrome and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013;62(1):85–9.
274. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, Lopez Garcia F, Montero L, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med* 2014;9(4):419–25.
275. Ozgen Alpaydin A, Konyar Arslan I, Serter S, Sakar Coskun A, Celik P, Taneli F, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8(1):61.
276. Akpınar EE, Akpınar S, Ertek S, Sayin E, Gulhan M. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberk Toraks* 2012; 60(3):230–7.
277. Ghatas T. The relationship between metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Bronchol* 2017; 11:11–15.

278. Yasar Z, Buyuksirin M, Ucsular FD, Kargi A, Erdem F, Talay F, Kurt OK. Is an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Rev for Med and Pharmacol Sci* 2015; 19: 956-962.
279. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25(4):226–32.
280. Stanciu S, Marinescu R, Iordache M, Dumitrescu S, Muresan M, Bogdan MA. Are Systemic Inflammatory Profiles Different in Patients with COPD and Metabolic Syndrome as Compared to those with COPD Alone? *Rom J Intern Med* 2009; 47 (4): 381-386.
281. Škrbić D. Metabolički sindrom kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama [disertacija]. [Novi Sad]: Univerzitet u Novom Sadu; 2015. 192 s
282. Lazovic B, Stajic Z, Mazic S, Djelic M. Prevalence of metabolic syndrome in patients suffered from chronic obstructive pulmonary disease. *Timok Medical Journal* 2012; 37(4): 229-232.
283. Cebren Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016;13(3):399-406.
284. Xi B, He D, Hu Y, Zhou D. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: the China Health and Nutrition Survey in 2009. *Prev Med* 2013; 57(6):867–71.
285. Suh S, Lee MK. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases in Korea. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21 Suppl 1:S31–5.
286. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and bodymass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Rept* 2009; (13):1–7.
287. Acharyya A, Shahjahan MD, Mesbah FB, Dey SK, Ali L. Association of metabolic syndrome with chronic obstructive pulmonary disease in an Indian population. *Lung India* 2016; 33(4):385-90.
288. Gupta KK, Singh J, Gupta P, Patel ML, Kumar V, Chaudhary SC. Uncovering Metabolic Syndrome among Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in a Tertiary Care Hospital, India. *J Clin Diagn Res* 2017;11(5): 08-11.

289. Park BH, Park MS, Chang J, Kim SK, Kang YA, Jung JY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(5):694–700.
290. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *Journal of Diabetes* 2010; 2:180–193.
291. Ortiz AP, Suarez E, Beauchamp G, Romaguera J, Soto-Salgado M, Perez CM. Correlates of the metabolic syndrome among a sample of women in the San Juan Metropolitan area of Puerto Rico. *Metabolic Syndrome and Related Disorder* 2010; 8:235–242.
292. Boden G, Chen X, DeSantis RA, Kendrick Z. Effects of age and body fat on insulin resistance in healthy men. *Diabetes Care* 1993; 16:728–733.
293. 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.
294. Schokker DF, Visscher TL, Nooyens AC, et al. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev* 2007; 8: 101–108.
295. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res* 2007; 8: 7.
296. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med* 2008; 102: 642–650.
297. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godina. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”. Beograd 2014. Dostupno na www.batut.org.rs.
298. World Health Organization (2011) Tobacco Free Initiative: Why Is Tobacco a Public Health Priority. World Health Organization website. Available at: http://www.who.int/tobacco/health_priority/en/.
299. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557–1566.
300. Agusti A, Thomas A. Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease-a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:478–481.

301. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 2654–2664.
302. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, et al. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991; 324: 739–745.
303. Wilkins JN, Carlson HE, Van Vunakis H, Hill MA, Gritz E, et al. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78: 305–308.
304. Winkelmann BR, Boehm BO, Nauck M, Kleist P, Marz W, et al. Cigarette smoking is independently associated with markers of endothelial dysfunction and hyperinsulinaemia in nondiabetic individuals with coronary artery disease. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 132–141.
305. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health* 1987; 77: 439–444.
306. Gordon T, Kannel WB, Dawber TR, McGee D. Changes associated with quitting cigarette smoking: the Framingham Study. *Am Heart J* 1975; 90: 322–328.
307. Chiolero A, Jacot Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1311–1318.
308. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989; 261: 1169–1173.
309. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2012; 7(10):e47791.
310. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1):53–9.
311. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797–799.
312. Agusti A. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What We Know and What We Don't Know (but Should). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007; 4: 522–525.

313. Calvano SE, Xiao W, Richards DR, Felciano RM, Baker HV, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005; 437: 1032–1037.
314. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagana X, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66: 430–437.
315. Zhang Y, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Yang D. Association between C-reactive protein concentration and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2012;40(5):1629-35.
316. Mora S, Lee IM, Buring JE, et al. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 2006; 295:1412– 1419.
317. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, et al. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105:1785–1790.
318. Thorand B, Baumert J, Doring A, et al. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 2006; 184:216 –224.
319. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282:2131–2135.
320. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–212.
321. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 104-8.
322. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
323. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-919.
324. Thorand B, Baumert J, Doring A, Herder C, Kolb H, Rathmann W et al. KORA Group. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 2006; 184:216-224.

325. Mantoo S, Khan UH, Shah MA, Qadri SM, Mir AW, Shah ZA , et al. Systemic Inflammatory Markers as Predictor of Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) A Case - Control Study. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2017;4(1):241-245.
326. Park SK, Larson JL. The Relationship Between Physical Activity and Metabolic Syndrome in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiovasc Nurs* 2014; 29(6): 499–507.
327. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Relevance and Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1712-1717.
328. Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991; 46: 695–699.
329. Ribisl PM, Lang W, Jaramillo SA, Jakicic JM, Stewart KJ, et al. Exercise capacity and cardiovascular/metabolic characteristics of overweight and obese individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD clinical trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 2679–2684.
330. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Fang ZY, Haluska B, Leano R, et al. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96: 1686–1691.
331. Galinari Sabino P, Silva BM, Brunetto AF. Nutritional Status is Related to Fat-Free Mass, Exercise Capacity and Inspiratory Strength in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinics* 2010;65(6):599-605.
332. Hynninen MJ, Breivte MH, Wiborg AB, et al. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Psychosom Res* 2005; 59: 429–443.
333. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, et al. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psych* 2010; 25: 1209–1221.
334. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Mood disorders in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Gerontol* 2000; 10: 193–202.

335. Schane RE, Woodruff PG, Dinno A, et al. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med* 2008; 23: 1757–1762.
336. Zhang MWB, Ho RCM, Cheung MWL, et al. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 217–223.
337. Matte DL, Pizzichini MM, Hoepers AT, Diaz AP, Karloh M, Dias M, Pizzichini E. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med* 2016 ;117:154-61.
338. Bock K, Bendstrup E, Hilberg O, Lokke A. Screening tools for evaluation of depression in Chronic Obstructive PulmonaryDisease (COPD). A systematic review. *Eur Clin Respir J* 2017;4(1):1332931.
339. Putman-Casdorph H, McCrone S. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, and depression: state of the science. *Heart Lung* 2009; 38: 34–47.
340. van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, et al. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57: 412–416.
341. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD. *Chest* 2008; 134: Suppl. 4, 43S–56S.
342. Hanania N, Mullerova H, Locantore N, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE COPD cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 604–611.
343. Cafarella PA, Effing TW, Barton C, Ahmed D, Frith PA. Management of depression and anxiety in COPD. *Eur Respir Monogr* 2013;59:144-163.
344. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (11):1251-7.
345. Roohafza H, Sadeghi M, Talaei M, Pourmoghaddas Z, Sarrafzadegan N. Psychological Status and Quality of Life in relation to the Metabolic Syndrome: Isfahan Cohort Study. Hindawi Publishing Corporation *Int J Endocrinol* 2012; 380902.
346. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Laksy K, Veijola J, et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: The Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Psychosom Med* 2006; 68:213-216.
347. Takeuchi T, Nakao M, Nomura K, Inoue M, Tsurugano S, Shinozaki Y et al. Association of the metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men: a 1-year cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25 (8) 762-767.

348. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torrens JI, Kravitz HM et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004;27:2856-2862.
349. Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer, F. Associations between depressive symptoms and insulin resistance: The Hoorn Study. *Diabetologia* 2006;49:2874-2877.
350. Kim CK, McGorray SP, Bartholomew BA, Marsh M, Dicken T, Wassertheil-Smoller S. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165:1239-1244.
351. Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome-a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000;83:S49-S57.
352. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992;22:607-615.
353. Kobayashi K. Adipokines: Therapeutic targets for metabolic syndrome. *Curr Drug Targets* 2005;6:525-529.
354. Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, et al. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 39-43.
355. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1576-1580.
356. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072-1079.
357. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, et al. Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling Brazilian people. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 374-382.
358. Tsai AG, Wadden TA, Sarwer DB, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Metabolic syndrome and health-related quality of life in obese individuals seeking weight reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 59-63.

359. Ford ES, Li C. Metabolic syndrome and health-related quality of life among U.S. adults. *Ann Epidemiol* 2008;18(3):165-71.
360. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. *Respir Med* 2008;102 Suppl 1:S27-35.
361. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Cambor P, Soriano JB, Agusti AG, Celli BR. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009;103(3):373-8.
362. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128(6):3810-6.
363. Al-shair K, Dockry R, Mallia-Milanes B, Kolsum U, Singh D, Vestbo J. Depression and its relationship with poor exercise capacity, BODE index and muscle wasting in COPD. *Respir Med* 2009;103(10):1572-9.
364. Sarioglu N, Ozgen Alpaydin A, Coskun AS, Pinar Celik P, Ozyurt BC, Yorgancioglu A. Relationship between BODE index, quality of life and inflammatory cytokines in COPD patients. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5(2): 84–91.
365. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73(7):460-8.

SPISAK SKRAĆENICA

HOBP: hronična opstruktivna bolest pluća

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

PLATINO: The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease

BOLD: The Burden of Obstructive Lung Disease

DALY: Disability adjusted life years

GBD: Global Burden of Disease

MMP: matriks metaloproteinaza

FEV₁: forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

ROS: reactive oxygen species

SOD: superoksid dizmutaza

HDAC2: histon deacetilaza 2

H₂O₂: hydrogen peroxide

NO: nitric oxide

BAL: bronhoalveolarni lavat

NK: natural killer

TNF- α : tumour necrosis factor - α ,

IL: interleukin

GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor

TGF- β : transforming growth factor- β

VEGF: vascular endothelial growth factor

EGFR: epithelial growth factor receptor

LT: leukotrien

PG: prostaglandin

NF κ B: nuclear factor κ B

hs-CRP: high sensitivity C reactive protein

SAA: Serumski amiloid A

SP-D: Surfaktant protein D

KVB: kardiovaskularne bolesi

FVC: forsirani vitalni kapacitet

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire

CAT: COPD Assessment Test

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

BODE: B-body mass index, O-obstruction, D-dyspnea, E-exercise capacity

TORCH: Towards a Revolution in COPD Health

HDL: high density lipoprotein

SZO: Svetska zdravstvena organizacija

WHO: World Health Organization

MetS: metabolic syndrome

BMI: body mass index

IGT: impaired glucose tolerance

IFG: impaired fasting glucose

EGIR: European Group for study of Insulin Resistance

NCEP/ ATP: National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel

ADA: American Diabetes Association

AACE: American Association of Clinical Endocrinology

IDF: International Diabetes Federation

AHA/NHLBI: American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute

PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

FFA: free fat acid

AT II: angiotenzin II

RAAS: renin angiotenzin aldosteron sistem

SNS: sympathetic nervous system

ITM: indeks telesne mase

LDL: low dense lipoprotein

6MWT: six minute walking test

ATS: American Thoracic Society

SF-36: Short form-36

PCS: Physical Component Score

MCS: Mental Component Score

BDI: Beck Depression Inventory

BAI: Beck Anxiety Inventory

BCS: Borg Category Scale

mMRC: modified Medical Research Council Scale

SD: standardna devijacija

Le: leukociti

Prilozi

- a) Medical Outcomes 36-item Short Form Health Survey (SF-36)
- b) St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- c) Beck Depression Inventory (BDI)-Bekova skala za depresivnost
- d) Beck Anxiety Inventory (BAI)- Bekova skala za anksioznost
- e) modified Medical Research Council Scale (mMRC)
- f) modified Borg Scale (za procenu stepena dispneje)

STANDARDNA ZDRAVSTVENA ANKETA (SF-36)

UPUSTVO: Ova anketa ispituje vaše stavove o sopstvenom zdravlju. Podaci će nam pomoći da utvrdimo kako se osećate i koliko ste sposobni za vaše uobičajene aktivnosti.

Odgovorite na svako pitanje zaokruživanjem odgovarajućeg odgovora. Ukoliko niste sigurni kako da odgovorite na pitanja, molimo vas da zaokružite najpribližnji odgovor.

1. Uopšteno, da li biste rekli da je vaše zdravlje:

(zaokružite jedan broj)

- | | |
|------------------|---|
| Odlično | 1 |
| Vrlo dobro | 2 |
| Dobro | 3 |
| Slabo | 4 |
| Loše | 5 |

2. U poređenju sa stanjem od pre godinu dana, kako biste uopšteno ocenili vaše zdravlje sada?

(zaokružite jedan broj)

- | | |
|--|---|
| Mnogo je bolje sada nego pre jedne godine | 1 |
| Nešto je bolje sada nego pre jedne godine | 2 |
| Skoro isto kao pre jedne godine | 3 |
| Nešto je lošije sada nego pre jedne godine | 4 |
| Mnogo je lošije sada nego pre jedne godine | 5 |

3. Sledeće stavke odnose se na aktivnosti koje ste mogli da obavljate tokom jednog prosečnog dana. Da li vas vaše zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

AKTIVNOSTI	Da, mnogo ograničava	Da, pomalo ograničava	Ne, uopšte ne ograničava
a. Naporne aktivnosti, kao što su trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u teškim sportovima	1	2	3
b. Umerene aktivnosti, kao što su pomeranje stola, guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti	1	2	3
c. Dizanje ili nošenje stvari sa pijace	1	2	3
d. Penjanje stepenicama nekoliko spratova	1	2	3
e. Penjanje stepenicama jedan sprat	1	2	3
f. Savijanje, čučanje, saginjanje	1	2	3
g. Hodanje više od 1 km	1	2	3
h. Hodanje nekoliko stotina metara	1	2	3
i. Hodanje stotinak metara	1	2	3
j. Samostalno kupanje ili oblačenje	1	2	3

4. Tokom poslednje 4 nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim aktivnostima kao rezultat narušenog fizičkog zdravlja?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
a. Smanjivanje vremena potrošenog na rad ili u drugim aktivnostima	1	2
b. Ostvarili ste manje nego što ste želeli	1	2
c. Bilo je nekih vrsta poslova ili drugih aktivnosti koje niste bili u stanju da obavljate	1	2
d. Imali ste teškoća u obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. trebalo je uložiti više napora)	1	2

5. Tokom poslednje 4 nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima kao rezultat bilo kakvog narušavanja emocionalnog zdravlja (kao što su osećanje depresije ili zabrinutosti)?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
a. Smanjivanje vremena potrebnog na poslu ili drugim aktivnostima	1	2
b. Ostvarili ste manje nego što ste želeli	1	2
c. Niste uradili posao ili drugu aktivnost tako pažljivo kao obično	1	2

6. Tokom poslednje 4 nedelje, do kog opsega su vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali vaše uobičajane društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susedima ili drugima?

(zaokružite jedan broj)

- Nisu uopšte 1
- Pomalo 2
- Umereno 3
- Prilično 4
- Izuzetno 5

7. Da li ste osećali telesni bol, i ako jeste uolikoj meri, tokom poslednje 4 nedelje?

(zaokružite jedan broj)

- Bez bola 1
- Vrlo blag bol 2
- Blag bol 3
- Umeren bol 4
- Težak bol 5
- Vrlo težak bol 6

8. Tokom poslednje 4 nedelje, koliko je bolj uticao na vaš normalni posao (uključujući posao izvan kuće i posao u sopstvenoj kući)?

(zaokružite jedan broj)

- Nije uopšte 1
 Pomalo 2
 Umereno 3
 Prilično 4
 Izuzetno 5

9. Sledeća pitanja se odnose na to kako ste se osećali i kako su vam išle stvari od ruke tokom poslednje 4 nedelje. Za svako pitanje, molimo vas da date jedan odgovor koji najbliže odgovara načinu kako ste se osećali i koliko vremena ste se tako osećali tokom poslednje 4 nedelje:

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Sve vreme	Najveći deo vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Ni malo vremena
a. da li ste osećali da ste puni života	1	2	3	4	5	6
b. da li ste vrlo nervozna osoba	1	2	3	4	5	6
c. osećali ste se tako potišteno da ništa nije moglo da vas razveseli	1	2	3	4	5	6
d. osećali ste se spokojno i smireno	1	2	3	4	5	6
e. imali ste dosta energije	1	2	3	4	5	6
f. osećali ste se utučeno i umorno	1	2	3	4	5	6
g. osećali ste se iscrpljeno	1	2	3	4	5	6
h. bili ste srećna osoba	1	2	3	4	5	6
i. osećali ste se umorno	1	2	3	4	5	6

10. Tokom poslednje 4 nedelje, koliko je narušavanje vašeg fizičkog ili emocionalnog zdravlja negativno uticalo na vaše društvene aktivnosti (kao što su poseta prijateljima, rođacima, itd.)?

(zaokružite jedan broj)

- Sve vreme 1
- Najveći deo vremena 2
- Neko vreme 3
- Malo vremena 4
- Nimalo vremena 5

11. Koliko je za vas TAČNA ili POGREŠNA svaka od sledećih tvrdnji?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Potpuno tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom pogrešna	Potpuno pogrešna
a. izgleda da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
b. isto sam toliko zdrav/a kao bilo koga znam	1	2	3	4	5
c. mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
d. zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

Broj _____

RESPIRATORNI UPITNIK BOLNICE SVETI ĐORĐE

St. George's Hospital Respiratory Questionnaire

Uvod

Ovaj upitnik je sačinjen sa namerom da nam pomogne da što više saznamo o Vašim disajnim tegobama i kako one utiču na Vaš život. Primenjujemo ga da bismo otkrili koji aspekti bolesti Vam stvaraju većinu problema, više nego što se to lekarima i sestrama čini.

Molimo vas da pažljivo pročitate uputstva za svako pitanje i zatražite objašnjenje ukoliko nešto ne razumete. Nemojte predugo da smišljate svoje odgovore.

Ime _____

Starost _____

Muškarac Žena (Molimo, označite krstićem)

DEO A

Pitanja o tome koliko ste puta u toku poslednje godine imali teškoća sa disanjem. Molimo, upišite po jedan krstić za svako pitanje.

	većinu dana u nedelji	nekoliko dana u nedelji	nekoliko dana u meseću	samo u toku infekcije pluća	nikada
1) U toku poslednje godine sam kašljao:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) U toku poslednje godine sam iskašljavao (šlajm):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) U toku poslednje godine nedostatak daha sam imao:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) U toku poslednje godine napade zviždanja u grudima sam imao:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Koliko ste teških ili veoma neprijatnih napada teškoća sa disanjem imali u poslednjoj godini?					
			više od 3 napada		<input type="checkbox"/>
			3 napada		<input type="checkbox"/>
			2 napada		<input type="checkbox"/>
			1 napad		<input type="checkbox"/>
			nijedan napad		<input type="checkbox"/>

- 6) Koliko je trajao najgori napad teškoće sa disanjem?
(Ukoliko niste imali napade, pređite na pitanje 7)
- nedelju dana ili duže
- 3 ili više dana
- 1 ili 2 dana
- kraće od jednog dana
- 7) Koliko ste prosečno imali dobrih dana nedeljno
(sa sasvim malo disajnih teškoća) u toku prethodne godine?
- nije bilo dobrih dana
- 1 ili 2 dobra dana
- 3 ili 4 dobra dana
- skoro svaki dan je dobar
- svaki dan je dobar
- 8) Ukoliko imate zviždanje u grudima, da li je ono gore ujutro?
- ne
- da

DEO B

OBLAST 1

Kako biste opisali stanje svojih organa za disanje? (Molimo, upišite krstić u samo jedan kvadrat)

- To je moj najvažniji problem
- Stvara mi vrlo mnogo problema
- Stvara mi malo problema
- Ne stvara mi probleme

Ako ste ikada bili zaposleni, molimo upišite krstić u samo jedan kvadrat:

- Zbog teškoća sa disanjem bio sam prisiljen da potpuno prestanem da radim
- Teškoće sa disanjem utiču na moj posao ili me prisiljavaju da ga promenim
- Teškoće sa disanjem ne utiču na moj posao

OBLAST 2

Odnosi se na aktivnosti prilikom kojih ovih dana obično osećate nedostatak vazduha. Molimo Vas da upišete krstić u odgovarajuću kućicu za svaki od primera:

- Mirno sedenje ili ležanje Tačno Netačno
- Umivanje ili oblačenje Tačno Netačno
- Kretanje po kući Tačno Netačno
- Kretanje po ravnom van kuće Tačno Netačno
- Penjanje stepenicama na prvi sprat Tačno Netačno
- Bavljenje sportom ili igrama Tačno Netačno

OBLAST 3

Odnosi se na kašalj i osećaj nedostatka vazduha koji su prisutni ovih dana. Molimo, upišite krstić u odgovarajući kvadrat za svaki primer:

- | | | |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Muči me kašalj | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Kašalj me umara | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Nemam daha dok govorim | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Vazduh mi nedostaje pri saginjanju | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Kašalj ili disanje mi ometaju san | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Lako se umaram | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |

OBLAST 4

Odnosi se na druge uticaje koje na Vas ovih dana mogu imati teškoće sa disanjem. Molimo, upišite krstić u odgovarajući kvadrat za svaki primer:

- | | | |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| Neugodno mi je pred drugim ljudima što kašljem i teško dišem | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Teškoća sa disanjem je neugodna za moju porodicu, prijatelje ili susede | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Uplašim se ili upaničim kada ne mogu da dođem do daha | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Osećam da ne mogu da kontrolišem problem sa plućima koji imam | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Ne očekujem da mi se stanje organa za disanje imalo popravi | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Postao sam slab ili onemoćao zbog svojih pluća | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Fizičko vežbanje za mene nije bezbedno | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Čini mi se da je sve previše naporno | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |

OBLAST 5

Odnosi se na lekove. Ukoliko ne koristite lekove, pređite na OBLAST 6. Molimo, upišite krstić u odgovarajući kvadrat.

- | | | |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| Lek mi ne pomaže mnogo | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Neugodno mi je, kad uzimam lek pred drugima | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Lek mi stvara neprijatne sporedne efekte | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Lečenje mi u velikoj meri remeti život | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |

OBLAST 6

Ovo su pitanja o tome kako disanje može da utiče na Vaše aktivnosti. Molimo Vas da upišete krstić u kvadrat "Tačno" za svako pitanje, ukoliko se jedan ili više delova pitanja dovode u vezu sa Vašim disanjem. U suprotnom, upišite krstić u kvadrat "Netačno".

- | | | |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Za umivanje ili oblačenje treba mi puno vremena | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Ne mogu da se okupam ili istuširam, ili mi za to treba puno vremena .. | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Hodam sporije od drugih ljudi, ili zastajem da se odmorim | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Treba mi puno vremena za kućne i slične poslove, ili moram da ih prekinem da se odmorim | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Kada se penjem na prvi sprat stepenicama, moram da idem polako ili da zastanem | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Kada žurim ili brzo hodam, moram da stanem ili usporim | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Hodanje uzbrdo, nošenje prtljaga uz stepenice, lakši baštenski poslovi (plevljenje), plesanje, kuglanje ili igranje golfa mi je otežano zbog disanja | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Nošenje teškog tereta, okopavanje bašte, čišćenje snega lopatom, trčanje ili hodanje brzinom od 8 km/h, igranje tenisa ili plivanje mi je otežano zbog disanja | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |
| Vrlo težak manuelni rad, trčanje, vožnja bicikla, brzo plivanje ili bavljenje takmičarskim sportovima su mi otežani zbog disanja | <input type="checkbox"/> Tačno | <input type="checkbox"/> Netačno |

OBLAST 7

Ova oblast treba da pokaže kako teškoća sa disanjem obično utiče na svakodnevni život. Molimo, upišite krstić u odgovarajući kvadrat: (ukoliko nešto ne možete da uradite zbog disanja, upišite krstić u "tačno").

- | | | | | |
|---|--------------------------|-------|--------------------------|---------|
| Ne mogu da se bavim sportom ili igrama | <input type="checkbox"/> | Tačno | <input type="checkbox"/> | Netačno |
| Ne mogu da idem na prijeme ili rekreaciju | <input type="checkbox"/> | Tačno | <input type="checkbox"/> | Netačno |
| Ne mogu da izađem iz kuće radi kupovine | <input type="checkbox"/> | Tačno | <input type="checkbox"/> | Netačno |
| Ne mogu da obavljam kućni posao | <input type="checkbox"/> | Tačno | <input type="checkbox"/> | Netačno |
| Ne mogu da se pomerim daleko od kreveta ili stolice | <input type="checkbox"/> | Tačno | <input type="checkbox"/> | Netačno |

Ovo je lista drugih aktivnosti za koje Vas može sprečavati pojava teškoća sa disanjem. (One Vas samo podsećaju kako osećaj nedostatka vazduha može da utiče na Vas i ne treba da ih obeležite.)

- Izlazak u šetnju ili šetanje psa
- Obavljanje poslova u kući ili bašti
- Seksualni odnos
- Odlazak u crkvu ili na prijeme
- Izlazak iz kuće po lošem vremenu ili ulazak u zadimljene prostorije
- Posećivanje porodice ili prijatelja, ili igranje sa decom

Molimo Vas, upišite druge značajne aktivnosti u čijem obavljanju Vas može sprečiti pojava teškoće sa disanjem:

Sada, upišite krstić u kvadrat (samo jedan) koji, po Vašem mišljenju, najbolje opisuje kakav uticaj ima stanje disajnih organa na Vas:

- | | |
|--|--------------------------|
| Ne sprečava me da radim bilo šta što bih voleo | <input type="checkbox"/> |
| Sprečava me da obavim jedan ili dva posla koje bih voleo | <input type="checkbox"/> |
| Sprečava me da obavim većinu poslova koje bih voleo | <input type="checkbox"/> |
| Sprečava me da obavim bilo šta što bih voleo | <input type="checkbox"/> |

HVALA VAM ŠTO STE ISPUNILI OVAJ UPITNIK

БЕКОВА СКАЛА ЗА ДЕПРЕСИЈУ

У овом упитнику дате су групе различитих стања. Пажљиво прочитајте сваку. Затим изаберите једно стање из сваке групе које најбоље опсиује како сте се осећали прошле недеље, укључујући и данас. Заокружите број поред стања које сте изабрали . Уколико Вам у некој групи подједнако одговара неколико стања, заокружите свако од њих, али претходно обавезно прочитајте свако стање из сваке групе пре него што се одлучите.

1. 0 Нисам тужан
 1 Тужан сам
 2 Тужан сам све време и не могу да се отресем тога
 3 Толико сам тужан или несрећан да то не могу да поднесем

2. 0 Нисам посебно обесхрабрен у односу на будућност
 1 Обесхрабрен сам у односу на будућност
 2 Осећам да немам чему да се надам
 3 Осећам да ми је будућност безнадежна и да ствари не могу да се поправе

3. 0 Не осећам се промашено
 1 Осећам да сам промашио више него просечан човек
 2 Кад размишљам о свом животу, све што видим мноштво је промашаја
 3 Осећам да сам потпуно промашен човек

4. 0 Осећам задовољство у свему као и раније
 1 Не уживам више у стварима као раније
 2 Више немам правога задовољства ни у чему
 3 Осећам незадовољство и досаду у свему

5. 0 Не осећам неку посебну кривицу
 1 Осећам кривицу доста често
 2 Углавном се осећам кривим
 3 Осећам кривицу стално

6. 0 Не осећам да сам кажњен
 1 Осећам да ћу можда бити кажњен
 2 Очекујем да будем кажњен
 3 Осећам да сам кажњен

7. 0 Не осећам да сам разочаран самим собом
 1 Разочаран сам самим собом
 2 Згађен сам над собом
 3 Мрзим самог себе

8. 0 Не осећам се горим од других
1 Критичан сам у односу на своје слабости и грешке
2 Стално кривим себе због својих грешака
3 Кривим себе због свега лошег што се догоди
9. 0 Не размишљам да се убијем
1 Размишљам о самоубиству, али то не бих учинио
2 Волео бих да се убијем
3 Убио бих се да имам прилике да то учиним
10. 0 Не плачем чешће него обично
1 Плачем више него раније
2 Стално плачем
3 Раније сам могао да плачем, али сада више не могу иако осећам потребу
11. 0 Не осећам да сам раздражљивији него обично
1 Раздражљив сам и узнемири се лакше него пре
2 Непрекидно сам раздражен
3 Више ме уопште не иритирају ствари које би ме раније иритирале
12. 0 Нисам изгубио интересовање за друге људе
1 Мање се интересујем за друге људе него раније
2 Углавном сам изгубио интересовање за друге људе
3 Потпуно сам изгубио интересовање за друге људе
13. 0 У стању сам да доносим одлуке као и раније
1 Одлажем доношење одлука чешће него раније
2 Имам већих потешкоћа у доношењу одлука него раније
3 Уопште нисам у стању да доносим одлуке
14. 0 Не осећам да изгледам лошије него раније
1 Забринут(а) сам да изгледам старо и непривлачно
2 Осећам сталне промене у свом сољашњем изгледу које ме чине непривлачни(о)м
3 Верујем да сам ружан(а)
15. 0 Могу да радим добро као и раније
1 Морам да уложим посебан напор да бих нешто започео
2 Марам да улажем веома много напора да бих било шта урадио
3 Уопште нисам у стању да радим
16. 0 Спавам добро као и обично
1 Не спавам више тако добро
2 Будим се сат-два раније него обично и тешко ми је да поново заспим
3 Будим се неколико сати раније него обично и више нисам у стању да заспим

17. 0 Не замарам се више него обично
1 Лакше се замарам него раније
2 Замара ме готово све што радим
3 Сувише сам уморан да бих било шта радио
18. 0 Апетит ми није слабији него обично
1 Апетит ми више није тако добар као пре
2 Имам врло слаб апетит
3 Уопште више немам апетит
19. 0 У последње време нисам изгубио много на тежини
1 Изгубио сам више од 2,5 кг
2 Изгубио сам више од 5 кг
3 Изгубио сам више од 7,5 кг
20. 0 Не бринем о свом здрављу више него обично
1 Забрињавају ме телесни симптоми као што су разни болови, лоше варење, затвор
2 Веома ме брине моје физичко стање, тако да ми је тешко да мислим о другим стварима
3 Толико ме брине моје физичко стање да ни о чему другом не размишљам
21. 0 Нисам приметио да се у последње време мање интересујем за секс
1 Мање сам заинтересован за секс него пре
2 Много мање се интересујем за секс
3 Потпуно сам изгубио интересовање за секс

BECKOVA SKALA ZA ANKSIOZNOST

Molimo da zaokružite onaj broj koji označava koliko ste navedene simptome i osećanja imali *tokom prošle nedelje*. Pri tome, koristite ovu shemu:

0 = uopšte nije bilo prisutno

1 = malo izraženo ili retko

2 = mnogo izraženo ili često

3 = veoma mnogo izraženo, bilo je skoro nepodnošljivo

1. Utrnulost (neosetljivost na dodir) ili trnjenje	0 1 2 3
2. Osećanje vreline	0 1 2 3
3. Nesigurnost u nogama	0 1 2 3
4. Nemogućnost da se opustite	0 1 2 3
5. Strah da će se dogoditi najgore	0 1 2 3
6. Lupanje ili ubrzan rad srca	0 1 2 3
7. Vrtoglavica ili omaglica	0 1 2 3
8. Nestabilnost	0 1 2 3
9. Užasnutost	0 1 2 3
10. Nervoza	0 1 2 3
11. Osećanje da ćete se ugušiti	0 1 2 3
12. Drhtanje ruku	0 1 2 3
13. Osećanje da se tresete	0 1 2 3
14. Strah od gubitka kontrole	0 1 2 3
15. Teškoće u disanju	0 1 2 3
16. Strah od umiranja	0 1 2 3
17. Preplašenost	0 1 2 3
18. Loše varenje ili smetnje sa stomakom	0 1 2 3
19. Nesvestica	0 1 2 3
20. Crvenilo lica	0 1 2 3
21. Znojenje (koje nije izazvano vrućinom)	0 1 2 3

Модификована скала Medical Research Council-a

Степен	Означите оно што се најбоље односи на вас (само једно)	
0	Губим дах само при великом физичком напрезању	<input type="checkbox"/>
1	Губим дах само када пожурим по равном или када идем уз благо брдо	<input type="checkbox"/>
2	Због губљења даха ходам спорије од вршњака и по равном или морам да застајкујем када ходам сопственом брзином	<input type="checkbox"/>
3	Морам да застанем да бих удахнуо после стотинак метара или неколико минута хода по равном	<input type="checkbox"/>
4	Сувише тешко дишем да бих изашао из куће или губим дах када се облачим	<input type="checkbox"/>

Модификована Боргова (Borg) скала за процену степена диспнеје

0	Без гушења
0,5	Једва приметно, врло, врло благо
1	Врло благо
2	Благо
3	Умерено
4	Нешто теже
5	Тешко
6	
7	Врло тешко
8	
9	Врло, врло тешко (скоро максимално)
10	Максимално

BIOGRAFIJA

Tatjana Vujić je rođena 01.11.1964. u Beogradu.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala školske 1983/84 godine, a diplomirala 23.10.1989. godine sa srednjom ocenom 9,11.

Specijalizaciju iz interne medicine je započela školske 1993/94 godine, ispit položila 26.05.1997. godine.

Magistarski rad pod nazivom „Procena kvaliteta života bolesnika sa srednje teškom i teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća“ odbranila je na Medicinskom fakultetu Univeziteta u Beogradu 14.07.2010. godine.

Upisala je užu specijalizaciju iz pulmologije.

Zaposlena je u Klinici za pulmologiju, Kliničkog Centra Srbije od 1997. godine.

Član je Srpskog lekarskog društva, Respiratornog udruženja Srbije, Evropskog respiratornog udruženja (European Respiratory Society).

Autor je ili koautor većeg broja radova iz oblasti pulmologije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Tatjana Vujić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Ispitivanje učestalosti i karakteristika metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____

Tatjana Vujić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Tatjana Vujić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Ispitivanje učestalosti i karakteristika metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća“

Mentor Prof. dr Ljudmila Nagorni Obradović

Potpisani Tatjana Vujić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____

Tatjana Vujić

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Ispitivanje učestalosti i karakteristika metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____

Olivera Bujak