



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**METABOLIČKI SINDROM KOD  
PACIJENATA SA HRONIČNOM  
OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA I  
BRONHIEKTAZIJAMA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori: Prof. dr Đorđe Považan  
Prof. dr Edita Stokić

Kandidat: dr Dušan Škrbić

Novi Sad, 2015. godine

## образец 5a

UNIRVEZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

### KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Dušan Škrbić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Đorđe Považan Prof. dr Edita Stokić
Naslov rada: NR	Metabolički sindrom kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9/ stranica 192/ slika 6/ grafikona 142 / tabela 126/referenci 267)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina, pulmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Hronična opstruktivna bolest pluća; bronhiektazije; metabolički sindrom X; faktori rizika; komorbiditet
UDK	616.24-036.1:616-008
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Hronične inflamatorne bolesti disajnih organa su jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta. I pored stalnog napretka u naučnim istraživanjima, u otkrivanju molekularnih i ćelijskih mehanizama koji doprinose progresiji bolesti, uvođenju novih prognostičkih biomarkera, novim metodama detektovanja infektivnih uzročnika, primeni novih moćnih bronhodilatatornih, antiniflamatornih i antiinfektivnih lekova, hronične plućne bolesti i danas u dvadeset prvom veku beleže stalan porast broja obolelih i umrlih. Prema savremenom tumačenju HOBP je heterogena bolest koja je udružena sa brojnim komorbiditetima i sistemskim manifestacijama. Zajednički faktori rizika su osnova za javljanje udruženih hroničnih bolesti. Komorbiditeti i akutne egzacerbacije doprinose ukupnoj težini bolesti . S obzirom da se HOBP manifestuje i izvan pluća kod svakog pacijenta je potrebno proceniti postojanje sistemskih manifestacija i tragati za komorbiditetima. U reviziji „Globalne strategije za dijagnozu, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća - GOLD“ iz 2011. godine navedene sledeće pridružene bolesti za kojima je potrebno aktivno tragati: kardiovaskularne bolesti, disfunkcija skeletnih mišića, metabolički sindrom, osteoporoza, depresija i karcinom pluća. Bronhiektazije se predstavljaju hronično oboljenje pluća koje se karakteriše abnormalnim proširenjem lumena bronha koje je uzrokovano slabljenjem ili destrukcijom mišićnih i elastičnih komponenti bronhijalnog zida, smanjenim klirensom mukusa i čestim infekcijama respiratornog trakta.</p>

Bronhiektazije se nekim svojim kliničkim karakteristikama preklapaju sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Metabolički sindrom predstavlja skup metaboličkih poremećaja koji povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i tipa 2 šećerne bolesti. Za naše istraživanje smo koristili definiciju NCEP-ATPIII prema kojoj se metabolički sindrom zasniva na prisustvu tri od pet komponenti: Abdominalna gojaznost (obim struka preko 102 cm za muškarce i preko 88 cm za žene), povišene vrednosti triglicerida našte preko 1,7 mmol/l ili od ranije lečen poremećaj, snižen nivo HDL holesterola manje od 1,03 mmol/l za muškarce i manje od 1,29 mmol/l za žene ili već lečen poremećaj, povišen sistolni krvni pritisak preko 130 mmHg i/ili dijastolni preko 85 mmHg ili već lečena hipertenzija, povišen nivo glukoze našte preko 5,6 mmol/l ili već postojeći tip 2 šećerne bolesti. Istraživanje je sprovedeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Cilj je bio da se utvrdi učestalost metaboličkog sindroma i komponenti među bolesnicima sa HOBP i bronhiektazijama. Sledeći cilj je bio da analizira i uporedi zastupljenosti metaboličkog sindroma i pojedinih komponenti među ispitivanim grupama u odnosu na pol, starost bolesnika i dužinu lečenja HOBP. Bilo je uključeno ukupno 193 ispitanika. Od ovog broja 163 su činili bolesnici od HOBP i bronhiektazija koji su bili podeljeni u tri grupe: pacijenti oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća (n=55, grupa 1), pacijenti oboleli od bronhiektazija (n=50, grupa 2) i pacijenti sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama (n=58, grupa 3). Kontrolna grupa, koja je označena kao grupa 4, formirana je od 30 ispitanika bez bronhiektazija i hronične opstruktivne bolesti pluća, tako da je ukupan broj ispitanika u istraživanju bio 193. Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP/ATP III kod bolesnika hroničnim bolestima respiratornog sistema (hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, bronhiektazijama i udružena ova dva oboljenja) je iznosila je kod 37,3 % . Metabolički sindrom je bio učestaliji kod ispitanika sa hroničnim opstruktivnom bolesti pluća i/ili bronhiektazijama u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe bez hroničnih bolesti respiratornog trakta. Kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća dokazano je prisustvo metaboličkog sindroma kod 38,2% ispitanika, kod bolesnika sa bronhiektazijama kod 54% ispitanika i

	<p>kod pacijenata sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama kod 36,2% ispitanika. Prosečan broj komponenti metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća je iznosio 2,18, kod bolesnika sa bronhiektazijama je bio 2,56, a kod bolesnika sa udružena ova dva oboljenja 2,1. Komponente metaboličkog sindroma nisu učestalije i nisu statistički više kod bolesnika sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama u odnosu na obolele sa HOBP i bronhiektazijama kao samostalnim oboljenjima. Razlika u pojedinačnim vrednostima komponenti metaboličkog sindroma i učestalosti pojedinih komponenti među posmatranim grupama bolesnika sa hroničnim plućnim bolestima nije statistički značajna. Učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnim bolestima respiratornog sistema nije u vezi sa polom i ne zavisi od starosti ispitanika. Nije dokazano da je metabolički sindrom učestaliji kod muškaraca i i nije dokazano da je učestaliji kod ispitanika koji imaju više od šesdeset i pet godina u odnosu na mlađe bolesnike među ispitivanim. Učestalost metaboličkog sindroma kod ispitanika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća ne zavisi od dužine lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća. Dokazano je da učestalost metaboličkog sindroma nije veća kod bolesnika kojima je dijagnoza bolesti postavljena pre više od pet godina i koji se od HOBP leče duže od pet godina. Na osnovu rezultata koje smo dobili u našem istraživanju zaključili smo da hronične plućne bolesti, bronhiektazije i hronična opstruktivna bolest pluća, predstavljaju stanja sa povišenim kardiometaboličkim rizikom.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	05.09.2011.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik: Prof. dr Slobodan Pavlović          član: Prof. dr Ivan Kopitović          član: Prof. dr Branka Kovačev-Zavišić          član: Prof. dr Jadranka Dejanović          član: Prof. dr Zorica Lazić</p>

University of Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Dusan Skrbic
Mentor: MN	Prof. dr Djordje Povazan, MD. PhD. Prof. dr Edita Stokic, MD. PhD.
Title: TI	Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/ Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 9, pages 192, picture 6, graphs 142, tables 126, references 267,
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal medicine, pulmonology
Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Bronchiectasis; Metabolic Syndrome X; Risk Factors; Comorbidity
UC	616.24-036.1:616-008
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>Chronic inflammatory diseases of the respiratory organs are one of the leading morbidity and mortality causes all over the world. Despite the steady advance in scientific research, discovery of the disease-progression-contributing molecular and cellular mechanisms, introduction of novel prognostic biomarkers, new detection methods of infectious agents, application of new, potent bronchodilation, anti-inflammatory and anti-infectious drugs, a constant increase in the number of the affected and deceased from chronic pulmonary diseases has still been permanently evidenced in the 21<sup>st</sup> century. In a modern concept, the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is understood as a heterogenous disorder associated with numerous comorbidities and systemic manifestations. Common risk factors represent the basis for concomitant chronic diseases to develop. Comorbidities and acute exacerbations contribute to the overall disease severity. As a COPD may develop extrapulmonary manifestations as well, each patient should be evaluated for systemic manifestations and comorbidities. The 2011 update of the „Global Strategy for Chronic Obstructive Lung Disease Diagnosis, Management, and Prevention –GOLD” lists the following comorbidities to be actively searched for: cardiovascular diseases, skeletal muscle dysfunction, metabolic syndrome, osteoporosis, depression, and lung cancer. Bronchiectases represent a chronic lung disorder marked by</p>

excessively dilated bronchial lumen induced by weakened or destructed muscular and elastic components of the bronchial wall, reduced mucus clearance, and recurrent respiratory infections. Bronchiectases and COPD have some clinical features in common. The metabolic syndrome is a group of metabolic disorders which increase the risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. In our investigation, we utilized the NCEP-ATPIII definition of the metabolic syndrome based on the presence of three of five components: abdominal obesity (> 102 cm and > 88 cm waist measure for males and females respectively), elevated (>1.7 mmol/l) triglyceride levels on an empty stomach, or a former history of the disorder treatment, reduced HDL cholesterol (< 1.03 mmol/l and <1.29 mmol/l for males and females respectively), or a former history of the disorder treatment, elevated systolic blood pressure of >130 mmHg and/or diastolic blood pressure of > 85 mmHg, or a former history of treated hypertension, elevated glucose levels (> 5.6 mmol/l), or already existing type 2 diabetes mellitus. The investigation has been carried out in the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, aimed at 1) establishing the frequency of the metabolic syndrome and its components among the patients with COPD and bronchiectases; 2) analyze and compare the frequency of metabolic syndrome and its components in the examined groups related to the patients' sex, age, and COPD treatment length. The study included 193 subjects, 163 of whom suffered from COPD and bronchiectases, classified into three groups: COPD patients (n=55, Group 1), patients with bronchiectases (n=50, Group 2), and patients with concurrent COPD and bronchiectases (n=58, Group 3). The control group, designated as Group 4, included 30 subjects free of bronchiectases and COPD, so the total of 193 subjects were included in the investigation. The NCEP/ATP III criteria established metabolic syndrome frequency among the patients with chronic respiratory diseases (COPD, bronchiectases, and concomitant COPD and bronchiectases) amounted to 37.3 % . The metabolic syndrome was more frequent in the patients with COPD and/or bronchiectases than in the control group patients free of any chronic respiratory disease. The metabolic syndrome was



	<p>confirmed in 38.2% of COPD patients, 54% of the patients with bronchiectases, and in 36.2% of the patients with concomitant COPD and bronchiectases. The mean number of the metabolic syndrome components was 2.18 in COPD patients, 2.56 in patients with bronchiectases, and 2.1 in patients with concomitant COPD and bronchiectases. The metabolic syndrome components were neither more frequent, nor statistically higher in the patients with concomitant COPD and bronchiectases as compared to the patients with a single presence of any of the two diseases. The difference in the single values of the metabolic syndrome components and the frequency of certain components in the examined groups of the patients with chronic pulmonary diseases was not statistically significant. Among the patients with chronic respiratory diseases, no correlation was observed between the metabolic syndrome frequency and the patients' sex or age. The metabolic syndrome was not confirmed to be more frequent in males, or in &gt;65 yr old patients, as compared to younger patients. Among COPD patients, no correlation was registered between the metabolic syndrome frequency and COPD treatment duration. It was confirmed that the metabolic syndrome frequency was not higher in the patients with &lt;5-year long COPD treatment than in those treated for COPD longer. On the basis of the results obtained in our investigation, we conclude that chronic respiratory diseases, COPD and bronchiectases, are the conditions with a higher cardiometabolic risk.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	05.09.2011.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Prof. Slobodan Pavlovic, MD. PhD.  member: Prof. Ivan Kopitovic, MD. PhD  member: Prof. Branka Kovacev-Zavišić, MD. PhD  member: Prof. Jadranka Dejanovic, MD. PhD.  member: Prof. Zorica Lazic, MD. PhD.</p>

## SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b>	<b>1</b>
1.1	HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I BRONHIKTAZIJE:	1
1.2	HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA (HOBP):	1
1.2.1	<i>Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	1
1.2.2	<i>Etiologija - Faktori rizika za nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	2
1.2.3	<i>Patogeneza hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	3
1.2.4	<i>Prognostički faktori hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	10
1.2.5	<i>Dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	11
1.2.6	<i>Procena težine hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	13
1.2.7	<i>Podela komorbiditeta u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća</i>	15
1.2.8	<i>Značaj hronične opstruktivne bolesti pluća</i>	17
1.3	BRONHIKTAZIJE:	20
1.3.1	<i>Definicija bronhiektazija</i>	20
1.3.2	<i>Učestalost i značaj bronhiektazija</i>	21
1.3.3	<i>Etiologija bronhiektazija</i>	21
1.3.4	<i>Patogeneza bronhiektazija</i>	23
1.3.5	<i>Klinička slika bronhiektazija</i>	24
1.3.6	<i>Dijagnoza bronhiektazija</i>	25
1.3.7	<i>Distribucija bronhiektazija</i>	25
1.4	METABOLIČKI SINDROM	26
1.4.1	<i>Definicija metaboličkog sindroma</i>	26
1.4.2	<i>Značaj metaboličkog sindroma</i>	29
1.4.3	<i>Etiologija metaboličkog sindroma</i>	31
1.4.4	<i>Patogeneza metaboličkog sindroma</i>	32
1.4.5	<i>Učestalost metaboličkog sindroma</i>	34
<b>2</b>	<b>CILJ RADA</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>HIPOTEZE</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA</b>	<b>37</b>
4.1	KONSTRUKCIJA I NAČIN IZBORA UZORKA	37
4.2	METOD RADA	38
4.3	OBRADA I METODE STATISTIČKE OBRAD PODATAKA	40
<b>5</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>41</b>
5.1	ANALIZA DEMOGRAFSKIH PARAMETARA	41
5.1.1	<i>Pol</i>	41
5.1.2	<i>Starost</i>	42
5.2	FAKTORI RIZIKA	44
5.2.1	<i>Pušenje kao faktor rizika</i>	44
5.3	ANTROPOMETRIJSKA MERENJA	49
5.3.1	<i>Telesna visina</i>	49
5.3.2	<i>Telesna masa</i>	50
5.3.3	<i>Obim struka</i>	52
5.3.4	<i>Obim kukova</i>	53
5.3.5	<i>Odnos struk-kukovi (W-H ratio)</i>	55

5.3.6	<i>Indeks telesne mase (BMI - Body mass index)</i> .....	55
5.4	KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH GRUPA .....	56
5.4.1	<i>Vreme pojave prvih simptoma hronične opstruktivne bolesti pluća</i> .....	56
5.4.2	<i>Vreme postavljanja dijagnoze bolesti i početka lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća</i> .....	58
5.4.3	<i>Prosečno vreme od pojave simptoma do početka lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća</i> .....	60
5.5	PREGLED PLUĆNE FUNKCIJE .....	60
5.5.1	<i>Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi - FEV<sub>1</sub></i> .....	60
5.5.2	<i>Relativne vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi -FEV<sub>1</sub> %</i> .....	62
5.5.3	<i>Forsirani vitalni kapacitet – FVC</i> .....	64
5.5.4	<i>Relativne vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta - FVC%</i> .....	65
5.5.5	<i>Odnos između forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta FEV<sub>1</sub>/FVC</i> .....	67
5.5.6	<i>Podela na stadijume na osnovu vrednosti FEV1 po GOLD-u</i> .....	68
5.6	GASNA ANALIZA ARTERIJSKE KRVI U MIROVANJU .....	70
5.6.1	<i>Gasna analiza arterijske krvi u mirovanju pri prijemu</i> .....	70
5.6.2	<i>Gasna analiza arterijske krvi pri otpustu</i> .....	72
5.7	PREGLED GRUDNOG KOŠA KOMPJUTERIZOVANOM TOMOGRAFIJOM .....	72
5.7.1	<i>Prisustvo bronhiektazija</i> .....	72
5.7.2	<i>Lokalizacija bronhiektazija</i> .....	73
5.8	MIKROBIOLOŠKI PREGLED SPUTUMA – BROJ POZITIVNIH MIKROBIOLOŠKIH KULTURA: .....	74
5.9	ODREĐIVANJE KONCENTRACIJA UKUPNOG HOLESTEROLA I TRIGLICERIDA SERUMA, LIPOPOTEINSKIH FRAKCIJA (HDL HOLESTEROLA I LDL HOLESTEROLA) I IZRAČUNAVANJE INDEKSA ATEROSKLEROZE .....	75
5.9.1	<i>Određivanje ukupnog holesterola seruma</i> .....	75
5.9.2	<i>Određivanje triglicerida seruma</i> .....	78
5.9.3	<i>Određivanje HDL-holesterola u serumu</i> .....	80
5.9.4	<i>Određivanje LDL-holesterola u serumu</i> .....	82
5.9.5	<i>Određivanje VLDL-holesterola u serumu</i> .....	84
5.9.6	<i>Određivanje indeksa ateroskleroze</i> .....	86
5.9.7	<i>Broj pacijenata sa ranije dijagnostikovanim poremećajem metabolizma krvnih lipida i lipoproteina grupi 2 (bronhiektazije) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije)</i> .....	88
5.10	POVIŠEN KRVNI PRITISAK.....	93
5.10.1	<i>Dužina lečenja bolesti kod pacijenata kod kojih je od ranije dijagnostikovao povišen krvni pritisak</i> 94	
5.10.2	<i>Vrednosti sistolnog krvnog pritiska</i> .....	95
5.10.3	<i>Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska</i> .....	97
5.10.4	<i>Broj i procenat ispitanika sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom u grupi bolesnika sa dijagnozom hipertenzije, koji od ranije koriste antihipertenzivnu terapiju, u odnosu broj i procenat ispitanika sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom kod pacijenta koji nemaju postavljenu dijagnozu arterijske hipertenzije</i> .....	99
5.11	TIP 2 ŠEĆERNE BOLESTI.....	100
5.11.1	<i>Tip 2 šećerne bolesti – prosečna dužina (broj godina) lečenja</i> .....	101
5.11.2	<i>Vrsta terapije tipa 2 šećerne bolesti</i> .....	102
5.11.3	<i>Vrednosti glikemije - šećer u krvi (ŠUK)</i> .....	103
5.11.4	<i>Vrednosti glikemije (šećera u krvi- ŠUK) kod bolesnika sa postavljenom dijagnozom tipa 2 šećerne bolesti koji od ranije koriste antidijetičnu terapiju, u odnosu na vrednosti glikemije (šećera u krvi- ŠUK) kod ispitanika bez ranije postavljene dijagnoze tipa 2 šećerne bolesti</i> .....	106
5.12	METABOLIČKI SINDROM .....	107
5.12.1	<i>Analiza učestalosti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama</i> .....	107
5.12.2	<i>Broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII</i> .....	108
5.12.3	<i>Prosečan broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijuma NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama</i> .....	109

5.13	ANALIZA KOMPONENTI METABOLIČKOG SINDROMA PREMA KRITERIJUMIMA NCEP-ATPIII U ISPITIVANIM GRUPAMA U ODNOSU NA POLNU STRUKTURU.....	110
5.13.1	<i>Grupa 1: Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP).....</i>	<i>110</i>
5.13.2	<i>Grupa 2: Bolesnici sa bronhiektazijama .....</i>	<i>115</i>
5.13.3	<i>Grupa 3: Udružene HOBP i bronhiektazije.....</i>	<i>121</i>
5.13.4	<i>Grupa 4: Kontrolna grupa.....</i>	<i>126</i>
5.14	ANALIZA KOMPONENTI METABOLIČKOG SINDROMA U ISPITIVANIM GRUPAMA U ODNOSU NA STARONOSNU STRUKTURU 132	
5.14.1	<i>Grupa 1: Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP).....</i>	<i>132</i>
5.14.2	<i>Grupa 2: Bronhiektazije .....</i>	<i>137</i>
5.14.3	<i>Grupa 3: Udružene HOBP i bronhiektazije.....</i>	<i>143</i>
5.14.4	<i>Grupa 4: Kontrolna grupa.....</i>	<i>149</i>
5.15	ANALIZA KOMPONENTI METABOLIČKOG SINDROMA U GRUPAMA 1 (HOBP) I 3 (UDRUŽENE HOBP I BRONHIEKTAZIJE) SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA U ODNOSU NA VREME POSTAVLJANJA DIJAGNOZE, ODNOSNO DUŽINU LEČENJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA .....	155
	<i>GRUPA 1 (HOBP) - BOLESNICI SA SAMOSTALNOM (IZOLOVANOM) HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA BEZ PRIDRUŽENIH BRONHIEKTAZIJA .....</i>	<i>155</i>
	<i>GRUPA 3 (UDRUŽENE HOBP I BRONHIEKTAZIJE) - BOLESNICI SA UDRUŽENOM HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA I BRONHIEKTAZIJAMA.....</i>	<i>155</i>
5.15.1	<i>Grupa 1 (HOBP): Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) .....</i>	<i>155</i>
5.15.2	<i>Grupa 3: Udružene HOBP i bronhiektazije.....</i>	<i>161</i>
<b>6</b>	<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>168</b>
<b>7</b>	<b>ZAKLJUČCI .....</b>	<b>179</b>
<b>8</b>	<b>SPISAK SKRAĆENICA .....</b>	<b>180</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>181</b>

# 1 UVOD

## 1.1 Hronična opstruktivna bolest pluća i bronhiektazije:

Hronične inflamatorne bolesti disajnih organa su jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta. I pored stalnog napretka u naučnim istraživanjima, u otkrivanju molekularnih i ćelijskih mehanizama koji doprinose progresiji bolesti, uvođenju novih prognostičkih biomarkera, novim metodama detektovanja infektivnih uzročnika, primeni novih moćnih bronhodilatatornih, antiniflamatornih i antiinfektivnih lekova, hronične plućne bolesti i danas u dvadeset prvom veku beleže stalan porast broja obolelih i umrlih.

## 1.2 Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP):

### 1.2.1 Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća predstavlja hroničnu inflamaciju disajnih puteva, pretežno perifernih disajnih puteva i plućnog parenhima, koja dovodi do opstrukcije protoka vazduha u disajnim putevima koja nije u potpunosti reverzibilna. Zbog sve veće izloženosti faktorima rizika i starenja svetske populacije, ova bolest ima sve veći udeo u ukupnom morbiditetu i mortalitetu u svetu. Procenjuje se da preko 210 miliona ljudi boluje od HOBP-a i ovaj broj se i dalje uvećava. Ovi bolesnici prerano umiru zbog same bolesti ili zbog njenih komplikacija (1, 2).

Hronična opstruktivna bolest pluća se prema definiciji koja je bila u upotrebi osamdesetih i devedesetih godina prošlog veka delila na tri entiteta: hronični bronhitis, emfizem pluća i bolest malih disajnih puteva (*small airways disease*). Decenijama unazad smatralo se da se radi o organ-specifičnoj respiratornoj bolesti. Procena uspešnosti novih terapijskih mera je vršena na osnovu poboljšanja parametara plućne funkcije i drugih plućnih pokazatelja.

Na kraju prošlog veka, 1998. godine, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) i Nacionalni Institut za srce, pluća i krv (*National Heart, Lung and Blood Institute-NHLBI*) su osnovali Globalnu inicijativu za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD*). Ciljevi su bili da se podigne svest o razmeri i proširenosti ovog oboljenja u celom svetu. Planirano je, da se mobilizacijom i uključivanjem svih delova zdravstvenog sistema, dođe do promene zdravstvene politike u smislu bolje prevencije, dijagnostike i tretmana ove bolesti. Sledeći važan cilj je bio da se ohrabre i povećaju naučna istraživanja ove veoma česte bolesti kako bi se buduće preporuke donosile na osnovu najnovijih naučnih i kliničkih dostignuća (3, 4).

Prvi izveštaj je objavljen 2001. godine pod nazivom „Globalna strategija za dijagnozu, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća“. Ovaj dokument je rezultat konzensusa koji je nastao pregledom i analizom svih do tada objavljenih smernica i vodiča za HOBP, nakon razmatranja brojnih eksperata i naučnih udruženja. Baziran je na tadašnjim saznanjima o etiologiji i patogenezi ove bolesti.

Definicija bolesti prema Globalnoj inicijativi za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*GOLD*) je glasila: „Hronična opstruktivna bolest pluća je bolest koja se karakteriše stalnim ograničenjem protoka vazduha u disajnim putevima koje nije potpuno reverzibilno na terapiju. Ograničenje protoka je obično progresivno i udruženo sa pojačanim inflamatornim odgovorom pluća na inhalirane čestice i gas“. Stepen opstrukcije disajnih puteva se procenjuje na osnovu forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ). Ovo je jedan od najvažnijih pokazatelja težine bolesti, a stepen opadanja  $FEV_1$  u funkciji vremena je pokazatelj brzine progresije oboljenja. Iz ovog razloga  $FEV_1$  je važan prognostički faktor u HOBP (3).

Prema savremenom tumačenju radi se o heterogenoj bolesti koja je udružena sa brojnim komorbiditetima i sistemskim manifestacijama. Patogenetski kod HOBP dolazi do hronične inflamacije disajnih puteva, plućnog parenhima i krvnih sudova pluća koja dovodi do značajne sistemske inflamacije. Prava priroda odnosa pulmonalne i sistemske inflamacije još se istražuje i za sada nije u potpunosti razjašnjena. Dokazano je da je sistemska inflamacija odgovorna za veliki broj komorbiditeta u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (1, 5).

Komorbiditeti su zastupljeni u svim stadijumima bolesti, od početnog stadijuma do najtežeg, terminalnog stadijuma. Na osnovu ovih saznanja definicija HOBP je proširena sa sledećom rečenicom: „Hronična opstruktivna bolest pluća je oboljenje koje se može sprečiti i lečiti, sa nekoliko značajnih vanplućnih manifestacija, odnosno komorbiditeta. Komorbiditeti i akutne egzacerbacije doprinose ukupnoj težini bolesti kod pojedinih pacijenata“.

Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća koja je nastajala tokom prethodnih dvadeset godina, danas je prihvaćena od strane svih svetskih respiratornih udruženja uključujući vodeće: Evropsko respiratorno udruženje (*ERS - European Respiratory Society*), Američko torakalno udruženje (*ATS - American Thoracic Society*) i Britansko torakalno udruženje (*BTS – British Thoracic Society*) (2, 6).

Hronična opstruktivna bolest pluća je doživotna, progresivna bolest koja napreduje tokom godina. U terminalnom stadijumu oboljenja nastupa pogoršanje respiratorne insuficijencije koje može dovesti do smrti. Međutim, daleko značajniji i mnogo učestaliji uzroci smrtnog ishoda su pridružene bolesti - komorbiditeti, od kojih su na prvom mestu kardiovaskularna oboljenja.

### **1.2.2 Etiologija - Faktori rizika za nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća**

Faktori rizika za nastanak i razvoj hronične opstruktivne bolesti pluća su brojni i mogu se podeliti na faktore domaćina i spoljašnje faktore, odnosno faktore okoline.

U faktore domaćina spadaju genetski faktori. Istraživanja porodica koje obolelih od HOBP su pokazala da postoje genetski činioci koji povećavaju rizik za nastanak ove bolesti. Sve veća upotreba molekularnih tehnika dovela je do brojnih novih saznanja u oblasti genetike plućnih bolesti, uključujući i epigenetiku. Od genetskih poremećaja koji uzrokuju HOBP najbolje je istražen deficit alfa-1 antitripsina (7). Dokazano je da postoji genetska osnova sklonosti ka bronhijalnoj hipertreaktivnosti (8). Otkriveni su geni koji su značajni za pad vrednosti parametara plućne funkcije ( $FEV_1$ ) što je loš prognostički znak u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Primer ovog gena je gen koji kodira enzim matriks metaloproteinazu 12 (*MMP 12*) (9, 10). Genetska podloga koja je u osnovi sklonosti ka nastanku HOBP je predmet mnogobrojnih istraživanja. Danas su definisani određeni genotipovi ove bolesti, koji dovode do različitog ispoljavanja oboljenja i različitog odgovora na terapiju.

Faktori spoljašnje sredine su lakši za otkrivanje i proučavanje. Aktivno i pasivno pušenje je najpoznatiji i najbolje proučen faktor rizika. Kod pušača sa prirodnom (genetski determinisanom) sklonosti, doći će do ispoljavanja bolesti. Tako dolazimo do podatka da su oko 80-85% obolelih od HOBP bivši ili sadašnji pušači, ali sa druge strane oko 25-35% pušača oboli od HOBP. Prilikom uzimanja podataka o istoriji pušačke navike, trebalo bi precizno odrediti vreme započinjanja i vreme prestanka pušenja, jer su pacijenti skloni da podcene broj godina pušenja (10, 11). Broj paklo-godina (*pack-years*) je kvantitativni pokazatelj kojim se procenjuje intenzitet pušenja. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji određuje se množenjem broja popušanih pakli cigareta dnevno sa brojem godina koliko je osoba pušila.

I pored toga što određeni broj autora smatraju da postoji direktna povezanost dužine i intenziteta pušenja sa težinom bolesti, činjenica je da nastanak HOBP zavisi od individualne sklonosti. Određeni pacijenti razvijaju umerenu do tešku formu HOBP nakon srazmerno malo “paklo godina”, u odnosu na pacijente koji imaju nikakve ili minimalne simptome nakon velikog broja paklo godina (12).

Zagađenje vazduha u zatvorenoj i otvorenoj sredini, u domaćinstvu ili na radnom mestu, je drugi etiološki faktor koji dovodi do razvoja bolesti. Udisanje štetnih dimova i čestica organskog i neorganskog porekla pomaže da se objasni činjenica da preko 20% pacijenata koji umiru od hronične opstruktivne bolesti pluća nisu nikada pušili(13-15). Za nastanak ovog oboljenja važan je i socio-ekonomski status i način ishrane u određenoj meri.

Česte i ponavljanje infekcije donjih i gornjih disajnih puteva u detinjstvu ili dijagnoza astme iz dečijeg uzrasta može kasnije dovesti do HOBP (16). Takođe astma može da progredira, kada od potpuno reverzibilne nastane fiksna i delimično reverzibilna opstrukcije disajnih puteva čime dobijamo karakteristike HOBP(14). Poslednjih godina uvodi se termin fenotipa hronične opstruktivne bolesti pluća i sindromske dijagnoze fenotipova HOBP. Jedan od najbolje opisanih fenotipova je sindrom preklapanja astme i hronične opstruktivne bolesti pluća (*Asthma-COPD Overlap Syndrome - ACOS*). On je pravi primer fenotipa HOBP, jer ispunjava sve kriterijume za fenotip koji uključuju drugačiji tok i prognozu, kao i različit odgovor na terapiju. Definicija ACOS sindroma je prihvećena od Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*GOLD- Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) i Globalne inicijativu za astmu (*GINA - Global Initiative for Asthma*). Ovaj sindrom karakteriše perzistentno ograničen protok vazduha u disajnim putevima koji ima neke od karakteristika astme i neke karakteristike hronične opstruktivne bolesti pluća. Radi se o obolelima od HOBP koji imaju reverzibilnu opstrukciju protoku vazduha u disajnim putevima i obolelim od astme koji su često tokom godina izgube potpunu reverzibilnost opstrukcije disajnih puteva(17, 18) .

### **1.2.3 Patogeneza hronične opstruktivne bolesti pluća**

Pušenje cigareta je najpoznatiji i najčešći uzrok nastanka HOBP. Drugi uzroci su više zastupljeni u zemljama u razvoju. Bolest može nastati inhalacijom dima koji nastaje sagorevanjem biomase koja se koristi za grejanje. Inhalacija drugih inhalatornih štetnih materija takođe može dovesti do nastanka HOBP. Pušenje cigareta je poznat faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih i malignih bolesti, čija učestalost takođe raste sa starenjem populacije. Uspešno lečenje komorbiditeta u HOBP dovodi do poboljšanja kvaliteta života ovih bolesnika i do smanjenja smrtnosti(2, 19, 20).

Zagađenje vazduha u zatvorenom prostoru i na otvorenom je bitan uzrok nastanka i razvoja HOBP (21). Određene profesije gde su pacijenti izloženi štetnim česticama i gasovima na radnom mestu takođe predstavljaju faktore rizika za nastanak bolesti. U druge faktore koji doprinose nastanku HOBP spadaju socio-ekonomski status, u određenoj meri način ishrane, ponavljane infekcija disajnih organa u detinjstvu i dr.(16, 22)

Od ukupnog broja pušača od hronične opstruktivne bolesti pluća oboli oko 25%. S obzirom na ovu činjenicu da svaki četvrti pušač dobije HOBP, zaključujemo da postoje genetski, epigenetski i do sada nepoznati faktori domaćina koji predisponiraju razvoj bolesti. Napredovanje bolesti, odnosno prirodan tok hronične opstruktivne bolesti pluća, dovodi do povećanja ograničenja protoka vazduha u disajnim putevima (stepena opstrukcije). Kod određenih pacijenata napredovanje bolesti i brzo opadanje plućne funkcije je izraženije u odnosu na ostale pacijente (23).

Dva patofiziološka mehanizma su odgovorna za napredovanje bolesti:

- a) remodelovanje malih (perfernih) disajnih puteva koje dovodi do njihovog suženja i poremećaja arhitektonike disajnih puteva
- b) destrukcija plućnog parenhima sa konsekutivnim kidanjem intraalveolarnih veza što dovodi do nastanka plućnog emfizema.

Ove patološke promene nastaju zbog razvoja hronične inflamacije sa ćelijskom infiltracijom pretežno u perifernim delovima pluća. Hogg i saradnici su dokazali da je progresija HOBP povezana sa brojem disajnih puteva koji sadrže neutrofilne granulocite, makrofage, CD4 ćelije, CD8 ćelije i B limfocite. Navedene ćelije zajedno sa strukturalnim ćelijama disajnih puteva sintetišu i proizvode brojne hemijske medijatore zapaljenja koji učestvuju u patogenezi inflamatornog odgovora i nastanku bolesti (24-28). Ovaj mehanizam predstavlja lokalni inflamatorni proces. Slično kao i u drugim hroničnim inflamatornim bolestima postoji i tzv. sistemska inflamacija niskog stepena. Ona je povezana sa komorbiditetima i sistemskim efektima hronične opstruktivne bolesti pluća (5, 24, 29-31).

Kod većine pušača, bez opstrukcije disajnih puteva, postoji nizak stepen inflamacije koji nastaje ovim mehanizmom uz produkciju istih hemijskih medijatora zapaljenja. Razlika je u tome što kod HOBP-a nakon svake akutne egzacerbacije uzrokovane virusnim i bakterijskim infekcijama dolazi do amplifikacije, odnosno povećanja stepena inflamacije. Molekularni osnovi za povećavanje stepena inflamacije nisu još razjašnjeni, ali se zna da su delimično uzrokovani genetskim i epigenetskim faktorima (32).

### 1.2.3.1 Inflamatorne ćelije u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Inflamatorni odgovor u plućima posredovan je celularnim (ćelijskim) imunitetom i humoralnim imunitetom. Epitelne ćelije pluća su aktivirane inhalatornim patogenima i iritansima. One počinju da proizvode hemijske medijatore inflamacije: tumorski faktor nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, granulocitno-makrofagni stimulišući faktor kolonija (GM-CSF) i interleukin 8 (CXCL8; IL-8). Epitelne ćelije malih disajnih puteva luče transformišući faktor rasta beta (TGF $\beta$ ) koji pokreće lokalnu fibrozu.

Alveolarne epitelne ćelije predstavljaju prirodnu odbranu pluća, zajedno sa mukusom i sekrecijom antioksidanasa, antiproteaza i defenzina. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) je važan faktor za integritet i preživljavanje aleolarnih ćelija. U eksperimentima sa životinjama, kod pacova je dokazano da blokada receptora za VEGF dovodi do apoptoze alveolarnih ćelija i razvoja emfizema.

Makrofagi igraju ključnu ulogu u inflamatornom odgovoru pluća kod HOBP. Dokazan je višestruki porast broja makrofaga u disajnim putevima, parenhimu pluća, sputumu i bronhoalveolarnom lavatu. Pronađeno je pet do deset puta više ovih ćelija u odnosu na zdrave osobe. Makrofagi aktivirani dimom cigareta ili drugim inhalatornim iritansima luče brojne hemijske medijatore inflamacije: tumorski faktor nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin 8 (CXCL8; IL-8), CCL2 (Hemokin CC ligand 2/MCP – monocitni hemotoksični protein), leukotrijen (LT) B<sub>4</sub>. Takođe se oslobađaju i slobodni radikali izvedeni iz molekula kiseonika – reaktivne vrste kiseonika (ROS-reactive oxygen species).

Alveolarni makrofagi oslobađaju brojne proteolitičke enzime - elastaze: matriks metaloproteinaze (MMP)-2, MMP-9, MMP-12, kathepsine K, L i S i neutrofilne elastaze preuzete iz neutrofila. Alveolarni makrofagi obolelih od HOBP luče više inflamatornih hemijskih medijatora i više proteina. Imaju veći proteolitički potencijal od onih koji se nalaze kod tzv. „normalnih pušača“, odnosno kod pušača bez opstruktivnog poremećaja ventilacije. Pojačana aktivnost alveolarnih

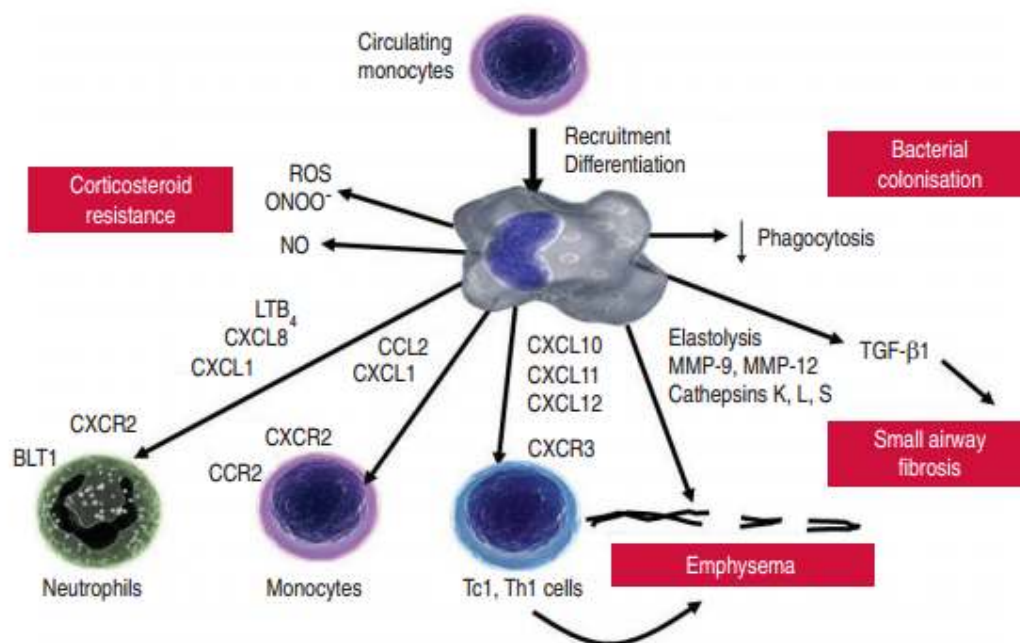


makrofaga je dokazana u eksperimentima u kulturi ćelija *in vitro* u odnosu na makrofage nepušača i pušača bez HOBP (33, 34). Povećan broj makrofaga u plućima pušača i obolelih od HOBP nije posledica samo uvećanja broja alveolarnih makrofaga. Drugi uzrok je pojačana migracija, tzv „regrutovanje“ monocita iz cirkulacije. Monocitni selektivni hemokini su CCL2 i CXCL1 čija koncentracija je povećana u sputumu i BAL-u obolelih od HOBP. Monociti pacijenata sa HOBP pokazuju veći hemotaksični odgovor na CXCR2 nego ćelije zdravih osoba i pušača bez HOBP(35).

Dok svi monociti pokazuju ekspresiju receptora za CCR2 i CCL2, samo 30% monocita ima ekspresiju CXCR2. Makrofagi takođe luče hemokine CXCL2, CXCL10 i CXCL11 koji su hemotaksični za CD8+ T citotoksične limfocite tipa 1 i CD4+ Th1 ćelije preko interakcije sa hemokina sa receptorom CxCR3 na površini ovih ćelija (36).

Makrofagi obolelih od HOBP su neefikasni u fagocitozi apoptotičnih ćelija zbog defekta u funkciji. Ovo je verovatno jedan od uzroka nemogućnosti smanjenja stepena inflamacije u plućima (37). Ovaj defekt je najverovatnije posledica funkcije mikrotubula u citoskeletu makrofaga koji su zaduženi za fagocitozu. Prema dosadašnjim saznanjima samo prepoznavanje fagocitovanih partikula je očuvano (38).

Obe grupe ćelija, alveolarni makrofagi i makrofagi nastali od monocita iz cirkulacije u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća pokazuju manju fagocitnu aktivnost prema određenim bakterijama. To je jedan od osnova za hroničnu kolonizaciju donjih disajnih puteva sa *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* (26), što povećava broj akutnih egzacerbacija (AE HOBP) i predstavlja predispoziciju za razvoj vanbolnički stečenih pneumonija (39).



Slika 1: Alveolarni makrofag ima ključnu ulogu u nastanku i održavanju inflamacije u disajnim putevima obolelih od COPD. Preuzeto iz: Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 13–27.

U sputumu i bronho-alveolarnom lavatu obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća je dokazan povećan broj polimorfonuklearnih granulocita. I pored ove činjenice samo mali broj

neutrofila je viđen u zidu velikih disajnih puteva i u plućnom parenhimu, što se može objasniti brzim prolaskom polimorfonuklearnih granulocita kroz ova tkiva (40).

Povećan broj neutrofila u indukovanom sputumu korelira sa težinom bolesti (30). Dim cigareta i nikotin direktno stimulišu koštanu srž. Koštana srž povećava produkciju ovih ćelija i njihovo oslobađanje u cirkulaciju. Ovo je uslovljeno dejstvom hemijskog medijatora granulocitno-monocitnog stimulišućeg faktor kolonija (GM-CSF) koje luči alveolarni makrofag(34).

Dolazi i do adhezije neutrofila za endotelne ćelije i E-selektin. Neutrofilni granulociti nakon toga migraju u respiratorni trakt što je potpomognuto dejstvom različitih neutrofilnih hemotaksičnih faktora  $LTB_4$ , CXCL8 i srodnih CXC hemokina CXCL1(GRO- $\alpha$ ) i CXCL5 (ENA-78) čija je koncentracija povećana u disajnim putevima kod hronične opstruktivne bolesti pluća (41).

Ove hemotaksične faktore luče alveolarni makrofagi, T-ćelije i epitelne ćelije, ali i sami neutrofilni (CXCL8). Neutrofilni granulociti koji su aktivirani u disajnim putevima u svojim granulama imaju povećanu koncentraciju proteina, mijeloperoksidaze i humanog neutrofilnog lipokalina. Ovi proteini se mogu detektovati u sputumu obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. Neutrofilni oslobađaju i neutrofilne elastaze, katehepsin G, proteinazu-3, verovatno i MMP-8 i MMP-9 koji dovode do destrukcije alveolarnih ćelija. Povećan broj neutrofila u disajnim putevima u AE HOBP se uočava makroskopski kroz prisustvo gnoja i gnojnih telašaca u sputumu. I na ovaj način se povećava produkcija neutrofilnih hemotaksičnih faktora ( $LTB_4$  i CXCL8) što zatvara „začarani krug“ (42, 43).

Dendritične ćelije predstavljaju vezu između celularnog i humoralnog imuniteta. Imaju važnu ulogu u započinjanju imunog odgovora u plućima i predstavljaju antigen prezentujuće ćelije. Gusta mreža dendritičnih ćelija u disajnim putevima je u bliskom kontaktu sa površnim epitelom, gde se nalazi na ulasku inhaliranih supstanci iz spoljašnje sredine. Nakon toga sledi aktiviranje drugih ćelija koje učestvuju u inflamatornom odgovoru: makrofaga, neutrofila, T ćelija i B limfocite. Odgovor pluća na udisanje dima cigareta i drugih inhalatorih štetnih materija je posredovan ovim ćelijama, a hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća takođe dolazi do njihove aktivacije (28, 44).

Hronična opstruktivna bolest pluća dovodi do povećanja broja T limfocita u centralnim i perifernim (malim) disajnim putevima i u plućnom parenhimu. Povećane su obe grupe T limfocita, a veći je porast  $CD8^+$  limfocita, tako da se menja odnos  $CD4^+ : CD8^+$  limfocita u odnosu na zdravu populaciju i posebno u odnosu na nepušače (25, 36).

Lezija pluća kod HOBP može biti posredovana i autoimunim mehanizmima. Objašnjenje bi moglo biti da oštećenje pluća uzrokovano cigaretama otkriva ranije sekvencirane autoantigene ili dovodi do direktnog oštećenja intersticijuma i strukturnih ćelija koje postaju autoantigeni. Kao rezultat oksidativnog stresa mogu da nastanu karbonilni proteini koji se ponašaju kao autoantigeni u cirkulaciji pacijenata sa težim stadijumima HOBP su nađena autoantitela na ove proteine. Pronađena su antiendotelna auto antitela. Oštećenje pluća u slučajevima postojanja auto-antitela je posredovano vezivanjem ćelija komplemna (45-47).

### **1.2.3.2 Hemijski medijatori zapaljenja u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća**

Hemijske medijatore zapaljenja luče strukturalne ćelije disajnih puteva i parenhima pluća i inflamatorne ćelije koje sačinjavaju ćelijski infiltrat u plućima. Ovde spadaju metaboliti arahidonske kiseline, citokini, hemokini, faktori rasta i više vrsta enzima proteaza. Hemijski medijatori međusobno stupaju u interakciju na više kompleksnih načina. Oni utiču na sve prisutne ćelije u plućima. Od velikog broja medijatora koji posreduju u inflamaciji nijedan nije specifičan samo za hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Iz ovog razloga svaki pokušaj da se blokira samo jedan medijator, ne može

biti uspešan u tretmanu bolesti. Koncentracija hemijskih medijatora zapaljenja je povišena u plućima i u cirkulaciji obolelog. Na ovaj način nastaju sistemski efekti ove bolesti i komorbiditeti.

U lipidne medijatore spadaju metaboliti arahidonske kiseline - prostaglandini (PG) i leukotrijeni (LT). Ispitivanja izdahnutog vazduha bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća ukazuju na povišen nivo prostaglandina i leukotrijena. Od prostaglandina povećana je koncentracija PGE<sub>2</sub> i PGE<sub>2a</sub>. Povišen je nivo LTB<sub>4</sub>. Za razliku od astme normalne su vrednosti cisteinil leukotrijena i tromboksana. Do povećane produkcije prostanida dovodi enzim ciklooksigenaza (COX2) koga aktiviraju citokini. U alveolarnim makrofagima postoji povećana ekspresija ovog enzima (48).

Koncentracija leukotrijena LTB<sub>4</sub>, koji je faktor hemotaksije za neutofilne granulocite višestruko raste u akutnoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća. Može se detektovati u indukovanom sputumu kod ovih bolesnika. Deluje putem receptora visokog afiniteta BLT<sub>1</sub> koji se nalazi na polimorfonuklearnim granulocitima. Antagonisti ovih receptora smanjuju neutrofilnu hemotaksičnu aktivnost za 25%. Ovi receptori su identifikovani i na površini T limfocita, a postoje dokazi da učestvuju u privlačenju T limfocita (49, 50).

Od citokina je važan TNF- $\alpha$  (tumor nekrotizirajući faktor alfa) kog luče monociti. Koncentracija TNF- $\alpha$  je povišena u sputumu obolelih od HOBP. Ovaj citokin svoje efekte ispoljava putem aktiviranja NF- $\kappa$ B, što je najvažniji ćelijski put aktivacije inflamacije. Dosadašnji pokušaji terapija sa anti TNF $\alpha$  lekovima nisu se pokazali efikasnim u HOBP i doveli su do brojnih neželjenih efekata (40, 43, 51, 52).

IL-1 $\beta$  i IL-6 zajedno sa ostalim pro-inflamatornim citokinima povećavaju nivo inflamacije u plućima obolelih i u sistemskoj cirkulaciji. Bakterijska kolonizacija potpomaže aktivaciju IL-1 $\beta$  i IL-18. Putem aktiviranja neutrofilnih granulocita deluju i Th17 ćelije (*T helper type 17*) koje oslobađaju IL-17 (53).

U patogenezi HOBP učestvuje više različitih hemokina. Koncentracija CXCL8 je povišena u indukovanom sputumu obolelih i povećava se tokom egzacerbacije (40, 43). CXCL8 luče makrofagi, T limfociti, epitelne ćelije i neutrofili. On vrši hemotaksiju i aktivira neutrofilne granulocite putem dva receptora: jedan je receptor niskog afiniteta CXCR1, a drugi je receptor visokog afiniteta CXCR2. Receptore visokog afiniteta aktiviraju i drugi hemokini iz grupe CXC kao što je CXCL1. Ovaj hemokin CXCL1 je dokazan u sputumu i bronhijalnom lavatu obolelih od HOBP. Putem receptora CXCR2 vrši hemotaksiju i aktivira neutrofile i monocite (18). Ova hemotaksija je značajno veća kod HOBP nego kod pušača bez opstruktivnog poremećaja ventilacije i verovatno je uzrokovana povećanim preuzimanjem i ekspresijom receptora CXCR2 u monocitima (35, 41). CXCL5 je povišen u epitelnim ćelijama gornjih disajnih puteva tokom egzacerbacije HOBP i udružen je sa ushodnom regulacijom CXCR2.

Faktori rasta su uključeni u mehanizam inflamacije u HOBP. Epitelne ćelije malih disajnih puteva i alveolarni makrofagi luče TGF- $\beta$ 1. TGF- $\beta$  se oslobađa u latentnom obliku i aktiviraju ga MMP-9 i oksidativni stres. Ovaj faktor rasta uzrokuje peribronhijalnu fibrozu malih disajnih puteva na dva načina: direktno ili posredstvom drugih faktora rasta.

Alveolarni makrofagi produkuju veće količine TNF- $\alpha$  od TNF $\beta$ . TNF- $\alpha$  je endogeni aktivator EGFR koji reguliše lučenje mukusa (sluzi) koja je deo bronhijalnog sekreta. Dim cigareta aktivira lučenje TNF- $\alpha$  konvertujućeg enzima u epitelnim ćelijama disajnih puteva, luči se TNF- $\alpha$  i aktivira EGFR i tako izaziva hipersekreciju bronhijalne sluzi (54).

VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) je još jedan pro-inflamatorni citokin i faktor rasta koji reguliše angiogenezu i remodelovanje plućne vaskularne mreže. Hipoksija kod uznapredovalih stadijuma HOBP izaziva vazokonstrikciju u plućima, a posledica je remodelovanje disajnih puteva. Pronađena je povišena ekspresija VEGF u glatkim mišićima krvnih sudova pluća u blagoj i umerenoj HOBP, dok u teškoj HOBP, sa dominacijom emfizema, paradoksalno dolazi do smanjene ekspresije ovog citokina. Kod inhibicije VEGF receptora selektivnim inhibitorima u eksperimentima na laboratorijskim životinjama dolazilo je do apoptoze epitelnih ćelija, oksidativnog stresa i razvoja emfizema. VEGF luče epitelne i endotelne ćelije, alveolarni makrofagi i aktivirani T-limfociti.

Proteaze su enzimi koje luče različite ćelije u inflamaciji. MMP-9 je najvažniji elastolitički protein koga luče makrofagi, neutrofili i epitelne ćelije. MMP-9 pored elastolize putem peptida N-acetyl-Pro-Gly-Pro stimuliše inflamaciju i neurofilne granulocite. *Pro-Gly-Pro* je hemotaksični peptid koji se još naziva i matrikin. On deluje hemotaksično na neutrofilne granulocite i povećava aktivnost elastaza koja dovodi do razvoja emfizema. Ovi enzimi – humane neutrofilne elastaze pored proteolitičke aktivnosti utiču i na hipersekreciju sluzi.

### 1.2.3.3 Proteini akutne faze u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

C-reaktivni protein (CRP) može biti povišen u serumu obolelih od HOBP, naročito tokom akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (55). CRP se sintetiše u jetri i pod uticajem je interleukina 6. Isto tako sam CRP stimuliše produkciju IL-6 i endotelina-1, što dovodi do ushodne regulacije adhezionih molekula koji mogu dovesti do formiranja CLOT formacija i ubrzanja ateroskleroze. Iako postoji veza između povišenog C-reaktivnog proteina i povećanja incidence kardiovaskularnih bolesti, CRP može biti samo biomarker sistemske inflamacije, a sama veza može biti i zbog postojanja brojnih zajedničkih faktora rizika (56). U stabilnoj bolesti koncentracije ovog proteina su povezane sa većom smrtnosti u blagom i umerenom stadijumu bolesti, ali nemaju uticaja na smrtnost u teškom i veoma teškom stadijumu (57).

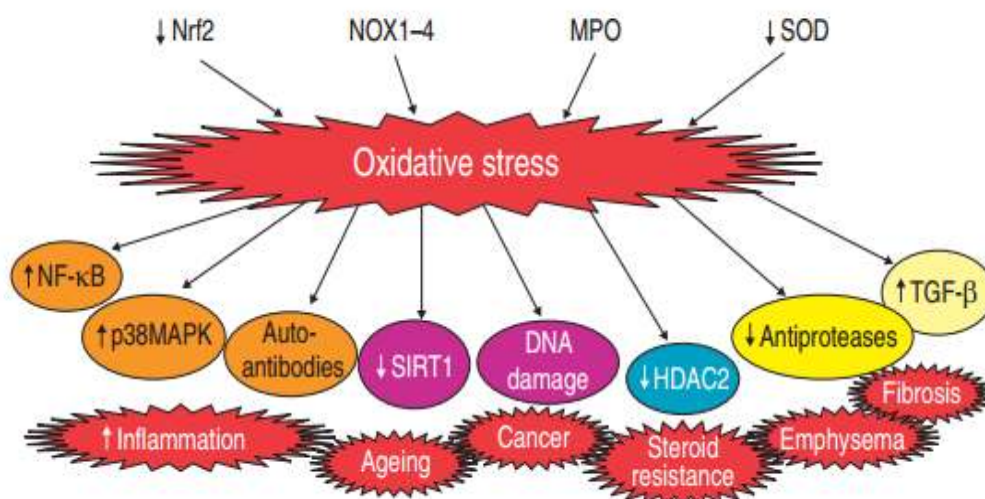
CRP ima važnu ulogu u urođenoj odbrani organizma protiv *Streptococcus pneumoniae*. Inhibicija ovog proteina akutne faze imala bi štetan uticaj u HOBP, jer ovaj mikroorganizam često kolonizuje disajne puteve obolelih i može biti uzrok akutne egzacerbacije (58, 59). CRP je takođe povišen u virusnim i bakterijskim infekcijama koje dovode do akutne egzacerbacije HOBP (59).

Visoke koncentracije CRP-a dve nedelje nakon akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća predstavljaju prediktivni faktor za pojavu učestalih i rekurentnih egzacerbacija. Iako je vrednost CRP-a povezana sa forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) do sada nije dokazana veza sa progresivnim stepenom opadanja FEV<sub>1</sub> u longitudinalnim studijama (60).

### 1.2.3.4 Oksidativni stres u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Oksidativni stres predstavlja stanje koje se javlja kada slobodni radikali (prooksidansi) nadvladaju mehanizme antioksidativne zaštite. Postoji povećana produkcija i smanjena sposobnost neutralizacije i eliminisanja slobodnih radikala (61). Katran i gasna faza duvanskog dima sadrže brojne slobodne radikale i druge oksidanse u visokim koncentracijama. Azot oksid (NO) je prisutan u duvanskom dimu u koncentracijama od 500 do 1000 ppm. NO reaguje brzo sa super oksidnim anjonom (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) i formira peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) koji generiše hidroksi radikale (OH<sup>-</sup>), a sa peroksi radikalima NO daje peroksinitrite (ROONO). Slobodni radikali kiseonika i azota mogu da dovedu do oštećenja DNK, lipida i proteina što dovodi do poremećaja rada i smrti ćelija i oštećenja ekstracelularnog matriksa pluća. Polinezasićene masti i masne kiseline u ćelijskoj membrani predstavljaju glavno ciljano mesto slobodnih radikala, pri čemu dolazi do peroksidacije lipida (62). Oksidativni stres doprinosi nastanku dizbalansa proteaza i antiproteaza putem inaktivacije antiproteaza

(inaktivacija  $\alpha$ -1 antitripsina, A1AT i sekretornog inhibitora leuko-proteaza, SLPI) i direktne aktivacije metalo-proteinaza matriksa (MMP). Slobodni radikali indukuju ekspresiju brojnih proinflamatornih gena, (IL-8, TNF- $\alpha$  i MMP-9) (63, 64). Ekspresija proinflamatornih gena nastaje aktivacijom transkriptivnog faktora, nuklearnog faktora- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Oksidativna inaktivacija histon diacetilaze 2 (HDAC2, koja funkcioniše kao kofaktor glukokortikosteroidima-izavane nishodne regulacije proinflamatornih gena) ima važnu ulogu jer doprinosi perzistenciji inflamatornog odgovora u HOBP (63, 65, 66).

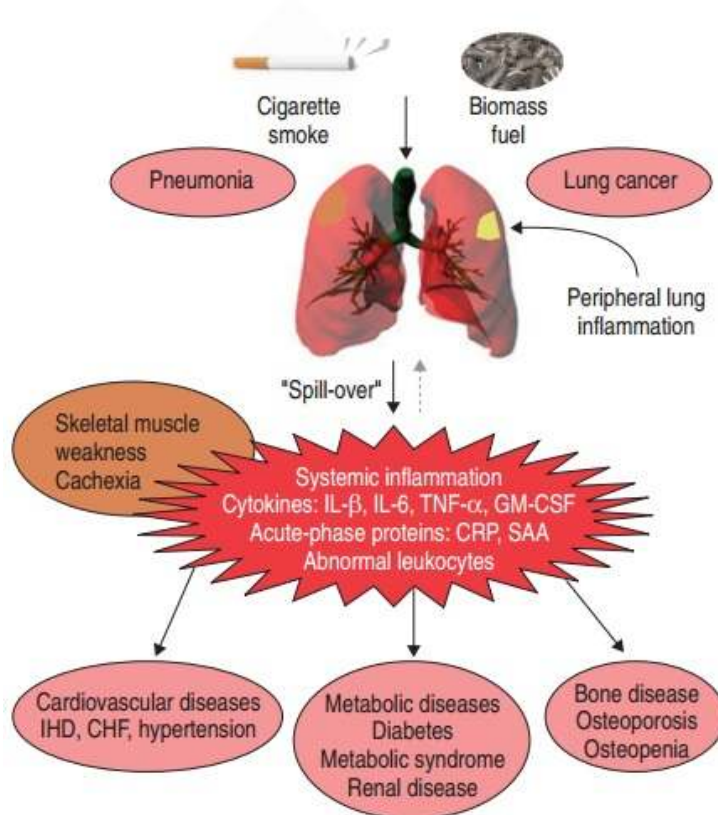


Slika 2: Oksidativni stres u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Preuzeto iz: Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 13–27.

### 1.2.3.5 Sistemska inflamacija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Povišena sistemska inflamacija kod obolelih od HOBP je dokazana merenjem cirkulišućih citokina, hemokina, proteina akutne faze i inflamatornih ćelija u serumu. U težim stadijumima bolesti i tokom akutnih egzacerbacija (AE HOBP) dolazi do većeg porasta koncentracije markera inflamacije. Povišen nivo leukocita se može javiti kod pušača bez opstruktivnog poremećaja ventilacije. U odnosu na njih kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća stepen inflamacije višestruko veći (67).

Do sada je objavljeno nekoliko hipoteza o izvoru sistemske inflamacije. Najčešće pominjana u literaturi je hipoteza o tzv. „prelivanju lokalne plućne u sistemska infamaciju”, odnosno pretpostavka da se inflamacija iz disajnih puteva i plućnog parenhima prenosi se tzv. „prelivanjem“ iz periferije u sistemska cirkulaciju (68). Druga hipoteza pretpostavlja da sistemska inflamacija potiče od drugih udruženih bolesti, odnosno komorbiditeta. Sledeća hipoteza o poreklu sistemske inflamacije je da potiče iz vanplućnih ćelija u koje spadaju cirkulišući leukociti, endotelne ćelije i ćelije mišićne mase (30, 68).



Slika 3: Predloženi model sistemske inflamacije i nastanka komorbiditeta u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća putem „prelivanja“ plućne inflamacije u sistemsku(60)

Sistemska inflamacija je odgovorna za sistemske manifestacije HOBP-a i u po pravilu dovodi do pogoršanja pridružene bolesti. U velikoj populacionoj studiji Tomsena i saradnika sistemska inflamacija izražena kroz povišene koncentracije C-reaktivnog proteina, fibrinogena i broja leukocita, bila je povezana sa dvostrukim do četverostrukim porastom rizika za kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, karcinom pluća i pneumoniju, ali ne i za depresiju (69).

U studiji Agusti-ja i saradnika kod bolesnika sa HOBP-om mereni su sledeći markeri inflamacije: C- reaktivni protein, broj leukocita, fibrinogen, interleukin-6, CXCL8 i TNF- $\alpha$ . Dokazano je da preko 70% obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća ime neke komponente sistemske inflamacije, dok je kod 16% pacijenata dokazana perzistentna sistemska inflamacija. Ovo su pacijenti koji imaju veći broj egzacerbacija, lošiju prognozu i veću stopu smrtnosti (70). Postoje predlozi da se ovi pacijenti svrstavaju u poseban fenotip “fenotip sa dominantnom sistemskom inflamacijom” (23, 70). Dokazano je da sistemska inflamacija dovodi do bržeg propadanja plućne funkcije tokom akutnih egzacerbacija (59).

#### 1.2.4 Prognošički faktori hronične opstruktivne bolesti pluća

Danas su otkriveni faktori koji utiču na prirodan tok hronične opstruktivne bolesti pluća i na njenu prognozu. To su genetska predispozicija, težina (stadijum bolesti), izloženost faktorima rizika i štetnim uticajima spoljašnje sredine, broj komorbiditeta i učestalost egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća (AE HOBP) (1, 71).

Stepen aktivnosti inflamacije u plućima se povećava tokom akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (AE HOBP). Pored lokalnog inflamatornog odgovora koji nastaje u disajnim putevima, plućnom parenhimu i vaskularnim strukturama, prisutna je i sistemska inflamacija, odnosno generalizovana inflamatorna reakcija celog organizma. Sistemska inflamacija doprinosi nastanku i pogoršanju većine komorbiditeta u HOBP. Veliki broj istraživanja pokušava da objasni prirodu i tok ovog inflamatornog odgovora, što bi u budućnosti moglo da omogući razvoj efikasnijih antiinflamatornih lekova i bolju kontrolu bolesti (68).

Do sada je identifikovano više pokazatelja koji se mogu označiti kao prognostički faktori u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (72-79). U njih spadaju:

- Bronhijalna hiperreaktivnost
- Muški pol
- Pušenje cigareta
- Nizak indeks telesne mase BMI
- Pojava pozitivnih bakterioloških nalaza u sputumu ili hronična kolonizacija donjih disajnih puteva različitim patogenima
- Infekcija HIV-om
- Smanjen kapacitet za vežbanje – pasivan način života („*sedentary lifestyle*“)
- Povišen nivo C-reaktivnog proteina (preko 3 mg/L u stabilnog fazi bolesti)
- Nalaz emfizema ili bronhiektazija na pregledu kompjuterizovanom tomografijom
- Prisustvo komorbiditeta

### 1.2.5 Dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka o izloženosti štetnim respiratornim noxsama, česticama i gasovima i na osnovu kliničkih simptoma od kojih su najčešći kašalj, iskašljavanje, dispneja i brže zamaranje. Od dodatnih tegoba mogu se javiti zviždanje i stezanje u grudima, poremećaji telesne mase, mršavljenje i anoreksija, a u kasnijim stadijumima depresija i anksioznost.

U slučaju da u kliničkoj slici dominiraju simptomi disajnih organa najčešće se radi o dispneji ili kašlju. Nedostatak vazduha u početku nastupa pri naprezanju i fizičkom radu. Postepeno dolazi do smanjenja tolerancije fizičkog napora i dispneja se javlja i pri minimalnom naporu kod težeg stepena bolesti. Hronični kašalj je najčešće produktivan, izraženiji je u jutarnjim časovima i količina sputuma često prelazi 60 ml za 24 časa. Najčešće se radi o mukoidnom iskašljaju, koji tokom egzacerbacija postaje muko-purulentan i purulentan.

Pacijenti sa izraženim pasivnim načinom života („*sedentary lifestyle*“) zahtevaju pažljivo uzimanje anamnestičkih podataka, jer imaju malo simptoma koji govore u pravcu HOBP. Mogu se žaliti na umor ili malaksalost. Često nesvesno izbegavaju nastanak dispneje, izbegavanjem fizičkog napora i smanjenjem dnevnih aktivnosti. Na ovaj način bolesnici nisu svesni stepena limitiranosti u uslovima svakodnevnih aktivnosti, kao ni činjenice da je sama fizička aktivnost pre svega ograničena respiratornim simptomima (80).

Kod pacijenata kod kojih se u dužim ili kraćim vremenskim intervalima javlja pojačan kašalj sa iskašljavanjem muko-purulentnog sadržaja, umor, zviždanje u grudnom košu (*wheezing*) i dispnoične tegobe, zajedno sa povišenom temperaturom potrebna je dobra diferencijalna dijagnoza od ostalih respiratornih i kardioloških bolesti (1, 81).

Tabela broj 1: Diferencijalna dijagnoza hronične opstruktivna bolesti pluća

Plućne bolesti	Vanplućne bolesti
Astma	Kongestivna srčana slabost
Karcinom pluća	Obstruktivni sleep apnea sindrom (nedijagnostikovan)
Bronhiektazije	Hiperventilacioni sindrom (panični napad)
Plućna tuberkuloza	Disfunkcija glasnih žica
Cistična fibroza	Aspergiloza
Intersticijalne bolesti pluća	Sindrom hroničnog umora
Pleuralna efuzija	
Edem pluća	
Ponavljane aspiracije stranog sadržaja	
Rekutentne plućne trombo embolije	
Strano telo u disajnim putevima	
Deficit alfa-1 antitripsina (A1AT)	
Kriptogena organizirajuća pneumonija (COP <i>cryptogenic organizing pneumonia</i> )	
Traheobronhomalacija	

Oko dve trećine, odnosno 62% obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u stadijumima II i III po *GOLD*-u, ima varijacije u simptomima (dispnea, kašalj, varijacije u količini iskašljaja - sputuma tokom 24h, vizingu i/ili osećaju stezanja u grudima) kao deo prirodnog toka same bolesti. Varijacije mogu biti dnevno-noćne ili nedeljne (u periodima od jedne ili nekoliko nedelja). Tipično je da je doba dana kada su simptomi najizraženiji najčešće tokom jutra (1).

Najčešće pacijenti imaju poremećaje u telesnoj masi. Gubitak na telesnoj masi je znak loše prognoze, mada je veliki deo pacijenata gojazan ili sa predgojaznošću. Bolesnici mogu imati porast telesne mase zbog pasivnog načina života („*sedentary lifestyle*“) i zbog toga što sama bolest dovodi ograničenja fizičke aktivnosti. Sa druge strane gubitak telesne mase često nastaje zbog dispnoje koja je prisutna i tokom jela i zbog sistemskih manifestacija HOBP u vidu slabosti skeletnih mišića i pothranjenosti. Pored limitacije fizičkih, limitirane su i seksualne aktivnosti (68, 82-85).

Komorbidity su važna karakteristika kliničke slike HOBP, a najčešći su povišen krvni pritisak, ishemijska bolest srca, metabolički sindrom, šećerna bolest, osteoporoza, slabost skeletnih mišića, anksioznost, depresija i kognitivna disfunkcija.

Fizikalni nalaz zavisi od težine i stadijuma bolesti. U početnim stadijumima bolesti, fizikalni nalaz je uredan. Auskultatorno se može, eventualno, otkriti produženje ekspirijuma i visokotonsko i niskotonsko zviždanje (*wheezing*) u forsiranom ekspirijumu.

U fizikalnom pregledu je potrebno uočiti znake koji doprinose proceni težine bolesti i otkrivanju komorbiditeta. Kod obolelih u težim stadijumima bolesti može se uočiti cijanoza, bačvast grudni koš, slabo pokretne hemidijafragme, hipersonarnost, oslabljen disajni šum, promene u psihičkoj sferi i znaci popuštanja srca. Nepostojanje ovih znakova ne isključuje HOBP.



Ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima, odnosno bronhoopstrukcija se mora dokazati spirometrijom koja služi za potvrđivanje dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća uz obaveznu dalju dodatnu dijagnostiku. Dodatne dijagnostičke metode obuhvataju standardnu radiografiju grudnog koša, telesnu pletizmografiju, pulsnu oksimetriju / gasne analize arterijske krvi, merenje kapaciteta difuzije, određivanje alfa-1 antitripsina i ispitivanja plućne funkcije pod fizičkim opterećenjem koje preporučuje i Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostiku i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća koji je objavljen 2013. godine od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije (1, 6).

## 1.2.6 Procena težine hronične opstruktivne bolesti pluća

### 1.2.6.1 Procena težine hronične opstruktivne bolesti pluća na osnovu spirometrije

Procena težine vrši se spirometrijskim pregledom na osnovu postbronhodilatatornih vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ).

Podela na stadijume po *GOLD-u* (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) je prihvaćena od strane svih udruženja iz oblasti respiratorne medicine: evropskog, američkog i britanskog respiratornog udruženja (*ERS, ATS, BTS*).

Hronična opstruktivna bolest pluća je prema ovoj podeli klasifikovana u četiri stadijuma prema vrednostima forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ):

Tabela broj 2: Stadijumi bolesti po *GOLD-u* (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*)

Stadijum bolesti Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease- <i>GOLD</i>	Relativne vrednosti $FEV_1$
Stadijum I po <i>GOLD-u</i>	$FEV_1 \geq 80\%$ predviđenog
Stadijum II po <i>GOLD-u</i>	$FEV_1$ od 50%-80%;
Stadijum III po <i>GOLD-u</i>	$FEV_1$ 30-50%
Stadijum IV po <i>GOLD-u</i>	$FEV_1 \leq 30\%$ predviđenog

Veliki broj istraživanja je dokazao da pored plućnih pokazatelja, postoji još faktora koji su važni za procenu težine bolesti, a u velikoj meri utiču na prognozu i preživljavanje ovih bolesnika. U ove faktore spadaju: nutritivni status, metabolički parametri, procenat ukupne telesne masne mase u organizmu (*body fat percentage*, *FAT* ili *BF*), funkcionalni kapacitet, sposobnost bolesnika za fizičku aktivnost i sprovođenje fizikalnog tretmana i prisustvo i broj udruženih bolesti, odnosno komorbiditeta.

Od prvog objavljivanja do danas su izdate su dve revizije „Globalne strategije za dijagnozu, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća“ 2006. i 2011. godine. Prema poslednjoj reviziji za procenu težine bolesti u svakodnevnom rad su uvedeni novi pokazatelji u koje spadaju: procena simptoma, procena rizika od akutnih egzacerbacija (*AE HOBP*) i procena komorbiditeta. Ovi pokazatelji nam omogućuju bolji uvid i procenu uticaja bolesti na zdravstveno stanje obolelog. Pomoću njih sa može predvideti rizik od budućih neželjenih događaja – egzacerbacija, hospitalizacija i

umiranja. Oni ne isključuju procenu težine bolesti na obnovu FEV<sub>1</sub>, već se sa njom dopunjuju (4, 6, 86).

#### **1.2.6.2 Procena simptoma hronične opstruktivne bolesti pluća**

Za svakodnevnu kliničku praksu Globalna inicijativa za HOBP (*GOLD*) predlože nekoliko upitnika za procenu simptoma. Najzastupljenija je modifikovana skala dispneje Saveta za medicinska istraživanja Velike Britanije - mMRC (*Modified British Medical Research Council Scale – mMRC scale*)

Ova skala procenjuje samo težinu dispneje, odnosno subjektivni osećaj nedostatka vazduha. Zbog značaja koji ima ovaj simptom postoji i zbog činjenice da je dokazana dobra korelacija sa testovima podnošenja napora, ispitivanja kvaliteta života i depresije, ovaj upitnik odlično procenjuje opšte stanje bolesnika. Ujedno je veoma jasan, jednostavan i lak sa upotrebu (6, 87).

Druga upitnik za procenu simptoma HOBP je CAT upitnik (*COPD Assessment Test*) koji sadrži pitanja o drugim tegobama. Postoji osam pitanja o kašlju, količini sekreta, stezanju u grudima, hodu uzbrdo, obavljanju kućnih poslova, sigurnosti izlaska iz kuće, kvalitetu spavanja i osećaju snage. On dobro koreliše sa Upitnikom Svetog Đorđa (*St George Respiratory Questionnaire - SGRQ*) koji se dugo vremena koristi u proceni respiratornih simptoma plućnih bolesnika (88).

#### **1.2.6.3 Procena rizika od akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća**

Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća (AE HOBP) je događaj u prirodnom toku bolesti koji se karakteriše promenom stepena dispneje, kašlja i /ili produkcije sputuma van okvira uobičajene dnevne varijabilosti. Ona ima akutan početak i zahteva promenu redovne medikamentozne terapije. Najčešće je infektivne etiologije (80%). Može biti izazvana virusima, bakterijama ili je u pitanju polimikrobna infekcija. Učestalost i težina akutnih egzacerbacija (AE) utiče na kvalitet života, radnu sposobnost i smrtnost bolesnika sa HOBP. Akutna egzacerbacija ima mortalitet od 10-14% u bolničkim uslovima, a mortalitet nakon otpusta u prvih šest meseci ide do 33%, nakon godinu dana do 43%, u tokom narednih šest godina čak do 82% (89, 90).

Postoji poseban fenotip obolelih od HOBP koji je sklon egzacerbacijama. Najbolji pokazatelj rizika od pojave egzacerbacija je podatak o prethodnim egzacerbacijama, a svaka sledeća egzacerbacija skraćuje vreme između pogoršanja. Iako su egzacerbacije češće kod težih oblika HOBP, mogu se javiti u svim stadijumima kod svih bolesnika (6, 91, 92).

#### **1.2.6.4. Procena komorbiditeta u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća**

S obzirom da se HOBP manifestuje i izvan pluća potrebno je proceniti postojanje sistemskih manifestacija i tragati za komorbiditetima. Zajednički faktori rizika su osnova za javljanje udruženih hroničnih bolesti. Pušenje i fizička neaktivnost sa pasivnim načinom života („*sedentary lifestyle*“) su zajednički faktori za većinu pridruženih bolesti, a to su gojaznost, ishemijska bolest srca, disfunkcija skeletnih mišića i metabolički poremećaji.

Komorbiditeti se pojavljuju u svim stadijumima bolesti, nezavisni su prediktor za buduće neželjene događaje i značajno narušavaju kvalitet života obolelih. Dovode do češćih hospitalizacija i povećavaju mortalitet. U reviziji „Globalne strategije za dijagnozu, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća“ iz 2011. godine zbog značaja i učestalosti komorbiditeta predloženo da se prilikom dijagnostikovanja HOBP i na svakom sledećem kontrolnom pregledu, standardno i rutinski, uvek traga za njima (1).

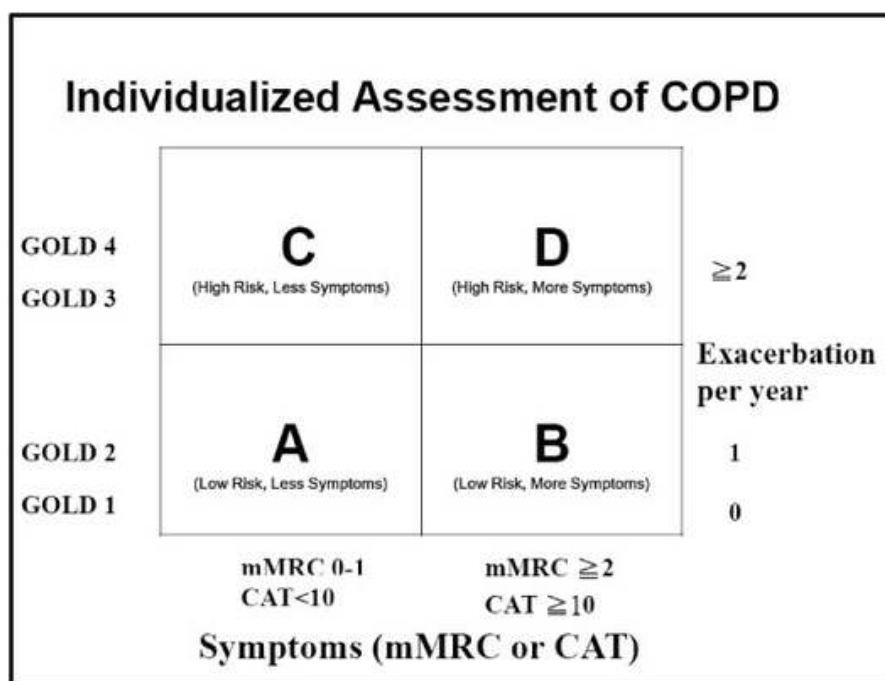
U izveštaju Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*GOLD*) su navedene sledeće pridružene bolesti za kojima je potrebno aktivno tragati: kardiovaskularne bolesti, disfunkcija skeletnih mišića, metabolički sindrom, osteoporoza, depresija i karcinom pluća. Sa druge strane važi i obrnuto, kod postavljanja dijagnoze neke od ovih hroničnih bolesti potrebno je tragati za opstruktivnom bolesti pluća, jer u većini slučajeva dele zajedničke faktore rizika (1, 6).

### 1.2.3.5. Procena težine hronične opstruktivne bolesti pluća na osnovu simptoma, rizika od AE HOBP, komorbiditeta i stadijuma bolesti po *GOLD*-u

Procena započinje određivanjem stepena težine simptoma na osnovu dve skale: mMRCi/ ili CAT. Simptomi su lakši ukoliko je mMRC<2 ili CAT<10, u obrnutom slučaju kod mMRC≥2 ili CAT≥10 pacijent spada u grupu sa izraženijim, odnosno težim simptomima.

Za procenu rizika potrebni su nalazi spirometrije. Stadijumi *GOLD* 1 i 2, označavaju manji, a *GOLD* 3 i 4 veći stepen rizika. Postojanje dve ili više egzacerbacija u toku godinu dana ukazuje na veći rizik, dok manje od jedne egzacerbacije unazad godinu dana svrstava bolesnika u grupu sa manjim rizikom.

Na osnovu navedenih pokazatelja formirane su 4 grupe obolelih, što se koristi u planiranju terapije i praćenju bolesnika.



Slika 4: Kombinovana procena težine HOBP prema Globalnoj inicijativi za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*GOLD*- Global Initiative for Obstructive Lung Disease) (1)

### 1.2.7 Podela komorbiditeta u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Poslednjih decenija dvadesetog veka dolazi do rasta udela starijih osoba u ukupnoj populaciji u razvijenim zemljama, što je trend koji se nastavlja i u dvadeset prvom veku. U skladu sa ovom činjenicom, broj starijih bolesnika sa hroničnom oboljenima pluća je u stalnom porastu. Stariji pacijenti gotovo po pravilu imaju jednu ili veći broj udruženih hroničnih bolesti u koje spadaju kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, osteoporoza, infekcije, neurološki i psihijatrijski komorbiditeti. S obzirom da se hronična opstruktivna bolest najčešće javlja kod dugogodišnjih pušača

u srednjim i starijim godinama, kod njih su značajno češće zastupljene pridružene bolesti koje su u vezi sa pušenjem i starenjem (93). HOBP je nezavisni faktor rizika za lošiju prognozu ovih bolesti i obrnuto, svaka udružena hronična bolest nepovoljno utiče na prognozu same HOBP, tako što je nezavisni prediktor hospitalizacija i umiranja (2, 6, 94).

U slučaju HOBP, udružena bolest, odnosno komorbiditet, se definiše kao drugo hronično medicinsko stanje ili bolest, od koga boluje osoba obolela od hronične opstruktivne bolesti pluća (95). Postoji razlika između komorbiditeta i sistemske manifestacije bolesti, jer ovaj drugi pojam podrazumeva direktnu posledicu samog toka osnovne bolesti. Uticaj i jednog i drugog na tok i prognozu hronične opstruktivne bolesti pluća je isti (96). Za primer možemo uzeti ishemijsku bolest srca koja je veoma često udružena bolest kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, ali je hronično plućno srce poznata sistemska, odnosno direktna posledica bolesti u kasnijem stadijumu.

Postoji nekoliko klasifikacija i podela komorbiditeta u HOBP.

Podela na osnovu kliničko patoloških kriterijuma je prikazana u tabeli broj 3:

*Tabela broj 3: Podela komorbiditeta u HOBP na osnovu kliničko patoloških kriterijuma (2)*

Respiratorne	astma, pneumonija, bronhiektazije, plućna tromboembolija, idiopatska plućna fibroza, obstruktivna sleep apnea i karcinom pluća
Kardiovaskularne	hipertenzija, ishemijska bolest srca, aritmije, kongestivna srčana slabost, ishemijski moždani udar,
Metaboličke	metabolički sindrom, šećerna bolest, povišen krvni pritisak, dislipidemije, osteoporoza i muskulo-skeletna disfunkcija
Maligne	karcinom pluća, karcinom jednjaka, karcinom dojke
Psihijatrijske	depresija, anksioznost, insomnija, reverzija sna
Druge	bubrežna insuficijencija, gastro-erofagealni refluks, ulkusna bolest, erektilna disfunkcija

Nešto drugačiji pristup predložio je Loscalzo sa saradnicima 2011. godine (96). On je pokušao da klasifikuje humane bolesti prema patofiziološkim mehanizmima koji dovode do njihovog nastanka.

Tabela broj 4: Podela komorbiditeta u HOBP prema Loscalzo-u iz 2011. godine (96)

Inflamacija / imuni odgovor:	astma, pneumonija, bronhiektazije, idiopatska plućna fibroza, ishemijska bolest srca, osteoporozna, muskulo-skeletna disfunkcija i metabolički sindrom
Apoptoza / nekroza / degeneracija	kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti, metabolički sindrom, osteoporozna, muskulo-skeletna disfunkcija, GERB
Trauma / reparacija-ćelijska proliferacija / neoplazija-fibroza	maligne bolesti, muskulo-skeletna disfunkcija
Tromboza / hemoragija	tromboembolija pluća, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti
Nepoznat uzrok nastanka	depresija i hronična bubrežna insuficijencija

### 1.2.8 Značaj hronične opstruktivne bolesti pluća

Zajednički faktori rizika mogu dovesti do nastanka i razvoja bolesti pluća, srca i krvnih sudova, metaboličke bolesti, bolesti centralnog nervnog sistema i drugih. Sa porastom udela starije populacije, raste broj pacijenata koji imaju više udruženih hroničnih bolesti. Međusobna interakcija udruženih bolesti i stanja se mora uzeti u obzir prilikom planiranja tretmana.

Izloženost populacije faktorima rizika za nastanak hroničnih nezaraznih bolesti je prisutna u razvijenim i u nerazvijenim zemljama. Od razvijenosti zemlje i bruto nacionalnog dohotka zavisi kvalitet prevencije i zaštite od zagađenja, kao i rad na prevenciji i smanjenju izloženosti štetnim navikama. Hronične bolesti respiratornog trakta predstavljaju ozbiljan javno-zdravstveni problem svih država sveta bez obzira na stepen razvijenosti i bruto nacionalni dohodak. U današnje vreme dolazi do značajnog porasta troškova za lečenje hroničnih plućnih bolesti u ukupnim troškovima zdravstvene zaštite (6, 97).

U odnosu na mortalitet, respiratorne bolesti spadaju u vodeće uzroke smrti u svetu. Plućne infekcije (nespecifične infekcije i tuberkuloza), hronična opstruktivna bolest pluća i karcinom pluća su prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO – World Health organization) bile uzrok devet i po miliona smrtnih ishoda u 2008. godini, što je šesti deo ukupnog mortaliteta u svetu te godine (98).

Što je hronična bolest težeg stepena, direktni i indirektni troškovi lečenja postaju veći. U direktne troškove spadaju troškovi bolničkog i vanbolničkog lečenja, hitni pregledi, uključujući lekove i kiseoničnu terapiju. U indirektno troškove spadaju odsustvo sa posla, gubitak radne sposobnosti, dugotrajna kiseonična terapija u kućnim uslovima, nega obolelog, tuđa nega i pomoć i dr.

Hronična opstruktivna bolest pluća je progresivna bolest čiju pravu incidencu nije lako tačno utvrditi, jer su početni simptomi često neprepoznati.

U istraživanju sprovedenom na preko 2000 pacijenata iz primerne zdravstvene zaštite u više centara u Srbiji dokazano je da je klinička sumnja na HOBP postoji kod 21,9% svih ispitanika(99). Sa druge strane u studiji Janessona i saradnika(100) koja je rađena u Švedskoj utvrđeno je da 21-25% novootkrivenih bolesnika sa HOBP imao od ranije postavljenu dijagnozu . Ostali pacijenti se smatraju novodijagnostikovanim i oni predstavljaju takođe velik teret za zdravstveni fond. Procenjeno je da su nedijagnostikovani i nelečeni pacijenti odgovorni za oko 40% troškova od ove bolesti(100).

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije “ Dr Milan Jovanović Batut” smrtnost od HOBP je u stalnom porastu u Republici Srbiji. Za proteklih petnaest godina zabeležen je porast od 7,6%. U odnosu na pol smrtnost u našoj zemlji je 2,5 puta veća među muškarcima(6, 101, 102).

U Evropskoj uniji prema podacima iz Bele knjige Evropskog respiratornog udruženja (ERS White Book) za 2011.godinu(103) opstruktivne bolesti (HOBP i astma) su imale najveći udeo u ukupnim, direktnim i indirektnim troškovima za respiratorne bolesti.

*Tabela broj 5: Ukupni troškovi od opstruktivnih bolesti pluća– astme i HOBP (Asthma & COPD-hronična opstruktivna bolest pluća). Tabela preuzeta iz ERS White Book(103)*

	Drug cost	Outpatient cost	Inpatient cost	Total direct#	Total indirect¶
COPD	7.1	8.9	7.3	23.3	25.1
Asthma	8.0	6.7	4.8	19.5	14.4

Ukupni direktni troškovi respiratornih bolesti prema podacima iz Bele knjige Evropskog respiratornog udruženja (ERS White Book) za 2011.godinu (103) su iznosili 55 milijardi evra (€), što je prikazano u tabeli 128. Od ove sume hronična opstruktivna bolest pluća je bila odgovorna za 23,3 milijarde evra, astma za 19,5 milijardi €, karcinom pluća za 3,35 milijardi €, opstruktivni sleep apnea sindrom (OSAS) za 5,2 milijarde € , pneumonije/akutne infekcije donjih disajnih puteva za 2,5, cistična fibroza za 0,6 milijardi €, a tuberkuloza pluća za 0,54 milijarde evra direktnih troškova.

U odnosu na indirektne troškove obolelih od respiratornih oboljenja, za koje je procenjeno da iznose 41,4 milijarde evra, hronična opstruktivna bolest pluća je odgovorna za više od polovine ovog iznosa, odnosno 25,1 milijardu evra. U Sjedinjenim Američkim Državama troškovi za HOBP su procenjeni na 38,6 milijardi dolara (6, 98, 104).

*Tabela broj 6: Ukupni troškovi od respiratornih bolesti izraženi u milijardama evra za 2011. godinu koji obuhvataju direktne i indirektne troškove, kao i sumu izgubljenih godina zbog prerane smrti ili onesposobljenosti za rad – DALY (The Disability-Adjusted Life Year). COPD-hronična opstruktivna bolest pluća, astma, karcinom pluća, TB-tuberkuloza, OSAS – opstruktivni sleep apnea sindrom, cistična fibroza, pneumonija/ALRI(akutne infekcije donjih respiratornih puteva. Tabela preuzeta iz ERS White Book(103)*

	Direct costs <sup>#</sup> € bn	Indirect costs <sup>¶</sup> € bn	Monetised value of DALYs lost € bn	Total costs € bn
COPD	23.3	25.1	93.0	141.4
Asthma	19.5	14.4	38.3	72.2
Lung cancer	3.35	NA	103.0	106.4
TB	0.54 <sup>#</sup>	<sup>#</sup>	5.37	5.9
OSAS	5.2	1.9	NA	7.1
Cystic fibrosis	0.6	NA	NA	0.6
Pneumonia/ALRI	2.5	NA	43.5	46.0
Total	55.0	41.4	283.2	379.6

## 1.3 Bronhiektazije:

### 1.3.1 Definicija bronhiektazija

Bronhiektazije su hronično oboljenje pluća koje se sa mnogim kliničkim karakteristikama preklapa sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Disajni putevi kod bronhiektazija su inflamirani i lako kolapsibilni, sa ili bez opstrukcije protoku vazduha. Ovi bolesnici imaju češću potrebu sa posetama lekaru i češće hospitalizacije, naročito u jesenjim i zimskim mesecima.

Bronhiektazije kao medicinski pojam prvi put je upotrebio *Rene Laennec*. On je 1819. godine u svojoj knjizi “*De l’Auscultation Mediate ou Traite du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur*” prvi put opisao rad sa medicinskom napravom koja je danas nezaobilazna u svakodnevnom radu lekara, a to je stetoskop (105, 106). U ovom naučnom delu bronhiektazije su opisane kroz niz prikaza slučaja, sa detaljnim kliničkim pregledom i nalazima na obdukciji koji su korelirali sa zaživotnim simptomima i fizikalnim nalazom. Pretpostavio je da se radi o oboljenju sa hroničnom produkcijom sputuma koje je najverovatnije posledica infekcije tuberkulozom ili pertusisom (105, 107).

I pored toga što su poznate skoro dve stotine godina, bronhiektazije su jedno od najviše zanemarenih oboljenja u respiratornoj medicini. Tokom celog dvadesetog veka nije bilo usaglašene definicije, terminološki je bilo nejasno da li se radi o stanju ili bolesti, a sam termin nije bio istovetno shvaćen od strane raznih struka u medicini. Postojao je veliki broj različitih definicija, a one su se toliko međusobno razlikovale, da su unosile još više nejasnoća u pravu prirodu bronhiektazija. Definicije su se razlikovale u odnosu na specijalnost onoga ko je formuliše, jednu definiciju bi predložio radiolog, a drugačiju pedijatar, hirur, pulmolog ili patolog (108).

Većina autora iz tog vremena je smatrala da su bronhiektazije ireverzibilna proširenja bronhialnog stabla koja su većeg stepena i proširenosti u odnosu na ona koja se vide u hroničnom bronhitisu (109). U preantibiotskoj eri, prema podacima koje je izneo *A. Jex-Blake* u 1919. godine Londonu (110), tačno sto godina nakon *Laennec*-a, bronhiektazije su smatrane za sekundarno oboljenje pluća. On je analizirao podatke iz jedne londonske bolnice u periodu od 20 godina. Bronhiektazije su prema njegovim zapisima bile odgovorne za 2% svih hospitalnih prijema, ali je sam *Jex-Blake* smatrao da je ovaj broj neodgovarajući i da se kreće oko 5%. U vreme pre upotrebe antibiotske terapije, za jednu trećinu bronhiektazija se smatralo da nastaju nakon epizode pneumonije i pleuropneumonije, jedna trećina su bile posledica hroničnog bronhitisa, a trećina zbog opstrukcije bronha, najčešće izazvanog malignim tumorom pluća (110).

Današnja definicija navodi da su bronhiektazije hronično oboljenje pluća koje se karakteriše abnormalnim proširenjem lumena bronha koje je uzrokovano slabljenjem ili destrukcijom mišićnih i elastičnih komponenti bronhijalnog zida, smanjenim klirensom mukusa i čestim infekcijama respiratornog trakta (111-113). Bronhiektazije se javljaju kao samostalno oboljenje ili mogu nastati u sklopu drugih bolesti i sindroma kongenitalne i stečene prirode. Prevalenca i incidenca ove bolesti zavisi od socioekonomskog statusa i razlikuje se u zemljama u razvoju i u visoko razvijenim državama. Oštećeni disajni putevi imaju predispoziciju za bakterijske infekcije, koje se često ponavljaju i u težim slučajevima postaju hronične. Isti ovaj inflamatorni odgovor domaćina vodi u hronično oštećenje plućnog parenhima, što sve predstavlja jedan začarani krug, odnosno nastaje domaćinom-modifikovana, bakterijski-stimulisana progresija bolesti (114-118).



Krajem prošlog veka pa sve do prve decenije dvadeset i prvog veka dijagnostika, istraživanja i farmakološki i nefarmakološki tretman bronhiektazija su bili pre svega empirijskog karaktera. Svega nekoliko kontrolisanih i randomizovanih studija je urađeno za ovu bolest. Prve smernice koje se tiču bronhiektazija kod dece su objavljene u Australiji 2002. godine (119).

Za sada se još uvek ne zna dovoljno o kliničkom toku oboljenja, o uticaju na kvalitet života, o komplikacijama i dugoročnoj prognozi. Većina preporuka koje se danas koriste je bazirana na kliničkim istraživanjima i multicentričnim randomizovanim studijama koje su sprovedene kod pacijenata sa bronhiektazijama uzrokovanim cističnom fibrozom i kod hronične opstruktivne bolesti pluća (117). Prve preporuke za bronhiektazije koje nisu uzrokovane cističnom fibrozom objavljene su jula 2010. godine u časopisu „*Thorax*“ od strane Britanskog torakalnog udruženja (BTS). One se ne odnose na cističnu fibrozu i na tracione bronhiektazije koje su sekundarne u intersticijalnim bolestima pluća i najčešće su asimptomatske (120).

### **1.3.2 Učestalost i značaj bronhiektazija**

Prevalenca bronhiektazija i danas je nepoznata, a verovatno je i dalje podcenjena. Na osnovu analize zdravstvenih kartona iz dve različite baze podataka u Sjedinjenim američkim državama poroceno je da oko 110 000 pacijenata u ovoj zemlji ima bronhiektazije. Učestalost raste sa starošću, jer u populaciji ljudi od 18-34 godine prevalenca iznosi 4,2 na 100 000, a kod osoba iznad sedamdeset i pet godina je 272 na 100 000. U odnosu na pol, bronhiektazije su češće kod žena (121).

U odnosu na ovu bolest beleži se stalan rast troškova za bolest u vidu čestih ambulantnih poseta lekaru, upotrebe antibiotika, kompjuterizovane tomografije i hospitalizacija u periodu od 2000. do 2007. Godine u Sjedinjenim Američkim Državama, kao i u Velikoj Britaniji (120, 122).

### **1.3.3 Etiologija bronhiektazija**

Kako bronhiektazije nisu jedinstveno oboljenje u njihovom nastanku može učestvovati više mehanizama koje možemo podeliti u tri grupe: kongenitalni, mehanički i inflamatorni. Proširenje lumena bronha može nastati na mestu urođenog strukturalnog defekta zida bronha, a može nastati dejstvom mehaničkih sila, odnosno kompenzatornim istezanjem i dilatacijom neobliteisanih delova pluća. Kada se razvije inflamacija zida bronha, dolazi do lezije i destrukcije elastičnog i hrskavičavog dela zida. Inflamacija može nastati kao rezultat inhalacije štetnih materija, nakon infekcije disajnih puteva i endogeno-imunološkim mehanizmom u autoimunim bolestima (108, 123).

Osnovna fiziološka uloga respiratornog sistema je disanje. Pluća su neprekidno izložena gasovima i patogenima koji se mogu inhalirati. Usled ogromne alveolarne površine pluća svi kičmenjaci putem razmene gasova imaju direktni kontakt sa spoljašnjom sredinom. Disajni sistem je razvio napredni sistem odbrane putem čišćenja udahnutog vazduha. Respiratorni epitel luči mukus čiji gornji sloj formira bronhijalni sekret koji omogućuje hvatanje inhaliranih patogena, dok donji čini pericilijarna sluz koja zajedno sa cilijama putem mukocilijarnog transporta konstantno izbacuje patogene van disajnih puteva. Svaki defekt u mukocilijarnom klirensu dovodi do zadržavanja patogena, pogoršanju infekcije u disajnim putevima i na kraju do bronhiektazija (124).

S obzirom da veliki broj stanja može dovesti do bronhiektazija, postoji niz podela koji pokušava klasifikovati etiološke faktora. Bronhiektazije se dele na dve velike grupe:

- a) Bronhiektazije u sklopu cistične fibroze (Cystic fibrosis bronchiectasis)
- b) Bronhiektazije bez cistične fibroze (Non-cystic fibrosis bronchiectasis)

Podela bronhiektazija koja se bazira na patogenetskim mehanizmima koji uzrokuju njihov nastanak je jedna od boljih zbog svoje sveobuhvatnosti.

*Tabela broj 7: Podela bronhiektazija na osnovu patogenetskog mehanizma nastank. Modifikovano prema: Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. Eur Respir Mon 2011.52, 1–10*

<b>1. Strukturni defekti – bronhiektazije malformativne etiologije:</b>
Kartagener-ov sindrom
Sindrom Williams–Campbell
Sindrom Mounier–Kuhn (tip I i II)
Sindrom Ehlers–Danlos
Traheomegalija, traheo-ezofagealna fistula, bronhotraheomalacija
<b>2. Toksična oštećenja pluća</b>
Inhalatorna
Aspiracija sadržaja (neuromuskularne bolesti, zadesno)
GERB – gastroezofagealna refluksna bolest
<b>3. Opstrukcija bronha</b>
Tumori (karcinoid, endobronhijalni hondromi i lipom),
strano telo,
sluzni čep
<b>4. Opstruktivne bolesti pluća</b>
astma,
HOBP,
deficit alfa-1 antitripsina (A1AT)
<b>5. Defekti mukocilijarnog klirensa</b>
cilijarna diskinezija primarna, sekundarna
Kanalopatije disfunkcija CFTR, disfunkcija EnaC
<b>6. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza ABPA</b>
Imuni deficiti
primarni i sekundarni
<b>7. Infekcije – postinfektivne bronhiektazije</b>
u dečijem uzrastu: tuberkuloza, pneumonija, boginje, pertusis, adenovirus
adultne: netuberkulozne mikobakterije, HIV,
<b>8. Bronhiektazije u sistemskim bolestima:</b>
Inflamatorna bolest creva
Kolegenoze – sistemske bolesti vezivnog tkiva (reumatoidni artritis, Sjögren-ov sindrom, ankilozirajući spondilitis)
Yellow nail sindrom
Sarkoidoza
<b>9. Idiopatske bronhiektazije</b>
Bronhiektazije nepoznate (neutvrđene) etiologije

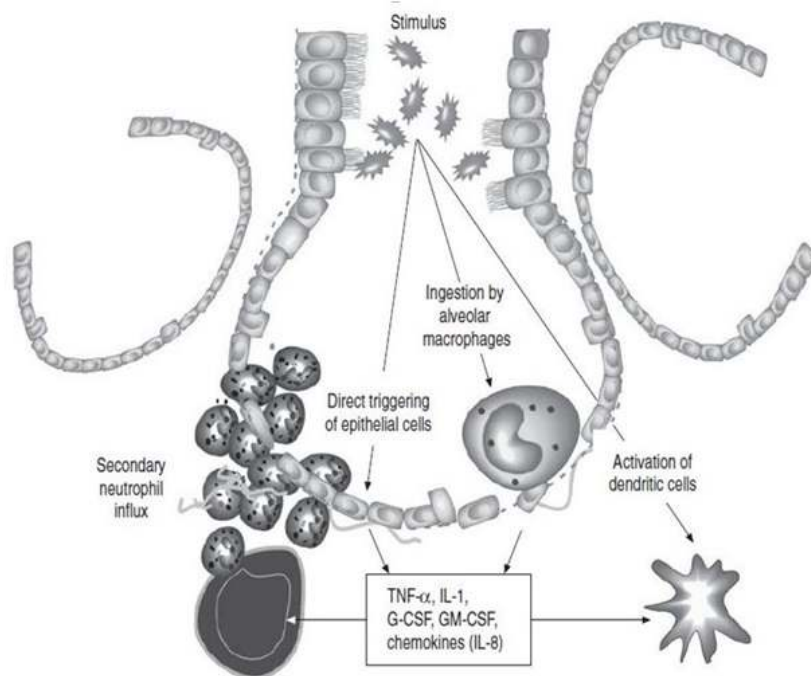
### 1.3.4 Patogeneza bronhiketazija

Unazad nekoliko godina došlo je do velikog napretka u razumevanju plućnog imunog odgovora zahvaljujući brojnim naučnim istraživanjima astme, hronične opstruktivne bolesti pluća i bronhiketazija u okviru cistične fibroze. Osnovni patološki mehanizam nastanka strukturalnih promena u plućima i oštećenja disajnih puteva i parenhima je serija događaja u kojima centralnu ulogu ima inflamacija (120, 125).

Pluća su neprestano izložena patogenima i štetnim agensima iz spoljašnje sredine. Dosadašnja saznanja u razumevanju urođenog i stečenog imunog odgovora u plućima dovela su do boljeg shvatanja patogeneze ove bolesti. Imuni defekti u urođenom i stečenom mehanizmu odbrane pluća dovode do razvoja bronhiketazija i ako se one jave u detinjstvu neophodno je aktivno tragati za njima. Najčešći uzrok bronhiketazija u dečijem dobu je cistična fibroza. Nakon toga slede imuni deficiti. U Velikoj Britaniji je dokazano da postoji kašnjenje u dijagnostici i tretmanu imunih deficijencija što direktno dovodi do nastanka bronhiketazija i najvažniji je prediktor nastanka hronične progresivne bolesti pluća kod ovih imunodeficitarnih pacijenata (126-128).

Sofisticirani sistem odbrane koji je organizam razvio omogućuje da pluća ostanu sterilna. U slučaju da postoji urođeni ili stečeni defekt mukocilijarnog aparata, nastaje sklonost ka infekciji, nakon čega može doći do kolonizacije bakterija. Infekcija i kolonizacija doprinose povećanju stepena inflamacije koji vodi u dalje oštećenje pluća. Uzrok mogu biti pneumonije, aspiracije gastričnog sadržaja ili virusne bolesti u detinjstvu, ali današnji dokazi govore da je ovo ređi način nastanka. Oštećenje muko cilijanog aparata u odraslom dobu izaziva disfunkciju klirensa respiratornih patogena i promovise nastanak infekcije sa pokretanjem inflamatornog „začaranog kruga“ I pored velikog broja studija koje su rađene uz pomoć najmodernijih imunoloških tehnika, nađeno je srazmerno malo primarnih imunih deficita koji bi bili uzrok bronhiketazija, a za preko 6-48% bolesnika se ne zna šta započinje proces nastanka bolesti (115, 129).

U patogenezi nastanka oštećenja pluća važno je reći da nakon ulaska patogena u disajne puteve dolazi do aktivacije epitelnih ćelija, makrofaga i dendritičkih ćelija. Epitelne ćelije luče hemokine i citokine koji su hemotaksični za neutrofilne granulocite. Sve inflamatorne ćelije dalje luče hemijske medijatore koji aktiviraju imuni odgovor na patogen i omogućuju fagocitozu uzročnika (slika 5),



Slika 5: Uloga inflamatornih ćelija u nastanku bronhiektazija Preuzeto iz: Lambrecht BN, Nyet K, GeurtsvanKessel CH. Pulmonary defence mechanisms and inflammatory pathways in bronchiectasis. Eur Respir Monogr 2011; 52: 12–22.

### 1.3.5 Klinička slika bronhiektazija

Kašalj je najznačajniji i u najvećem broju slučajeva prvi znak bolesti. Svako ko ima produktivan kašalj koji traje četiri meseca ili duže i/ili dve ili više epizoda produktivnog kašlja tokom osam nedelja trebalo bi da bude ispitan u pravcu postojanja bronhiektazija (113, 120, 130, 131). Karakteristično je da je kašalj produktivan, ali oko 22-25% bolesnika nema povećanu dnevnu produkciju sputum (111, 132).

Pacijenti se najčešće žale na ponavljane infekcije donjih disajnih puteva (tzv „bronhitise“) koji se leče antibiotskom terapijom. Anamnestički podaci o čestim infekcijama unazad nekoliko godina su često prisutni kod pacijenata. Moguće je da bronhiektazije nastanu nakon jedne epizode bakterijske pneumonije, pertusisa, nakon tuberkuloze ili infekcije sa *Mycoplasma pneumonia* (120).

Povećana količina iskašljaja je najvažniji znak akutne egzacerbacije bronhiektazija. Ostali klinički simptomi su zajednički sa akutnim infekcijama donjeg respiratornog trakta, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i astmom. Može se javiti povišena temperatura praćena groznicom, jejom i drhtavicom, dispneja, auskultatorni nalaz nisko i visokotonskih zvižduka i pukota, ponavljene infekcije i hemoptizije. U jednom istraživanju sprovedenom na 103 pacijenta sa bronhiektazijama nađeni su sledeći simptomi: kašalj (98%), povećana dnevna produkcija sputuma (78%), bolest gornjih disajnih puteva – rinosinuitis (73%), dispnoja (62%), hemoptizije (27%) i povremeni probadajući bolovi u grudnom košu (20%) (6, 132-134). Batićasti prsti se javljaju kod ozbiljnijih formi bolesti i oni su češći kod adultnih pacijenata sa bronhiektazijama u okviru cistične fibroze.

### 1.3.6 Dijagnoza bronhiektazija

Dijagnostički pristup podrazumeva radiološku potvrdu bolesti, nakon čega sledi traganje i identifikacija za potencijalno izlečivim uzrocima oboljenja i adekvatna funkcionalna procena bolesnika (135, 136).

„Zlatno pravilo“ je da se dijagnoza bolesti potvrđuje radiološki, kada se uoče dilatirani donji disajni putevi sa tipičnim znacima bronhiektazija. Sa pronalaskom kompjuterizovane tomografije dijagnostika je olakšana. Pregled kompjuterizovanom tomografijom je još tokom osamdesetih godina zamenio invazivnu dijagnosičku metodu bronhografiju koja je danas deo istorije medicine. Postoje različiti predlozi scoring sistema bronhiektazija dokazanih CT pregledom grudnog koša, ali se koriste samo u naučne svrhe i u istraživačkim studijama, dok se u svakodnevnoj kliničkoj praksi za sada ne primenjuju (136-139). Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je tragati i za bolestima i stanjima koje mogu dovesti do bronhiektazija.

U laboratorijskim analizama nalaz kompletne krvne slike, iako nespecifičan, važan je u praćenju bolesti. Moguća je sekundarna anemija po tipu anemije u hroničnim bolestima, ili sekundarna policitemija zbog hipoksije. Povišen broj ćelija bele krvne loze ukazuje na akutnu egzacerbaciju, dok se u diferencijalnoj krvnoj slici može uočiti limfopenija što obavezno indikuje ispitivanje imunoglobulina u pravcu imunih deficita. U slučaju eozinofilije potrebno je serološko ispitivanje za alergijsku bronhopulmonalnu aspergilozu.

C-reaktivni protein je važan pokazatelj sistemskog inflamatornog odgovora. Kod pacijenata sa stabilnom bolesti, van egzacerbacije, Watt i saradnici su pronašli lako povišene rednosti C-reaktivnog proteina. Kod ovih bolesnika nalazi HRCT pregleda grudnog koša i pregleda plućne funkcije su bili lošiji u odnosu na pacijente sa normalnim nalazima CRP (140, 141).

HRCT pregledom grudnog koša bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i hroničnim bronhitisom u dve studije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti otkriveno je 15-50% bolesnika sa bronhiektazijama. Ovo su bio veliki broj pacijenta sa klinički značajnim bronhiektazijama koje još uvek nisu masivne i histološki imaju umerene patološke promene, a njihova osnovna bolest HOBP zahteva svoju terapiju (142, 143).

### 1.3.7. Distribucija bronhiektazija

Postoje određena pravila u distribuciji bronhiektazija u odnosu na etiologiju. Centralna (perihilarna) lokalizacija je češća kod alergijske bronhopulmonarne aspergioze, gornji lobusi su češće zahvaćeni u cističnoj fibrozi, srednji režanj i lingularni segmenti su karakteristični za netuberkulozne mikobakterije, a srednji režanj i donji reznjevi za primarnu cilijarnu diskineziju (136, 144-146).

Važno je razlikovati radiološku dijagnozu trakcionih bronhiektazija. Ovo su sekundarne bronhiektazije koje se javljaju kod intersticijalnih bolesti pluća, pre svega plućne fibroze koja dovodi do destrukcije plućnog parenhima. Disajni putevi mogu biti prošireni u blizini ovih područja pluća, ali svi ostali simptomi i znaci bronhiektazija nedostaju u ovom slučaju.

## 1.4 Metabolički sindrom

### 1.4.1 Definicija metaboličkog sindroma

Italijanski lekar *Giovanni Battista Morgagni* je još pre oko 250 godina ustanovio povezanost između visceralne gojaznosti odnosno intraabdominalnog masnog tkiva i povišenog krvnog pritiska, ateroskleroze, povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi i epizoda opstruktivne dispnee za vreme spavanja (147, 148). Metabolički sindrom predstavlja skup metaboličkih poremećaja koji povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2. Raven je prvi put 1988. godine opisao faktore rizika koji se najčešće javljaju udruženo, a to su dislipidemija, hipertenzija i hiperglikemija i nazvao ih „Sindrom X“ (149-151).

Postoji pet najpoznatijih definicija za definisanje ovog sindroma:

1. *World Health Organisation (WHO) – Definition, Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus and its Complications,*
2. *European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines (EGIR),*
3. *National Cholesterol Education Program i Adult Treatment Panel III Definition (NCEP/ATP III)*
4. *American College of Endocrinology (ACE) – Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome*
5. *The IDF (International Diabetes Federation) consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*

Kriterijumi, odnosno numeričke vrednosti pojedinih komponenti, se menjaju u zavisnosti od udruženja koja ga definiše. I danas još ne postoji potpuna terminološka saglasnost o ovom sindromu. Prema terminologiji koja se koristi u Evropi radi se o metaboličkom ili plurimetaboličkom sindromu. Amerikanci za navedeni sindrom upotrebljavaju termin „sindrom X“ ili „sindrom insulinske rezistencije“ (152). Bez obzira na ove razlike, svi se slažu da postojanje ovog sindroma povećava rizik od nastanka i razvoja kardiovaskularnih bolesti, što za posledicu ima povećanje mortaliteta od bolesti srca i krvnih sudova (153). Svetska zdravstvena organizacija (SZO, *WHO World Health Organisation*) je na osnovu koncenzusa više nacionalnih i međunarodnih, endokrinoloških i kardioloških udruženja prvi put utvrdila kriterijume za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma 1998. godine (154).

Kriterijumi SZO za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma:

- Šećerna bolest tipa 2, povišena vrednost glukoze našte, glikozna intolerancija ili insulinska rezistencija potvrđena HOMA\* indeksom (*Homeostasis model insulin resistance assessment index*) i dva ili više ponuđenih kriterijuma:
- Obim struk/kuk > 90 cm kod muškaraca, > 85 cm kod žena
- Serumski trigliceridi  $\geq$  150 mg/dl
- HDL holesterol < 35 mg/dl kod muškaraca, < 39 mg/dl kod žena
- Mikroalbuminurija > 20 mcg/min
- Krvni pritisak  $\geq$  140/90 mmHg

Preporuke SZO su bile prva radna osnova za buduća istraživanja. Kriterijumi metaboličkog sindroma standardima SZO zahtevaju, pored surogata za merenje insulinske rezistencije (prisutnog dijabetes melitusa tipa 2, povećane vrednosti glukoze našte ili nakon testa opterećenja glukozom) i vrednost insulinske rezistencije. Ova vrednost se izražava putem HOMA indeksa (Homeostasis model insulin resistance assessment index) koji se određuje hiperinsulinemijsko-euglikemskog klamp metodom u najnižoj četvrtini krive doza-odgovor (postreptorski defekt). Ovim testom se dobijaju vrednosti insulinske senzitivnosti i funkcionalnog kapaciteta  $\beta$ -ćelija pankreasa (procentno izraženo u odnosu na normalnu vrednost), a koristi se vrednost glukoze našte u odnosu na vrednosti insulina ili C-peptida(152). Model HOMA je adekvatan i pouzdan metod za procenu promena u insulinskoj rezistenciji, jer primarno precizno određuje vrednost bazalne insulinske rezistencije. Određivanje insulinske rezistencije na ovaj način neprikladno za kliničku praksu, jer je ovo skup način pronalaženja pojedinaca koji pripadaju metaboličkom sindromu u velikim epidemiološkim i drugim studijama(152).

Još jedna definicija je predložena od strane Američkog udruženja endokrinologa (*ACE - American College of Endocrinology*). Tokom 2002. godine su predloženi kriterijumi za sindrom insulinske rezistencije. U ovu definiciju nije uvrštena abdominalna gojaznost. Za ovaj sindrom se potrebna četiri poremećaja: povišene vrednosti triglicerida, snižene vrednosti HDL holesterola, hipertenziju i povišene vrednosti šećera u krvi našte i nakon testa optećenja glukozom.

Kriterijumi ACE (*American College of Endocrinology*) za postavljanje dijagnoze sindroma insulinske rezistencije:

Prisustvo više od jednog od ponuđenih kriterijuma:

- Postavljena dijagnoza kardiovaskularne bolesti, arterijske hipertenzija, sindroma policističnih jajnika (PCOS), nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD-Nonalcoholic steatohepatitis) ili acanthosis nigricans
- Porodična anamneza za tip 2 šećerne bolesti, povišen krvni pritisak ili drugu kardiovaskularne bolesti
- Anamnestički podaci o gestacionom dijabetesu ili glikoznoj intoleranciji
- Pripadnici drugih rasa
- Sedenterni stil života
- Indeks telesne mase (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup> i/ili obim struka > 40 inča kod muškaraca, > 35 inča kod žena
- Starost > 40 godina

i dva ili više od ponuđenih kriterijuma:

- Trigliceridi > 150 mg/dl
- HDL holesterol: muškarci < 40 mg/dl, žene < 50 mg/dl
- Krvni pritisak > 130/85 mmHg

- Glukoza našte 110–125 mg/dl ili OGTT (Oralni glikoza tolerans test) 140–200 mg/dl (dijabetes mellitus je isključen iz ACE kriterijuma za IRS- sindrom insulinske rezistencije.)

Na kriterijume koje je ustanovila Svetska zdravstvena organizacija, oslanja se definicija metaboličkog sindroma EIGR (*European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines*). Ona je doneta kao modifikovana varijanta definicije SZO i planirano je da se koristi kod osoba koje nisu obolele od dijabetesa. Kao meru insulinske rezistencije, EGIR definicija predlaže određivanje insulina našte, čija vrednost treba da bude u gornjoj četvrtini vrednosti insulina našte kod bolesnika bez šećerne bolesti (152).

Kriterijumi EGIR za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma

- Hiperinsulinemija našte i dva ili više od ponuđenih kriterijuma:
- Glukoza našte  $\geq 6,1$  mmol/l ali ne osobe obolele od dijabetes melitusa
- Krvni pritisak  $\geq 140/90$  mmHg ili korišćenje lekova za povišen krvni pritisak
- Trigliceridi  $> 2$  mmol/l ili HDL holesterol  $< 1$  mmol/l ili od ranije lečen poremećaj
- Obim struk/kuk (*W-H ratio*)  $> 94$  cm kod muškaraca ili  $> 80$  cm kod žena

Najvažnije komponente metaboličkog sindroma su centralna, odnosno abdominalna gojaznost, hipertrigliceridemija, snižena vrednost HDL- holesterola, povišen krvni pritisak i hiperglikemija (149). Veća istraživanja i multicentrične studije metaboličkog sindroma su bile otežane do 2004. godine zbog nedostatka konzensusa o definiciji i referentnim vrednostima pojedinih komponenti.

Klinička definicija metaboličkog sindroma *NCEP-ATPIII* (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) nastala je 2001. godine deo naučnog programa koji je bio usmeren ka pronalaženju bolesnika koji boluju od metaboličkog sindroma radi bolje prevencije koronarne bolesti. Komponente metaboličkog sindroma su formulisane na način da bi bile dostupnije i jednostavnije za primenu u kliničkoj praksi, jer ne uključuju direktno merenje insulinske rezistencije. Definicija *NCEP-ATPIII* je dopunjena od strane Američkog udruženja kardiologa (*AHA American Heart Association*) 2004. godine i zasniva se na prisustvu tri od pet kriterijuma(155-157).

- Abdominalna gojaznost (obim struka preko 102 cm za muškarce i preko 88 cm za žene)
- Povišene vrednosti triglicerida našte preko 1,7 mmol/l ili od ranije lečen poremećaj
- Snižen nivo HDL holesterola manje od 1,03 mmol/l za muškarce i manje od 1,29 mmol/l za žene ili već lečen poremećaj
- Povišen krvni pritisak i to sistolni pritisak preko 130 mmHg i/ili dijastolni preko 85 mmHg ili već lečena hipertenzija
- Povišen nivo glukoze našte preko 5,6 mmol/l ili već postojeći diabetes mellitus tip 2

Definicija Međunarodnog udruženja za dijabetes (*IDF International Diabetes Federation*) objavljena je 2005. godine. Ova definicija takođe ukazuje da je insulinska rezistencija značajna komponenta metaboličkog sindroma, ali njeno određivanje nije neophodno, jer je neprikladno za rutinsku praksu. Abdominalna (centralna) gojaznost dobija primarni značaj i izražava se preko obima



struka koji je etnički definisan, sa izuzetkom osoba kod kojih je indeks telesne mase (ITM) preko 30 kg/m<sup>2</sup> (158, 159).

IDF (International Diabetes Federation) kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma:

- Abdominalna gojaznost (obim struka sa vrednostima koje su određene etničkom pripadnošću)

i 2 od 4 ponuđena kriterijuma:

- Trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/l ili specifični tretman dislipidemije
- HDL holesterol muškarci 1,03 mmol/l, žene 1,29 mmol/l ili specifični tretman dislipidemije
- Krvni pritisak  $\geq 135/85$  mmHg ili upotreba antihipertenzivne terapije
- Glukoza našte  $\geq 5,6$  mmol/l i/ili prethodno dijagnostikovani tip 2 šećerne bolesti

### 1.4.2 Značaj metaboličkog sindroma

Dosadašnji prikaz definicija metaboličkog sindroma ukazuje da postoji više kriterijuma za definisanje svake komponente ovog sindroma. Sa razvojem svake navedene definicije, rastao je broj naučnih istraživanja i epidemioloških studija. I dalje nije u potpunosti istraženo i utvrđeno da li je ovaj sindrom važan za utvrđivanje metaboličkih komplikacija gojaznosti, otkrivanje insulinske rezistencije, povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti ili je samo skup faktora rizika. Ovo je još jedan dokaz složenosti etiologije metaboličkog sindroma i isto tako njegovog značaja u razvoju mnogih hroničnih bolesti (160). U vreme nastanka i definisanja ovog sindroma postojala su i drugačija mišljenja o značaju i opravdanosti postavljanja dijagnoze metaboličkog sindroma. Nekoliko naučnika je osporavalo postojanje ovog sindroma i važnost koja mu se pridaje. Edward Gale (161), poznati endokrinolog i ekspert za dijabetes je smatrao da ovaj sindrom nema jasnu definiciju i kliničke karakteristike. Smatrao je da nije jasno da li metabolički sindrom zaista povećava rizik od nastanka i razvoja šećerne bolesti i kardiovaskularnih oboljenja, jer je njegova definicija upravo zasnovana na početnim stadijumima razvoja ovih bolesti. Sama definicija sadrži i razvijene, manifestne bolesti - tip 2 šećerne bolesti i arterijsku hipertenziju, iako je dijagnoza sindroma istovremeno faktor rizika za njihov razvoj (162). Kahm i saradnici su preispitali sve definicije metaboličkog sindroma, etiopatogenezu, povezanost sindroma sa s kardiovaskularnim bolestima i preporuke za njegovo lečenje (163). Oni su izneli stav da je medicinsko značenje dijagnoze metaboličkog sindroma nejasno i smatrali su da se svi faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti trebaju pojedinačno lečiti, bez obzira da li kod pacijenta postoji dijagnoza metaboličkog sindroma ili ne (163).

Bez obzira na navodena mišljenja i stavove, vodeći eksperti iz bolesti metabolizma, endokrinologije i kardiologije, kao i praktično sva najvažnija svetska, kontinentalna i nacionalna udruženja su prihvatila metabolički sindrom i njegove definicije. Neosporna je činjenica da grupisanje komponenti, odnosno faktora rizika, koje čine metabolički sindrom, ima mnogo snažnije efekte nego svaka komponenta pojedinačno. Ovo nije posledica slučajnosti, već jasan pokazatelj za opravdanost „sindromske dijagnoze“. U medicini sindrom označava skup međusobno povezanih simptoma koji čine jednu koherentnu nozološku celinu (160). Iako etiologija metaboličkog sindroma nije dokraja razjašnjena, isto važi i za mnoge druge hronične bolesti, uključujući tip 2 dijabetesa. Postoje brojni naučni dokazi o učinku centralnog tipa gojaznosti, insulinske rezistencije i niskog stepena sistemske inflamacije u nastajanju metaboličkog sindroma (160) Sa druge strane identifikacija osoba koje imaju metabolički sindrom ima za krajnji cilj poticanje promene životnog stila, čime se istovremeno utiče na

sve negativne metaboličke promene u organizmu i na taj način se smanje rizik od nastanka, razvoja, a zatim i povećanog mortaliteta od od kardiovaskularnih bolesti i komplikacija tipa dva dijabetesa (164).

Kod jedne osobe može biti prisutno više faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, pre svega ishemijsku bolest srca. Postoji pravilo da zajedničkim dejstvom više faktora rizika, čak i kad je svaki od njih slabijeg intenziteta, uvek nastaju veći i značajniji efekti u odnosu na prisustvo samo jednog faktora rizika, koji je izraženijeg intenziteta i dužine trajanja.

U slučaju sadejstva više faktora rizika ne govori se samo o njihovoj prosto sumaciji. U tom slučaju rizik multiplicira i tada se radi o višestruk, odnosno sveobuhvatnom riziku za nastanak određenog oboljenja. Danas se takođe govori i o stepenu rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, što znači da će kod jedne osobe stepen rizika da raste u zavisnosti od vrste, broja i međusobnih kombinacija intenziteta i dužine trajanja faktora rizika.

Pacijenti koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za metabolički sindrom imaju povišen rizik za razvoj značajnih kliničkih posledica, pre svega ishemijske bolesti srca i šećerne bolesti. Prema podacima iz 37 studija koje su obuhvatile preko 170 000 pacijenata dokazano je da metabolički sindrom udvostručuje rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, odnosno koronarne bolesti (165).

I pored toga što se metabolički sindrom definiše na različite načine četiri stanja predstavljaju njegove osnovne karakteristike, a to su:

- a) centralni tip gojaznosti,
- b) dislipidemija, poremećaj metabolizma lipida krvi i lipoproteina
- c) poremećaj glikozne tolerancije ili tip 2 šećerne bolesti
- d) povišen krvni pritisak.

Ovi kriterijumi su konzistentni sa podacima dobijenim iz *INTERHEART* studije koja je pokazala da se dilipidemija, hipertenzija, abdominalna gojaznost i dijabetes nalaze među devet najznačajnijih faktora rizika koji zajedno čine 90% populacionog rizika za nastanak infarkta miokarda (166, 167).

U metaboličkom sindromu povišen je rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara, masne degeneracije jetre i nekih oblika karcinoma(168, 169). Hronična bubrežna bolest definisana kao smanjenje glomerularne filtracije ispod 60 mL/min za 1.73 m<sup>2</sup> i mikroalbuminurija je učestalija kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Prema *NHANES III* studiji rizik višestruko raste i za hroničnu bubrežnu slabost i za mikroalbuminuriju sa povećanjem broja komponenti metaboličkog sindrom (170).

U ovoj prospektivnoj studiji dokazano je da se hronična bubrežna bolest javlja kod 10% ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na 6% bez njega (171). Hiperlipidemija, hipertenzija i dijabetes su povezani sa povećanim rizikom razvoja kognitivnih poremećaja i demencije, dok je oštećenje kognitivnih funkcija višestruko zastupljenije kod starijih sa metaboličkim sindromom, naročito ako je povazan sa povišenim stepenom inflamacije.

Metabolički sindrom je često udružen sa poremećaja spavanja i opstruktivnim sleep apnea sindromom (172), sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, sa sindromom policističnih jajnika (173) i sa poremećajima metabolizma mokraćne kiseline, hiperurikemijom i gihtom (174). Metabolički sindrom se može javiti u reumatoidnom artritisu i drugim hroničnim bolestima (175-177).

### 1.4.3 Etiologija metaboličkog sindroma

Faktori rizika za nastanak metaboličkog sindroma su mnogobrojni: gojaznost, starenje i genetski faktori, insulinska rezistencija i dijabetes mellitus, pasivni način života, lipodistrofija i ostali faktori (149, 169, 178, 179).

#### 1.4.3.1 Gojaznost

Gojaznost i nepravilna distribucija telesne mase dovode do porasta prevalence metaboličkog sindroma. Postoje brojne definicije gojaznosti, kao i kriterijumi na osnovu kojih se može dijagnostikovati. Gojaznost je stanje kada telesna masa prelazi idealnu vrednost za najmanje 20%. Definicija Svetske zdravstvene organizacije glasi: „Gojaznost je oboljenje koje se karakteriše uvećanjem telesne mase u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja komplikacija“. Gojaznost predstavlja metabolički poremećaj u kome je povećanje telesne mase ostvareno na račun masnog tkiva, tako da je udeo telesne masti veći od 30% kod žena odnosno 25% kod muškaraca.

Jedan od ključnih elemenata metaboličkog sindroma je centralna (abdominalna) gojaznost, mada i pacijenti sa normalnom telesnom masom mogu imati insulinsku rezistenciju i metabolički sindrom (180). U populacionim istraživanjima sprovedenim u Sjedinjenim Američkim Državama (*National Health and Nutrition Examination Survey*) metabolički sindrom je otkriven kod 5% populacije sa normalnom telesnom masom, u odnosu na 22% kod predgojaznih i 60% ispitanika sa gojaznošću (181). Samo povećanje obima struka tokom vremena u 46% slučajeva u narednih pet godina dovodi do razvoja metaboličkog sindroma (182).

U Framingamskoj studiji je dokazano da porast telesne mase za 2,25 i više kilograma tokom narednih šesnaest godina dovodi do porasta rizika za nastanak metaboličkih komplikacija i metaboličkog sindroma od 21 do 45 procenata (183). U svetu je danas prisutna globalna epidemija gojaznosti. Paralelno sa pandemijom gojaznosti raste i broj ljudi sa metaboličkim sindromom (184, 185). S obzirom na ovakav trend rasta u budućnosti se može se predvideti pojava povećanja broja ljudi sa komplikacijama i posledicama gojaznosti.

#### 1.4.3.2 Starenje

Prevalenca metaboličkog sindroma raste sa starenjem populacije, ali se metabolički sindrom više nije ekskluzivno poremećaj isključivo adultne populacije (164, 186).

Gojaznosti među decom je danas tri puta povećana u odnosu na šesdesete godine prošlog veka u Sjedinjenim Američkim Državama. Ovaj trend prati i porast prevalencije metaboličkog sindroma među pedijatrijskom populacijom (187). S obzirom da je ova pojava prisutna i u drugim krajevima sveta Internacionalna Fondacija za dijabetes (*IDF-International Diabetes Foundation*) je 2007. godine objavila vodič i preporuke za dijagnostiku i dalje istraživanje metaboličkog sindroma za pedijatre (188, 189).

#### 1.4.3.3 Pasivni način života (Sedentary Lifestyle)

Umerena fizička aktivnost ima višestruke koristi za hronično obolele pacijente. Oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća zbog respiratornih simptoma su slabije fizički pokretni i često usvajaju pasivni način života što je jedan od važnih uzroka nastanka metaboličkog sindroma kod ovih bolesnika (71, 190, 191).

U Sjedinjenim Američkim Državama se zbog predviđenog porasta broja ljudi sa metaboličkim sindromom i ostalim komplikacijama prekomerne telesne mase, najviše ulaže na prevenciju gojaznosti i povećanje fizičke aktivnosti (192, 193). Standardne preporuke za zdrave ljude su dnevno

oko trideset minuta umerene do srednje teške fizičke aktivnosti(194). Dokazano je da vežbanje koje dovodi do koristi smanjenja telesne mase i abdominalne gojaznosti ima višestruke koristi ne samo smanjenjem abdominalnog masnog tkiva, već i kroz niz korisnih metaboličkih efekata kod osoba ženskog pola (195, 196). Sa druge strane uklanjanje abdominalnog masnog tkiva liposukcijom ili drugim metodama nema efekta na povećanja insulinske senzitivnosti i smanjenje rizika od koronarne bolesti. Na osnovu toga, može se reći da je činjenica da je negativan balans unosa i potrošnje energije, do kojeg dovodi dijeta i povećana fizička aktivnost, neophodan uslov za ispoljavanje pozitivnih metaboličkih efekata gubitka telesne mase i abdominalnog masnog tkiva (180, 197).

#### **1.4.3.4 Šećerna bolest**

Šećerna bolest tipa 2 je komponenta koja je uključena u dve definicije metaboličkog sindroma: Nacionalnog edukacionog programa za holesterol u Sjedinjenim Američkim Državama (*NCEP-ATPIII*) i Internacionalne Fondacije za dijabetes (*IDF*). Kod bolesnika sa dijabetesom i sindromom glukoze intolerancije prisustvo metaboličkog sindroma je zastupljeno u velikoj meri, i ovi pacijenti imaju veći rizik za nastanak kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na bolesnike bez sindroma (149, 159, 198).

#### **1.4.3.5 Ishemijska bolest srca**

Preko 50% bolesnika sa ishemijskom bolesti srca ima metabolički sindrom, dok je kod pacijenata mlađih od 45 godina ovaj procenat niži i iznosi 37%, s tim da je u mlađoj populaciji metabolički sindrom učestaliji kod žena. Sa adekvatnim terapijskim merama primenjenim kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca ovaj broj se može smanjiti. Sveobuhvatne mere lečenja obuhvataju primenu kardiovaskularne rehabilitacije, promenu načina života i ishrane, smanjenje telesne težine i medikamentoznu terapiju (149, 199).

#### **1.4.3.6 Lipodistrofija**

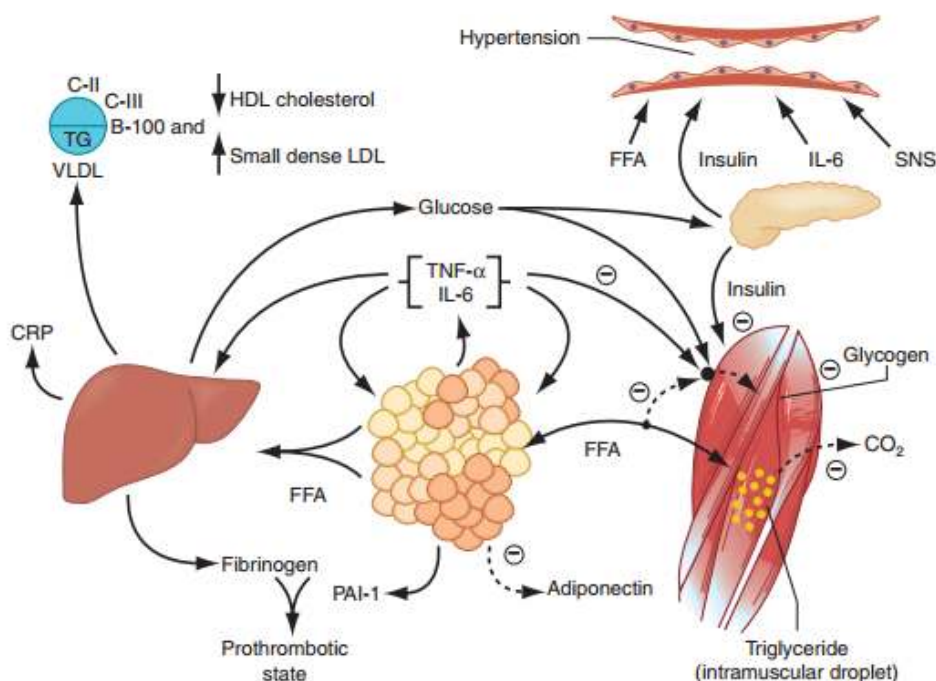
Sindrom lipodistrofije obuhvata klinička stanja koja se karakterišu poremećenom distribucijom telesnih masti. To su lipoatrofija (gubitak potkožnog masnog tkiva), lipohipertrofija (povećanje visceralnog masnog tkiva) i kombinacija ova dva stanja. Lipodistrofijski poremećaji mogu biti urođeni i stečeni. U najvećoj meri su udruženi sa metaboličkim sindromom putem insulinske rezistencije. Urođene lipodistrofije predstavljaju retke bolesti: *Berardinelli Seip*-ova urođena lipodistrofija i *Dunnigan*-ova familijarna parcijalna lipodistrofija. Primer stečene, odnosno sekundarne lipodistrofije, predstavljaju oboleli od AIDS-a lečeni antiretroviralnom terapijom. Na nastanak i razvoj lipodistrofije utiče i sama HIV infekcija, u toku koje dolazi dopovećanja sinteze brojnih citokina, koji doprinose razvoju metaboličkih komplikacija (149, 200, 201).

### **1.4.4 Patogeneza metaboličkog sindroma**

Patogeneza metaboličkog sindroma je kompleksna, multifaktorijalna i do danas nije u potpunosti razjašnjena. Centralna gojaznost i disfunkcionalno intraabdominalno masno tkivo imaju ključnu ulogu u nastanku insulinske rezistencije, endotelne disfunkcije i razvoju aterogeneze kao osnovnog poremećaja u nastanku srčanih oboljenja (149, 202-204). Ranije se smatralo da je masno tkivo metabolički inertno i da predstavlja skladište za deponovanje viška energije. Savremeni koncept prema kome disfunkcionalno masno tkivo ne može da ispuni svoju fiziološku ulogu u raspoređivanju viška energije poreklom iz povećanog kalorijskog unosa i smanjene energetske potrošnje, predstavlja okvir za razumevanje osnovnih patofizioloških osobina metaboločkog sindroma(167).

Uvećanje broja i povećanje volumena masnih ćelija (adipocita) uz ćelijsku infiltraciju dovodi do lučenja hemijskih medijatora zapaljenja, odnosno pro-inflamatornih citokina. Povezanost

metaboličkog sindroma sa blagim stepenom hronične inflamacije je više puta dokazana i dokumentovana u nekoliko multicentričnih, randomizovanih studija. Nije još uvek u potpunosti jasno da li je hronična inflamacija uzrok ili posledica metaboličkog sindroma (167, 204-206). Visceralno masno tkivo je metabolički aktivno i adipociti luče različite adipokine kao što su leptin, adiponektin, rezistin, adipsin, citokine, faktore rasta, inhobitor aktivacije plaziminogena (PAI)-1, lipoprotein lipazu i komponente renin-angiotenzin sistema koji svi mogu proizvesti lokalni i sistemski efekat u organizmu (5, 203, 207).



Slika 6: Patofiziologija metaboličkog sindroma . Preuzeto iz: Kasper, D. and Harrison, T. (2005). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division.

Metabolički sindrom predstavlja proinflamatorno i protrombotično stanje. Hemijski medijatori zapaljenja u koje spadaju citokini i proteini akutne faze u metaboličkom sindromu su povećanih koncentracija. Izmerene su povišene vrednosti C-reaktivnog proteina, fibrinogena, TNF- $\alpha$  (tumor nekrotizirajućeg faktora  $\alpha$ ) i IL-6 (interleukina 6) . Povišen nivo CRP-a je dobar prediktivni pokazatelj za nastanak metaboličkog sindroma, što je dokazano u kliničkim studijama pre svega kod osoba ženskog pola (159, 208, 209). U dosadašnjim istraživanjima je dokazano da je upravo proinflamatorno stanje, odnosno blagi porast markera inflamacije i adipokina, odgovoran za povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 (210-213). U studiji *Langenberg*-a i saradnika je potvrđena njihova veza sa povećanom smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i neželjenih kardiovaskularnih događaja (214). Svaka pojedinačna komponenta metaboličkog sindroma i samostalno dovodi do kliničkih posledica i komplikacija. Hipertenzija u metaboličkom sindromu uzrokuje hipertrofiju miokarda leve komore, perifernu arterijsku bolest i atrijalnu fibrilaciju(215). Kumulativni rizik koji je prisutan u metaboličkom sindromu dovodi do poremećaja mikrocirkulacije i endotelne disfunkcije, što dodatno povećava insulinsku rezistenciju i potencira nastanak povišenog krvnog pritiska (216, 217).

Do sada je otkriveno je nekoliko mehanizama na koji metabolički sindrom dovodi do koronarne bolesti. Jedan od najvažnijih je putem oksidativnog stresa, koji se povećava u sistemskoj

inflamaciji. Blag stepen sistemske inflamacije je deo patogeneze svih komponenti metaboličkog sindroma (218, 219). Povećava se koagulabilnost krvi i sklonost trombogenezi putem povećanja plazminogen aktivatora tipa 1 i adipokina koji dovode do endotelne disfunkcije (220) Jedan od pokazatelja koji se može izmeriti u metaboličkom sindromu je krutost arterija (*arterial stiffness*)(221).

#### 1.4.5 Učestalost metaboličkog sindroma

Prema podacima iz različitih studija učestalost metaboličkog sindroma je varira u širokom rasponu i zavisi od karakteristika populacije i načina izbora uzorka..

Prevalenca metaboličkog sindroma u Sjedinjenim Američkim Državama među odraslom populacijom iznosi oko 15-25%. Prevalenca je veća kod muškaraca i kod obolelih od šećerne bolesti. Učestalost zavisi od rasne i etničke pripadnosti. Neke etničke grupe kao što su američki starosedeooci, Amerikanci afričkog porekla, stanovnici , polinežanskih i pacifičkih ostrva imaju veću učestalost metaboličkog sindroma. Najvažniji podaci o učestalosti se dobijeni u *NHANES III* studiji ( *National Health and Nutrition Examination Survey III*). Upotrebljavani su kriterijumi *NCEP* (*National Cholesterol Education Program*) iz 2001. godine. Studija je izvedena nad 8814 ispitanika koji su praćeni u periodu od 1988 do 1994. godine i dobijena je prevalenca od 22%, koja zavisi od životne dobi. U populaciji od 20 do 29 godina iznosila je 6,7%, u populaciji od 60 do 69 godina iznosila je 43,5% i preko sedamdeset godina 42%. Najveću učestalost imala je etnička grupa Amerikanaca meksičkog porekla od 32,9% nakon korekcija za godište (222). Podaci iz slededećih studija govore o povećanju incidence, naročito među osobama ženskog pola u Sjedinjenim Američkim Državama(186). Učestalost metaboličkog sindroma se povećava se sa starenjem. Starenje utiče na gubitak mišićne mase, smanjenje elastičnosti zidova arterija, smanjenje sekretornog kapaciteta  $\beta$ -ćelija pankreasa i pojavu zapaljenskih promena u masnom tkivu (223).

U evropskim zemljama učestalost metaboličkog sindroma je niža u odnosu na S.A.D. Meta analiza 11 prospektivnih studija u Evropi koje su obuhvatale 6156 muškaraca i 5356 žena starosti od 30 do 89 godina koji nisu imali šećernu bolest(224), pokazala je da je učestalost metaboličkog sindroma veća kod muškaraca (15,7%) nego kod žena (14,2%). Među ovom populacijom tokom perioda praćenja od 8.8 godina dogodila su se 1119 smrtna ishoda, od kojih je 432 direktno bilo uzrokovano kardiovaskularnom bolešću(224). Dokazano je da kod zdravih ljudi sa metaboličkim sindromom postoji povećan rizik od smrti od svih uzroka, pa tako i od kardiovaskularnih bolesti. U drugim meta analizama utvrđena incidenca je bila 12,9% za muškarce i 11,0% za žene za populaciju bez obolelih od dijabetesa. Na teritoriji grada Novog Sada je sprovedeno istraživanje učestalosti metaboličkog sindroma i sindrom je dokazan kod 13,62% ispitanika. Povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma je zabaležen kod 35% muškaraca i 60% žena (225).

Metabolički sindrom i diabetes melitus su češći kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća nego u opštoj populaciji. Metabolički sindrom je 1,5 do 3 puta češći kod bolesnika sa HOBP u odnosu na zdrave osobe sa normalnim spirometrijskim nalazom(2, 226). Prema do sada objavljenim studijama učestalost iznosi od 32-53%. Interesantno je napomenuti da je prevalenca veća kod ranijih stadijuma HOBP (227, 228).

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do povećane učestalosti metaboličkog sindroma u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća su raznovrsni. Na prvom mestu je hronična inflamacija,odnosno inflamacija u plućima koja se preliva u sistemsku inflamaciju. Faktori rizika za razvoj hroničnih plućnih, kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti su slični i u najvećoj meri se preklapaju. Najvažniji je gojaznost, smanjena fizička aktivnost i sederantni način života, pušenje cigareta i učestalo lečenje kortikosteroidima.

## 2 CILJ RADA

1. Utvrditi učestalost prisustva metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća
2. Utvrditi učestalost prisustva metaboličkog sindroma kod bolesnika sa bronhiektazijama
3. Uporediti učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa izolovanom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na bolesnike sa izolovanim bronhiektazijama.
4. Utvrditi učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa udruženim bronhiektazijama i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na bolesnike sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća bez pridruženih bronhiektazija i bolesnike sa bronhiektazijama bez pridruženog opstruktivnog poremećaja ventilacije
5. Utvrditi učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnim oboljenjima respiratornog trakta (hronična opstruktivna bolest pluća, bronhiektazije ili udružene ove dve bolesti) u odnosu na kontrolnu grupu, odnosno bolesnike bez navedenih hroničnih bolesti respiratornog trakta
6. Utvrditi učestalost komponenti metaboličkog sindroma: abdominalna gojaznost, povišen krvni pritisak, hipertrigliceridemija, glukozna intolerancija, snižene vrednosti HDL u ispitivanim grupama:
  - u odnosu na pol
  - u odnosu na starosnu strukturu bolesnika
  - u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća
7. Utvrditi učestalost komponenti metaboličkog sindroma i vrednosti svake pojedinačno u ispitivanim grupama

### 3 HIPOTEZE

1. Kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća postoji prisustvo metaboličkog sindroma kod 25% pacijenata
2. Kod bolesnika sa bronhiektazijama postoji prisustvo metaboličkog sindroma kod 20% pacijenata
3. Metabolički sindrom je učestaliji kod bolesnika sa izolovanom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na bolesnike sa izolovanim bronhiektazijama bez pridruženog opstruktivnog poremećaja ventilacije
4. Metabolički sindrom je učestaliji kod bolesnika sa udruženim bronhiektazijama i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na bolesnike sa izolovanom hroničnom opstruktivnom bolesti i bolesnike sa izolovanim bronhiektazijama
5. Metabolički sindrom je učestaliji kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, bronhiektazijama i grupi sa udruženim navedenim oboljenjima u odnosu na bolesnike iz kontrolne grupe bez hroničnih bolesti respiratornog trakta
6. Među ispitivanim bolesnicima metabolički sindrom je učestaliji kod muškaraca, u grupi starijih od 65 godina i kod bolesnika kojima je hronična opstruktivna bolest dijagnostikovana pet i više godina pre uključivanja u ispitivanje
7. Komponente metaboličkog sindroma su najučestalije i imaju najveće pojedinačne vrednosti kod bolesnika sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama



## 4 MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

### 4.1 Konstrukcija i način izbora uzorka

Tokom ispitivanja u periodu od 01. januara 2011. do 01. januara 2013. godine na Klinici za opštu pulmologiju i u Ambulanti za kontrolne preglede Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici sprovedena je prospektivna studija koja je obuhvatila ukupno 193 ispitanika. Od ovog broja 163 bolesnika imali su postavljenu dijagnozu hronične opstruktivne bolesti pluća i/ili bronhiektazija. Trideset ispitanika nisu imali hronične plućne bolesti i svrstani su u kontrolnu grupu.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su:

- Pacijenti stariji od 18 godina
- Postavljena dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća i/ili bronhiektazija.
  - Dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća je postavljena u skladu sa preporukama Globalne inicijative za HOBP (*The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) (1)
  - Dijagnoza bronhiektazija je postavljena pregledom grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom.
- Pacijenti bez promene vrste i doze konkomitantne terapije osnovne bolesti koja može imati upliva na metabolizam ugljenih hidrata, lipida i lipoproteina i na krvni pritisak unazad 3 meseca
- Pacijenti bez promena u telesnoj masi unazad tri meseca

Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja:

- Bolesnici sa bronhiektazijama oboleli od cistična fibroze
- Odbijanje bolesnika da potpiše informisani pristanak

Komponente metaboličkog sindroma su određivane prema kliničkoj definiciji metaboličkog sindroma *NCEP-ATPIII - National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (155):

1. Abdominalna (visceralna) gojaznost: obim struka preko 102 cm za muškarce i preko 88 cm za žene
2. Povišene vrednosti triglicerida našte preko 1,7 mmol/l ili od ranije lečen poremećaj
3. Snižen nivo HDL holesterola na manje od 1,03 mmol/l za muškarce i manje od 1,29 mmol/l za žene ili ranije lečen poremećaj
4. Povišen krvni pritisak: izmeren sistolni pritisak preko 130 mmHg i/ili dijastolni preko 85 mmHg ili od ranije lečena hipertenzija
5. Povišen nivo glukoze našte preko 5,6 mmol/l ili već utvrđena šećerna bolest tipa 2

## 4.2 Metod rada

1. Svakom ispitaniku je uzeta detaljna anamneza i urađen fizikalni pregled.
2. Urađena su antropometrijska merenja koja obuhvataju telesnu masu (TM), telesnu visinu (TV), obim struka i obim kukova.

Za merenje telesne visine (TV) korišćen je antropometar po Martinu sa preciznošću merenja  $\pm 0,1$  cm. Svaki ispitanik je meren bez obuće, ruku opuštenih uz telo, skupljenih peta, sa položajem glave tako da tzv. frankfurtska ravan ( zamišljena linija koja povezuje tragus ušne školjke i spoljašnji očni ugao) bude horizontalna (229).

Za merenje telesne mase korišćena je medicinska decimalna vaga sa pokretnim tegovima sa preciznošću merenja od  $\pm 0,1$  kg.

Obim struka je meren na sredini linije koja spaja gornji greben ilijačne kosti i luk rebara, pomoću centimetarske trake sa preciznošću od  $\pm 0,1$  cm.

WHR predstavlja englesku skraćenicu za termin *Waist Hips Ratio*, što podrazumeva odnos struka i kukova. Odnos obima struka i kukova je izračunavan tako što se podelio obim strukova u cm, sa obimom kukova u cm.

Iz antropometrijskih parametara izračunavan indeks telesne mase (*Body mass index BMI*) koji predstavlja odnos telesne mase u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima.

$$BMI = \text{Telesna masa TM (kg)} / \text{Telesna visina TV}^2 (\text{m}^2)$$

3. Za merenje krvnog pritiska korišćen je sfigomanometar po Riva-Rocci-ju.

Krvni pritisak je meren prema preporukama Američkog udruženja kardiologa (AHA), u sedećem stavu, posle 10-15 minuta mirovanja, na obe ruke, a za analizu je upotrebljavana viša vrednost. Dobijene vrednosti se izražene u milimetrima živinog stuba (mm Hg).

4. Vrednost glikemija je određivana u jutarnjim časovima, našte, a ispitanici nisu uzimali hranu 12 časova pre merenja. Vrednost glikemije je određivana komercijalnim testom firme "BioMérieux" iz Francuske, metodom GOD-PAP, na aparatu marke "Hiachi 902" proizvedenom u Kini. Dobijene vrednosti su izražene u mmol/l.
5. Vrednost lipidnog i lipoproteinskog statusa su mereni u jutarnjim časovima, našte, a ispitanici nisu uzimali hranu 12 časova pre merenja. Određivanje ukupnog holesterola i triglicerida seruma rađeno je komercijalnim testovima firme "BioMérieux" iz Francuske, upotrebljen je standardni enzimatski postupak. Nivo HDL-holesterola je određivan postupkom precipitacije sa natrijum-fosfovolframatom. Vrednost LDL-holesterola i VLDL-holesterola je određivana indirektno, izračunavanjem pomoću formule *Friedewald* -a i saradnika. Vrednosti su izražene u mmol/l. Indeks ateroskleroze je izračunavan kao količnik vrednosti LDL-holesterola i HDL-holesterola. Kod pacijenta koji su tokom hospitalizacije primali terapiju koja može imati upliva na metabolizam ugljenih hidrata, lipida i lipoproteina i na krvni pritisak, što se pre svega odnosi na obolele od hronične opstruktivne bolesti pluća koji su hospitalizovani zbog egzacerbacije i primali su peroralnu i/ili parenteralnu terapiju kortikosteroidima, zakazan je kontrolni pregled tri meseca nakon hospitalizacije i svi parametri metaboličkog sindroma su mereni u stabilnoj fazi bolesti.
6. Svakom pacijentu je urađen radiogram grudnog koša rađen u Centru za radiologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici na digitalnom rentgen aparatu "Definium 8000 2007" proizvođača "GE Healthcare" iz Sjedinjenih Američkih Država.
7. Pregled grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom je rađen u Centru za radiologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici na spiralnim CT aparatima "CT/e-

GE High Speed 2001" ili "VCT Light Speed 2007" proizvođača "GE Healthcare" iz Sjedinjenih Američkih Država.

8. Pacijenti su dali uzorak sputuma za bakteriološko ispitivanje. Sva bakteriološka ispitivanja su rađena u Zavodu za mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.
9. Ispitivanje plućne funkcije je rađeno u Zavodu za patofiziologiju disanja Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

Gasne analize arterijske krvi u mirovanju je rađena na aparatu "AVL Omni C" proizvedenim u Nemačkoj.. Spirometrija i telesna pletizmografija su rađene su na aparatu "Master Screen Body Jaeger" koji je proizveden u Nemačkoj. Sva merenja plućne funkcije su izvođena prema važećim preporukama Evropskog respiratornog udruženja(230).

### **4.3 Obrada i metode statističke obrade podataka**

Za analizu podataka koji su prikupljeni tokom istraživanja koristili smo statistički paket SPSS 21 for Windows.

Deskriptivna statistika je obuhvatila prikaz srednjih vrednosti, opsega, mere varijabiliteta za numeričke podatke, odnosno distribucije frekvencija (procenta) za atributivna obeležja. Testiranje razlika između obeležja u odnosu na dve ili više grupa podataka vršeno je primenom odgovarajućih parametrijskih testova u koje spadaju Student t-test i ANOVA, kao i neparametrijskih testova (hi kvadrat test). Podaci su prikazani u obliku tabela i grafikona, uz odgovarajući tekstualni komentar.

## 5 REZULTATI

U istraživanje je uključeno 193 ispitanika (n=193).

Pacijenti su podeljeni u četiri grupe:

- **Grupa 1 (HOBP):** Pacijenti oboleli od **hronične opstruktivne bolesti pluća** (n=55)
- **Grupa 2 (bronhiektazije):** Pacijenti oboleli od **bronhiektazija** (n=50)
- **Grupa 3 (udružene HOBP bronhiektazije):** Pacijenti sa **udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama** (n=58)
- **Grupa 4 (kontrolna grupa):** Kontrolna grupa - **ispitanici bez hronične opstruktivne bolesti pluća i bronhiektazija** (n=30)

### 5.1 Analiza demografskih parametara

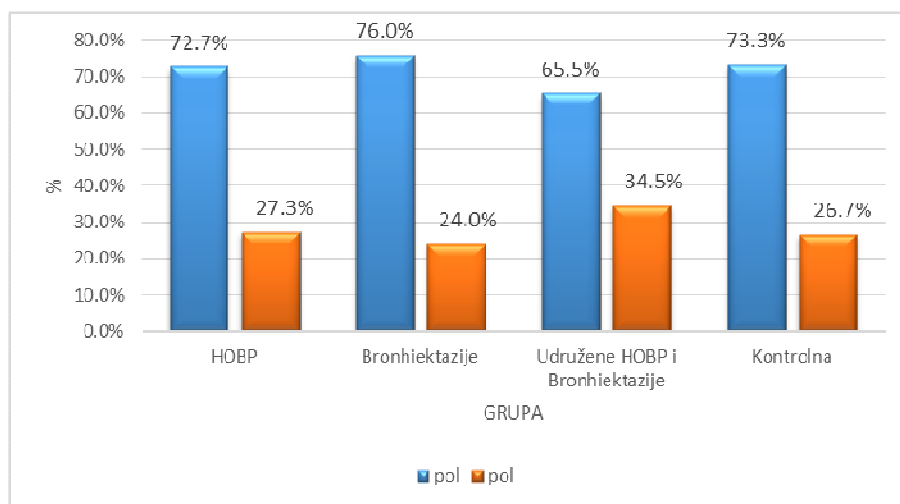
#### 5.1.1 Pol

Prema polnoj strukturi od 193 ispitanika 71,5% su činili muškarci (n=138), a 28,5% žene (n=55).

Tabela broj 8: Polna struktura ispitanika

		Gupa									
		1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pol	Muški	40	72,70%	38	76,00%	38	65,50%	22	73,30%	138	71,50%
	Ženski	15	27,30%	12	24,00%	20	34,50%	8	26,70%	55	28,50%
Ukupno		55	100,00%	50	100,00%	58	100,00%	30	100,00%	193	100,00%

Grafikon broj 1: Polna struktura ispitanika



Ne postoji statistički značajna razlika po polu između četiri posmatrane grupe ( $\chi^2=1,606$ ,  $p>0,05$ ).

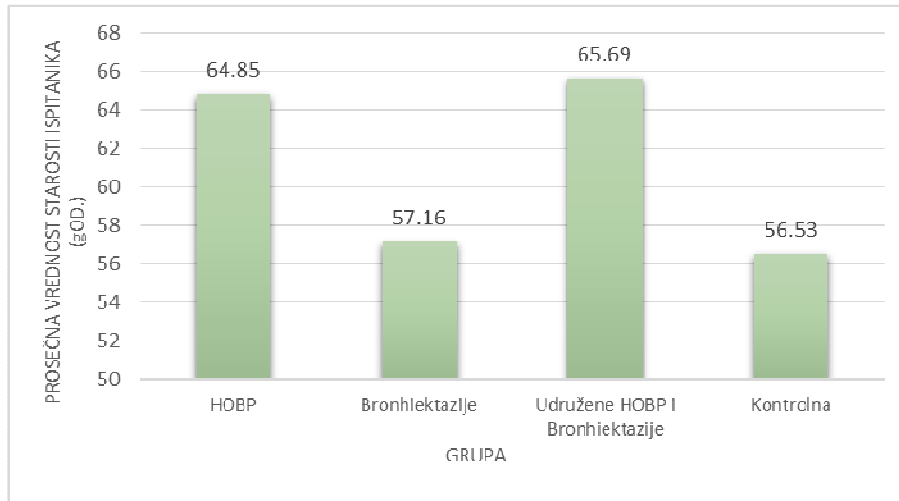
### 5.1.2 Starost

U grupi 1 (HOBP) prosečna starost bila je 64,85 sa standardnom devijacijom  $\pm 10,1$  godina, u grupi 2 (bronhiektazije)  $57,16 \pm 14,6$  godina, grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije)  $65,69 \pm 10,1$ , u kontrolnoj grupi (grupa 4)  $56,53 \pm 14,3$  godina. Prosečna starost ispitanika bila je  $61,82 \pm 12,7$  godina.

Tabela broj 9: Starost ispitanika

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	64,85	10,102	36	84
2. Bronhiektazije	50	57,16	14,611	27	82
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	65,69	10,096	32	83
4. Kontrolna	30	56,53	14,287	33	86
Ukupno	193	61,82	12,707	27	86

Grafikon broj 2: Prosečna starost ispitanika

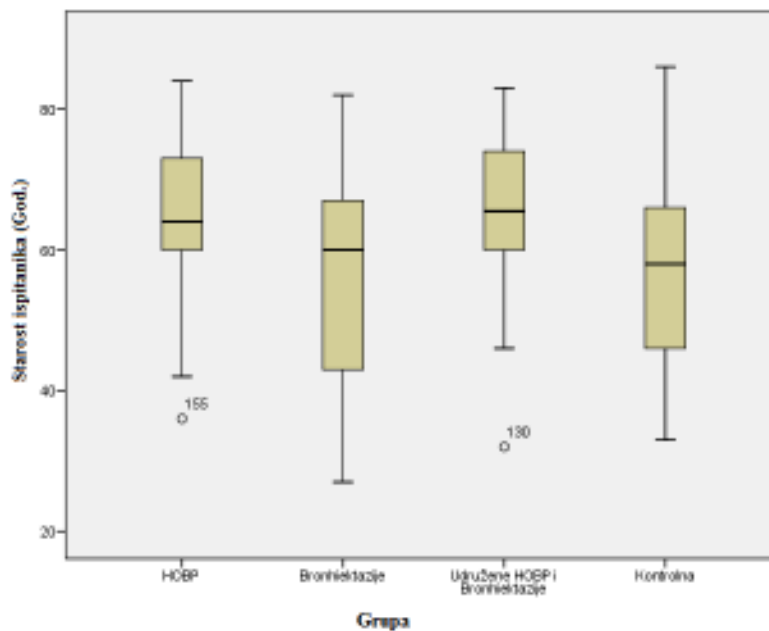


Postoji statistički značajna razlika u starosti između pacijenata grupa 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na pacijente iz grupa 2 (bronhiektazije) i 4 (kontrolna grupa). (ANOVA,  $F=7,503$ ,  $p<0,01$ ).

Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da su pacijenti iz grupe 1 (HOBP), koji su prosečne starosti 64,85 godina, statistički značajno stariji od pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije) čija je prosečna starost 57,16 godina i pacijenata iz kontrolne grupe 4 gde je prosečna starost iznosila 56,53 godina.

Pacijenti iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), koji su prosečne starosti 65,69 godina, su statistički značajno stariji od pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije) i pacijenata iz kontrolne grupe 4.

Grafikon broj 3: Starost ispitanika

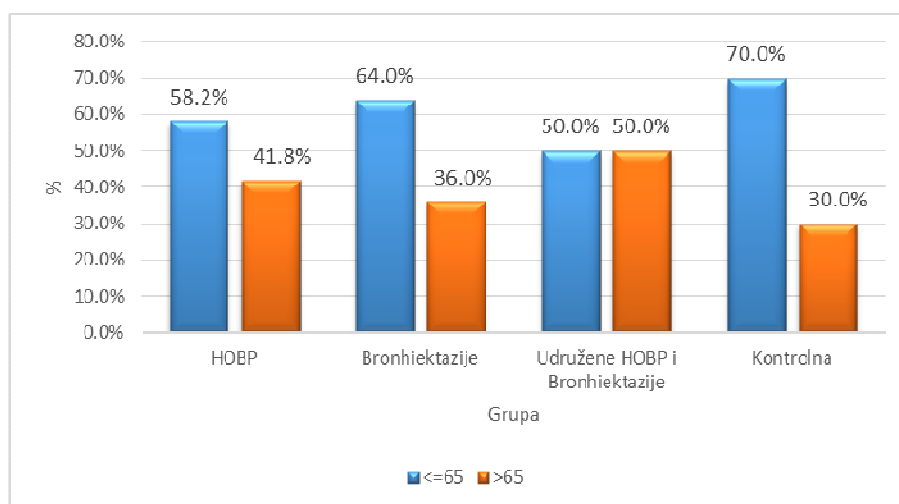


Ukoliko posmatramo staronosnu strukturu ispitanika kao starije od 65 godina i mlađe od granice od 65 godina dobijamo sledeće rezultate:

Tabela broj 10: Starost ispitanika u odnosu na granicu od 65 godina

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 65 god.	32	58,20%	32	64,00%	29	50,00%	21	70,00%	114	59,10%
> 65 god.	23	41,80%	18	36,00%	29	50,00%	9	30,00%	79	40,90%
Ukupno	55	100,00%	50	100,00%	58	100,00%	30	100,00%	193	100,00%

Grafikon broj 4: Starost ispitanika u odnosu na granicu od 65 godina



Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata mlađih i starijih od 65 godina između posmatranih grupa ( $\chi^2=3,976$ ,  $p>0,05$ )

## 5.2 Faktori rizika

### 5.2.1 Pušenje kao faktor rizika

#### 5.2.1.1 Navika pušenja

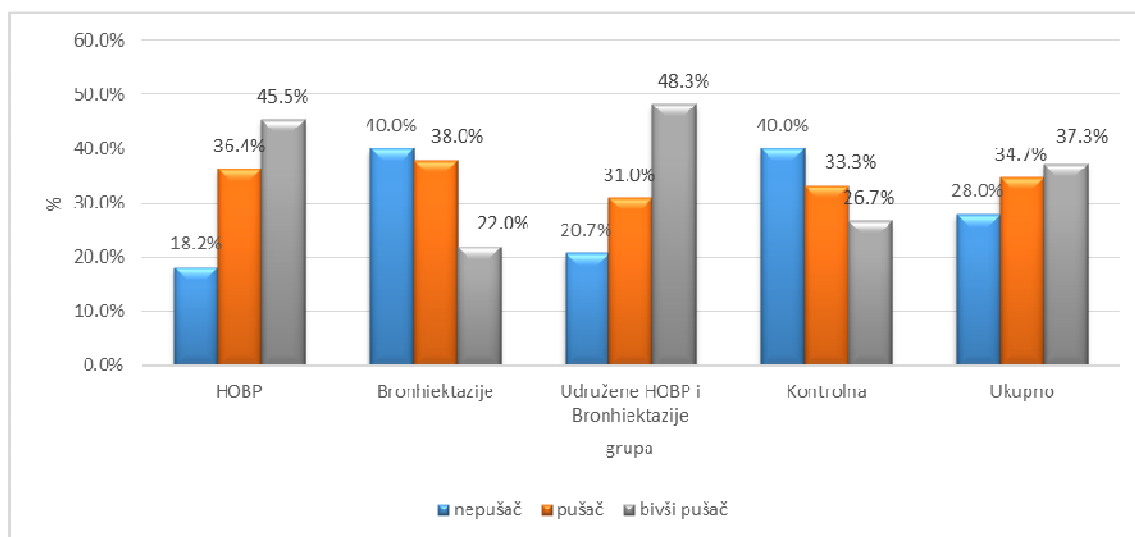
Najveći broj ispitanika u našoj studiji su bili pušači ili bivši pušači. Ukoliko ove dve grupe posmatramo zajedno, ukupno je bilo 82% aktivnih i bivših pušača ( $n=139$ ). U grupi 1 (HOBP) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) postoji statistički značajno više bivših pušača nego u ostalim grupama, grupi 2 (bronhiektazije) i 4 (kontrolna grupa) ( $\chi^2=14,461$ ,  $p<0,05$ ).



Tabela broj 11: Navika pušenja u ispitivanim grupama

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nepušač	10	18,20%	20	40,00%	12	20,70%	12	40,00%	54	28,00%
Pušač	20	36,40%	19	38,00%	18	31,00%	10	33,30%	67	34,70%
Bivši pušač	25	45,50%	11	22,00%	28	48,30%	8	26,70%	72	37,30%
<b>Ukupno</b>	<b>55</b>	<b>100,00%</b>	<b>50</b>	<b>100,00%</b>	<b>58</b>	<b>100,00%</b>	<b>30</b>	<b>100,00%</b>	<b>193</b>	<b>100,00%</b>

Grafikon broj 5: Navika pušenja u ispitivanim grupama



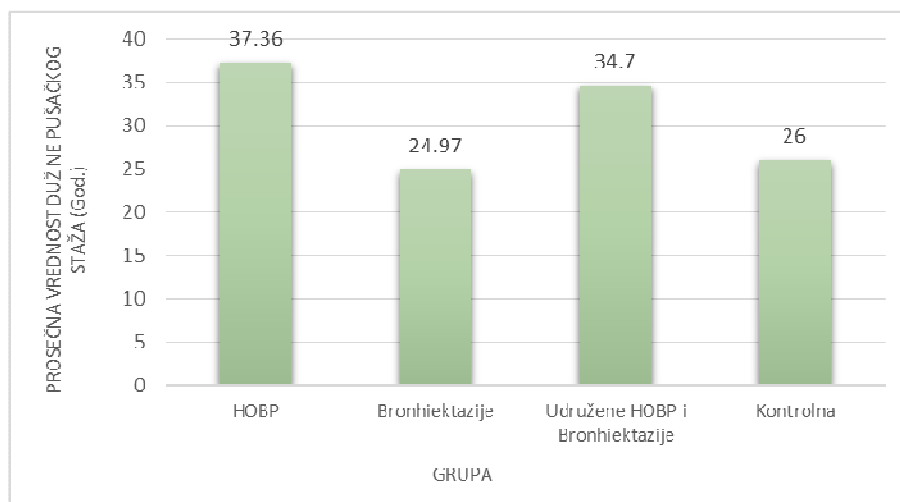
### 5.2.1.2 Pušački staž

Ako se posmatra pušački staž, prosečan broj godina pušenja među našim ispitanicima koji su bili ili su pušači je iznosio  $32,3 \pm 11,8$  godina. Najduži pušački staž imao je pacijent iz grupe 1 (HOBP). Pušački staž ovog bolesnika je iznosio 63 godine.

Tabela broj 12: Dužina pušačkog staža

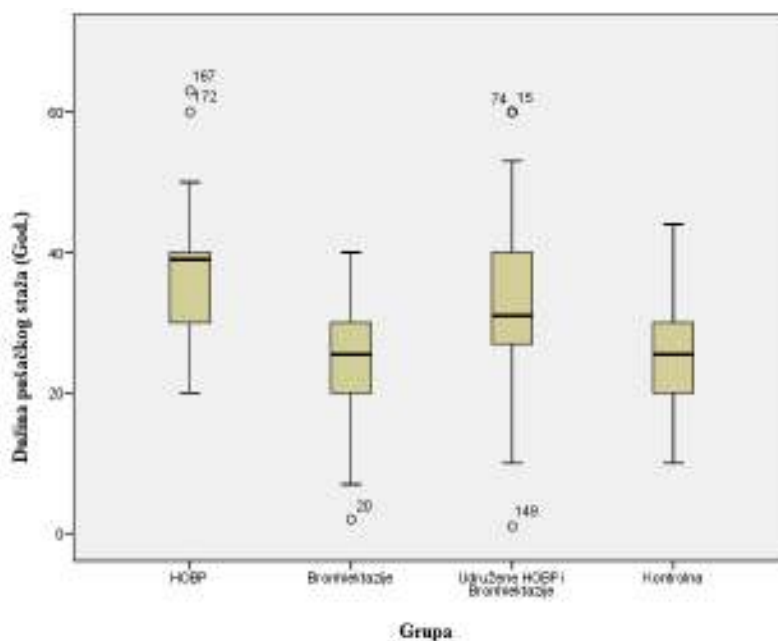
Grupa	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	45	37,36	9,352	20	63
2. Bronhiektazije	30	24,97	9,008	2	40
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	46	34,70	13,125	1	60
4. Kontrolna	18	26,00	9,029	10	44
<b>Ukupno</b>	<b>139</b>	<b>32,33</b>	<b>11,759</b>	<b>1</b>	<b>63</b>

Grafikon broj 6: Dužina pušačkog staža (godine)



Postoji statistički značajna razlika u dužini pušačkog staža između pacijenata posmatranih grupa (ANOVA,  $F=10,977$ ,  $p<0,01$ ). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 1 (HOBP) imaju statistički značajno duži pušački staž od pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije) i pacijenata iz kontrolne grupe 4. Pacijenti iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) imaju statistički značajno duži pušački staž od pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije) i pacijenata iz kontrolne grupe 4.

Grafikon broj 7: Dužina pušačkog staža (godine)



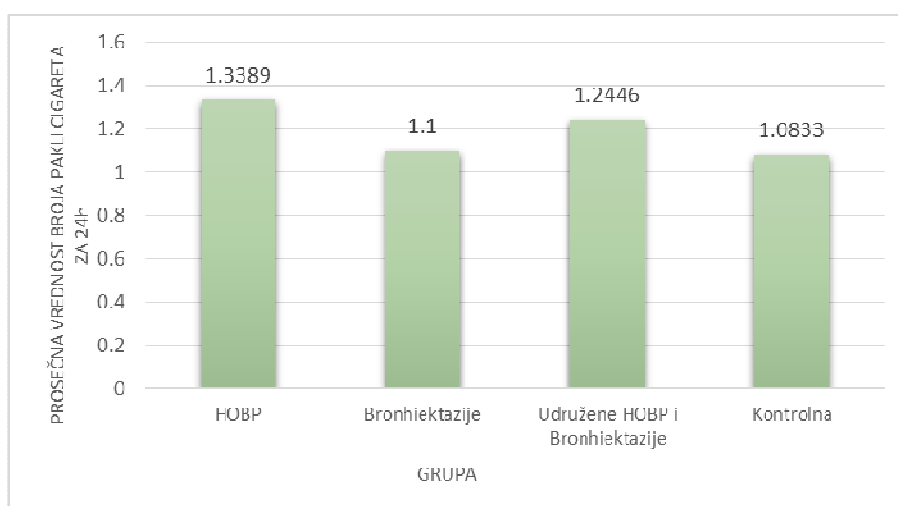
### 5.2.1.3 Dnevna potrošnja cigareta - broj pakli za 24h

U odnosu na broj pakli cigareta kod pušača i bivših pušača u ispitivanim grupama, prosečna dnevna potrošnja iznosila je 1,2 kutije cigareta sa standardnom devijacijom  $\pm 0,47$ .

Tabela broj 13: Broj pakli cigareta za 24h u ispitivanim grupama

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	45	1,339	0,4651	0,5	2,5
2. Bronhiektazije	30	1,100	0,5783	0,5	3
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	46	1,244	0,4669	0,25	3
4. Kontrolna	18	1,083	0,2572	1	2
Ukupno	139	1,223	0,4784	0,25	3

Grafikon broj 8: Prosečan broj pakli cigareta za 24h kod ispitanika



Ako poredimo pušače i bivše pušače u odnosu na prosečan broj popušanih pakli cigareta ne postoji statistički značajna razlika između sve četiri posmatrane grupe (ANOVA,  $F=2,135$ ,  $p>0,05$ ).

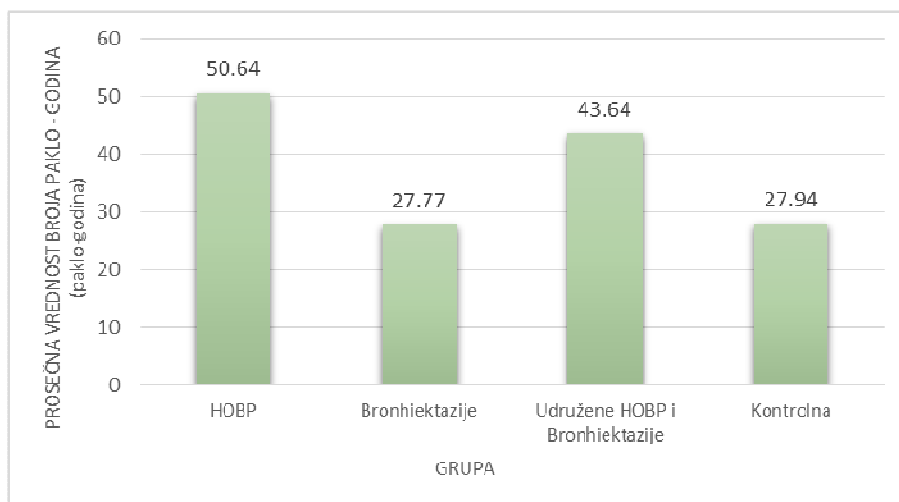
#### 5.2.1.4 Broj paklo-godina

Broj paklo-godina (*pack-years*) je kvantitativni pokazatelj kojim se procenjuje intenzitet pušenja. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji određuje se množenjem broja popušanih pakli cigareta dnevno sa brojem godina koliko je osoba pušila. Prosečan broj paklo-godina u našem uzorku bio je  $40,45 \pm 22,7$  paklo-godina. Najveći zabeležen broj paklo-godina iznosio je 126 i zabeležen je kod ispitanika iz grupe 1 sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.

Tabela broj 14: Broj paklo-godina u ispitivanim grupama

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	45	50,64	23,517	15	126
2. Bronhiektazije	30	27,77	15,264	1	75
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	46	43,64	23,860	1	100
4. Kontrolna	18	27,94	10,355	10	45
Ukupno	139	40,45	22,733	1	126

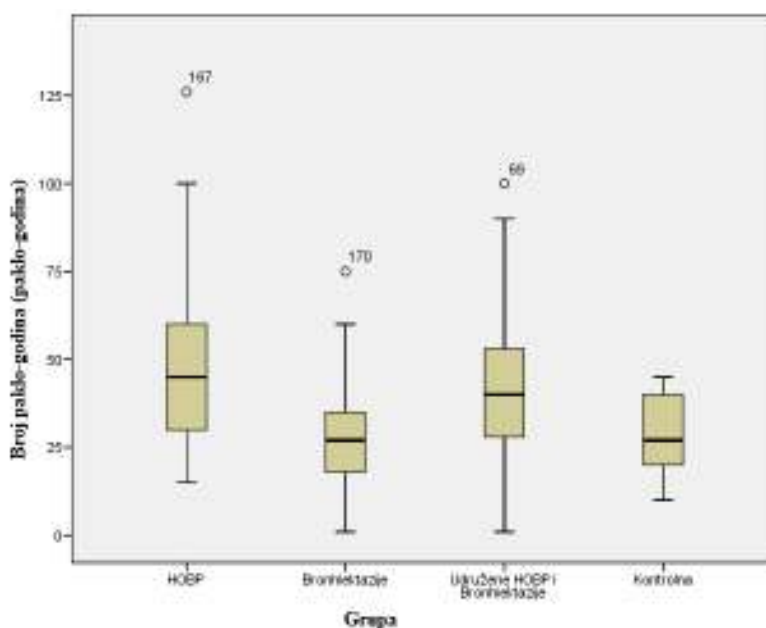
Grafikon broj 9: Broj paklo – godina u ispitivanim grupama



Postoji statistički značajna razlika u broju paklo-godina između pacijenata posmatranih grupa (ANOVA,  $F=9,830$ ,  $p<0,01$ ).

Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 1 (HOBP) imaju statistički značajno veći broj paklo-godina koji iznosi  $50,64 \pm 23,5$ , od pacijenata iz grupe 2 ( $27,77$  paklo-godina  $\pm 15,2$ ) i pacijenata iz kontrolne grupe 4 ( $27,94$  paklo-godina  $\pm 10,355$ ). Pacijenti iz grupe 3 (udružena HOBP i bronhiektazije) imaju prosečno  $43,64 \pm 23,86$  paklo godina, što je statistički značajno više u odnosu na ispitanike iz grupe 2 (bronhiektazije) i ispitanike iz kontrolne grupe (grupa 4).

Grafikon broj 10: Broj paklo-godina u ispitivanim grupama



## 5.3 Antropometrijska merenja

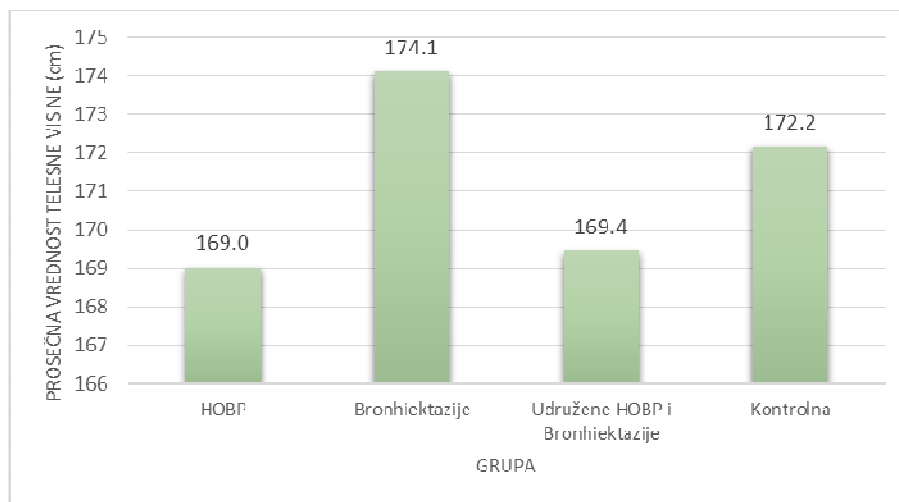
### 5.3.1 Telesna visina

Prosečna telesna visina ispitivanih pacijenata iznosila je  $170,96 \pm 9,47$  cm. Najviši ispitanik je pripadao grupi 2 (bronhiektazije) i bio je visok 199 cm. Najniži ispitanik je pripadao je grupi 1 (HOBP) i izmerena mu je telesna visina od 144 cm.

Tabela broj 15: Telesna visina (cm)

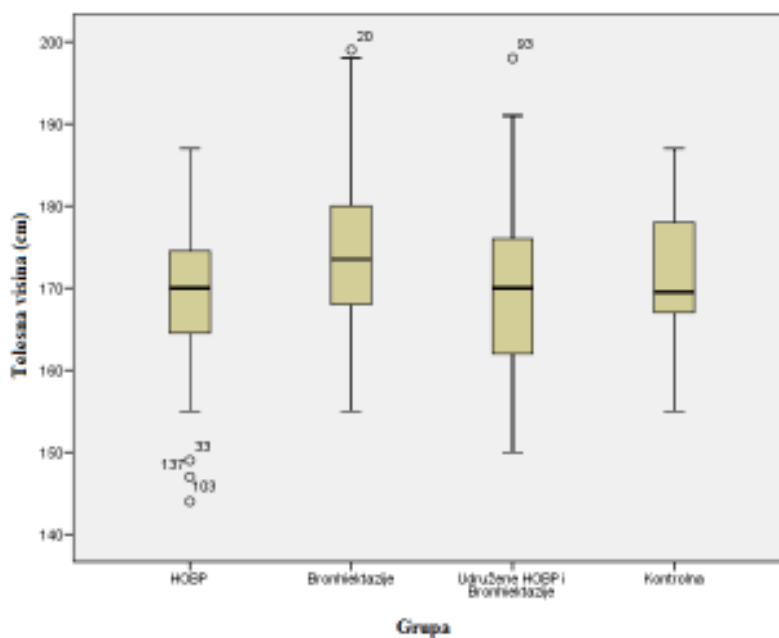
Grupa	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	169,02	9,150	144	187
2. Bronhiektazije	50	174,12	9,606	155	199
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	57	169,44	9,919	150	198
4. Kontrolna	30	172,17	7,715	155	187
Ukupno	192	170,96	9,479	144	199

Grafikon broj 11: Telesna visina (cm)



Postoji statistički značajna razlika u visini pacijenata između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=3,396$ ,  $p<0,05$ ). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da su pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) statistički značajno viši od pacijenata iz grupe 1 (HOBP).

Grafikon 12: Telesna visina (cm)



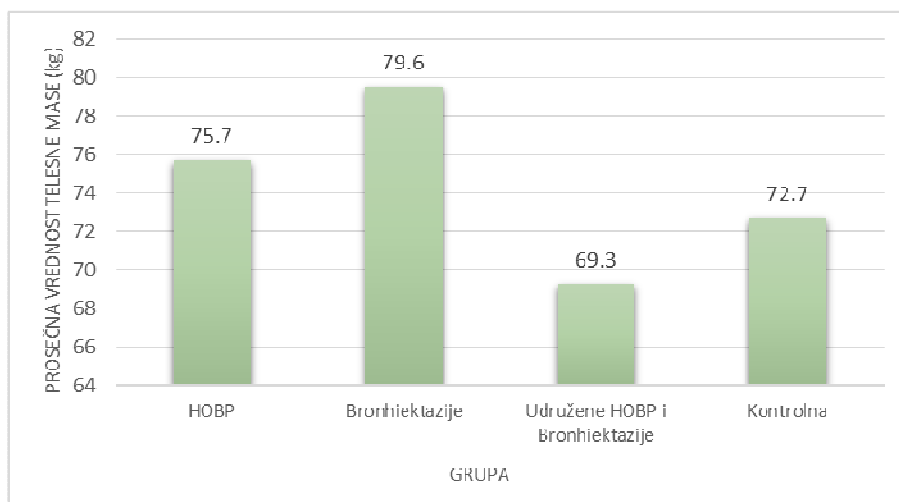
### 5.3.2 Telesna masa

Prosečna telesna masa ispitivanih pacijenata iznosila je  $74,34 \pm 17,7$  kg. Posmatrajući ovaj pokazatelj, najveća zabeležena telesna masa je bila 143 kg i izmerena kod pacijenta sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća iz grupe 1(HOBP). U istoj grupi 1(HOBP) je izmerene je najmanja telesna masa od 42 kg.

Tabela broj 16: Telesna masa (kg)

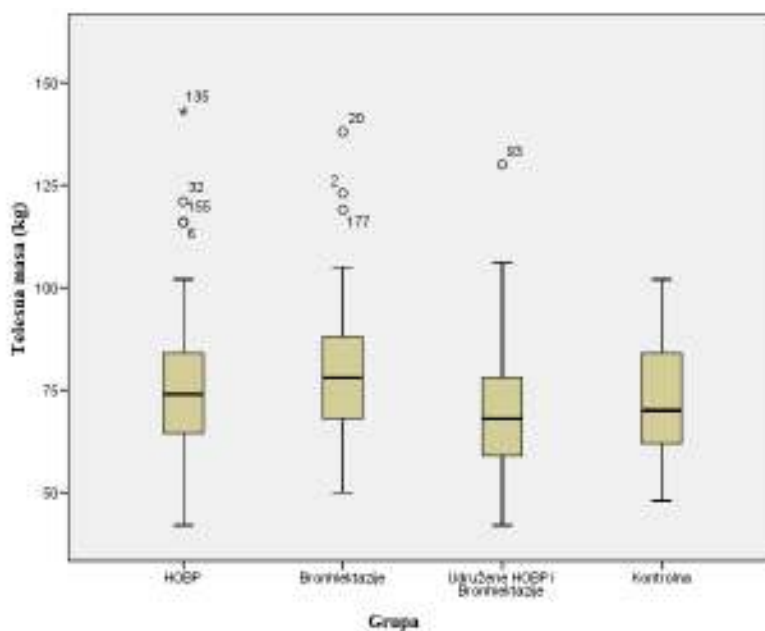
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	75,71	19,951	42	143
2. Bronhiektazije	50	79,56	18,558	50	138
3. Udužene HOBP i bronhiektazije	58	69,27	15,390	42	130
4. Kontrolna	30	72,73	13,943	48	102
Ukupno	193	74,34	17,765	42	143

Grafikon broj 13: Telesna masa (kg)



Postoji statistički značajna razlika u težini pacijenata između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=3,289$ ,  $p<0,05$ ). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da su pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) statistički značajno teži od pacijenata iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Prosečna telesna masa ispitanika grupe 2 (bronhiektazije) je iznosila je  $79,56 \pm 18,558$  kg, što je statistički značajno više u odnosu na ispitanike iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) su imali prosečnu telesnu masu  $69,27 \pm 15,39$  kg.

Grafikon broj 14: Telesna masa (kg)



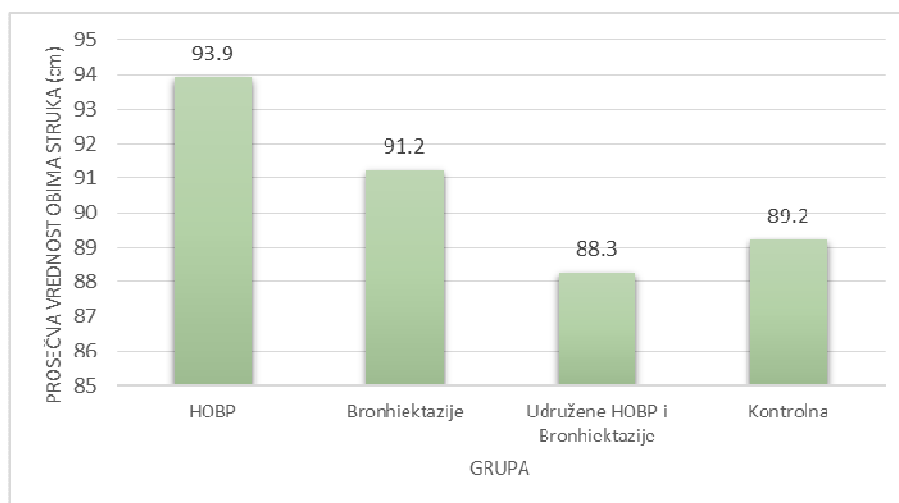
### 5.3.3 Obim struka

Obim struka ispitanika u proseku je iznosio 90,79 cm sa standardnom devijacijom  $\pm 16,49$  cm. Posmatrajući ovaj pokazatelj, najveći zabeležen obim struka bio je 150 cm i izmeren je kod pacijenta iz grupe 1 (HOBP). U grupi 2 (bronhiektazije) je zabeležen najmanji obim struka od 60 cm.

Tabela broj 17: Obim struka (cm)

Grupa	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	93,91	19,918	63	150
2. Bronhiektazije	50	91,22	16,003	60	126
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	88,28	14,553	62	136
4. Kontrolna	30	89,20	13,363	68	121
Ukupno	193	90,79	16,49	60	150

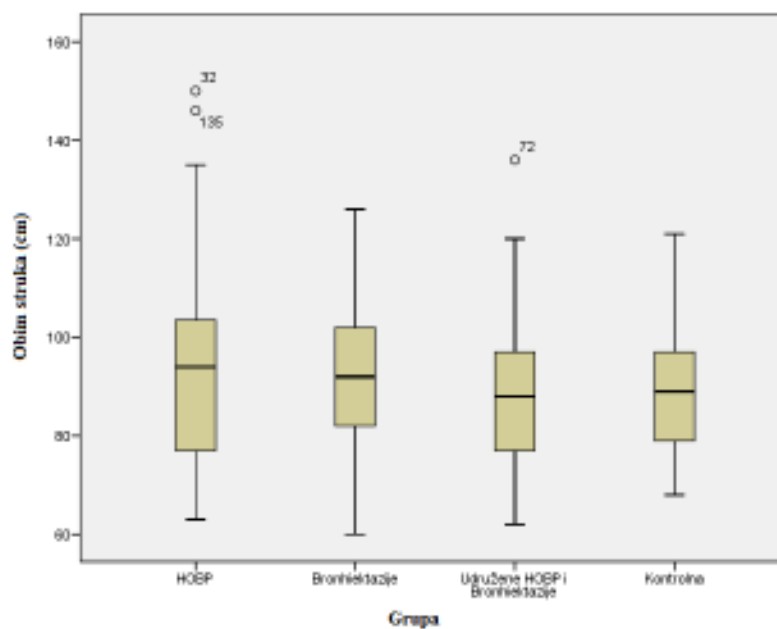
Grafikon broj 15: Obim struka (cm)



Ne postoji statistički značajna razlika u obimu struka kod pacijenata iz sve četiri grupe (ANOVA,  $F=1,214$ ,  $p>0,05$ )



Grafikon broj 16: Obim struka (cm)



### 5.3.4 Obim kukova

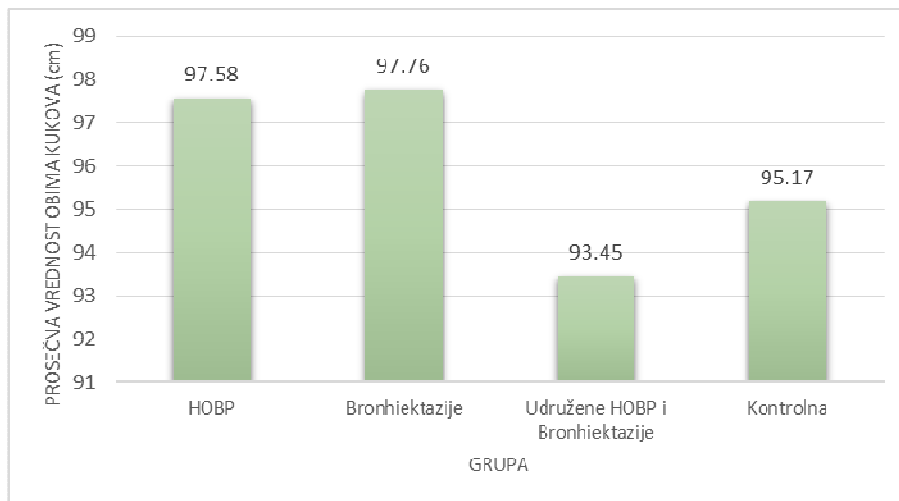
Prosečan obim kukova iznosio je  $96,01 \pm 13,5$  cm. Najveći zabeležen obim kukova bio je 150 cm i izmeren je kod ispitanika iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

U grupi 2 (bronhiektazije) je zabeležen najmanji obim kukova od 52 cm.

Tabela broj 18: Obim kukova (cm)

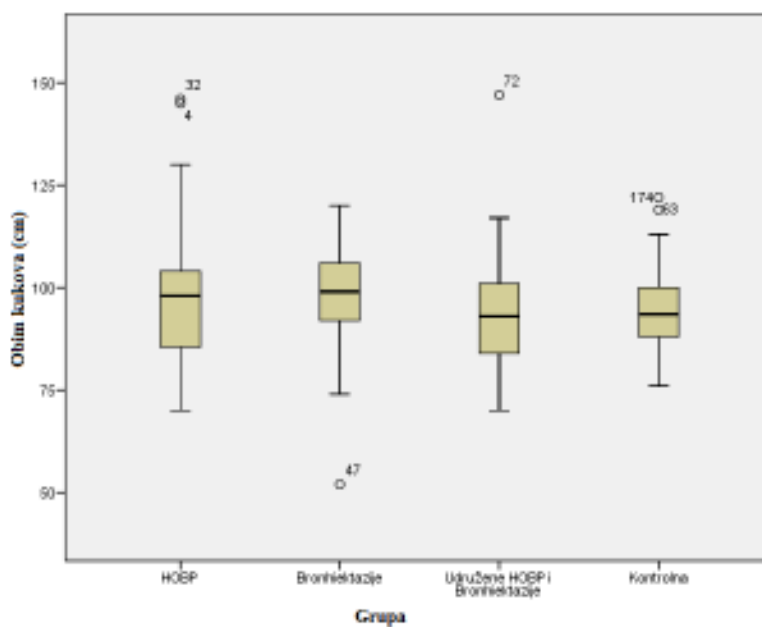
Grupa	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	97,58	15,59	70	146
2. Bronhiektazije	50	97,76	13,072	52	120
3. Uduružene HOBP i bronhiektazije	58	93,45	12,676	70	147
4. Kontrolna	30	95,17	11,176	76	122
Ukupno	193	96,01	13,496	52	147

Grafikon broj 17: Obim kukova (cm)



Ne postoji statistički značajna razlika u obimu kukova kod pacijenata između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=1,270$ ,  $p>0,05$ ).

Grafikon broj 18: Obim kukova (cm)



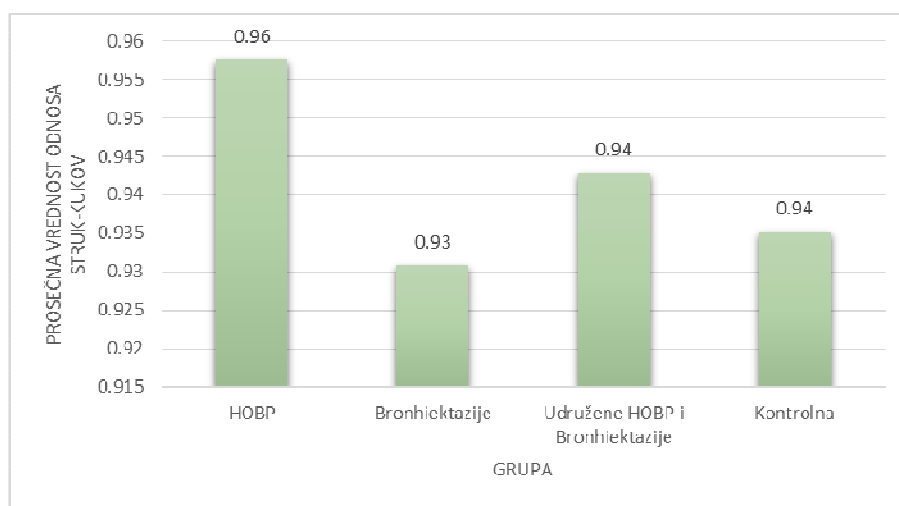
### 5.3.5 Odnos struk-kukovi (W-H ratio)

Odnos struk-kukovi (*W-H ratio*) predstavlja odnos između obima struka i obima kukova. Prosečna vrednost ovog parametra iznosila je  $0,94 \pm 0,07$ . Posmatrajući ovaj pokazatelj, najveći zabeležen odnos bio je 1,31 kod pacijenta iz grupe 1 (HOBP). U istoj grupi 1 (HOBP) je zabeležen najmanji odnos od 0,75.

Tabela broj 19: Odnos struk-kukovi (W-H ratio)

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	0,9577	0,09436	0,75	1,31
2. Bronhiektazije	50	0,9309	0,07892	0,78	1,15
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	0,9429	0,06720	0,75	1,09
4. Kontrolna	30	0,9352	0,05783	0,8	1,04
Ukupno	193	0,9428	0,07778	0,75	1,31

Grafikon broj 19: Odnos struk-kukovi (W-H ratio)



Ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti odnosa struka i kukova (W-H ratio) kod pacijenata u posmatrane četiri grupe (ANOVA,  $F=1,168$ ,  $p>0,05$ )

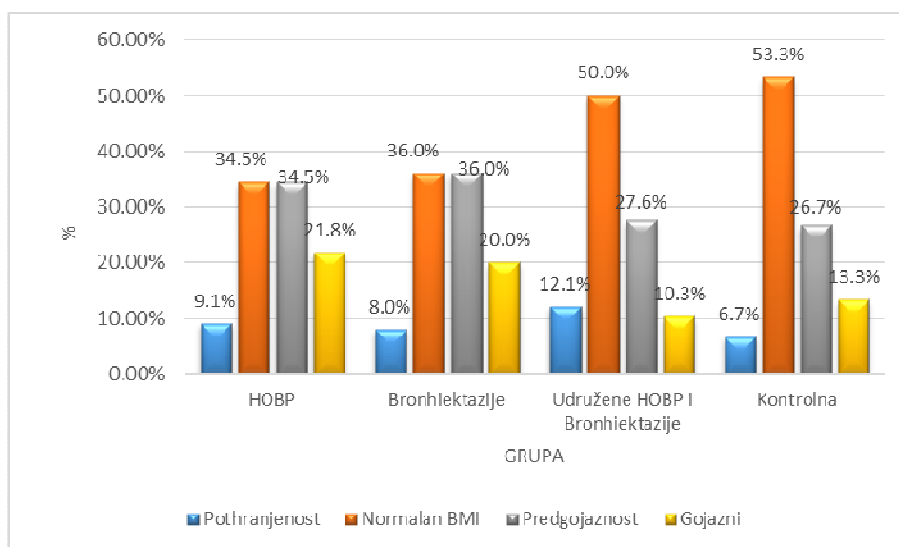
### 5.3.6 Indeks telesne mase (BMI - Body mass index)

U odnosu na indeks telesne mase (BMI) pacijenti su grupisani u četiri kategorije: pothranjeni ( $BMI \leq 19 \text{ kg/m}^2$ ), pacijenti sa normalnim BMI ( $20 \leq BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ), predgojazni ( $26 \leq BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ ) i gojazni ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Tabela broj 20: Indeks telesne mase (kg/ m<sup>2</sup>)

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pothranjenost	5	9,20%	4	8,00%	7	12,10%	2	6,70%	18	9,30%
Normalan BMI	19	34,50%	18	36,00%	29	50,00%	16	53,30%	82	42,50%
Predgojaznost	19	34,50%	18	36,00%	16	27,60%	8	26,70%	61	31,60%
Gojazni	12	21,80%	10	20,00%	6	10,30%	4	13,30%	32	16,60%
Ukupno	55	100,00%	50	100,00%	58	100,00%	30	100,00%	193	100,00%

Grafikon broj 20: Indeks telesne mase (kg/ m<sup>2</sup>)



Kada posmatramo vrednosti indeksa telesne mase i broj pacijenata sa normalnim BMI unutar ispitivane četiri grupe, kao i učestalost pacijenata koji spadaju u grupu pothranjenih, predojaznih i gojaznih u ovim grupama, razlika u parametrima i u učestalosti pojedinih poremećaja u posmatranim grupama nije statistički značajana ( $\chi^2=9,181$ ,  $p>0,05$ ).

## 5.4 Karakteristike ispitivanih grupa

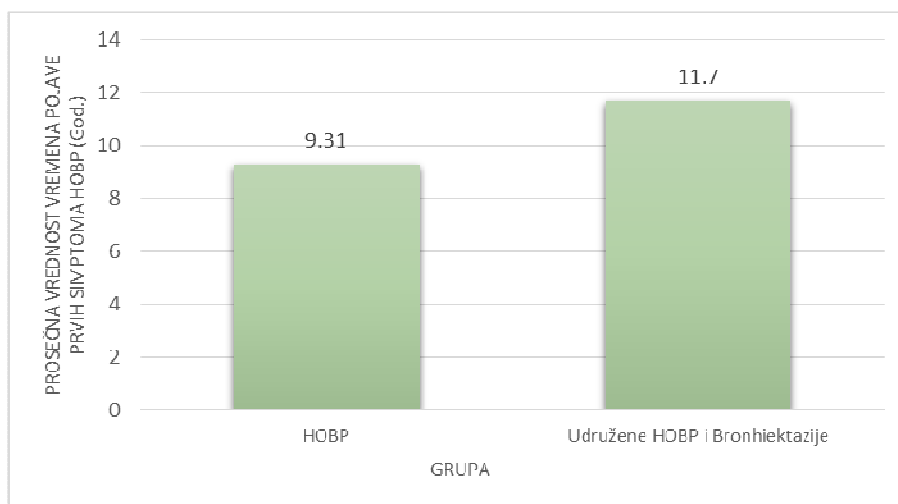
### 5.4.1 Vreme pojave prvih simptoma hronične opstruktivne bolesti pluća

Svaki pacijent iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) je dao podatke o vremenu kada je prvi put primetio simptome bolesti, bez obzira na vreme kada je dijagnostikovana bolest, odnosno bez obzira na vreme početka lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća.

Tabela broj 21: Vreme pojave prvih simptoma HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) - broj godina od kada je pacijent prvi put primetio simptome hronične opstruktivne bolesti pluća

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	9,31	6,947	1	30
2. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	11,7	7,792	1	32
Ukupno	113	10,54	7,456	1	32

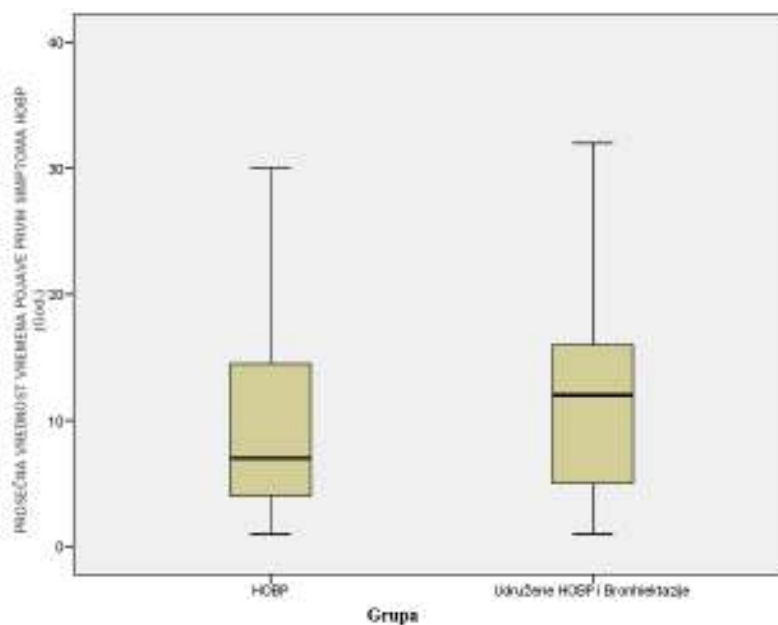
Grafikon broj 21: Vreme pojave prvih simptoma HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) - broj godina od kada je pacijent prvi put primetio simptome hronične opstruktivne bolesti pluća



Najduže vreme od kada pacijent ima simptome hronične opstruktivne bolesti pluća je iznosilo 32 godine, a najkraće godinu dana. Prosečno vreme trajanja simptoma HOBP iznosilo je 10,54 godine sa standardnom devijacijom od  $\pm 7,45$ .

Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu početka hronične opstruktivne bolesti pluća između grupe 1 (HOBP bez verifikovanih bronhiektazija) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) (T test,  $t=3,607$ ,  $p>0,05$ )

Grafikon broj 22: Vreme pojave prvih simptoma HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) - broj godina od kada je pacijent prvi put primetio simptome hronične opstruktivne bolesti pluća



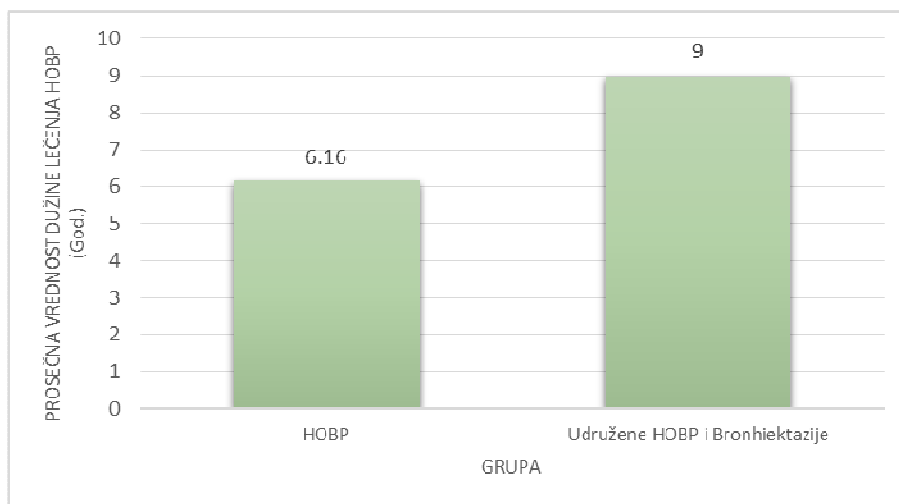
#### 5.4.2 Vreme postavljanja dijagnoze bolesti i početka lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

U odnosu na vreme postavljanje dijagnoze HOBP, kada je započeto sa terapijom hronične opstruktivne bolesti pluća u grupi 1 (HOBP) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), dobijeni rezultati ukazuju da se radi o bolesnicima koji se leče od HOBP u proseku  $7,6 \pm 7,76$  godina. U grupi 1 (HOBP) prosečna dužina lečenja je  $6,16 \pm 7,2$  godine, a u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) prosečno vreme od kada je postavljena dijagnoza HOBP i započeta terapija bolesti iznosi  $9 \pm 8,1$  godina.

Tabela broj 22: Vreme početka lečenja HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) - broj godina od kada postavljena dijagnoza i započeto sa lečenjem HOBP

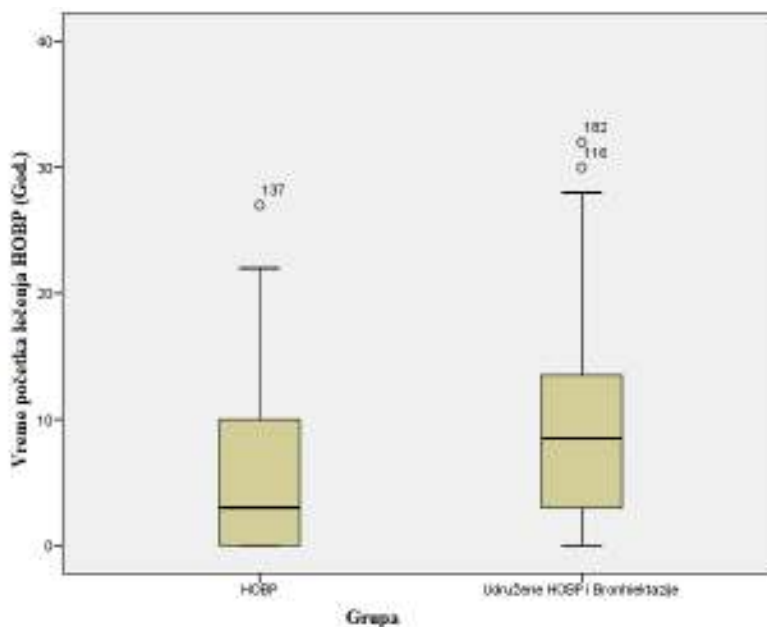
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	6,16	7,197	0	27
2. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	9,00	8,077	0	32
Ukupno	113	7,62	7,758	0	32

Grafikon broj 23: Vreme početka lečenja HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije)- broj godina od kada postavljena dijagnoza i započeto sa lečenjem HOBP



Postoji statistički značajna razlika u vremenu početka lečenja između dve posmatrane grupe (T test,  $t=4,610$ ,  $p<0,05$ ). Statistički je značajno duže vreme lečenja bolesti kod pacijenata iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) koje iznosi u proseku  $9\pm 8,1$  godina u odnosu na pacijente iz grupe 1 (HOBP) gde prosečna dužina lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća  $6,16\pm 7,2$  godina.

Grafikon broj 24: Vreme početka lečenja HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije)- broj godina od kada postavljena dijagnoza i započeto sa lečenjem HOBP



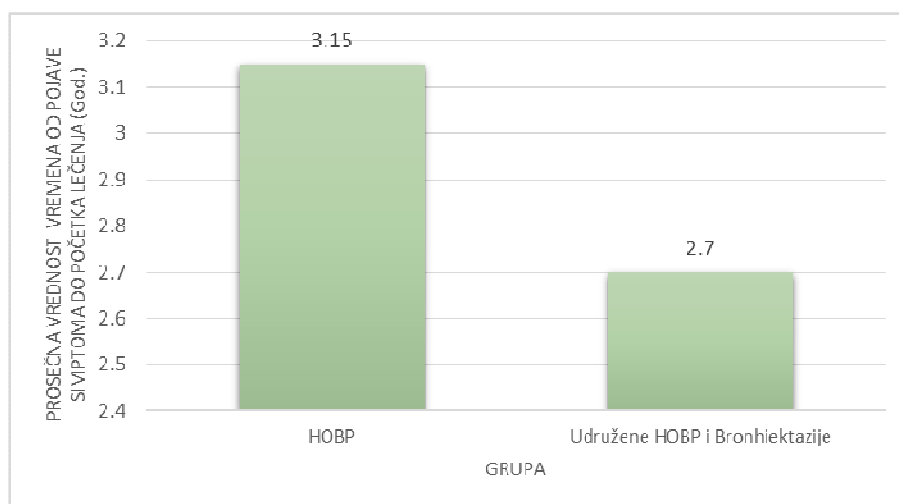
### 5.4.3 Prosečno vreme od pojave simptoma do početka lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Prosečno vreme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća u grupi 1 (HOBP) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) je iznosilo  $2,93 \pm 2,6$  godina. Ovo se odnosi na pedeset i pet ispitanika iz grupe 1 gde je u proseku bilo potrebno  $3,15 \pm 2,5$  godina za otkrivanje HOBP i pedeset i osam ispitanika iz grupe 3 kod kojih je bilo potrebno kraće vreme, odnosno prosečno  $2,7 \pm 2,6$  godina da bi se postavila dijagnoza HOBP i započelo lečenje.

*Tabela broj 23: Prosečno vreme koje prođe od pojave pojave prvih simptoma do početka lečenja HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) - broj godina od pojave pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze i početka lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća*

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	3,15	2,535	0	12
2. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	2,70	2,613	0	11
Ukupno	113	2,93	2,573	0	12

*Grafikon broj 25: Prosečno vreme koje prođe od pojave pojave prvih simptoma do početka lečenja HOBP u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) - broj godina od pojave pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze i početka lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća*



Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu koje je bilo potrebno da prođe od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze i započinjanja lečenja HOBP u u grupi 1 (HOBP) gde iznosi  $3,15 \pm 2,5$  godina i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) gde iznosi 2,7 godina.

## 5.5 Pregled plućne funkcije

### 5.5.1 Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi - FEV<sub>1</sub>

Grupe 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) su formirane od obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća koji imaju patološke vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima FEV<sub>1</sub> pacijenata između grupa 1 (HOBP) i

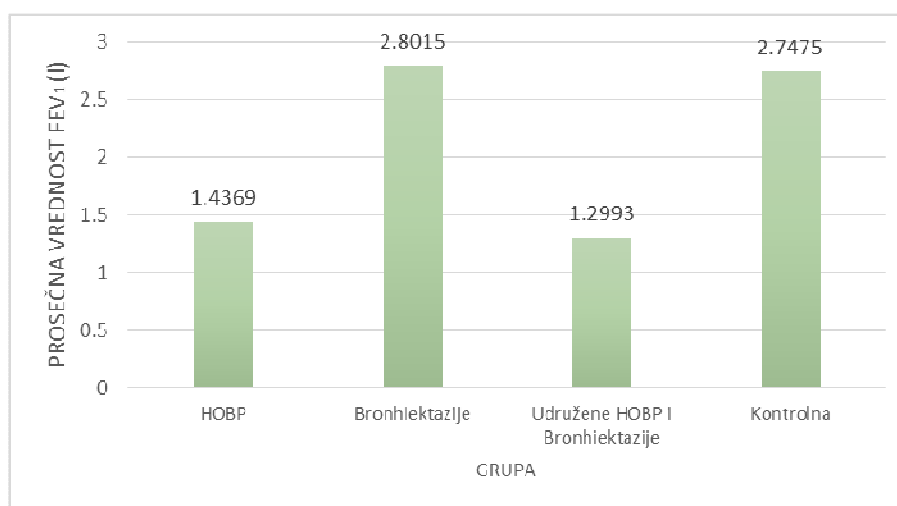


3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na grupe 2 (bronhiektazije) i 4 (kontrolna grupa) u kojima vrednosti FEV<sub>1</sub> nisu patološke (ANOVA, F=53,594, p<0,01).

Tabela broj 24: Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi - FEV<sub>1</sub>(L)

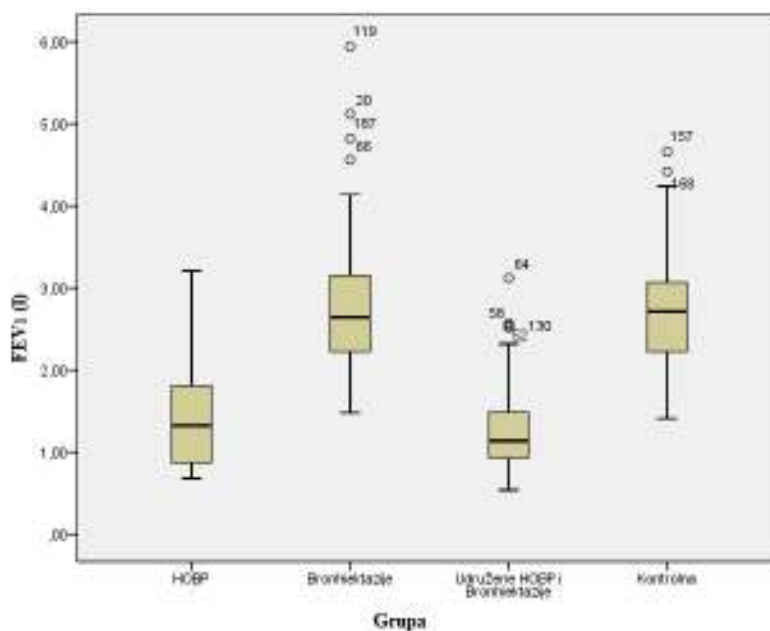
Grupa	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	1,4369	0,63699	0,68	3,21
2. Bronhiektazije	50	2,8015	0,94817	1,48	5,94
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	1,2993	0,55245	0,54	3,12
4. Kontrolna	30	2,7475	0,87092	1,41	4,66
Ukupno	193	1,9238	1,01253	0,54	5,94

Grafikon broj 26: Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi – FEV<sub>1</sub>(L)



Prosečna vrednost FEV<sub>1</sub> u grupi 1 (HOBP) iznosila je 1,43 ± 0,63 litre, Prosečna vrednost u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) bila je nižih vrednosti u odnosu na grupu 1 i iznosila je 1,29 ± 0,55 litre. Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) imaju statistički značajno veću vrednost FEV<sub>1</sub> (2,8 ± 0,94 litre) od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Pacijenti iz kontrolne grupe 4 imaju statistički značajno veću vrednost FEV<sub>1</sub> (prosečno 2,75 ± 0,87 litre) od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 27: Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi  $FEV_1(L)$



### 5.5.2 Relativne vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi - $FEV_1$ %

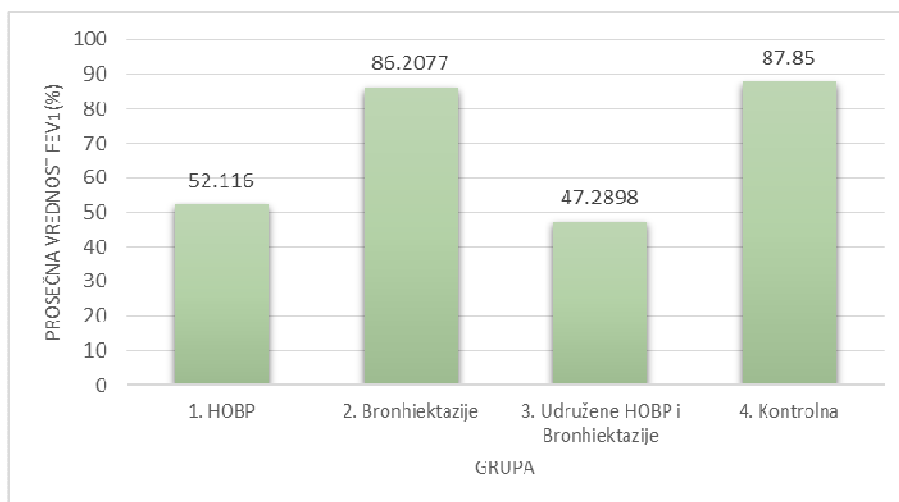
Relativne vrednosti  $FEV_1$  su izražene u procentima predviđenih vrednosti  $FEV_1$  za osobe prema polu, starosti i težini. Relativne vrednosti  $FEV_1\%$  predstavljaju bolji pokazatelj ventilacione funkcije pluća. Oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća (grupa 1-HOBP i grupa 3-udružene HOBP i bronhiektazije) imaju niže vrednosti  $FEV_1\%$  što ukazuje na opstruktivni poremećaj ventilacije.

Prosečna vrednost  $FEV_1\%$  u grupi 1 (HOBP) iznosila je  $52,1 \pm 17,7\%$ . Prosečna vrednost u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) bila je  $47,3 \pm 16,5\%$ .

Tabela broj 25: Relativne vrednosti  $FEV_1$  ( $FEV_1\%$ )

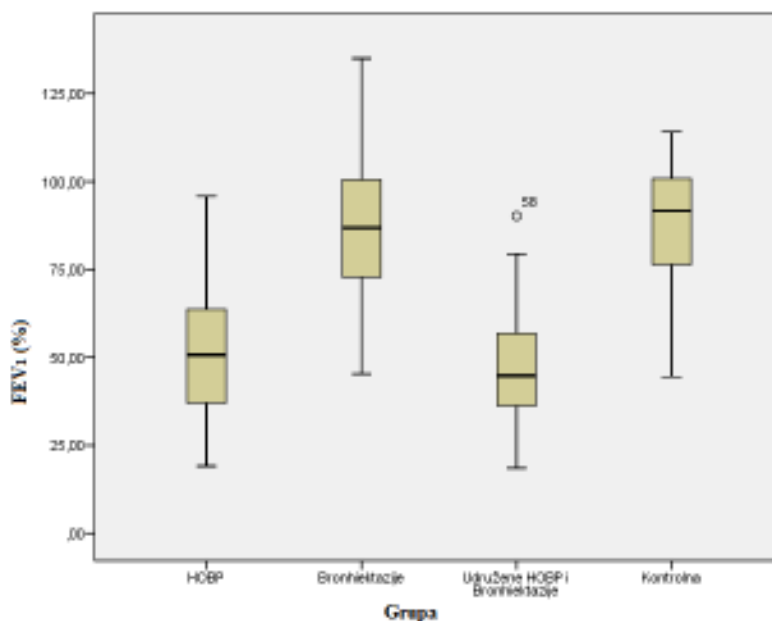
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	52,1160	17,72559	19,10	95,80
2. Bronhiektazije	50	86,2077	19,54703	45,30	135,00
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	47,2898	16,46399	18,50	90,20
4. Kontrolna	30	87,8500	16,97828	44,50	114,10
Ukupno	193	64,9230	25,48192	18,50	135,00

Grafikon broj 28: Relativne vrednosti FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> %)



Postoji statistički značajna razlika u vrednostima FEV<sub>1</sub>% pacijenata između posmatranih grupa (ANOVA, F=68,146, p<0,01). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) imaju statistički značajno veću vrednost FEV<sub>1</sub>% od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Pacijenti iz kontrolne grupe 4 imaju statistički značajno veću vrednost FEV<sub>1</sub>% od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 29: Relativne vrednosti FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> %)



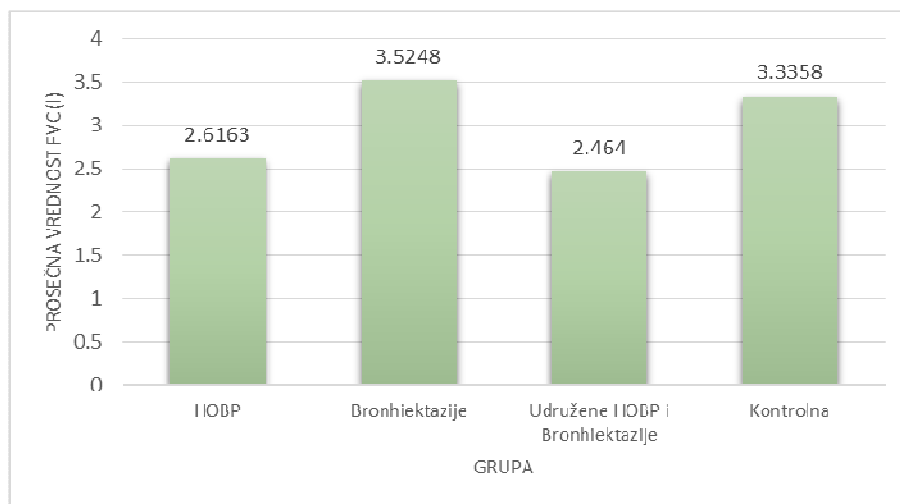
### 5.5.3 Forsirani vitalni kapacitet – FVC

U grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) su bolesnici sa patološkim vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), jer se leče od hronične opstruktivne bolesti pluća. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) između ovih ispitanika u odnosu na ispitanike iz grupe 2 (bronhiektazije) i kontrolne grupe 4 (ANOVA,  $F=12,338$ ,  $p<0,01$ ).

Tabela broj 26: Forsirani vitalni kapacitet – FVC (L)

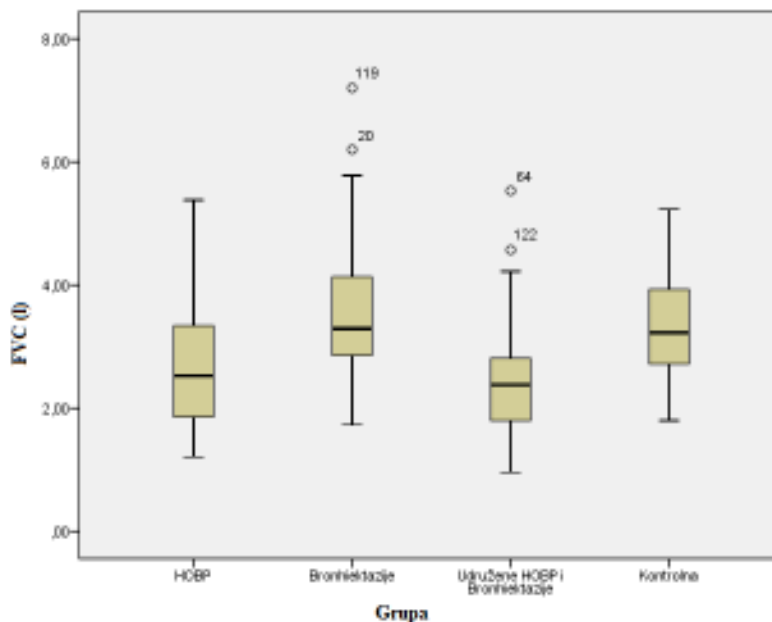
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	2,6163	0,97625	1,21	5,38
2. Bronhiektazije	50	3,5248	1,14297	1,73	7,20
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	2,4640	0,93867	0,96	5,53
4. Kontrolna	30	3,3358	0,95201	1,80	5,23
Ukupno	193	2,9015	1,10089	0,96	7,20

Grafikon broj 30: Forsirani vitalni kapacitet –FVC (L)



Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) imaju statistički značajno veću vrednost FVC koja iznosi od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), gde prosečne vrednosti iznose 2,61 litru sa standardnom devijacijom  $\pm 0,97$  za grupu 1 (HOBP) i 2,46 litre sa SD  $\pm 0,93$  za grupu 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Pacijenti iz kontrolne grupe 4 imaju statistički značajno veću vrednost FVC (3,336 l sa SD  $\pm 0,95201$ ) od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 31: Forsirani vitalni kapacitet FVC (L)



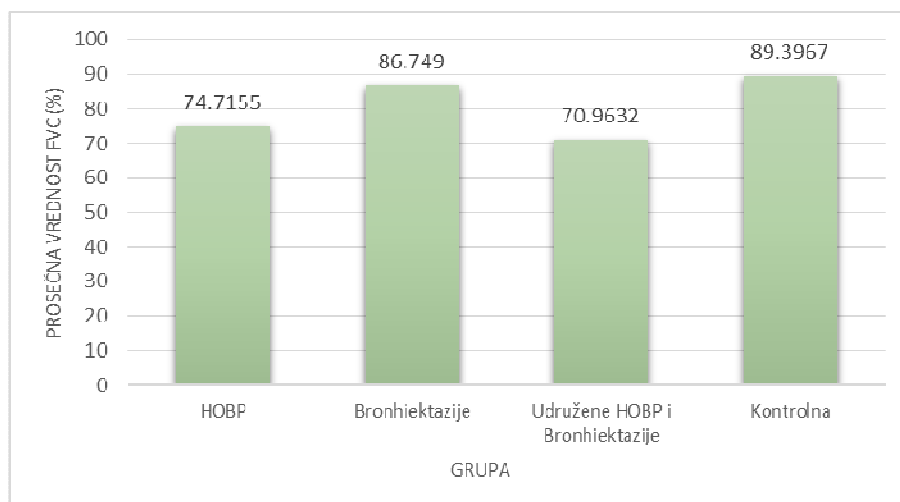
#### 5.5.4 Relativne vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta - FVC%

Relativne vrednosti FVC su izražene u procentima predviđenih vrednosti FVC za osobe određenog pola, starosti i težine. Prosečna vrednost FVC % u grupi 1 (HOBP) iznosila je  $74,71 \pm 19,64$  %, u grupi 2 (bronhiektazije)  $86,74 \pm 18,6$  %, u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije)  $70,96 \pm 17,86$  %. Prosečna vrednost u kontrolnoj, odnosno četvrtoj grupi ispitanika, bila je  $89,39$  % sa standardnom devijacijom od  $18,6$  %.

Tabela broj 27: Relativne vrednosti FVC (FVC%)

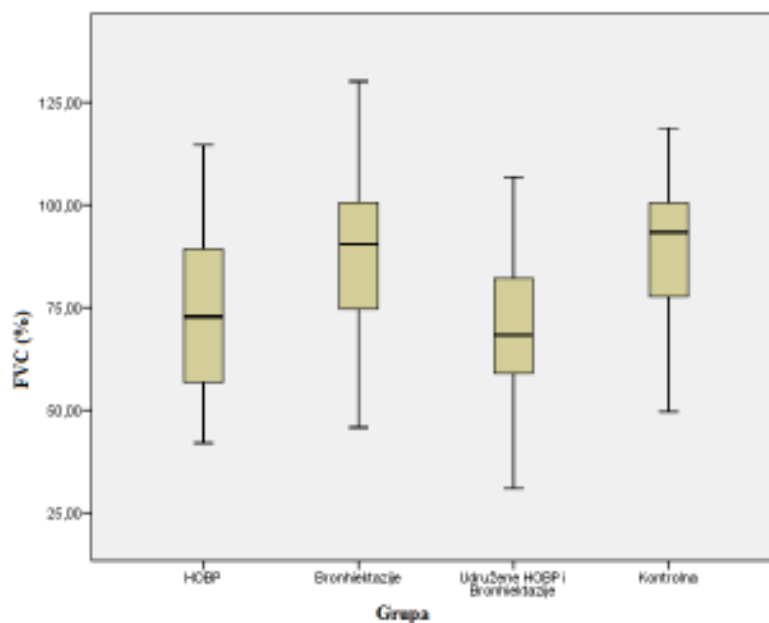
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	74,7155	19,64916	42,00	114,60
2. Bronhiektazije	50	86,7490	18,59642	45,80	130,10
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	70,9632	17,86062	30,90	106,80
4. Kontrolna	30	89,3967	18,59196	49,60	118,70
Ukupno	193	78,9479	20,02733	30,90	130,10

Grafikon broj 32: Relativne vrednosti FVC (FVC%)



Postoji statistički značajna razlika u vrednostima FVC% pacijenata između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=10,535$ ,  $p<0,01$ ). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) imaju statistički značajno veće vrednosti FVC% od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Pacijenti iz kontrolne grupe 4 imaju statistički značajno veće vrednosti FVC% od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 33: Relativne vrednosti FVC (FVC%)



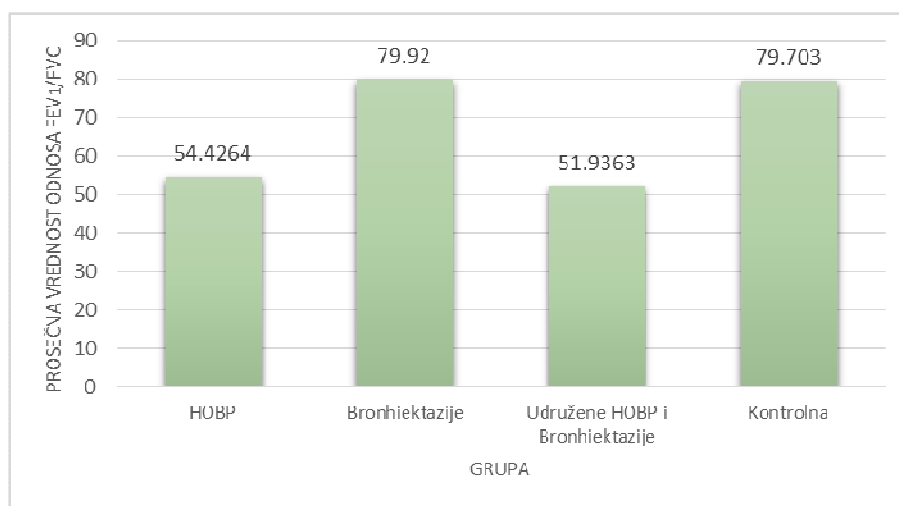
### 5.5.5 Odnos između forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta FEV<sub>1</sub>/FVC

Odnos između forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta koji je manji od 0,7 je uslov za postavljanje dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća prema Globalnoj inicijativu za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD*). Bez opstruktivnog poremećaja ventilacije dokazanog pravilno izvedenim spirometrijskim pregledom nema dijagnoze HOBP (1, 6).

Tabela broj 28: Odnos FEV<sub>1</sub>/FVC

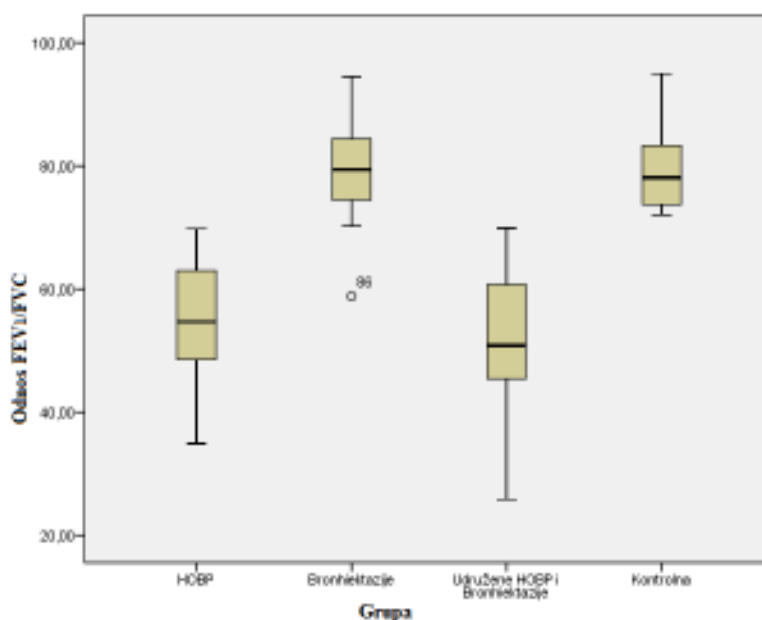
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	54,4264	9,55679	34,90	69,79
2. Bronhiektazije	50	79,9200	5,93089	70,22	94,51
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	51,9363	10,54227	25,84	69,90
4. Kontrolna	30	79,7030	6,75933	72,03	94,96
Ukupno	193	64,2756	15,78586	25,84	94,96

Grafikon broj 34: Odnos FEV<sub>1</sub>/FVC



Na osnovu toga svi pacijenti iz grupa 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) koje sačinjavaju oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća imaju niže vrednosti odnosa FEV<sub>1</sub>/FVC, za razliku od grupe 2 (bronhiektazije) i kontrolne grupe 4 gde je ovaj odnos mora biti iznad 0,7 (odnosno 70%). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima FEV<sub>1</sub>/FVC pacijenata između grupa 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na grupe 2 (bronhiektazije) i 4 (kontrolna grupa). (ANOVA, F=147,317, p<0,01). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) imaju statistički značajno veću vrednost FEV<sub>1</sub>/FVC od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Pacijenti iz kontrolne grupe 4 imaju statistički značajno veću vrednost FEV<sub>1</sub>/FVC od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 35: Odnos FEV<sub>1</sub>/FVC



### 5.5.6 Podela na stadijume na osnovu vrednosti FEV<sub>1</sub> po GOLD-u

Na osnovu vrednosti FEV<sub>1</sub> prema Globalnoj inicijativi za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD*) urađena je klasifikacija prema stadijumima:

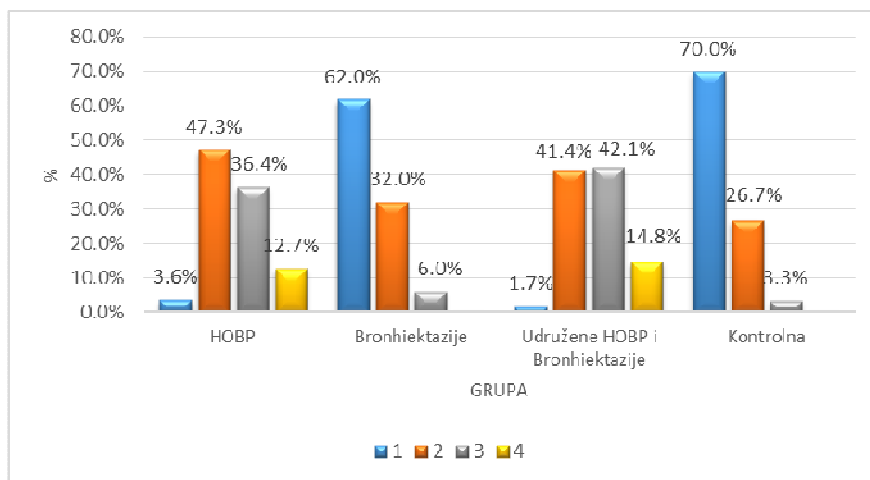
- GOLD 1 ( $FEV_1 \geq 80\%$ ) – blaga opstrukcija,
- GOLD 2 ( $50 \leq FEV_1 < 80\%$ ) – umerena opstrukcija,
- GOLD 3 ( $30 \leq FEV_1 < 50\%$ ) – teška opstrukcija
- GOLD 4 ( $FEV_1 < 30\%$ ) – veoma teška opstrukcija

Tabela broj 29: Podela na stadijume na osnovu vrednosti FEV<sub>1</sub> po GOLD-u

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Uduzene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3,6%	31	62,0%	1	1,7%	21	70,0%	54	28,5%
2	26	47,3%	16	32,0%	24	41,4%	8	26,7%	74	38,3%
3	20	36,4%	3	6%	25	42,1%	1	3,3%	49	25,3%
4	7	12,7%	0	0,0%	8	14,8%	0	0,0%	15	7,9%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%



Grafikon broj 36: Podela na stadijume na osnovu vrednosti FEV<sub>1</sub> po GOLD-u

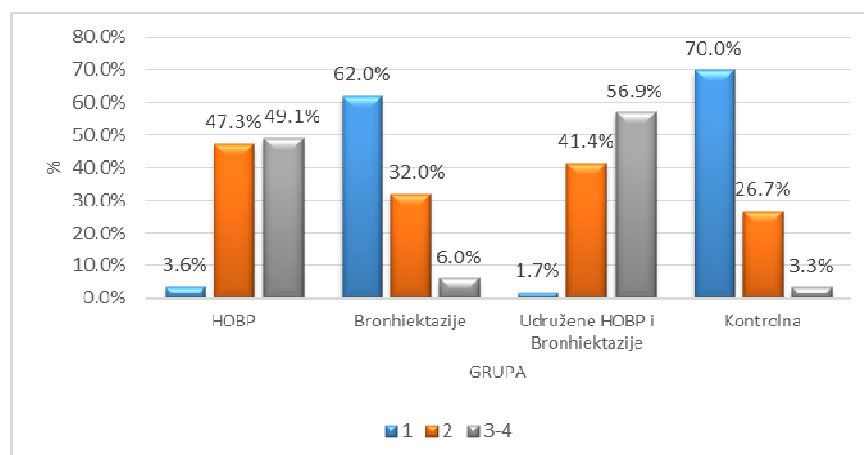


Radi izvođenja statističke analize grupisali smo zajedno pacijente sa poremećajem opstrukcije u GOLD stadijuma 3 i 4.

Tabela broj 30: Podela na stadijume na osnovu vrednosti FEV<sub>1</sub> po GOLD-u

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3,6%	31	62,0%	1	1,7%	21	70,0%	55	28,5%
2	26	47,3%	16	32,0%	24	41,4%	8	26,7%	74	38,3%
3-4	27	49,1%	3	6,0%	33	56,9%	1	3,3%	64	33,2%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 37: Podela na stadijume na osnovu vrednosti FEV<sub>1</sub> po GOLD-u



Statistički je značajno manje pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) koji imaju GOLD stadijum 1 prema vrednostima FEV<sub>1</sub> u odnosu na ostale dve grupe ( $\chi^2=96,383$ ,  $p<0,01$ ).

Veoma je važno napomenuti da svi pacijenti iz grupa 2 (bronhiektazije) i 4 (kontrolna grupa) imaju odnos FEV<sub>1</sub>/FVC iznad 0,7 (70%), jer nemaju postavljenu dijagnozu hronične opstruktivne bolesti pluća. U slučaju da imaju snižene vrednosti FEV<sub>1</sub>, tada su vrednosti FVC takođe srazmerno snižene i poremećaj ventilacije je restriktivnog tipa (odnos FEV<sub>1</sub>/FVC je preko 0,7).

## 5.6 Gasna analiza arterijske krvi u mirovanju

Gasna analiza arterijske krvi rađena je pri prijemu u Prijemnoj Ambulanti ili prilikom pregleda u Ambulanti za kontrolne preglede Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

U slučaju da su vrednosti gasne razmene pri prijemu bile patološke, rađena je kontrolna analiza pri otpustu.

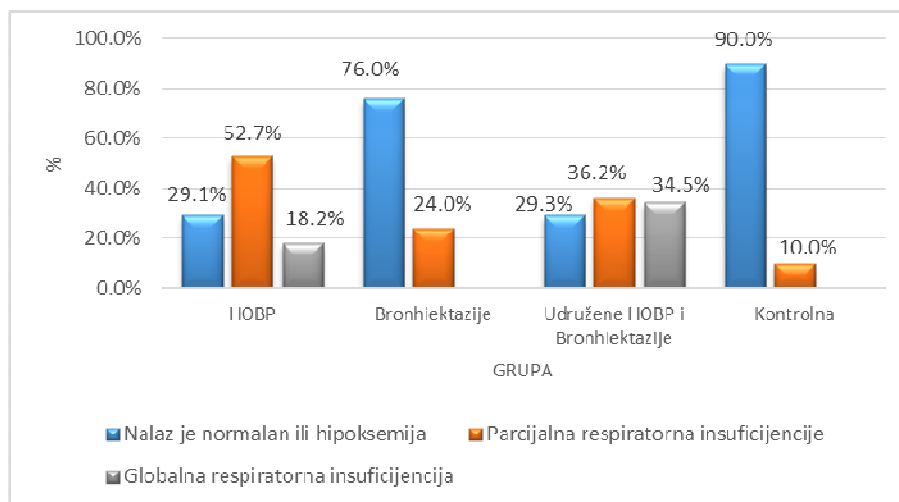
### 5.6.1 Gasna analiza arterijske krvi u mirovanju pri prijemu

Nalaz gasne analize je mogao biti uredan (u granicama referentnih vrednosti) ili je bio prisutan poremećaj gasne razmene tipa 1 – parcijalna respiratorna insuficijencija ili tip 2 – globalna respiratorna insuficijencija.

Tabela broj 31: Gasna analiza arterijske krvi pri prijemu

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nalaz je normalan ili hipoksemija	16	29,1%	38	76,0%	17	29,3%	27	90,0%	98	50,8%
Parcijalna respiratorna insuficijencija	29	52,7%	12	24,0%	21	36,2%	3	10,0%	65	33,7%
Globalna respiratorna insuficijencija	10	18,2%	0	0,0%	20	34,5%	0	0,0%	30	15,5%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 38: Gasna analiza arterijske krvi pri prijemu

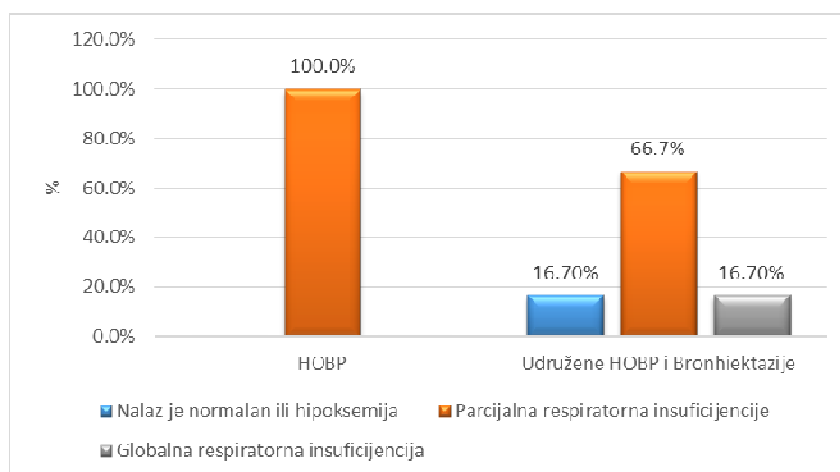


## 5.6.2 Gasna analiza arterijske krvi pri otpustu

Tabela broj 32: Gasna analiza arterijske krvi pri otpustu

	Grupa					
	1. HOBP		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nalaz je normalan ili hipoksemija	0	0,0%	1	16,7%	1	14,3%
Parcijalna respiratorna insuficijencije	1	100,0%	4	66,7%	5	71,4%
Globalna respiratorna insuficijencija	0	0,0%	1	16,7%	1	14,3%
<b>Ukupno</b>	<b>1</b>	<b>100,0%</b>	<b>6</b>	<b>100,0%</b>	<b>7</b>	<b>100,0%</b>

Grafikon broj 39: Gasna analiza arterijske krvi pri otpustu



## 5.7 Pregled grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom

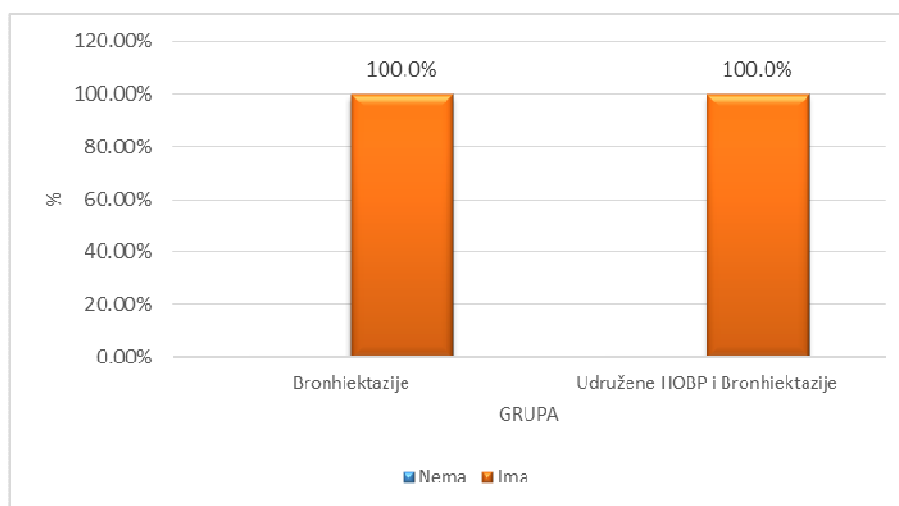
### 5.7.1 Prisustvo bronhiektazija

Svim ispitanicima je urađen pregled grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom. U grupama 2 (bronhiektazije) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) CT pregledom grudnog koša je postavljena dijagnoza bronhiektazija. Ukupno ima pedeset ispitanika u grupi 2 (bronhiektazije) i pedeset osam ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) kojima su dokazane bronhiektazije. U grupi 1 koju čine oboleli od HOBP bez bronhiektazija, nijedan ispitanik nema bronhiektazije. Isto važi za ispitanike iz grupe 4, jer se radi o kontrolnoj grupi, u kojoj nijedan ispitanik nema bronhiektazije.

Tabela broj 33: Prisustvo bronhiektazija

	Grupa					
	2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Nema	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ima	50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%
Ukupno	50	100,0%	58	100, %	108	100,0%

Grafikon broj 40: Prisustvo bronhiektazija



### 5.7.2 Lokalizacija bronhiektazija

U odnosu na proširenost i distribuciju bolesti, obostrane bronhiektazije su bile zastupljenije. Ukupno 28 pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije - 56%) i 41 pacijent iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije - 70,7%) su imali bronhiektazije u oba plućna krila.

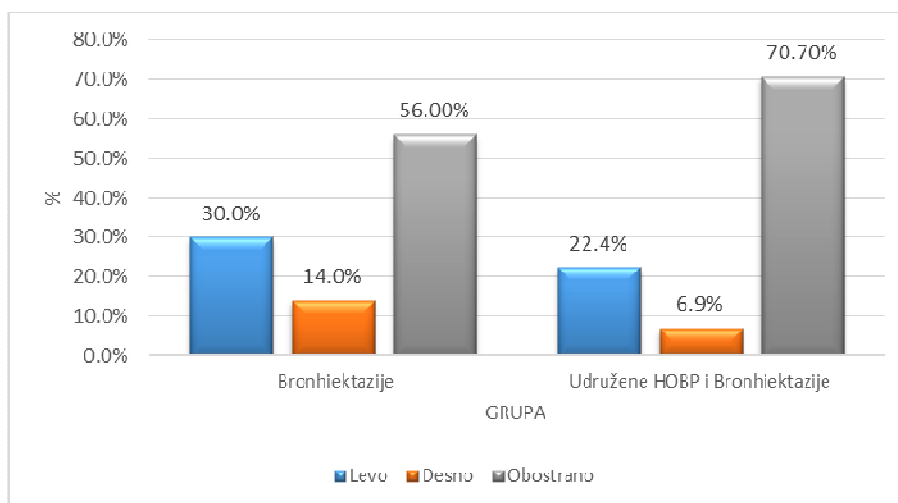
Od 44% ispitanika koji su imali jednostrane bronhiektazije u grupi 2 (bronhiektazije bez HOBP), njih petnaest (30%) ih je imalo bronhiektazije sa leve strane, što je dvostruko više u odnosu na desnostrane bronhiektazije koje je imalo 7 pacijenata (14%).

I u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) bilo je više levostranih bronhiektazija. Kod 22,4% ispitanika su otkriveni jednostrane bronhiektazije sa leve strane u odnosu na 6,9 % desnostranih bronhiektazija.

Tabela broj 34: Lokalizacija bronhiektazija

		Grupa					
		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Lokalizacija	Levo	15	30,0%	13	22,4%	28	25,9%
	Desno	7	14,0%	4	6,9%	11	10,2%
	Obostrano	28	56,0%	41	70,7%	69	63,9%
Ukupno		50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%

Grafikon broj 41: Lokalizacija bronhiektazija



Ne postoji statistički značajna razlika u lokalizaciji bronhiektazija unutar posmatranih grupa ispitanika: grupe 2 (bronhiektazije) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ( $\chi^2=2,833$ ,  $p>0,05$ ).

## 5.8 Mikrobiološki pregled sputuma – broj pozitivnih mikrobioloških kultura:

Svaki ispitanik je dao uzorak iskašljaja na bakteriološki pregled. Ako uzmemo u obzir sve grupe, uključujući i 4. (kontrolnu) grupu, odnosno svih 193 ispitanika, ukupno je bilo pozitivnih 9 kultura sputuma što čini 4,7% ukupnog broja. U kontrolnoj grupi (grupi 4 ispitanika) nije bilo pozitivnih nalaza.

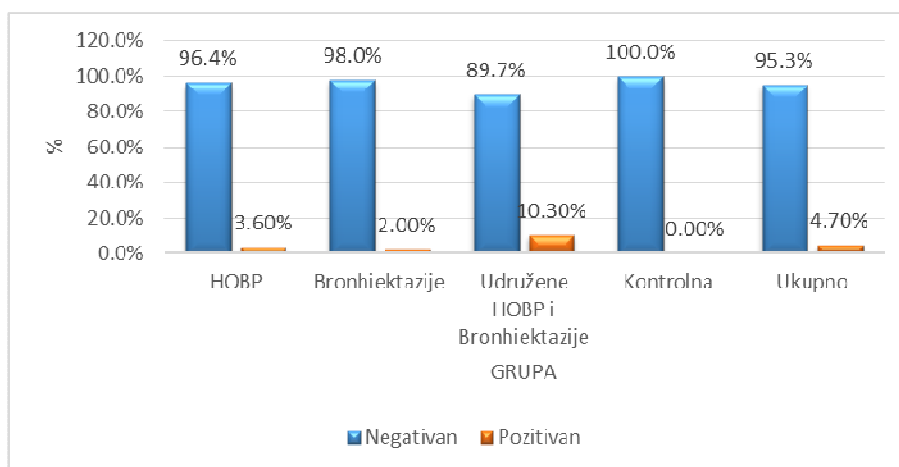
U slučaju da se analiziraju bolesnici iz grupa 1,2 i 3 sa postavljenom dijagnozom bronhiektazija i HOBP, u tom slučaju ovih devet pacijenata sa pozitivnim kulturama predstavlja 5,52% ispitanika.

Najviše pozitivnih nalaza, ukupno šest bilo je u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), u odnosu na 2 pozitivna nalaza u grupi 1 (HOBP) i jednu pozitivnu kulturu u grupi 2 (bronhiektazije).

Tabela broj 35: Mikrobiološki pregled sputuma

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativan	53	96,4%	49	98,0%	52	89,7%	30	100,0%	184	95,3%
Pozitivan	2	3,6%	1	2,0%	6	10,3%	0	0,0%	9	4,7%
<b>Ukupno</b>	<b>55</b>	<b>100,0%</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>58</b>	<b>100,0%</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>	<b>193</b>	<b>100,0%</b>

Grafikon broj 42: Mikrobiološki pregled sputuma



## 5.9 Određivanje koncentracija ukupnog holesterola i triglicerida seruma, lipoproteinskih frakcija (HDL holesterola i LDL holesterola) i izračunavanje indeksa ateroskleroze

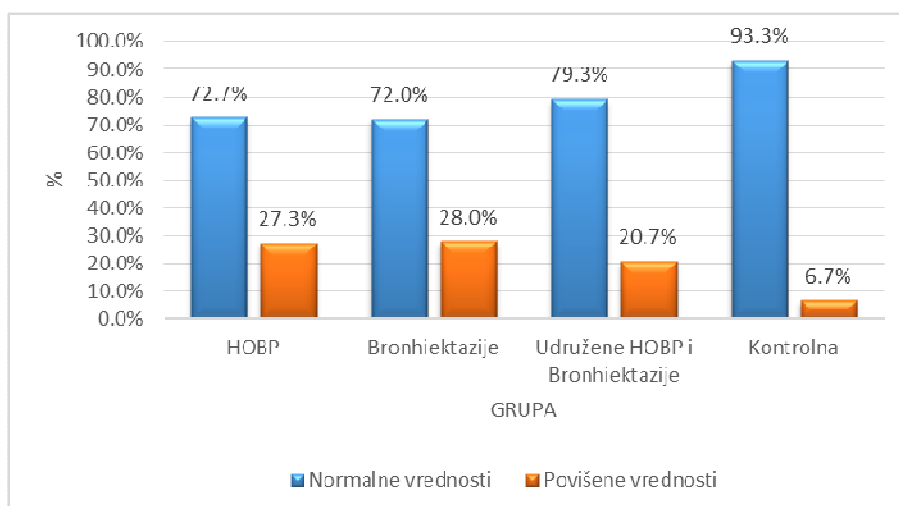
### 5.9.1 Određivanje ukupnog holesterola seruma

Patološke vrednosti ukupnog holesterola u serumu izmerene su kod 15 ispitanika (27,3%) iz grupe 1 (HOBP), kod četrnaest ispitanika (28%) iz grupe 2 (bronhiektazije), kod 12 ispitanika (20,7%) iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod dva ispitanika (6,7%) iz kontrolne grupe 4.

Tabela broj 36: Ukupni holesterol seruma

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti	40	72,7%	36	72,0%	46	79,3%	28	93,3%	150	77,7%
Povišene vrednosti	15	27,3%	14	28,0%	12	20,7%	2	6,7%	43	22,3%
<b>Ukupno</b>	<b>55</b>	<b>100,0%</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>58</b>	<b>100,0%</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>	<b>193</b>	<b>100,0%</b>

Grafikon broj 43: Ukupni holesterol seruma



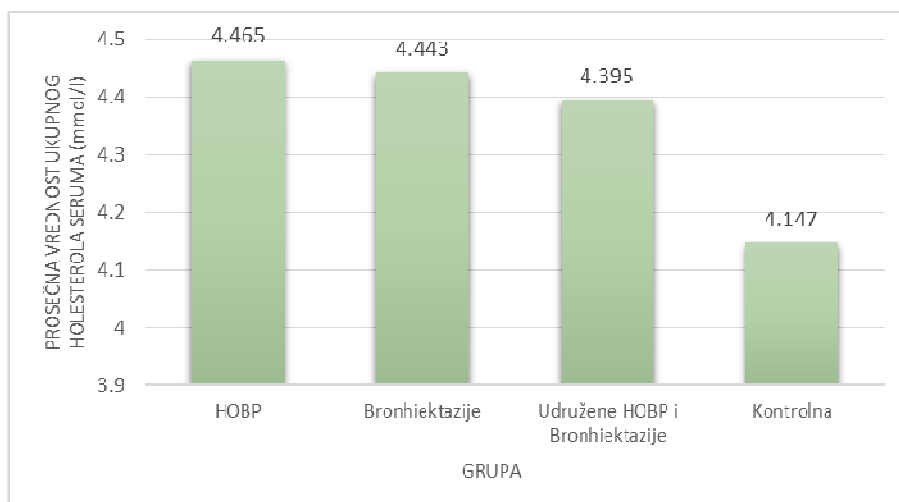
Ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika sa povišenim vrednostima ukupnog holesterola u serumu između posmatranih grupa ( $\chi^2=4,606$ ,  $p>0,05$ )

Tabela broj 37: Izmerene prosečne vrednosti ukupnog holesterola seruma (mmol/l)

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	4,465	1,2069	2,2	7,4
2. Bronhiektazije	50	4,443	1,1730	0,3	7,5
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	4,395	1,2081	2,3	7,5
4. Kontrolna	30	4,147	,7410	2,7	5,7
<b>Ukupno</b>	<b>193</b>	<b>4,389</b>	<b>1,1352</b>	<b>0,3</b>	<b>7,5</b>

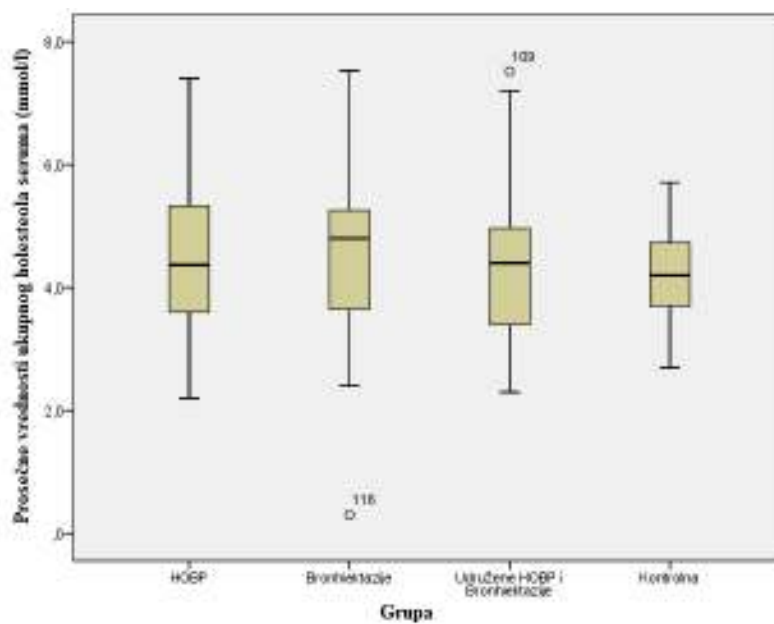


Grafikon broj 44: Izmerene prosečne vrednosti ukupnog holesterola seruma (mmol/l)



Ne postoji statistički značajna razlika u izmerenim vrednostima ukupnog holesterola seruma između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=0,569$ ,  $p>0,05$ ).

Grafikon broj 45: Izmerene prosečne vrednosti ukupnog holesterola seruma (mmol/l)



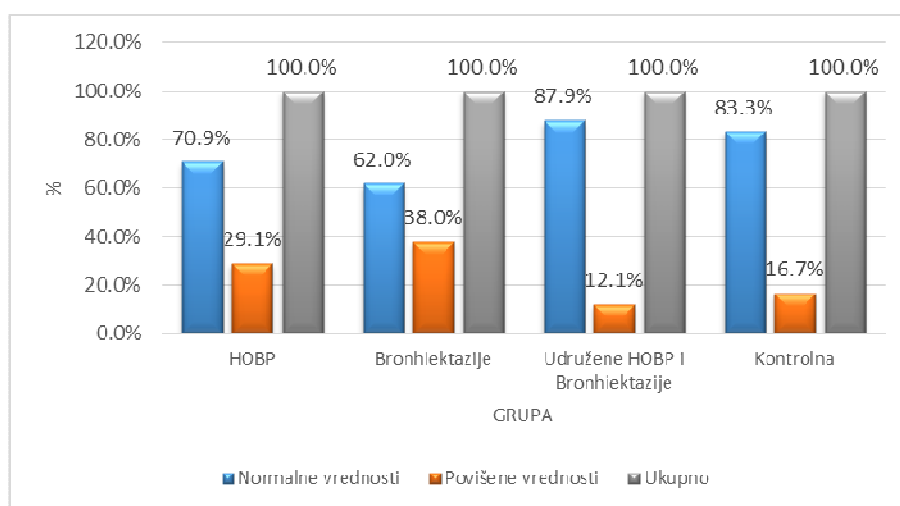
## 5.9.2 Određivanje triglicerida seruma

Povišene vrednosti triglicerida u serumu izmerene su kod 29,1% ispitanika iz grupe 1 (HOBP), kod 38% iz grupe 2 (bronhiektazije), kod 12,1% ispitanika iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod 16,7% iz kontrolne grupe 4.

Tabela broj 38: Vrednosti triglicerida seruma u psmatranim grupama ispitanika

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti	39	70,9%	31	62,0%	51	87,9%	25	83,3%	146	75,6%
Povišene vrednosti	16	29,1%	19	38,0%	7	12,1%	5	16,7%	47	24,4%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 46: Vrednosti triglicerida serum

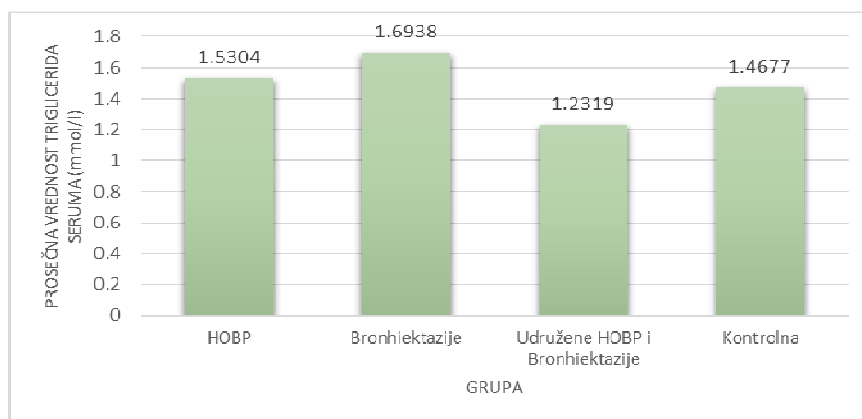


Postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika sa povišenim vrednostima triglicerida seruma između posmatranih grupa ( $\chi^2=11,438$ ,  $p<0,05$ ). Postoji statistički značajno više pacijenata sa povišenim vrednostima triglicerida (hipertrigliceridemijom) u grupi 2 (bronhiektazije), u odnosu na grupe 1 (HOBP), 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i 4 (kontrolna grupa).

Tabela broj 39: Izmerene prosečne vrednosti triglicerida seruma (mmol/l)

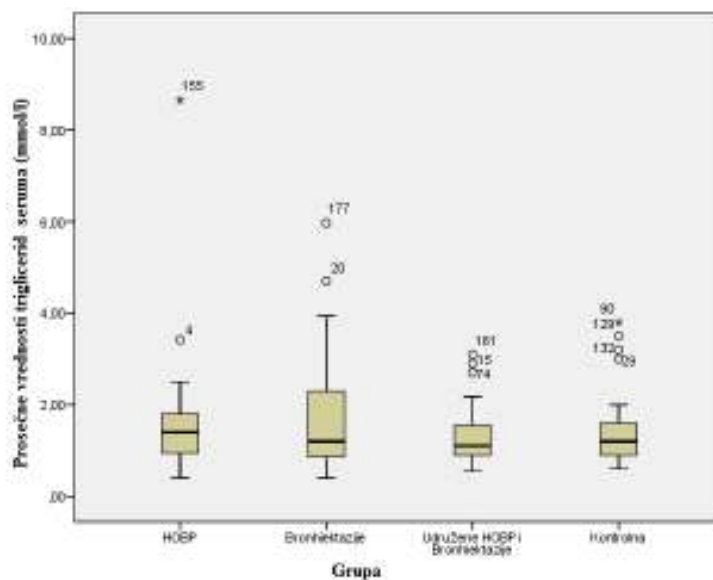
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	1,5304	1,13172	0,40	8,65
2. Bronhiektazije	50	1,6938	1,15903	0,40	5,97
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	1,2319	0,54548	0,55	3,10
4. Kontrolna	30	1,4677	0,84718	0,60	3,80
Ukupno	193	1,4733	0,96488	0,40	8,65

Grafikon broj 47: Izmerene prosečne vrednosti triglicerida seruma (mmol/l)



Ne postoji statistički značajna razlika u izmerenim vrednostima triglicerida seruma između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=2,185$ ,  $p>0,05$ ).

Grafikon broj 48: Izmerene prosečne vrednosti triglicerida seruma (mmol/l)



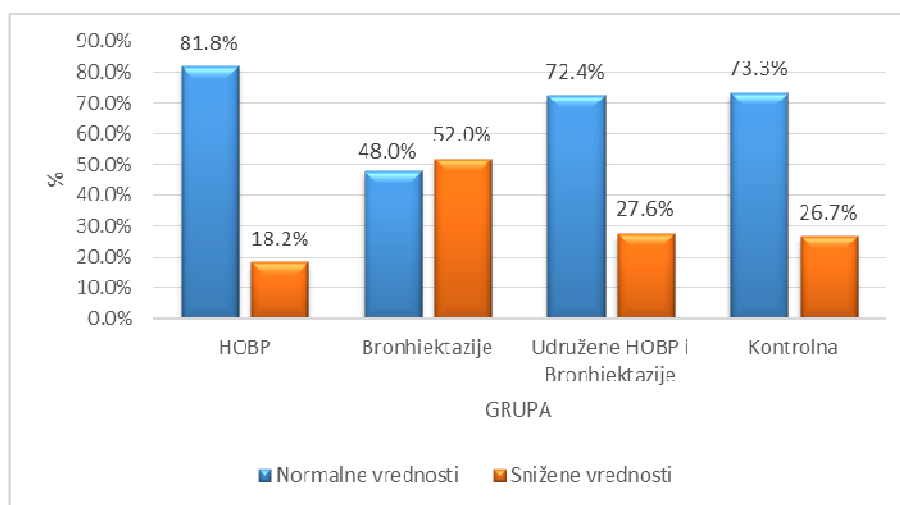
### 5.9.3 Određivanje HDL-holesterola u serumu

Snižene vrednosti HDL-holesterola u serumu izmerene su kod 10 ispitanika (18,2%) iz grupe 1 (HOBP), kod 26 ispitanika (52%) iz grupe 2 (bronhiektazije), kod 16 ispitanika (27,6%) iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod osam ispitanika (26,7%) iz kontrolne grupe 4.

Tabela broj 40: Broj pacijenata sa sniženim nivoom HDL-holesterola u serumu

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti	45	81,8%	24	48,0%	42	72,4%	22	73,3%	133	68,9%
Snižene vrednosti	10	18,2%	26	52,0%	16	27,6%	8	26,7%	60	31,1%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 49: Broj pacijenata sa sniženim nivoom HDL-holesterola u serumu

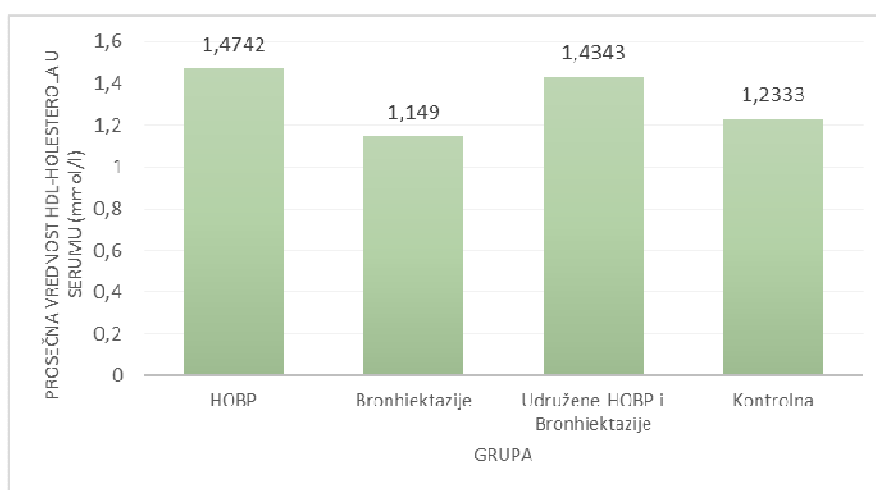


Postoji statistički značajna razlika u u broju pacijenata sa sniženim nivoom HDL-holesterola u serumu između posmatranih grupa ( $\chi^2=15,787$ ,  $p<0,01$ ). Postoji statistički značajno više pacijenata sa sniženim vrednostima HDL-holesterola u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na grupe 1 (HOBP), 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i 4 (kontrolna grupa).

Tabela broj 41: Izmerene prosečne vrednosti HDL-holesterola u serumu (mmol/l)

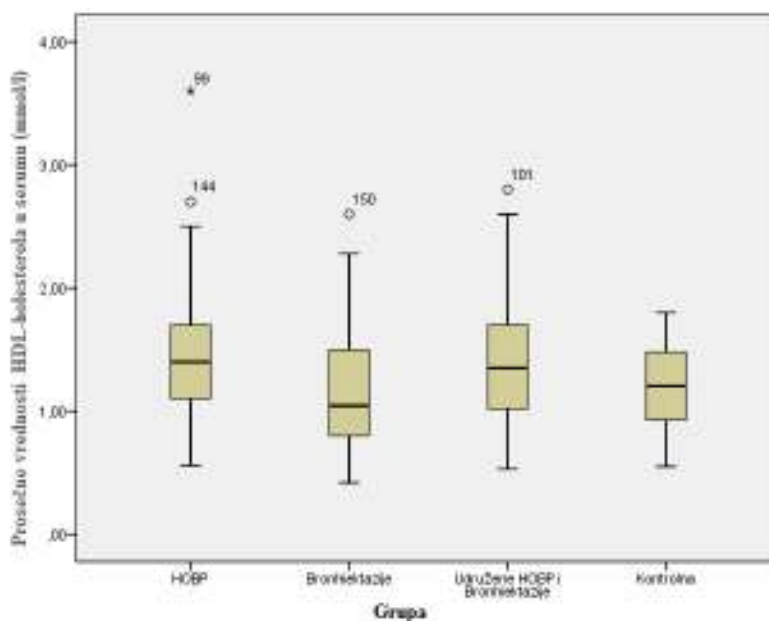
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	1,4742	0,58607	0,56	3,60
2. Bronhiektazije	50	1,1490	0,45197	0,42	2,60
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	1,4343	0,49828	0,53	2,80
4. Kontrolna	30	1,2333	0,31837	0,55	1,80
Ukupno	193	1,3391	0,50574	0,42	3,60

Grafikon broj 50: Izmerene prosečne vrednosti HDL-holesterola u serumu (mmol/l)



Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima HDL-holesterola pacijenata između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=5,039$ ,  $p<0,01$ ). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) imaju statistički značajno manje vrednosti HDL-holesterola u serumu od pacijenata iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 51: Izmerene prosečne vrednosti HDL-holesterola u serumu (mmol/l)



#### 5.9.4 Određivanje LDL-holesterola u serumu

Povišene – patološke vrednosti LDL-holesterola u serumu izmerene su kod 10 ispitanika (18,2%) iz grupe 1 (HOBP), kod pet ispitanika (10%) iz grupe 2 (bronhiektazije), kod šest ispitanika (10,4%) iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod tri ispitanika (10%) iz kontrolne grupe 4.

Tabela broj 42: Broj pacijenata sa povišenim nivoom LDL-holesterola u serumu

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti	45	81,8%	45	90,0%	52	89,6%	27	90,0%	169	87,6%
Povišene vrednosti	10	18,2%	5	10,0%	6	10,4%	3	10,0%	24	12,4%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 52: Broj pacijenata sa povišenim nivoom LDL-holesterola u serumu

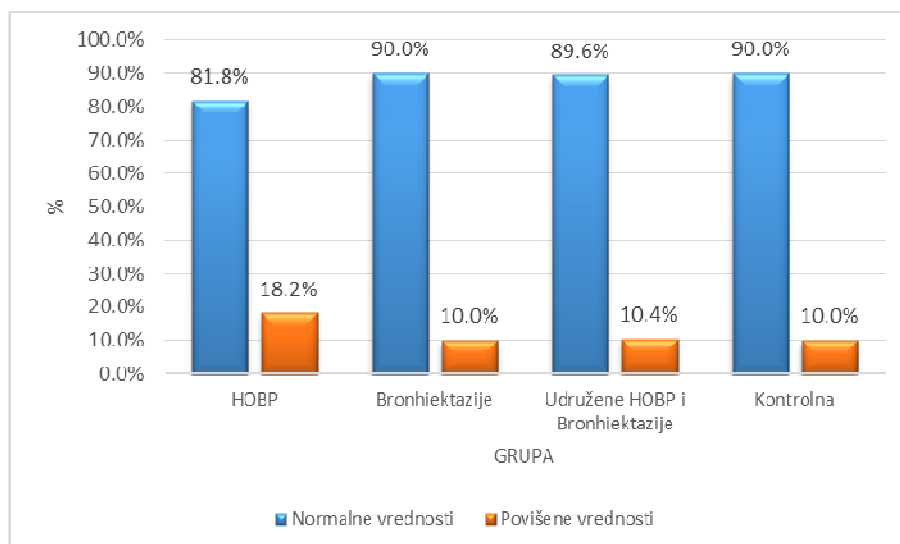
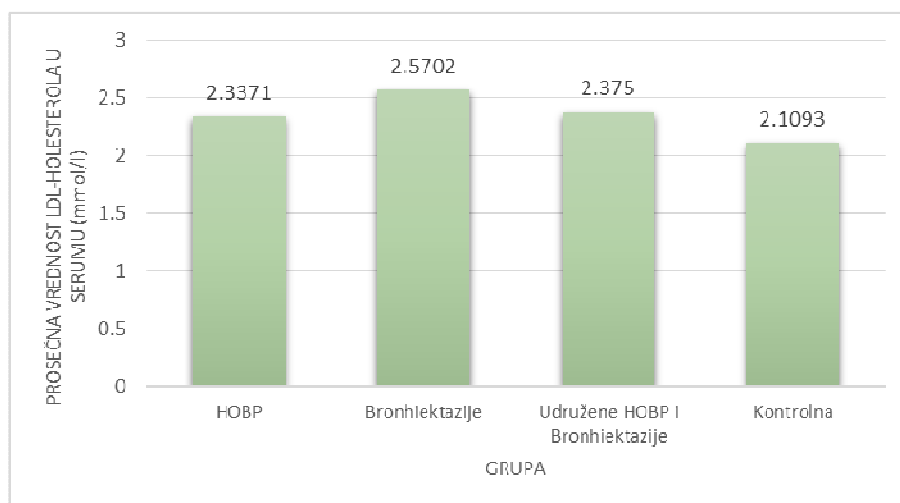


Tabela broj 43: Izmerene prosečne vrednosti LDL-holesterola u serumu (mmol/l)

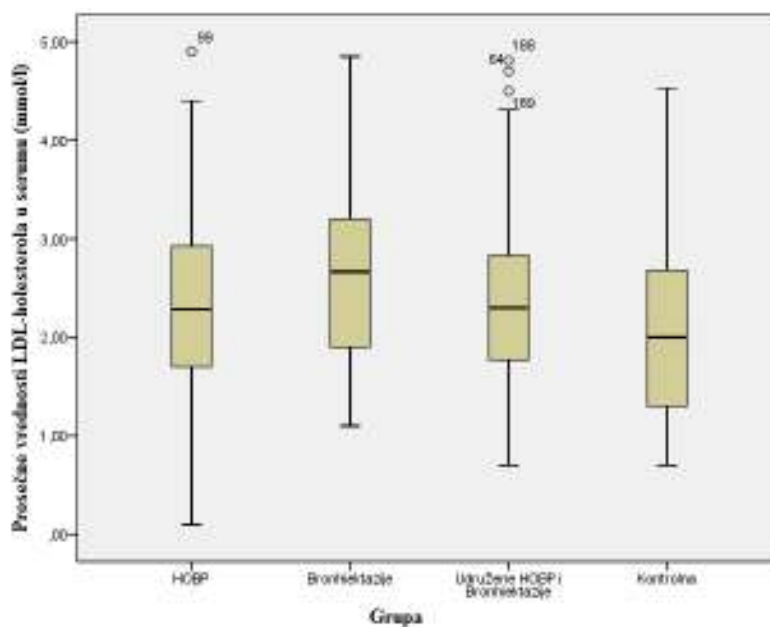
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	2,3371	0,99713	0,10	4,90
2. Bronhiektazije	50	2,5702	0,84246	1,10	4,85
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	2,3750	0,95214	0,70	4,81
4. Kontrolna	30	2,1093	0,93933	0,70	4,53
Ukupno	193	2,3734	0,94013	0,10	4,90

Grafikon broj 53: Izmerene prosečne vrednosti LDL-holesterola u serumu (mmol/l)



Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima LDL-holesterola u serumu između posmatranih grupa ispitanika (ANOVA,  $F=1,502$ ,  $p>0,05$ )

Grafikon broj 54: Izmerene prosečne vrednosti LDL-holesterola u serumu (mmol/l)



### 5.9.5 Određivanje VLDL-holesterola u serumu

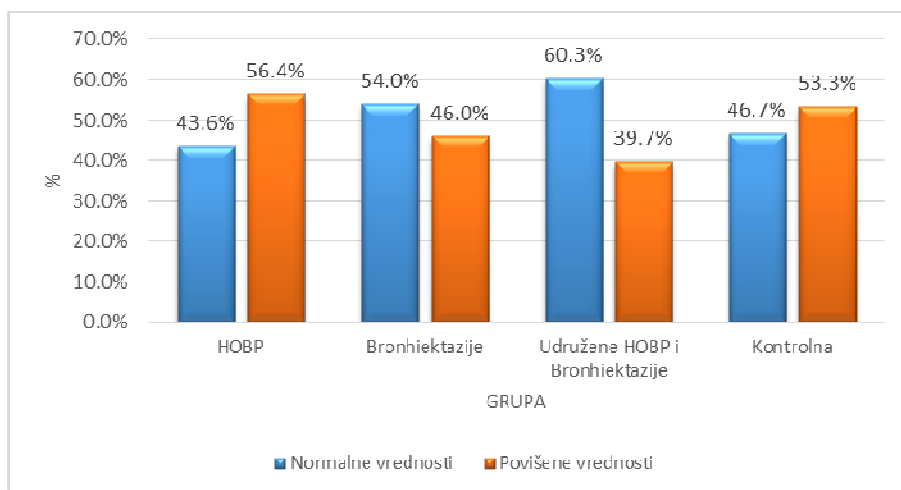
Povišene vrednosti VLDL-holesterola u serumu utvrđene su kod 10 ispitanika (56,4%) iz grupe 1 (HOBP), kod 23 ispitanika (46%) iz grupe 2 (bronhiektazije), kod 23 ispitanika (39,7%) iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod šesnaest ispitanika (53,3%) iz kontrolne grupe 4.

Tabela broj 44: Broj pacijenata sa povišenim nivoom VLDL-holesterola u serumu

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti	24	43,6%	27	54,0%	35	60,3%	14	46,7%	100	53,00%
Povišene vrednosti	31	56,4%	23	46,0%	23	39,7%	16	53,3%	93	47,00%
<b>Ukupno</b>	<b>55</b>	<b>100,0%</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>58</b>	<b>100,0%</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>	<b>193</b>	<b>100,00%</b>



Grafiikon broj 55: Broj pacijenata sa povišenim nivoom VLDL-holesterola u serumu

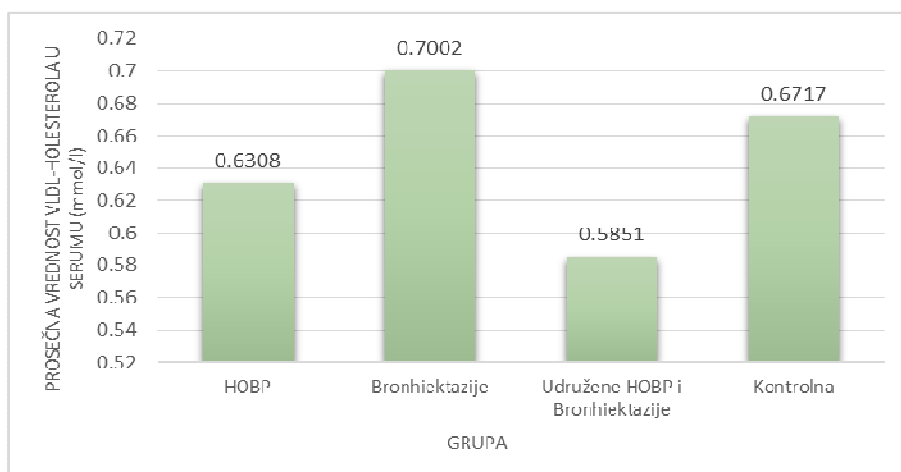


Ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika sa patološkim vrednostima VLDL-holesterola u serumu između posmatranih grupa ispitanika ( $\chi^2=1,963$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 45: Izmerene prosečne vrednosti VLDL-holesterola u serumu (mmol/l)

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	0,6308	0,27455	0,18	1,55
2. Bronhiektazije	50	0,7002	0,40866	0,18	1,79
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	0,5851	0,27327	0,25	1,41
4. Kontrolna	30	0,6717	0,40831	0,14	1,70
Ukupno	193	0,6399	0,33510	0,14	1,79

Grafiikon broj 56: Izmerene prosečne vrednosti VLDL-holesterola u serumu (mmol/l)



Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima VLDL-holesterola u serumu između posmatranih grupa (ANOVA, F=1,125, p>0,05)

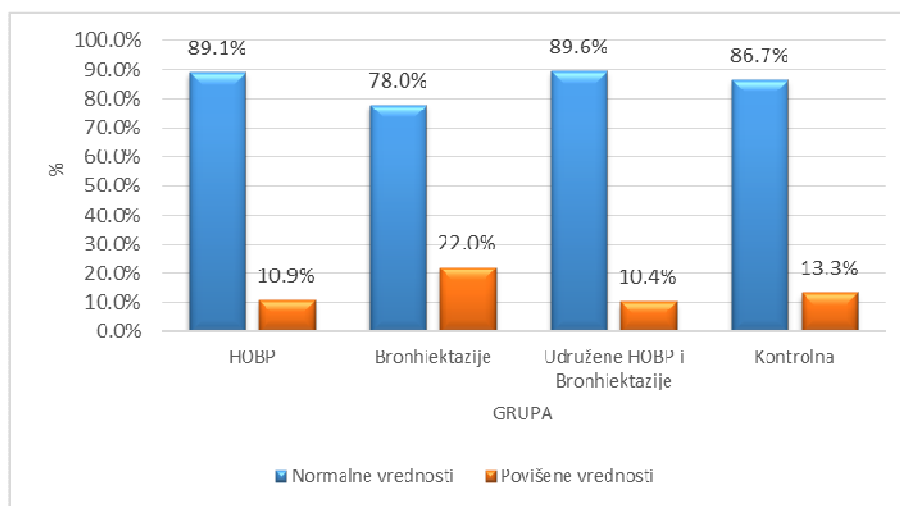
### 5.9.6 Određivanje indeksa ateroskleroze

Patološke vrednosti indeksa ateroskleroze utvrđene su kod 6 ispitanika (10,9%) iz grupe 1 (HOBP), kod 11 ispitanika (22%) iz grupe 2 (bronhiektazije), kod šest ispitanika (10,4%) iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod četiri ispitanika (13,3%) iz kontrolne grupe 4.

Tabela broj 46: Broj pacijenata sa patološkim vrednostima indeksa ateroskleroze u ispitivanim grupama

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalne vrednosti	49	89,1%	39	78,0%	52	89,6%	26	86,7%	168	87,0%
Povišene vrednosti	6	10,9%	11	22,0%	6	10,4%	4	13,3%	25	13,0%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 57: Broj pacijenata sa patološkim vrednostima indeksa ateroskleroze u ispitivanim grupama

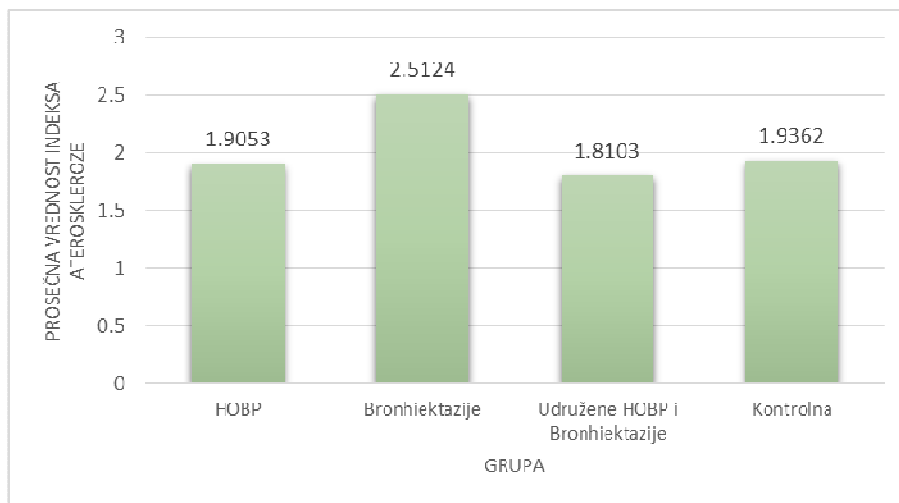


Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa normalnim i povišenim indeksom ateroskleroze u posmatranim grupama ispitanika ( $\chi^2=3,792$ , p>0,05).

Tabela broj 47: Prosečne vrednosti indeksa ateroskleroze

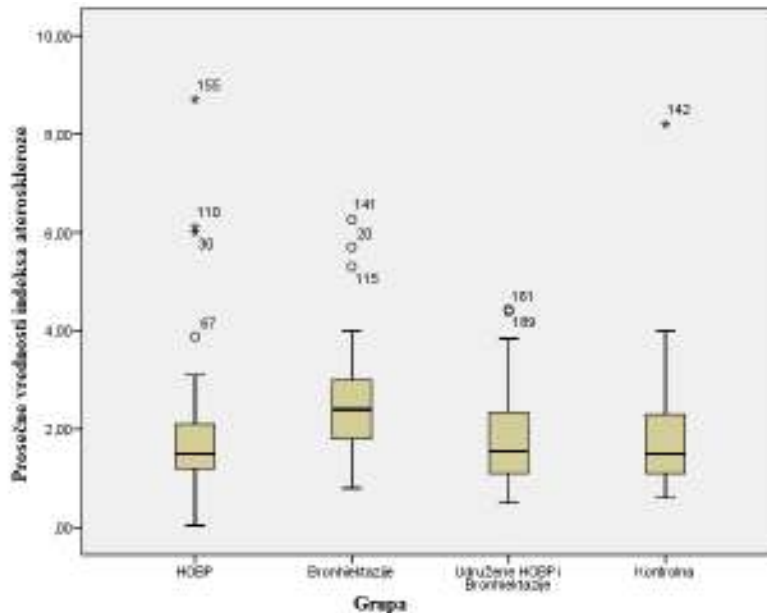
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	1,9053	1,45468	0,04	8,70
2. Bronhiektazije	50	2,5124	1,15933	0,80	6,26
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	1,8103	1,92524	0,50	4,43
4. Kontrolna	30	1,9362	1,46237	0,60	8,20
Ukupno	193	2,0383	1,26006	0,04	8,70

Grafikon broj 58: Prosečne vrednosti indeksa ateroskleroze



Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa ateroskleroze posmatranih grupa ispitanika (ANOVA,  $F=3,025$ ,  $p<0,05$ ). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz grupe 2 (bronhiektazije) imaju statistički značajno veću vrednost indeksa ateroskleroze od grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 59: Prosečne vrednosti indeksa ateroskleroze



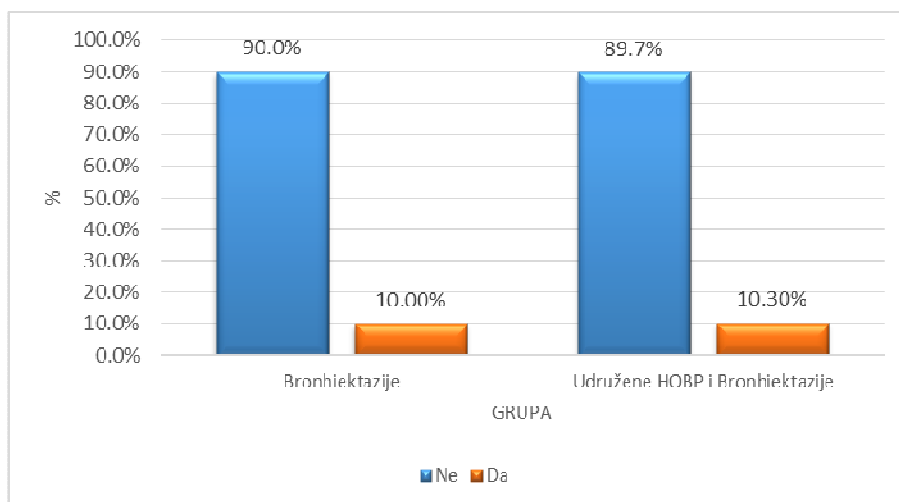
### 5.9.7 Broj pacijenata sa ranije dijagnostikovanim poremećajem metabolizma krvnih lipida i lipoproteina grupi 2 (bronhiektazije) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

U našem uzorku od ukupno 193 pacijenta, jedanaest ispitanika je imalo od ranije dijagnostikovan poremećaj metabolizma lipida i lipoproteina i koristilo je medikamentoznu terapiju za hiperlipoproteinemije. Ovi pacijenti su pripadali grupi 2 (bronhiektazije) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). U grupi 2 pet pacijenata (10,0%) i u grupi 3 šest pacijenata (10,3%) je od ranije uzimalo terapiju za poremećaj metabolizma lipida i lipoproteina. U grupi 1(HOBP) i kontrolnoj grupi 4 nije bilo ispitanika koji su se od ranije lečili od hiperlipoproteinemija.

Tabela broj 48: Broj pacijenata sa ranije dijagnostikovanim poremećajem metabolizma lipida i lipoproteina

	Grupa					
	2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Ne	45	90,0%	52	89,7%	97	89,8%
Da	5	10,0%	6	10,3%	11	10,2%
Ukupno	50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%

Grafikon broj 60: Broj pacijenata sa ranije dijagnostikovanim poremećaje metabolizma lipida i lipoproteina



Ne postoji statistički značajan razlika u broju ispitanika koji su imali od ranije dijagnostikovan poremećaj metabolizma lipida i lipoproteina između posmatranih grupa 2(bronhiektazije) i grupe 3(udružene HOBP i bronhiektazije). ( $\chi^2=0,005$ ,  $p>0,05$ ).

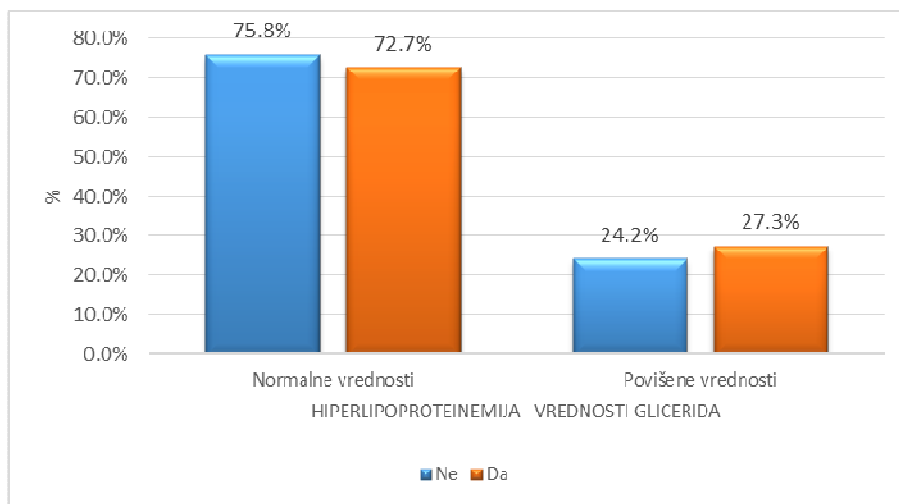
#### 5.9.7.1 Broj i procenat ispitanika sa povišenim vrednostima triglicerida seruma u grupi bolesnika sa ranije dijagnostikovanim poremećajem metabolizma lipida i lipoproteina u odnosu na grupu ispitanika bez ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina

Jedanaest ispitanika od ukupno 193 je od ranije imalo dijagnostikovan poremećaj metabolizma lipida i lipoproteina. U grupi 2 (bronhiektazije) bilo je pet pacijenata (10%) i u grupi 3 (udružena HOBP i bronhiektazije) šest pacijenata (10,3%) koji su od ranije lečeni zbog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina. Od ovih jedanaest pacijenata, koji su pod terapijom, njih 3 su imali povišene trigliceride u serumu što čini 27,3 %. Od ostalih 182 ispitanika koji do sada nisu koristili hipolipemike kod njih četrdeset i četiri je verifikovana hipertrigliceridemija što čini 24,2%.

Tabela broj 49: Vrednosti triglicerida seruma kod ispitanika sa i bez od ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina

		Hiperlipoproteinemija					
		Ne		Da		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Trigliceridi	Normalne vrednosti	138	75,8%	8	72,7%	146	75,6%
	Povišene vrednosti	44	24,2%	3	27,3%	47	24,4%
Ukupno		50	100,0%	58	100,0%	108	100,0%

Grafikon broj 61: Vrednosti triglicerida seruma kod ispitanika sa i bez od ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina



Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa povišenim vrednostima triglicerida seruma među pacijentima bez ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina u odnosu na ispitanike sa ranije postavljenom dijagnozom poremećaja poremećaj metabolizma lipida i lipoproteina ( $\chi^2=0,054$ ,  $p>0,05$ ).

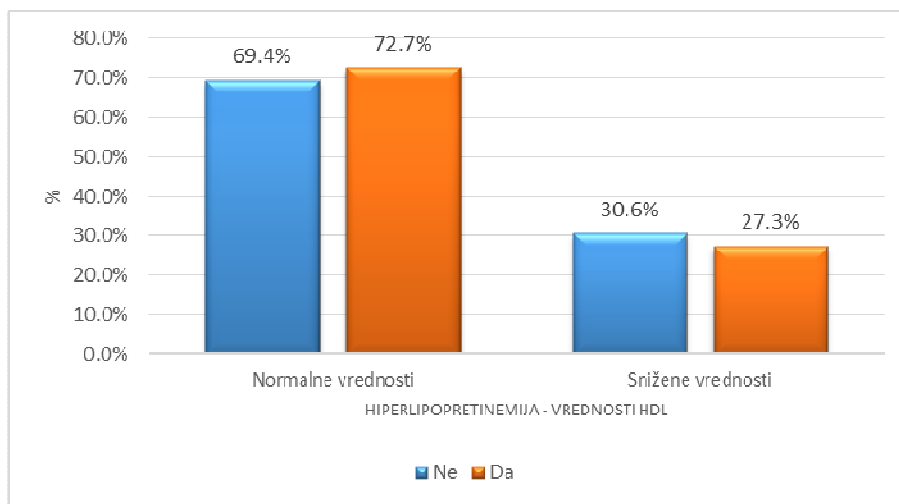
#### 5.9.7.2 Broj i procenat ispitanika sa patološkim (snižanim) vrednostima HDL-holesterola seruma u grupi bolesnika sa ranije dijagnostikovanim poremećajem metabolizma lipida i lipoproteina u odnosu na grupu ispitanika bez ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina

U našem uzorku od 193 pacijenta njih jedanaest je ranije medikamentno lečeno zbog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina, pet pacijenata (10,0%) iz grupe 2 (bronhiektazije) i šest pacijenata (10,3%) iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Od ovih jedanaest pacijenata, koji su pod terapijom za hiperlipoproteinemiju, njih 3 su imali snižene vrednosti HDL-holesterola u serumu što čini 27,3 % od ukupno jedanaest ispitanika. Od ostalih 182 ispitanika koji nisu imali dijagnostikovan poremećaj metabolizma lipida i lipoproteina kod njih pedeset i sedam je utvrđena snižene vrednosti HDL-holesterola što predstavlja 57%.

Tabela broj 50: Vrednosti HDL-holesterola seruma kod ispitanika sa i bez od ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina

		Hiperlipoproteinemija					
		Ne		Da		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
HDL	Normalne vrednosti	125	69,4%	8	72,7%	133	68,9%
	Snižene vrednosti	57	30,6%	3	27,3%	60	31,1%
Ukupno		182	100,0%	11	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 62: Vrednosti HDL-holesterola seruma kod ispitanika sa i bez od ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina



Ne postoji statistički značajna razlika u broju i procentu pacijenata sa sniženim vrednostima HDL-holesterola koji od ranije boluju od hiperlipoproteinemije i u odnosu na ispitanike bez ranije dijagnostikovanog poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina ( $\chi^2=0,072$ ,  $p>0,05$ )

### 5.9.7.3 Odnos indeksa telesne mase (BMI indeks) i patoloških vrednosti lipidnih i lipoproteinskih parametara među ispitanicima – povišenih triglicerida seruma i sniženih vrednosti HDL-holesterola u serumu

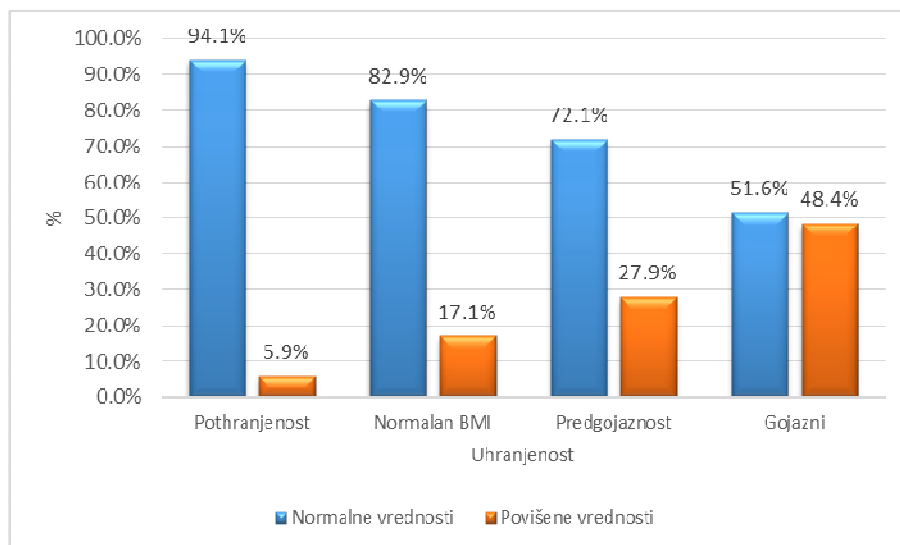
#### 5.9.7.3.1 Odnos indeksa telesne mase (BMI indeks) i povišenih triglicerida u serumu

U ispitivanim grupama povišeni trigliceridi u serumu su utvrđeni kod 47 pacijenata, što iznosi ukupno 24,6%. Ako se podele pacijenti prema indeksu telesne mase, u grupi pothrenjenih ima jedan pacijent sa hipertrigliceridemijom (5,9%), u grupi sa normalnim BMI ima 14 ispitanika (17,1%), u grupi predgojaznih ima 17 (27,9%) i u grupi gojaznih 15 pacijenata (48,4%) sa hipertrigliceridemijom. Statistički je značajno više gojaznih pacijenata, kojima su utvrđeni povišeni trigliceridi, u odnosu na ostale grupe kada se ispitanici podele prema indeksu telesne mase ( $\chi^2=15,521$ ,  $p<0,01$ ).

Tabela broj 51: Broj pacijenata u odnosu na indeks telesne mase (BMI indeks) sa normalnim i povišenim trigliceridima u serumu

		Uhranjenost									
		Pothranjenost		Normalan BMI		Predgojaznost		Gojazni		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Trigliceridi	Normalne vrednosti	16	94,1%	68	82,9%	44	72,1%	16	51,6%	144	75,4%
	Povišene vrednosti	1	5,9%	14	17,1%	17	27,9%	15	48,4%	47	24,6%
Ukupno		17	100,0%	82	100,0%	61	100,0%	31	100,0%	191	100%

Grafikon broj 63: Broj pacijenata u odnosu na indeks telesne mase (BMI indeks) sa normalnim i povišenim trigliceridima u serumu



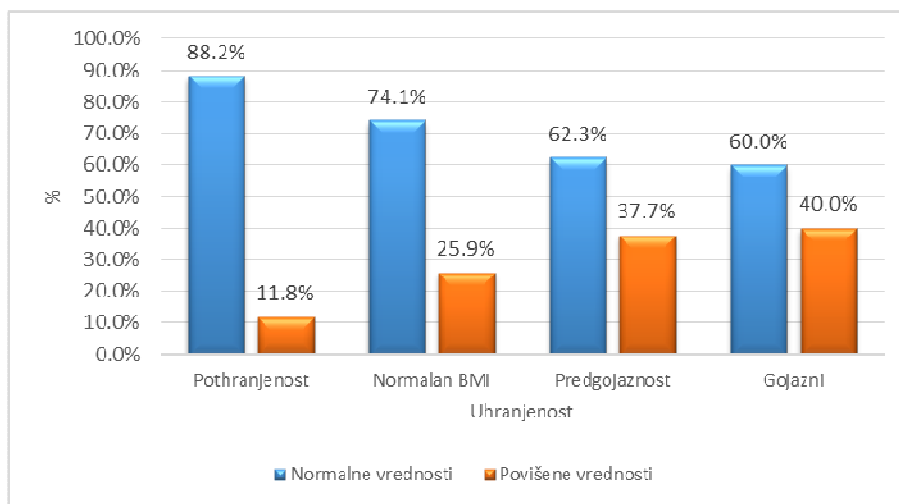
U svim ispitivanim grupama snižene vrednosti HDL-holesterola u serumu su utvrđene kod 58 pacijenata, što iznosi ukupno 30,7%. Ako se podele pacijenti prema indeksu telesne mase, u grupi pothrenjenih nađena su dva pacijenta sa sniženim vrednostima HDL-holesterola (11,8%), u grupi sa normalnim BMI ima 21 ispitanik (25,9%), u grupi predgojaznih ima 23 (37,9%) i u grupi gojaznih 12 pacijenata (40%) sa sniženim HDL-holesterolom.

Tabela broj 52: Broj pacijenata u odnosu na indeks telesne mase (BMI indeks) sa normalnim i povišenim nivoom HDL-holesterola u serumu

		Uhranjenost									
		Pothranjenost		Normalan BMI		Predgojaznost		Gojazni		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HDL	Normalne vrednosti	15	88,2%	60	74,1%	38	62,3%	18	60,0%	131	69,3%
	Snižene vrednosti	2	11,8%	21	25,9%	23	37,7%	12	40,0%	58	30,7%
	Ukupno	17	100,0%	81	100,0%	61	100,0%	30	100,0%	189	100%



Grafikon broj 64: Broj pacijenata u odnosu na indeks telesne mase (BMI indeks) sa normalnim i povišenim nivoom HDL-holesterola u serumu



Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa sniženim vrednostima HDL-holesterola u odnosu na indeks telesne mase ( $\chi^2=6,361$ ,  $p>0,05$ ).

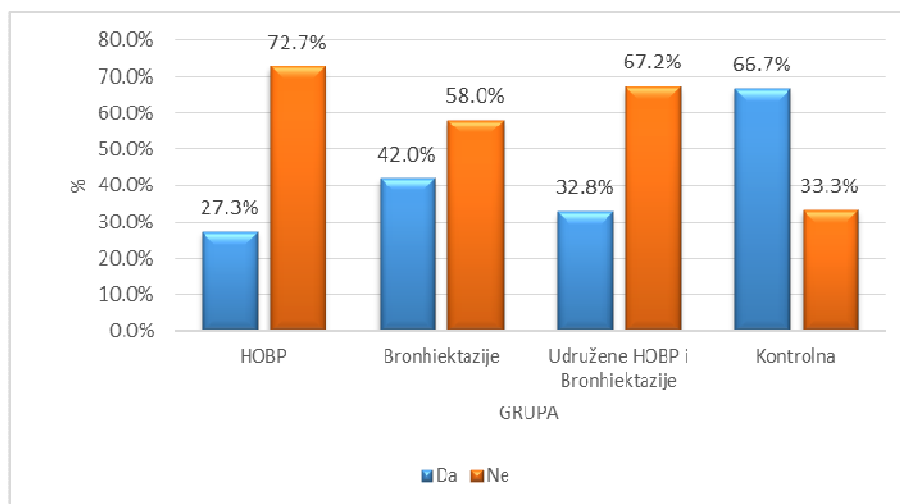
### 5.10 Povišen krvni pritisak

Povišen krvni pritisak je određivan prema prema kliničkoj definiciji metaboličkog sindroma NCEP-ATPIII - *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (155). Posmatrane su vrednosti sistolnog pritiska preko 130 mmHg i/ili dijastolnog preko 85 mmHg ili od ranije dijagnostikovana i lečena hipertenzija. Prema ovim kriterijumima ukupno je bilo 15 ispitanika u grupi 1 (HOBP), dvadeset i jedan ispitanik u grupi 2 (bronhiektazije), 19 ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i deset ispitanika u kontrolnoj grupi 4 sa povišenim krvnim pritiskom.

Tabela broj 53: Broj pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Da	15	27,3%	21	42,0%	19	32,8%	20	66,7%	75	38,8%
Ne	40	72,7%	29	58,0%	39	67,2%	10	33,3%	118	61,2%
Ukupno	55	100,00%	50	100,00%	58	100,00%	30	100,00%	193	100,00%

Grafikon broj 65: Broj pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom



Postoji statistički značajno više pacijenata iz grupa 1 i i grupe 3 koji imaju povišen krvni pritisak u odnosu na ostale grupe ( $\chi^2=12,512$ ,  $p<0,01$ ).

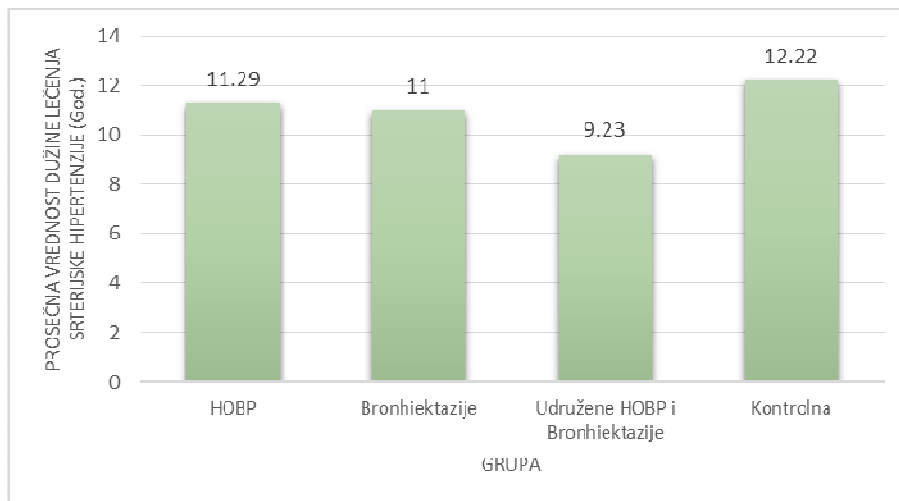
### 5.10.1 Dužina lečenja bolesti kod pacijenata kod kojih je od ranije dijagnostikovano povišen krvni pritisak

Ako se posmatraju bolesnici od ranije lečeni od povišenog krvnog pritiska, prosečna dužina trajanja bolesti bila je 10,5 godina, sa standardnom devijacijom  $\pm 7,4$ .

Tabela broj 54: Broj godina lečenja arterijske hipertenzije

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	40	11,29	7,530	1	30
2. Bronhiektazije	29	11,00	8,512	0	32
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	39	9,23	6,095	0	29
4. Kontrolna	10	12,22	8,843	1	25
Ukupno	118	10,57	7,394	0	32

Grafikon broj 66: Broj godina lećenja arterijske hipertenzije



Ne postoji statistički značajna razlika u dužini lećenja bolesti kod pacijenata kod kojih je od ranije dijagnostikovano povišen krvni pritisak između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=0,736$ ,  $p>0,05$ )

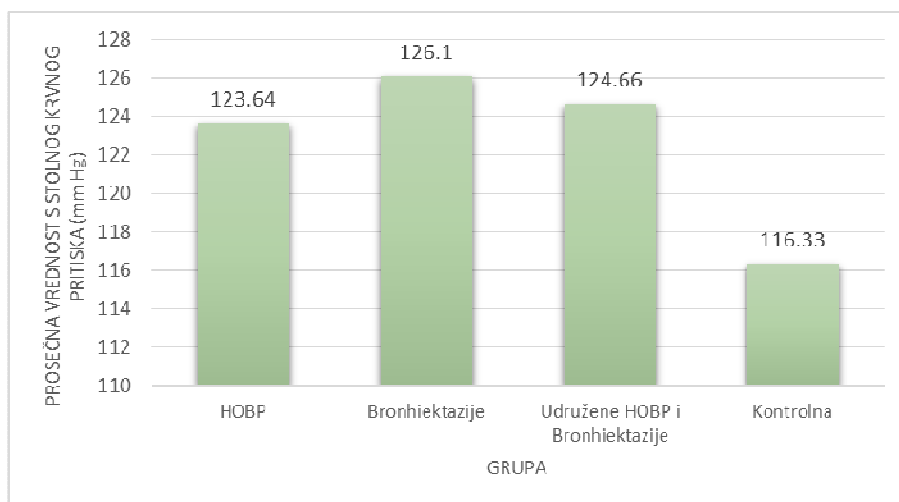
### 5.10.2 Vrednosti sistolnog krvnog pritiska

Prosečne vrednosti sistolnog krvnog pritiska iznosile su 123,64 mmHg u grupi 1(HOBP), 126,1 mmHg u grupi 2 (bronhiektazije), 124,66 mmHg u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i 116,33 mmHg ispitanika u kontrolnoj grupi 4.

Tabela broj 55: Vrednosti sistolnog krvnog pritiska u ispitivanim grupama (mm Hg)

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	123,64	16,343	80	170
2. Bronhiektazije	50	126,10	15,981	90	170
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	124,66	14,686	90	160
4. Kontrolna	30	116,33	9,994	100	140
Ukupno	193	123,45	15,153	80	170

Grafikon broj 67: Vrednosti sistolnog krvnog pritiska u ispitivanim grupama (mm Hg)



Postoji statistički značajna razlika u visini sistolnog krvnog pritiska između pacijenata u posmatranim grupama (ANOVA,  $F=2,926$ ,  $p<0,05$ ). Bonferoni post hoc testom smo utvrdili da pacijenti iz kontrolne grupe 4 imaju statistički značajno niži sistolni krvni pritisak od pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije) i pacijenata iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije).

Grafikon broj 68: Vrednosti sistolnog krvnog pritiska u ispitivanim grupama (mm Hg)

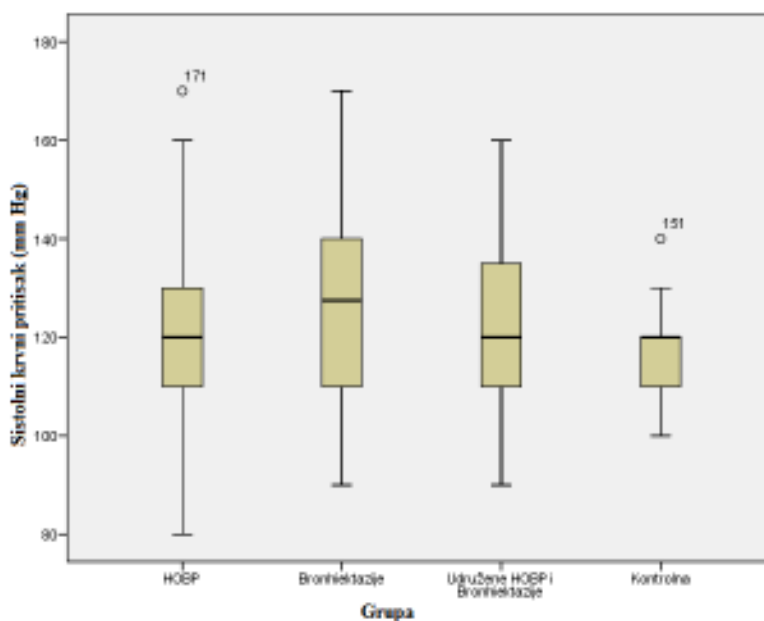
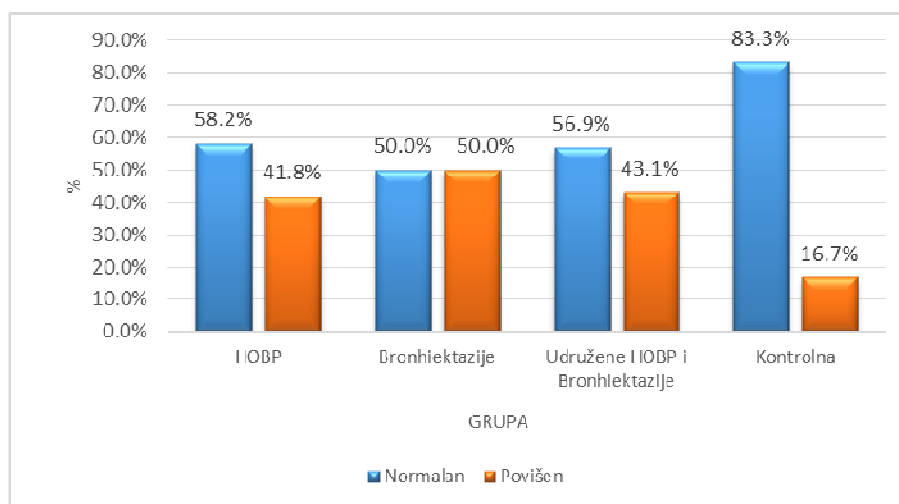


Tabela broj 56: Broj ispitanika sa normalnim i povišenim vrednostima sistolnog krvnog pritiska iznad 130 mmHg u posmatranim grupama

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalan	32	58,2%	25	50,0%	33	56,9%	25	83,3%	115	59,6%
Povišen	23	41,8%	25	50,0%	25	43,1%	5	16,7%	78	40,4%
<b>Ukupno</b>	<b>55</b>	<b>100,0%</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>58</b>	<b>100,0%</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>	<b>193</b>	<b>100,0%</b>

Grafikon broj 69: Broj ispitanika sa normalnim i povišenim vrednostima sistolnog krvnog pritiska iznad 130 mmHg u posmatranim grupama



Prema kriterijumima NCEP-ATPIII - *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* vrednost sistolnog pritiska od 130 mmHg i više se posmatra komponenta metaboličkog sindroma. Ukupno je bilo 23 ispitanika u grupi 1 (HOBP) sa povišenim vrednostima sistolnog krvnog pritiska, dvadeset i pet ispitanika u grupi 2 (bronhiektazije), 25 ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i pet ispitanika u kontrolnoj grupi 4 sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom

Statistički je značajno više pacijenata u kontrolnoj grupi 4 sa normalnim vrednostima sistolnog pritiska u odnosu na ostale grupe ( $\chi^2=9,153$ ,  $p<0,05$ ).

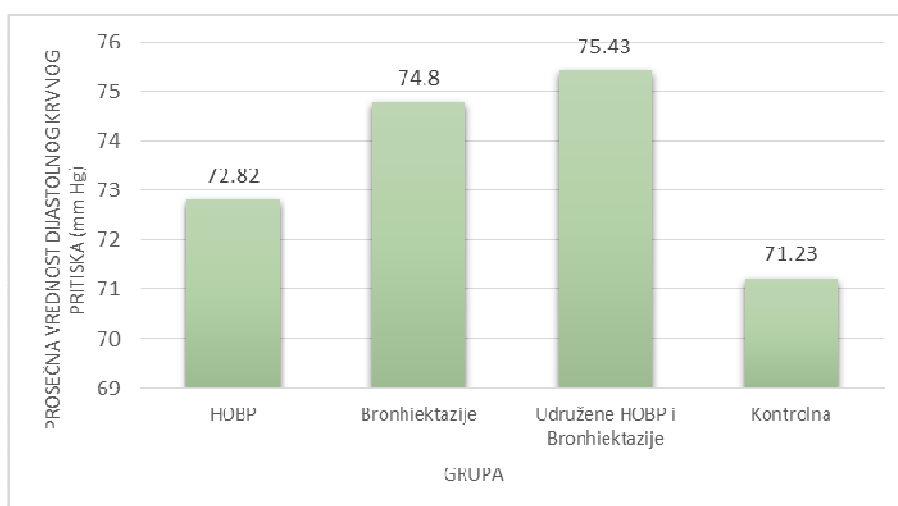
### 5.10.3 Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska

Prosečne vrednosti dijastolnog krvnog pritiska iznosile su 72,82 mmHg u grupi 1 (HOBP), 74,80 mmHg u grupi 2 (bronhiektazije), 75,43 mmHg u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i 71,23 mmHg kod ispitanika u kontrolnoj grupi 4. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti dijastolnog krvnog pritiska između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=1,662$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 57: Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u ispitivanim grupama (mm Hg)

Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	72,82	9,989	50	100
2. Bronhiektazije	50	74,80	9,739	60	100
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	75,43	10,272	50	100
4. Kontrolna	30	71,23	6,334	60	90
Ukupno	193	73,87	9,593	50	100

Grafikon broj 70: Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u ispitivanim grupama (mm Hg)



Grafikon broj 71: Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u ispitivanim grupama (mm Hg)

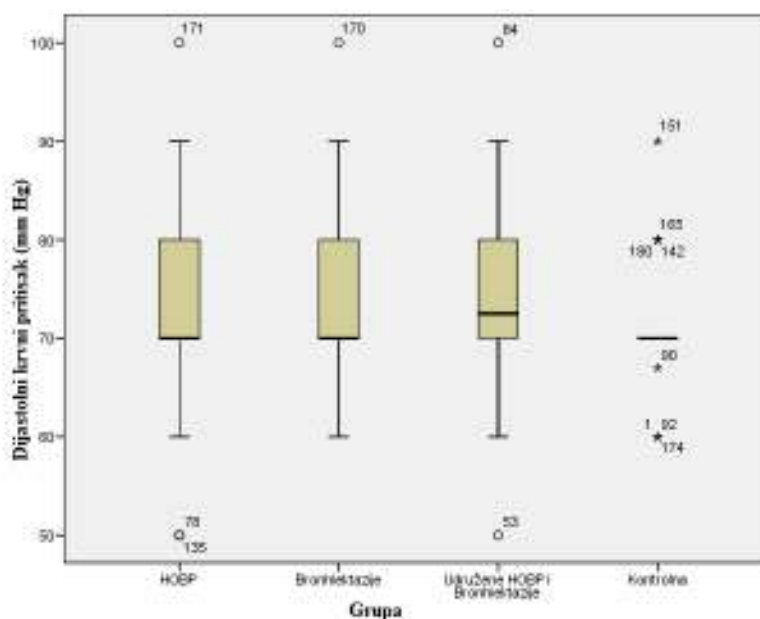
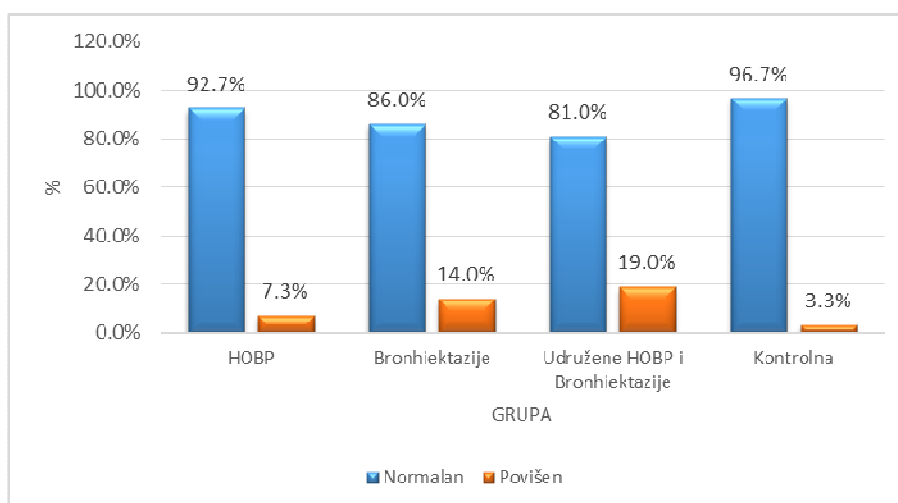


Tabela broj 58: Broj ispitanika sa normalnim i povišenim vrednostima dijastolnog krvnog pritiska iznad 85 mmHg u posmatranim grupama

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalan	51	92,7%	43	86,0%	47	81,0%	29	96,7%	170	88,1%
Povišen	4	7,3%	7	14,0%	11	19,0%	1	3,3%	23	11,9%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 72: Broj ispitanika sa normalnim i povišenim vrednostima dijastolnog krvnog pritiska iznad 85 mmHg u posmatranim grupama



Prema kriterijumima NCEP-ATPIII - *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* vrednost dijastolnog krvnog pritiska iznad 85 mmHg se smatra za komponentu metaboličkog sindroma. Ukupno je bilo četiri ispitanika u grupi 1 (HOBP) sa povišenim vrednostima dijastolnog krvnog pritiska, sedam ispitanika u grupi 2 (bronhiektazije), 11 ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i jedan ispitanik u kontrolnoj grupi 4 sa povišenim dijastolnim krvnim pritiskom.

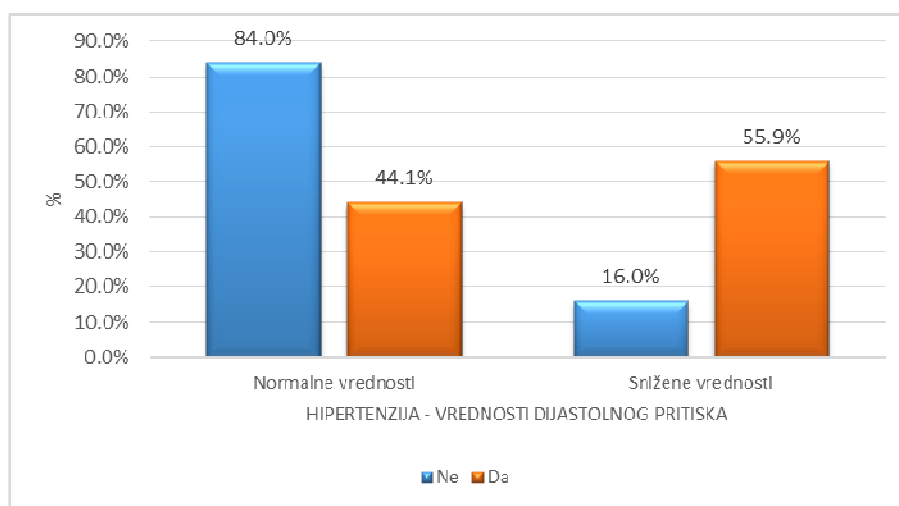
#### 5.10.4 Broj i procenat ispitanika sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom u grupi bolesnika sa dijagnozom hipertenzije, koji od ranije koriste antihipertenzivnu terapiju, u odnosu broj i procenat ispitanika sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom kod pacijenta koji nemaju postavljenu dijagnozu arterijske hipertenzije

U grupi ispitanika sa dijagnozom hipertenzije, koji od ranije koriste antihipertenzivnu terapiju, bilo je 52 ispitanika sa normalnim krvnim pritiskom (44,1%) i 66 ispitanika sa povišenim vrednostima sistolnog krvnog pritiska (55,9%). U grupi ispitanika bez hipertenzije, bilo je 63 ispitanika sa normalnim krvnim pritiskom (84,0%) i 12 ispitanika sa povišenim vrednostima sistolnog krvnog pritiska (16,0%).

Tabela broj 59: Broj ispitanika sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom u grupi bolesnika sa dijagnozom hipertenzije od ranije u odnosu broj ispitanika koji nemaju postavljenu dijagnozu arterijske hipertenzije

		Hipertenzija					
		Ne		Da		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Sistolni pritisak	Normalne vrednosti	63	84,0%	52	44,1%	115	59,6%
	Povišene vrednosti	12	16,0%	66	55,9%	78	40,4%
Ukupno		75	100,0%	118	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 73: Broj ispitanika sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom u grupi bolesnika sa dijagnozom hipertenzije od ranije u odnosu broj ispitanika koji nemaju postavljenu dijagnozu arterijske hipertenzije



Statistički je značajno više pacijenata kojima je izmeren povišen sistolni pritisak, a kod koji je hipertenzija dijagnostikovana ranije, u odnosu na pacijenate sa povišenim sistolnim pritiskom koji se od ranije ne leče od ove bolesti ( $\chi^2=34,568$ ,  $p<0,01$ ).

## 5.11 Tip 2 šećerne bolesti

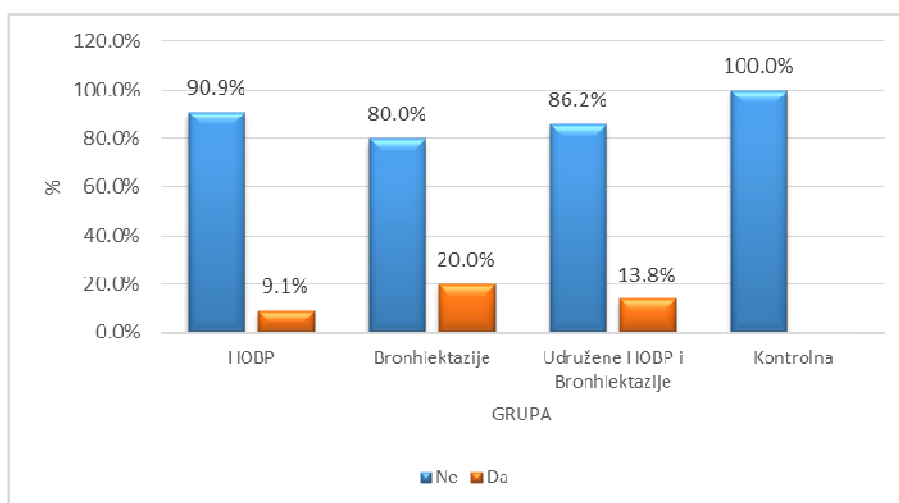
Od ukupno 193 pacijenta, bilo je dvadeset i tri obolela od tipa 2 šećerne bolesti (T2DM *Diabetes mellitus type 2*), što čini 11,9% svih ispitanika. U grupi 1 (HOBP) bilo je 5 bolesnika (9,1%), grupi 2 (bronhiektazije) bilo je 10 bolesnika (20,0%), grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) bilo je 8 bolesnika (13,8%) a u kontrolnoj grupi 4 nije bilo obolelih od tipa 2 šećerne bolesti (0%).



Tabela broj 60: Broj ispitanika sa ranije postavljenom dijagnozom tipa 2 šećerne bolesti

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ne	50	90,9%	40	80,0%	50	86,2%	30	100,0%	170	88,1%
Da	5	9,1%	10	20,0%	8	13,8%	0	0,0%	23	11,9%
<b>Ukupno</b>	<b>55</b>	<b>100,0%</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>58</b>	<b>100,0%</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>	<b>193</b>	<b>100,0%</b>

Grafikon broj 74: Broj ispitanika sa ranije postavljenom dijagnozom tipa 2 šećerne bolesti



Ako poredimo grupe bolesnika sa hroničnim bolestima respiratornog sistema (1,2 i 3) najviše ispitanika sa tipom 2 šećerne bolesti ima u grupi 2 (bronhiektazije), ukupno deset što iznosi 20,0%. Ovo je više od pet obolelih iz grupe 1(HOBP - 9,1%) i osam iz grupe 3 (udružena HOBP i bronhiektazije - 13,8%), ali razlika u broju dijabetičkih bolesnika između ove tri posmatrane grupe (grupa 1- HOBP, grupa 2-bronhiektazije i grupa 3-udružena HOBP i bronhiektazije) nije statistički značajna. ( $\chi^2=7,614$ ,  $p>0,05$ )

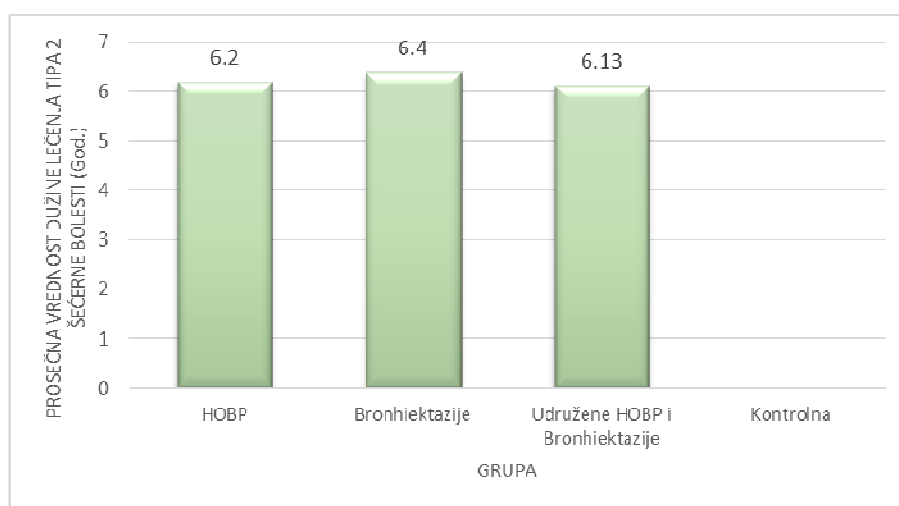
### 5.11.1 Tip 2 šećerne bolesti – prosečna dužina (broj godina) lečenja

Od 23 bolesnika koji od ranije imaju postavljenu dijagnozu tipa 2 šećerne bolesti, prosečna dužina lečenja šećerne bolesti u godinama iznosi 6,2 godine (sa standardnom devijacijom  $\pm 5,9$ ) u grupi 1 (HOBP),  $6,4 \pm 7,1$  godine  $\pm 7,1$  u grupi 2 (bronhiektazije) i  $6,13 \pm 5,7$  godina u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). U kontrolnoj grupi nije bilo obolelih od šećerne bolesti (0%).

Tabela broj 61: Broj godina lečenja tipa 2 šećerne bolesti

Grupa	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	5	6,20	5,933	1	15
2. Bronhiektazije	10	6,40	7,106	0	23
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	8	6,13	5,743	0	18
4. Kontrolna	0	0	0	0	0
Ukupno	23	6,26	6,129	0	23

Grafikon broj 75: Broj godina lečenja tipa 2 šećerne bolesti



Ne postoji statistički značajna razlika u dužini lečenja tipa 2 šećerne bolesti između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=0,004$ ,  $p>0,05$ )

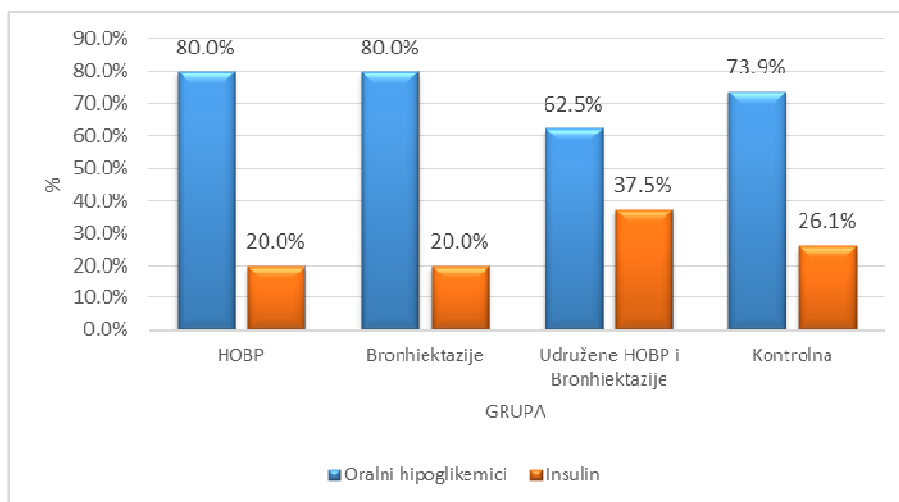
### 5.11.2 Vrsta terapije tipa 2 šećerne bolesti

Od 23 ispitanika sa dijagnostikovanom dijabetesom tipa 2 pre uključivanja u našu studiju kod najvećeg broja bolesnika šećerna bolest je lečena oralnim hipoglikemicima. U grupi 1(HOBP) četiri pacijenta je bilo na terapiji oralnim hipoglikemicima (80%) dok je jedan (20%) bio na insulinskoj terapiji. U grupi 2 (bronhiektazije) bilo je 8 pacijenata na terapiji oralnim hipoglikemicima (80%) , dok su su dva (20%) bila na insulinskoj terapiji. U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) bilo je pet pacijenata na terapiji oralnim hipoglikemicima (62,5%), dok su tri (20%) bila na insulinskoj terapiji. U kontrolnoj grupi nije bilo obolelih od šećerne bolesti (0%).

Tabela broj 62: Vrste terapije tipa 2 šećerne bolesti

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Oralni hipoglikemici	4	80,0%	8	80,0%	5	62,5%	0	0%	17	73,9%
Insulin	1	20,0%	2	20,0%	3	37,5%	0	0%	6	26,1%
<b>Ukupno</b>	<b>5</b>	<b>100,0%</b>	<b>1</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>23</b>	<b>100,0%</b>

Grafikon broj 76: Način lečenja tipa 2 šećerne bolesti



Ne postoji statistički značajan razlika u vrsti terapije šećerne bolesti između posmatranih grupa ( $\chi^2=0,829$ ,  $p>0,05$ ).

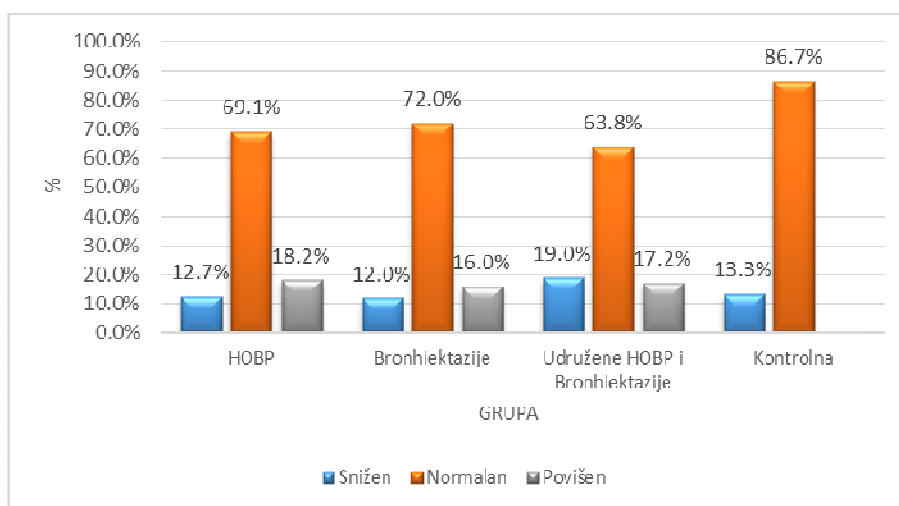
### 5.11.3 Vrednosti glikemije - šećer u krvi (ŠUK)

Izmerene vrednosti glikemije, odnosno šećera u krvi (ŠUK), u najvećem broju slučajeva su bile u granicama referentnih vrednosti. U grupi 1(HOBP) bilo je 38 ispitanika sa normalnom glikemijom (69,1%), u grupi 2 (bronhiektazije) - 36 ispitanika (72%), u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) - 37 ispitanika (63,8%) a u kontrolnoj grupi 4 - 26 ispitanika (86,7%). Snižene vrednosti (hipoglikemija) su izmerene kod 7 ispitanika (12,7%) iz grupe 1 (HOBP), kod 6 ispitanika (12,0%) iz grupe 2 (bronhiektazije), kod 11 ispitanika (19%) iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod četiri ispitanika iz kontrolne grupe 4 (13,3%). Povišene vrednosti glikemije su izmerene kod 10 ispitanika (18,2%) u grupi 1 (HOBP), kod 8 ispitanika (16%) u grupi 2 (bronhiektazije) i kod 10 ispitanika (17,2%) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). U kontrolnoj grupi od 30 ispitanika nije bilo povišenog nivoa glikemije (0%).

Tabela broj 63: Vrednosti glikemije u ispitivanim grupama - šećer u krvi (ŠUK)

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Snižen	7	12,7%	6	12,0%	11	19,0%	4	13,3%	28	14,5%
Normalan	38	69,1%	36	72,0%	37	63,8%	26	86,7%	137	71,0%
Povišen	10	18,2%	8	16,0%	10	17,2%	0	0,0%	28	14,5%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 77: Vrednosti glikemije u ispitivanim grupama - šećer u krvi (ŠUK)

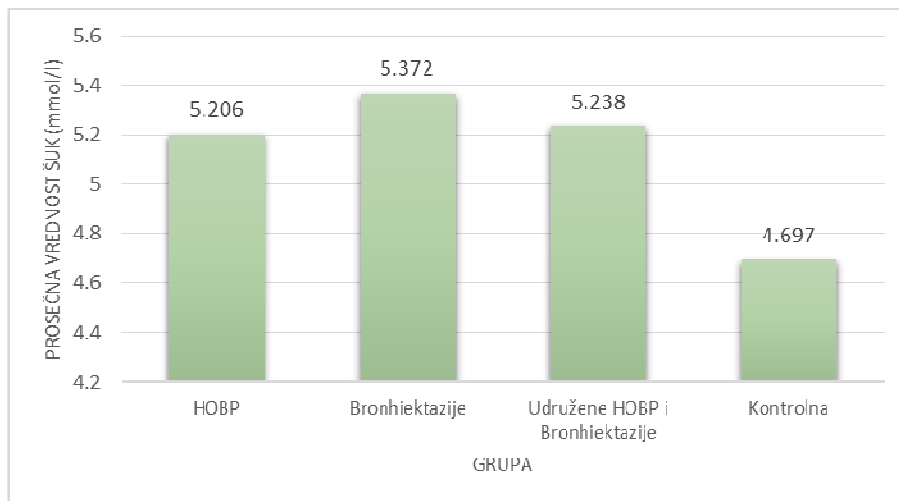


Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa normalnim i patološkim vrednostima glikemije (ŠUK) između posmatranih grupa ( $\chi^2=8,248$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 64: Vrednosti glikemije u ispitivanim grupama - šećer u krvi (ŠUK) –prosečne vrednosti

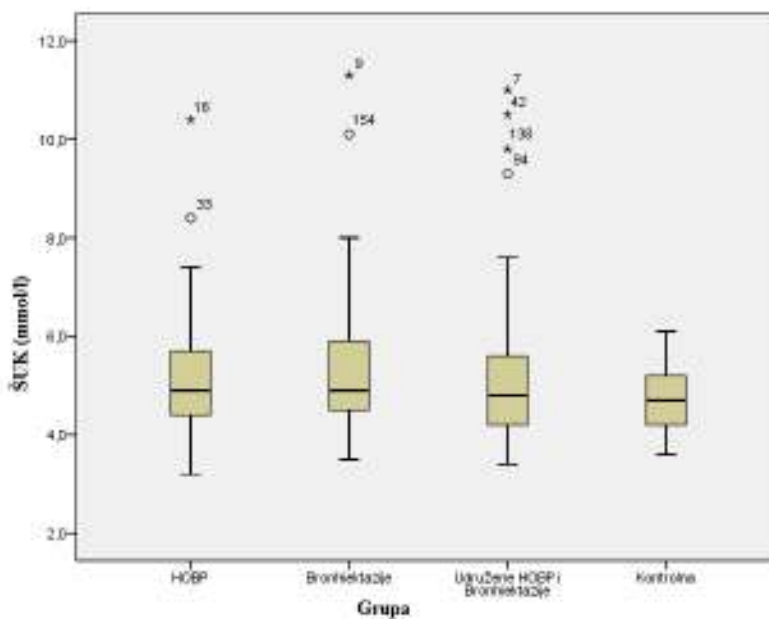
Grupa	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	5,206	1,3004	3,2	10,4
2. Bronhiektazije	50	5,372	1,4801	3,5	11,3
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	5,238	1,6356	3,4	11,0
4. Kontrolna	30	4,697	0,6066	3,6	6,1
Ukupno	193	5,179	1,3903	3,2	11,3

Grafikon broj 78: Vrednosti glikemije u ispitivanim grupama - šećer u krvi (ŠUK) – prosečne vrednosti



Prosečne vrednosti izmerenih nivoa glikemije iznosile su 5,206 mmol/l u grupi 1 (HOBP), 5,372 mmol/l u grupi 2 (bronhiektazije), 5,238 mmol/l u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i 4,697 mmol/l kod ispitanika u kontrolnoj grupi 4. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima nivoa glikemije (ŠUK) između posmatranih grupa (ANOVA,  $F=1,580$ ,  $p>0,05$ )

Grafikon broj 79: Vrednosti glikemije u ispitivanim grupama - šećer u krvi (ŠUK) – prosečne vrednosti



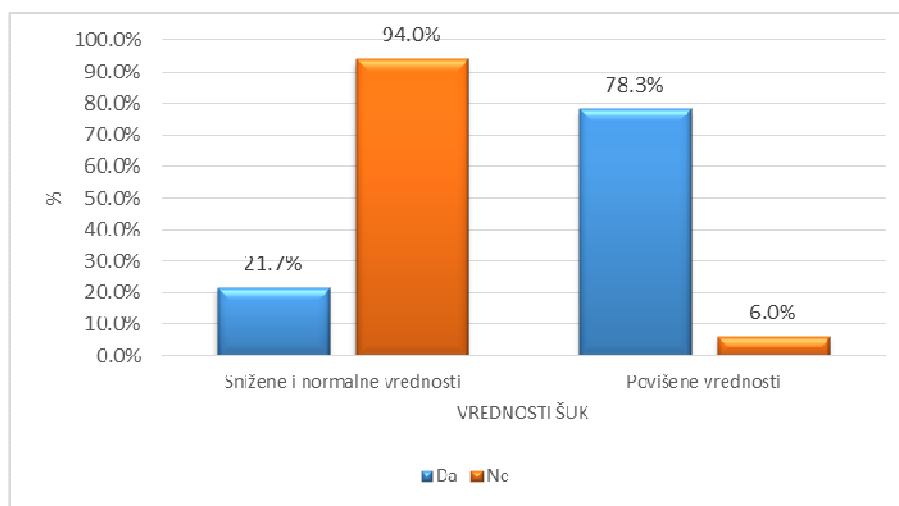
### 5.11.4 Vrednosti glikemije (šećera u krvi- ŠUK) kod bolesnika sa postavljenom dijagnozom tipa 2 šećerne bolesti koji od ranije koriste antidijabetičnu terapiju, u odnosu na vrednosti glikemije (šećera u krvi- ŠUK) kod ispitanika bez ranije postavljene dijagnoze tipa 2 šećerne bolesti

Ako podelimo ispitanike u odnosu na ranije utvrđen dijabetes melitus tip 2 (T2DM) i poredimo broj pacijenata sa povišenim vrednostima glikemije (ŠUK) u ove dve grupe dobijamo rezultate koji ukazuju da 6%, odnosno deset ispitanika u grupi bez dijabetesa tip 2 ima povišenu glikemiju, u odnosu na 78,3 %, odnosno osamnaest ispitanika iz grupe obolelih od tipa 2 šećerne bolesti.

Tabela broj 65: Vrednosti glikemije (šećera u krvi- ŠUK) u grupama sa i bez od ranije dijagnostikovanog tipa 2 šećerne bolesti

		Šećerna bolest					
		Da		Ne		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
ŠUK	Snižene i normalne vrednosti	5	21,7%	158	94,0%	163	85,3%
	Povišene vrednosti	18	78,3%	10	6,0%	28	14,7%
Ukupno		23	100,0%	168	100,0%	191	100,0%

Grafikon broj 80: Vrednosti glikemije (šećera u krvi- ŠUK) u grupama sa i bez od ranije dijagnostikovanog tipa 2 šećerne bolesti



Statistički je značajno više pacijenata koji imaju povišene vrednosti glikemije (ŠUK), a kod kojih je šećerna bolest dijagnostikovana ranije od onih koji imaju povišenu glikemiju (ŠUK), a nije im prethodno dijagnostikovana šećerna bolest ( $\chi^2=84,548$ ,  $p<0,01$ ).

## 5.12 Metabolički sindrom

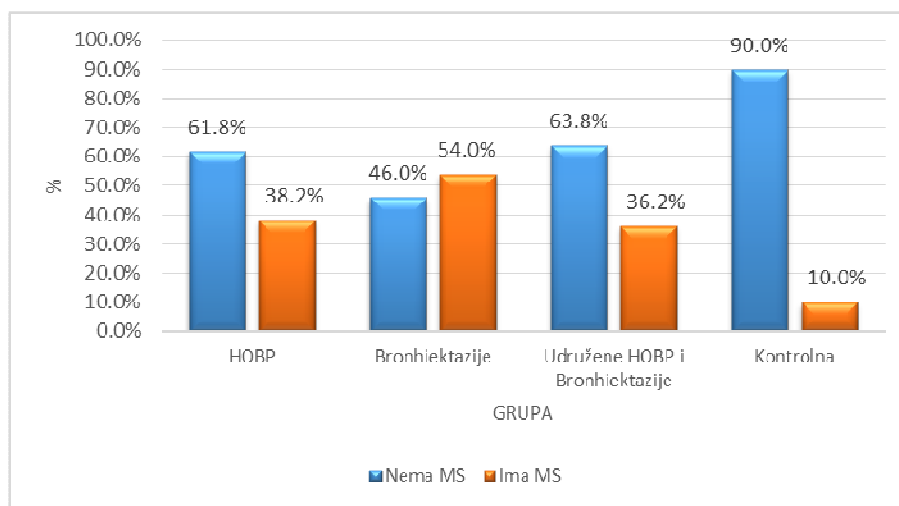
### 5.12.1 Analiza učestalosti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama

Metabolički sindrom prema kriterijumima NCEP-ATPIII (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) je prisutan kod 38,2% ispitanika iz grupe 1 (HOBP) koju čine oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća bez bronhiektazija. U grupi 2 (bronhiektazije) koju sačinjavaju oboleli sa bronhiektazijama koji nemaju opstruktivni poremećaj ventilacije pluća, odnosno nemaju HOBP, prisutno je 54% ispitanika sa metaboličkim sindromom. U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) koju čine bolesnici sa udruženom HOBP i bronhiektazijama prisutno 36,2% ispitanika sa metaboličkim sindromom. U kontrolnoj grupi 4 četiri ispitanika (10%) ima metabolički sindrom.

Tabela broj 66: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nema MS	34	61,8%	23	46,0%	37	63,8%	27	90,0%	121	62,7%
Ima MS	21	38,2%	27	54,0%	21	36,2%	3	10,0%	72	37,3%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%

Grafikon broj 81: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama



Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa metaboličkim sindromom prema kriterijumima NCEP-ATPIII između grupe 1 (HOBP) i grupe 2 (bronhiektazije) ( $\chi^2=2,641$ ,  $p>0,05$ ).

Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa metaboličkim sindromom prema kriterijumima NCEP-ATPIII između grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ( $\chi^2=0,047$ ,  $p>0,05$ ).

U grupi 1 (HOBP) je statistički veoma značajno više ispitanika sa metaboličkim sindromom prema kriterijumima NCEP-ATPIII u odnosu na grupu 4 (kontrolna grupa) ( $\chi^2=7,609$ ,  $p<0,01$ ). U

grupi 4 (kontrolna grupa) imamo statistički značajno manje pacijenata sa utvrđenim metaboličkim sindromom prema kriterijumima NCEP-ATPIII .

Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa metaboličkim sindromom prema kriterijumima NCEP-ATPIII između grupe 2 (bronhiektazije) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ( $\chi^2=3,443$ ,  $p>0,05$ ).

U grupi 2 (bronhiektazije) je statistički veoma značajno više ispitanika sa metaboličkim sindromom prema kriterijumima NCEP-ATPIII u odnosu na kontrolnu grupu 4. ( $\chi^2=15,448$ ,  $p<0,01$ )

U grupi udružene HOBP i bronhiektazije je statistički značajno više ispitanika sa metaboličkim sindromom prema kriterijumima NCEP-ATPIII u odnosu na grupu 4 (kontrolna grupa) ( $\chi^2=6,847$ ,  $p<0,05$ )

### 5.12.2 Broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII

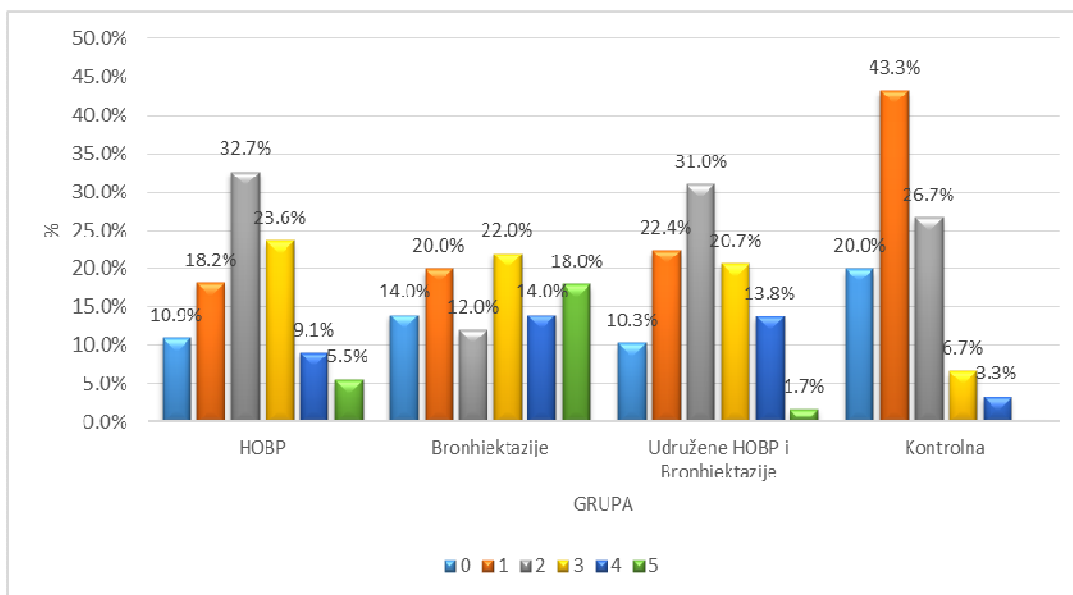
U odnosu na broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u pojedinim grupama dobijeni su sledeći rezultati.

*Tabela broj 67: Broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama*

	Grupa									
	1. HOBP		2. Bronhiektazije		3. Udružene HOBP i Bronhiektazije		4. Kontrolna		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	6	10,9%	7	14,0%	6	10,3%	6	20,0%	25	13,0%
1	10	18,2%	10	20,0%	13	22,4%	13	43,3%	46	23,8%
2	18	32,7%	6	12,0%	18	31,0%	8	26,7%	50	25,9%
3	13	23,6%	11	22,0%	12	20,7%	2	6,7%	38	19,7%
4	5	9,1%	7	14,0%	8	13,8%	1	3,3%	21	10,9%
5	3	5,5%	9	18,0%	1	1,7%	0	0,0%	13	6,7%
Ukupno	55	100,0%	50	100,0%	58	100,0%	30	100,0%	193	100,0%



Grafikon broj 82: Broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama



### 5.12.3 Prosečan broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijuma NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama

Tabela broj 68: Prosečan broj komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijuma NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama

Grupa	N	$\bar{x}$	Minimum	Maximum
1. HOBP	55	2,18	0	5
2. Bronhiektazije	50	2,56	0	5
3. Udružene HOBP i bronhiektazije	58	2,10	0	5
4. Kontrolna	30	1,3	0	4
Ukupno	193	2,12	0	5

Prosečan broj komponenti metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća je iznosio 2,18, kod bolesnika sa bronhiektazijama je bio 2,56, a kod bolesnika sa udružena ova dva oboljenja 2,1.

## 5.13 Analiza komponenti metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u ispitivanim grupama u odnosu na polnu strukturu

### 5.13.1 Grupa 1: Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP)

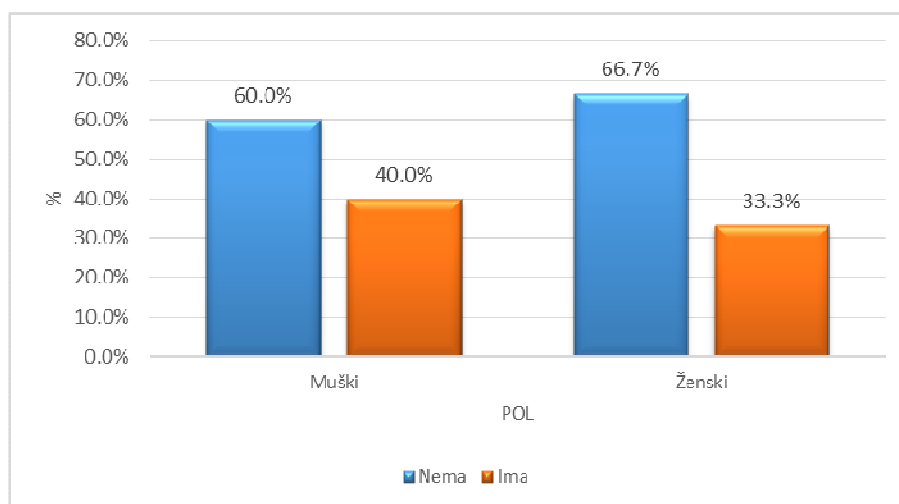
#### 5.13.1.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

U grupi 1 (HOBP) koju sačinjavaju oboleli od HOBP bez utvrđenih bronhiektazija ne postoji statistički značajna razlika u prisutstvu metaboličkog sindroma u odnosu na pol ( $\chi^2=0,205$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 69: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	24	60,0%	10	66,7%	34	61,8%
	Ima	16	40,0%	5	33,3%	21	38,2%
Ukupno		40	100,0%	15	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 83: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu



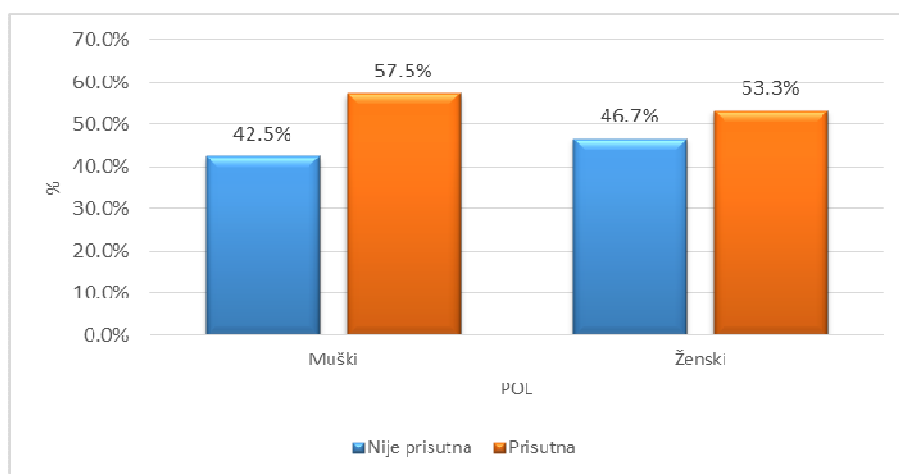
#### 5.13.1.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

Abdominalna gojaznost je bila zastupljena kod 56,4% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod 57,5% ispitanika muškog pola i kod 53,3% ženskog pola.

Tabela broj 70: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	17	42,5%	7	46,7%	24	43,6%
	Prisutna	23	57,5%	8	53,3%	31	56,4%
Ukupno		40	100,0%	15	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 84: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 1(HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je utvrđena abdominalna gojaznost u odnosu na pol ( $\chi^2=0,077$ ,  $p>0,05$ ).

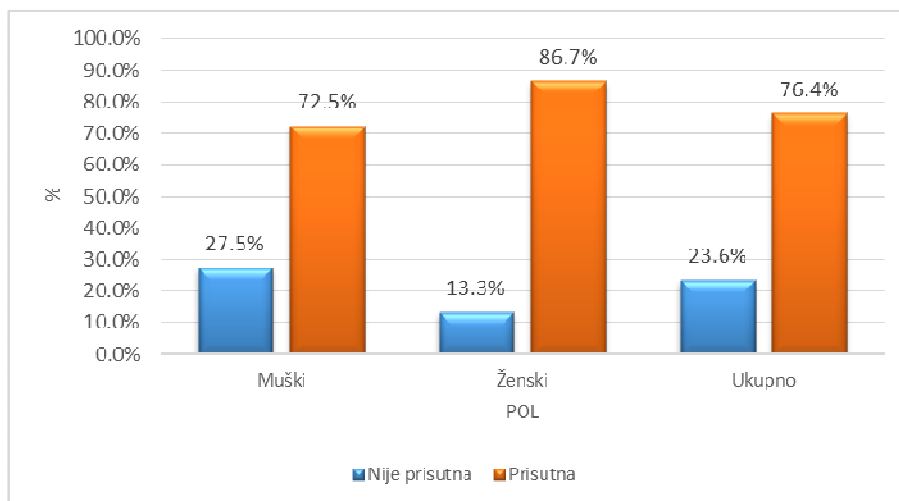
### 5.13.1.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

Arterijska hipertenzija kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutna kod 76,4% pacijenata u grupi HOBP, kod 29 ispitanika muškog pola (72,5%) i kod 13 ženskog pola (86,7%).

Tabela broj 71: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Arterijska hipertenzija	Nije prisutna	11	27,5%	2	13,3%	13	23,6%
	Prisutna	29	72,5%	13	86,7%	42	76,4%
Ukupno		40	100,0%	15	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 85: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 1 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertenzija kao komponenta metaboličkog sindroma u odnosu na pol ( $\chi^2=1,213$ ,  $p>0,05$ ).

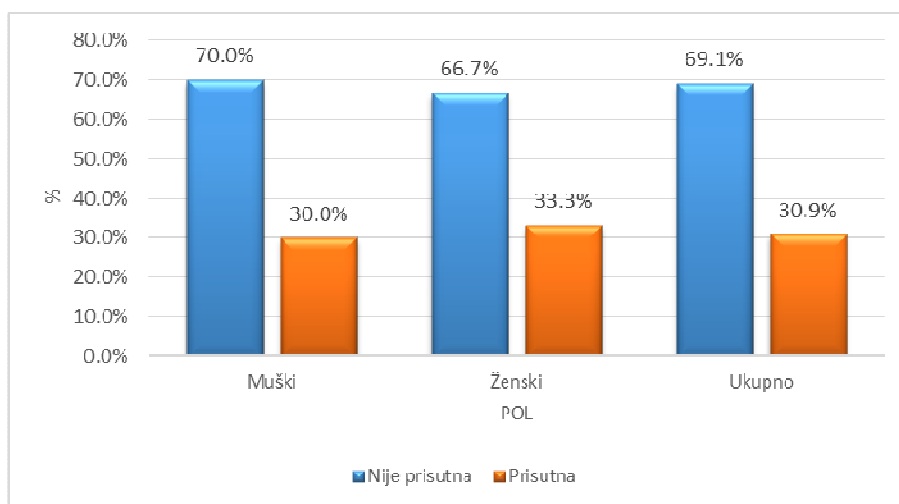
#### 5.13.1.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

Povišene vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemija) sa zastupljene kod 30,9% ispitanika u grupi 1 (HOBP).

Tabela broj 72: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	28	70,0%	10	66,7%	38	69,1%
	Prisutna	12	30,0%	5	33,3%	17	30,9%
Ukupno		40	100,0%	15	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 86: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 1 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih su izmerene povišene vrednosti triglicerida seruma u odnosu na pol ( $\chi^2=0,057$ ,  $p>0,05$ ).

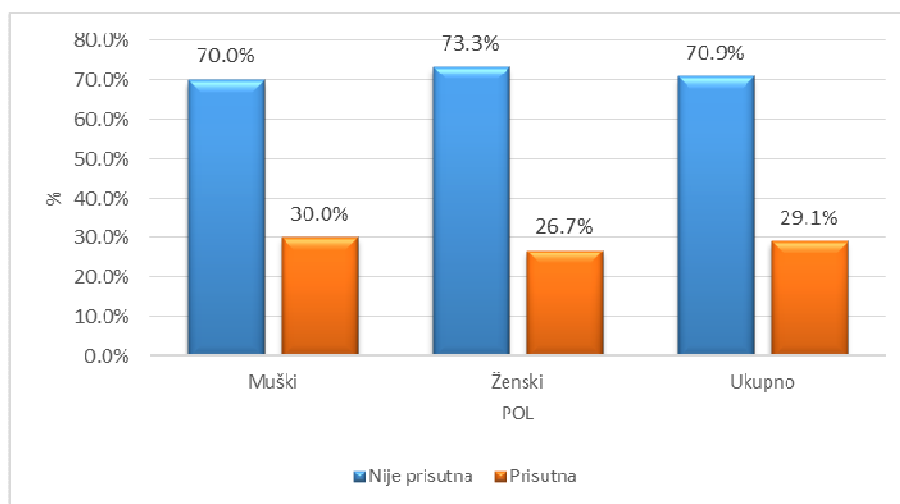
#### 5.13.1.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

Povišene vrednosti glikemije (šećera u krvi ŠUK) se verifikovane kod 29,1% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod 12 ispitanika muškog pola (30,0%) i kod 4 ženskog pola (26,7%).

Tabela broj 73: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukozna intolerancija	Nije prisutna	28	70,0%	11	73,3%	39	70,9%
	Prisutna	12	30,0%	4	26,7%	16	29,1%
Ukupno		40	100,0%	15	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 87: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 1(HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna povišena vrednost glikemije u odnosu na polnu strukturu ispitanika ( $\chi^2=0,059$ ,  $p>0,05$ ).

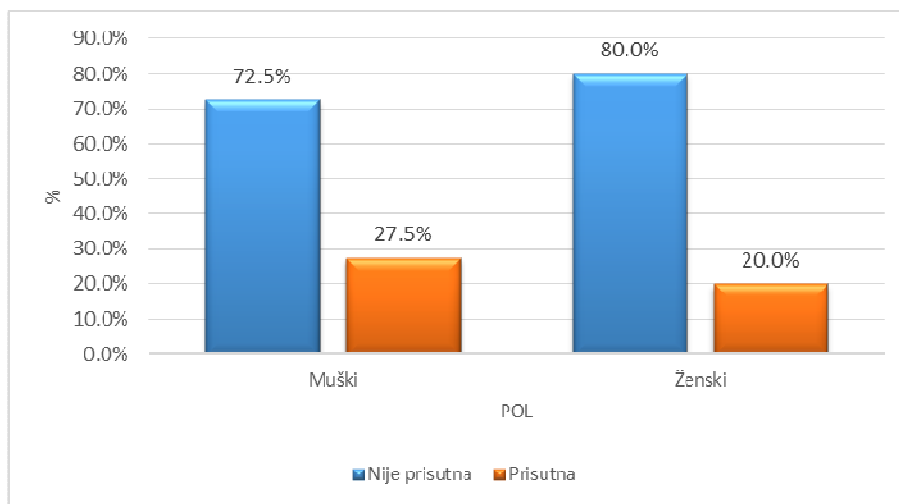
#### 5.13.1.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

Snižene vrednosti HDL-holesterola su zastupljene kod 25,5% pacijenata u grupi 1(HOBP), kod 11 ispitanika muškog pola (27,5%) i kod 3 ženskog pola (26,7%).

Tabela broj 74: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	29	72,5%	12	80,0%	41	74,5%
	Prisutna	11	27,5%	3	20,0%	14	25,5%
Ukupno		40	100,0%	15	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 88: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 1 (HOBP) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 1 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna snižena vrednost HDL u odnosu na polnu strukturu ( $\chi^2=0,323$ ,  $p>0,05$ ).

### 5.13.2 Grupa 2: Bolesnici sa bronhiektazijama

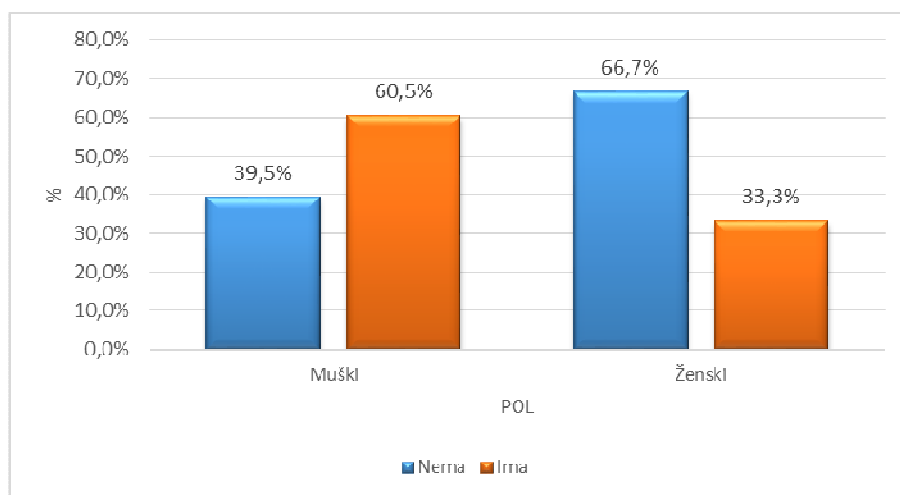
#### 5.13.2.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

U grupi 2 (bronhiektazije) koju sačinjavaju bolesnici sa dokazanim bronhiektazijama bez opstruktivnog poremećaja ventilacije pluća ne postoji statistički značajna razlika u prisutstvu metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u odnosu na pol ( $\chi^2=2,715$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 75: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	15	39,5%	8	66,7%	23	46,0%
	Ima	23	60,5%	4	33,3%	27	54,0%
Ukupno		38	100,0%	12	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 89: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



### 5.13.2.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

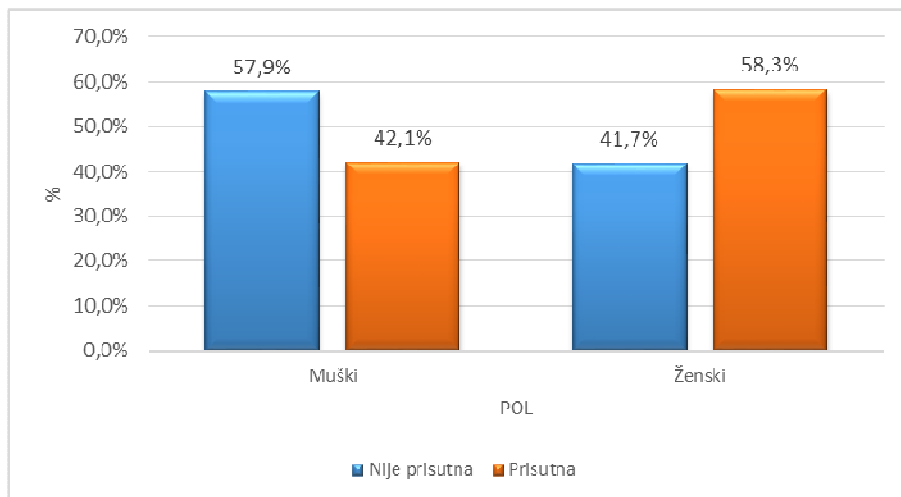
Abdominalna gojaznost je zastupljena kod 46% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 16 ispitanika muškog pola (42,1%) i kod sedam ženskog pola (58,3%).

Tabela broj 76: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	22	57,9%	5	41,7%	27	54,0%
	Prisutna	16	42,1%	7	58,3%	23	46,0%
Ukupno		38	100,0%	12	100,0%	50	100,0%



Grafikon broj 90: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 2 (bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na pol ( $\chi^2=0,967$ ,  $p>0,05$ ).

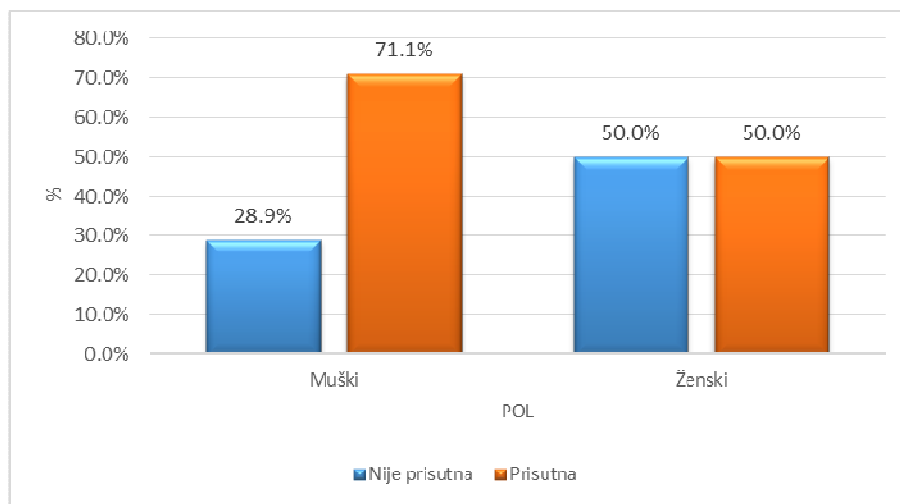
### 5.13.2.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutan kod 66% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 27 ispitanika muškog pola (71,1%) i kod šest ženskog pola (50%).

Tabela broj 77: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	11	28,9%	6	50,0%	17	34,0%
	Prisutna	27	71,1%	6	50,0%	33	66,0%
Ukupno		38	100,0%	12	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 91: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 2 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertenzija kao komponenta metaboličkog sindroma u odnosu na pol ( $\chi^2=1,801$ ,  $p>0,05$ ).

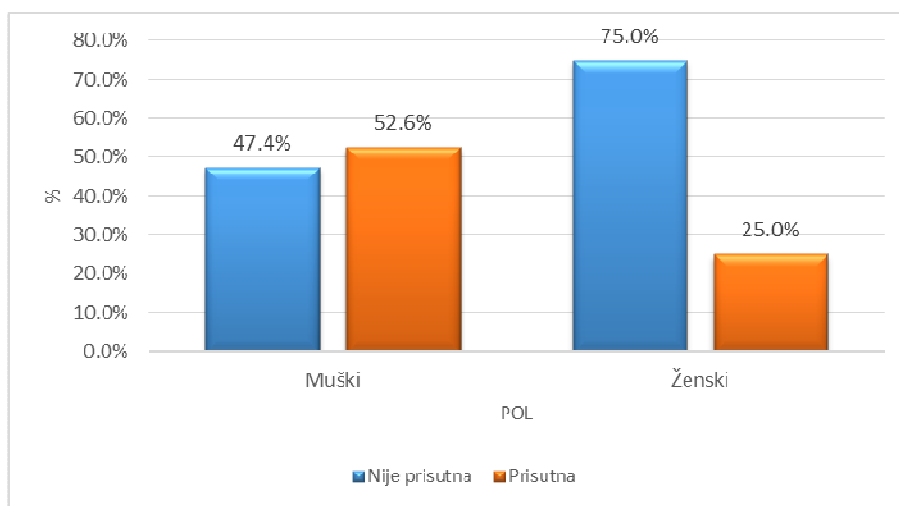
#### 5.13.2.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Povišene vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemija) su zastupljene kod 46% ispitanika u grupi 2 (bronhiektazije), kod 20 ispitanika muškog pola (52,6%) i kod tri ispitanika ženskog pola (25%).

Tabela broj 78: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	18	47,4%	9	75,0%	27	54,0%
	Prisutna	20	52,6%	3	25,0%	23	46,0%
Ukupno		38	100,0%	12	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 92: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 2 (bronhiektazije) veći je procenat ispitanika muškog pola kod kojih su utvrđene povišene vrednosti triglicerida u serumu, ali razlika u broju i procentu ispitanika kod kojih je prisutna hipertrigliceridemija u odnosu na pol nije statistički značajna ( $\chi^2=2,803$ ,  $p>0,05$ ).

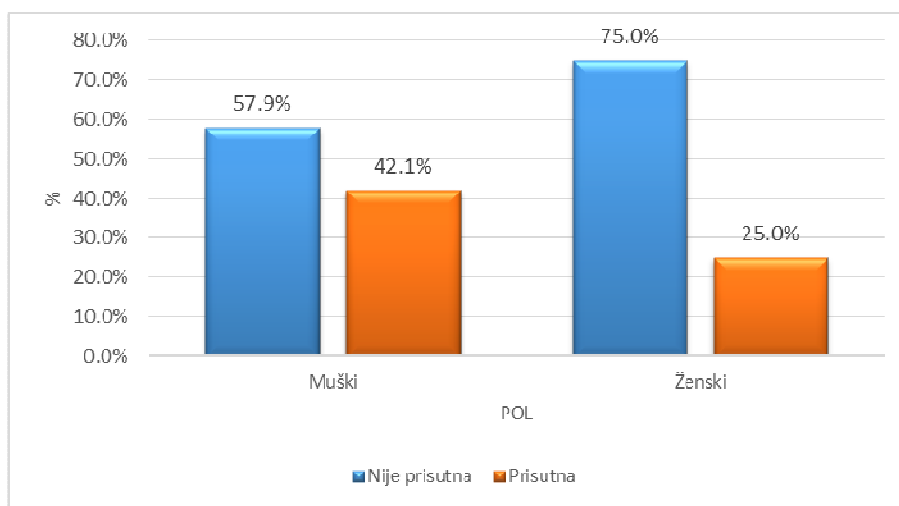
#### 5.13.2.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Povišene vrednosti glikemije (šećera u krvi - ŠUK) se izmerene kod ukupno 38% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 16 ispitanika muškog pola (42,1%) i kod 3 ženskog pola (25%).

Tabela broj 79: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukozna intolerancija	Nije prisutna	22	57,9%	9	75,0%	31	62,0%
	Prisutna	16	42,1%	3	25,0%	19	38,0%
Ukupno		38	100,0%	12	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 93: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 2 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutan povišen nivo glikemije u odnosu na pol ( $\chi^2=1,133$ ,  $p>0,05$ ).

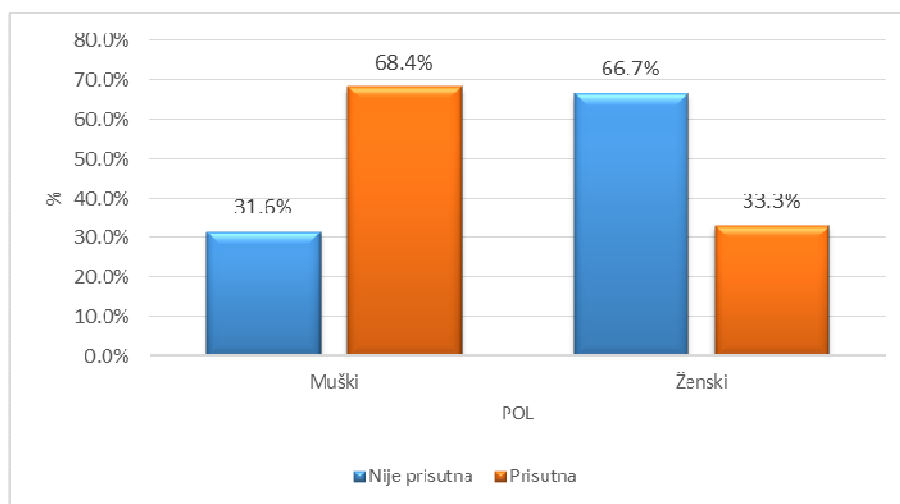
#### 5.13.2.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 60% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 26 ispitanika muškog pola (68,4%) i kod 4 ženskog pola (33,3%).

Tabela broj 80: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	12	31,6%	8	66,7%	20	40,0%
	Prisutna	26	68,4%	4	33,3%	30	60,0%
Ukupno		38	100,0%	12	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 94: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 2 (bronhiektazije) postoji statistički značajno više muškaraca kod kojih je snižena vrednost HDL u odnosu na žene ( $\chi^2=4,678$ ,  $p<0,05$ ).

### 5.13.3 Grupa 3: Udružene HOBP i bronhiektazije

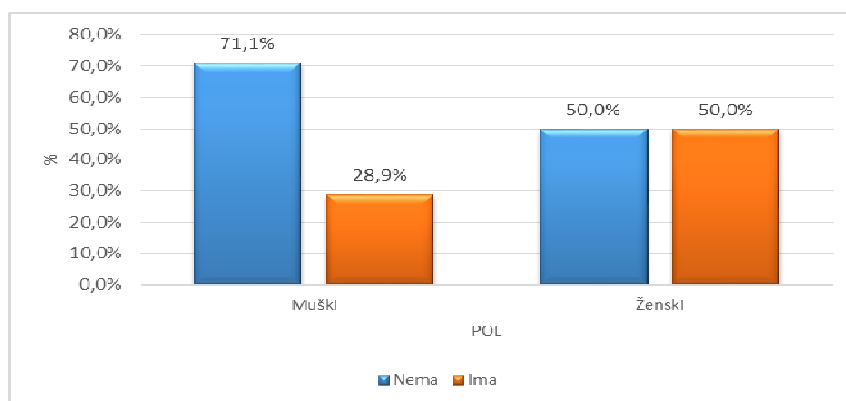
#### 5.13.3.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

U grupi 3 koju sačinjavaju bolesnici sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama ne postoji statistički značajna razlika u prisusutvu metaboličkog sindroma u odnosu na pol ( $\chi^2=2,514$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 81: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	27	71,1%	10	50,0%	37	63,8%
	Ima	11	28,9%	10	50,0%	21	36,2%
Ukupno		38	100,0%	20	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 95: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



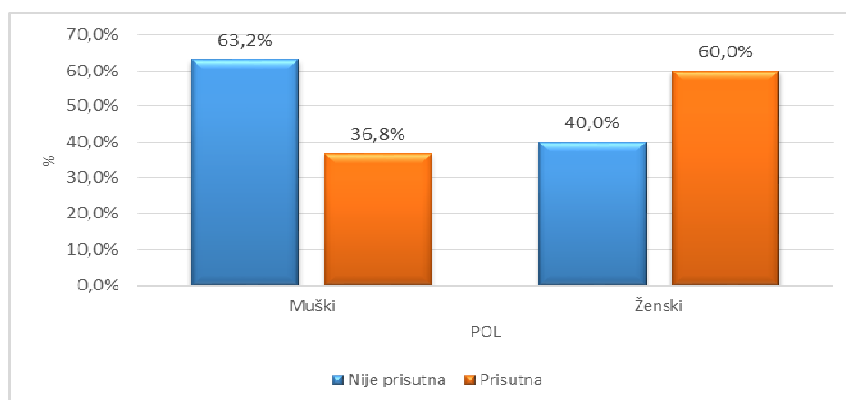
### 5.13.3.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Abdominalna gojaznost je prisutna kod 44,8% pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 14 ispitanika muškog pola (36,8%) i kod 12 ženskog pola (60%).

Tabela broj 82: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	24	63,2%	8	40,0%	32	55,2%
	Prisutna	14	36,8%	12	60,0%	26	44,8%
Ukupno		38	100,0%	20	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 96: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi udružene 3 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na pol ( $\chi^2=2,841$ ,  $p>0,05$ ).

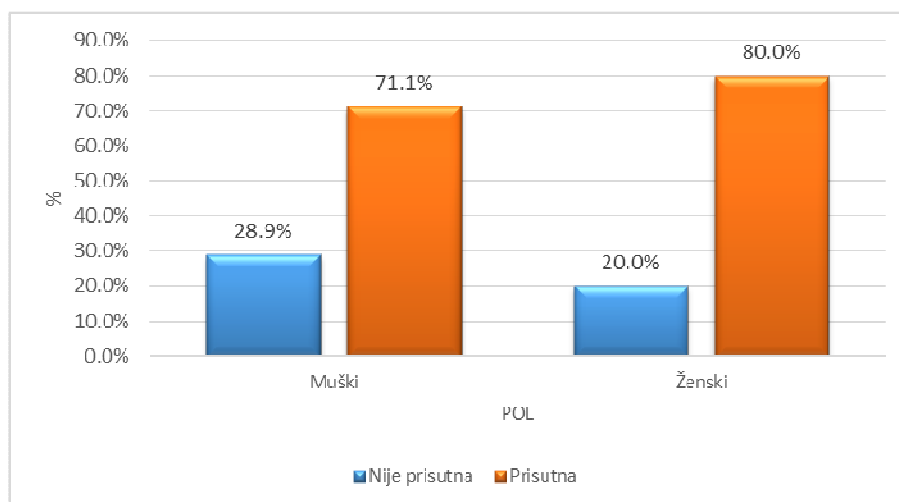
### 5.13.3.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutan kod 74,1% ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 27 ispitanika muškog pola (71,1%) i kod šesnaest ženskog pola (80%).

Tabela broj 83: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	11	28,9%	4	20,0%	15	25,9%
	Prisutna	27	71,1%	16	80,0%	43	74,1%
Ukupno		38	100,0%	20	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 97: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi udružene 3 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertenzija u odnosu na pol ( $\chi^2=0,547$ ,  $p>0,05$ ).

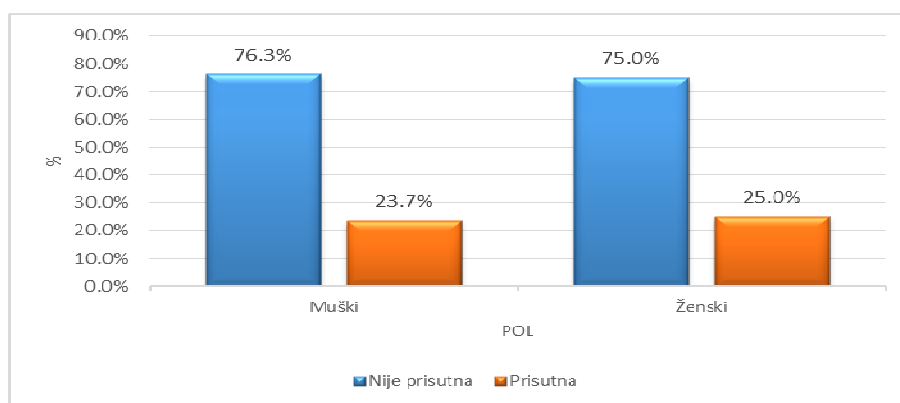
### 5.13.3.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Povišene vrednosti triglicerida seruma su izmerene kod 24,1% ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 9 ispitanika muškog pola (23,7%) i kod pet ženskog pola (25%).

Tabela broj 84: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	29	76,3%	15	75,0%	44	75,9%
	Prisutna	9	23,7%	5	25,0%	14	24,1%
Ukupno		38	100,0%	20	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 98: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertrigliceridemija u odnosu na pol ( $\chi^2=2,803$ ,  $p>0,05$ ).

#### 5.13.3.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

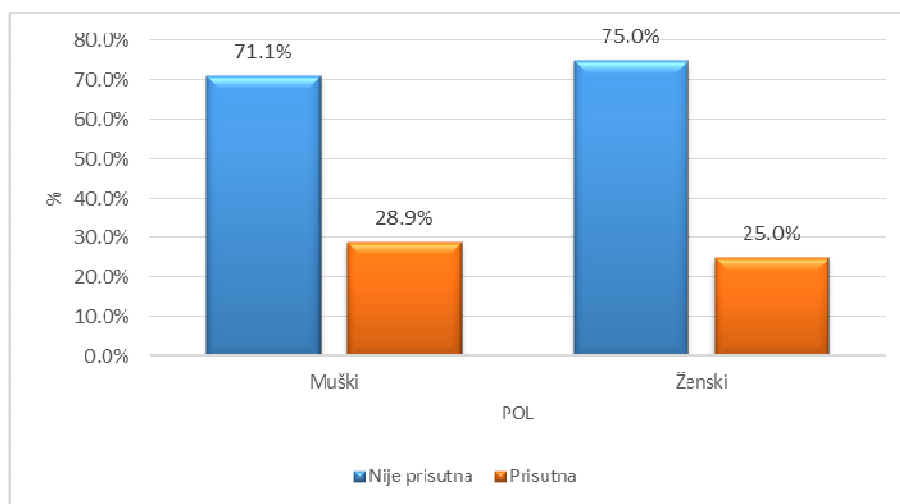
Povišene vrednosti glikemije (šećera u krvi - ŠUK) se izmerene kod ukupno 27,6 % pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 11 ispitanika muškog pola (28,9%) i kod pet ženskog pola (25%).

Tabela broj 85: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukozna intolerancija	Nije prisutna	27	71,1%	15	75,0%	42	72,4%
	Prisutna	11	28,9%	5	25,0%	16	27,6%
Ukupno		38	100,0%	20	100,0%	58	100,0%



Grafikon broj 99: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutan povišen nivo glikemije u odnosu na pol ( $\chi^2=0,102$ ,  $p>0,05$ ).

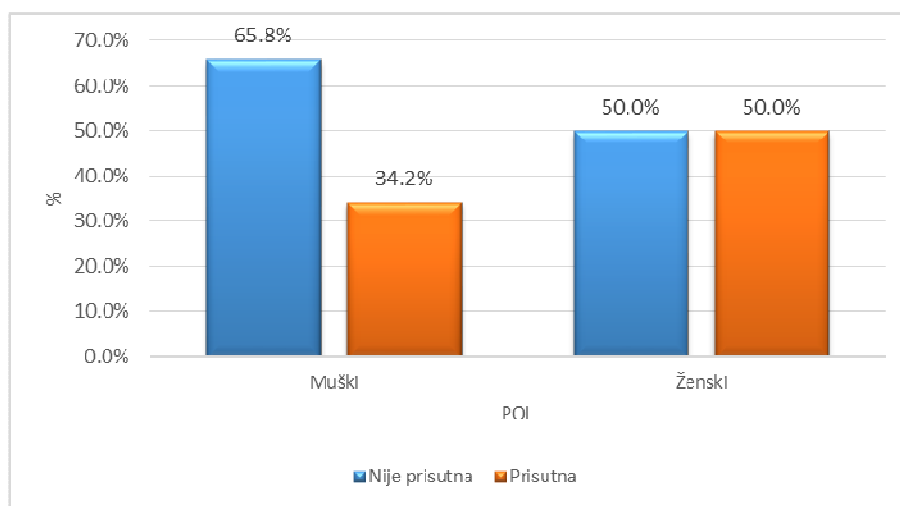
#### 5.13.3.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 37,9 % pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 13 ispitanika muškog pola (34,2%) i kod deset ženskog pola (50%).

Tabela broj 86: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	25	65,8%	10	50,0%	35	60,3%
	Prisutna	13	34,2%	10	50,0%	23	39,7%
Ukupno		38	100,0%	20	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 100: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u krvi u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na polnu strukturu



U grupi udružene 3 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna snižena vrednost HDL u odnosu na pol ( $\chi^2=1,365$ ,  $p>0,05$ ).

#### 5.13.4 Grupa 4: Kontrolna grupa

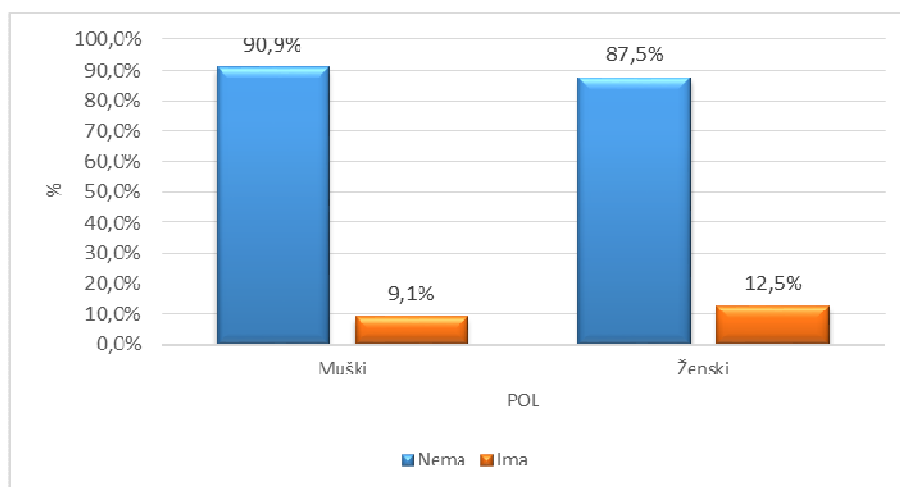
##### 5.13.4.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

U kontrolnoj grupi 4 koja je formirana od ispitanika bez hronične opstruktivne bolesti i bronhiektazija ne postoji statistički značajna razlika u prisutstvu metaboličkog sindroma u odnosu na pol ( $\chi^2=0,076$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 87: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	20	90,9%	7	87,5%	27	90,0%
	Ima	2	9,1%	1	12,5%	3	10,0%
Ukupno		22	100,0%	8	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 101: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu



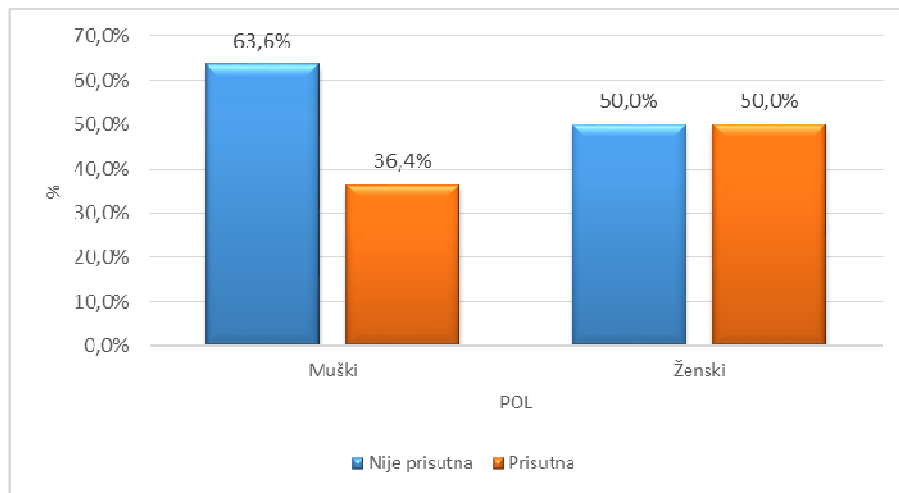
#### 5.13.4.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

Abdominalna gojaznost je prisutna kod 40% pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa), kod 36,4% ispitanika muškog pola i kod 50% ženskog pola.

Tabela broj 88: Učestalost abdominalne gojaznosti u u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	14	63,6%	4	50,0%	18	60,0%
	Prisutna	8	36,4%	4	50,0%	12	40,0%
Ukupno		22	100,0%	8	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 102: Učestalost abdominalne gojaznosti u u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu



U kontrolnoj grupi 4 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na pol ( $\chi^2=0,455$ ,  $p>0,05$ ).

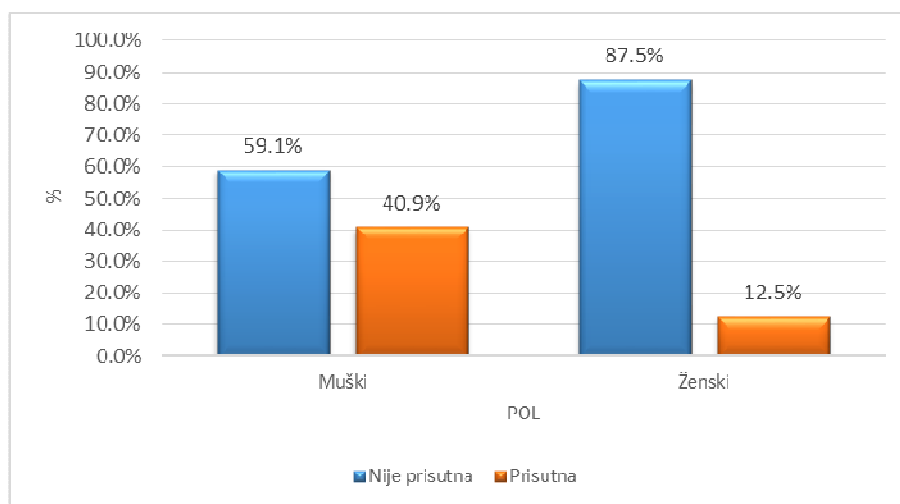
#### 5.13.4.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

Arterijska hipertenzija kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutna kod 33% pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa), kod 9 ispitanika muškog pola (40,9%) i kod jednog ispitanika ženskog pola (12,5%).

Tabela broj 89: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	13	59,1%	7	87,5%	20	66,7%
	Prisutna	9	40,9%	1	12,5%	10	33,3%
Ukupno		22	100,0%	8	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 103: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu



U kontrolnoj grupi 4 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertenzija u odnosu na pol ( $\chi^2=2,131$ ,  $p>0,05$ ).

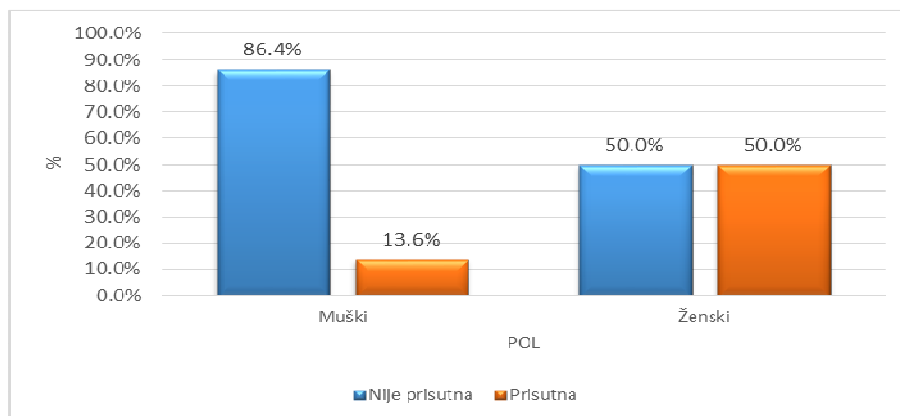
#### 5.13.4.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

Povišene vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemija) sa prisutne kod kod 23,3% pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa), kod 13,6 % ispitanika muškog pola (3 ispitanika ) i kod 50% ženskog pola (4 ispitanika).

Tabela broj 90: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	19	86,4%	4	50,0%	23	76,7%
	Prisutna	3	13,6%	4	50,0%	7	23,3%
Ukupno		22	100,0%	8	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 104: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu



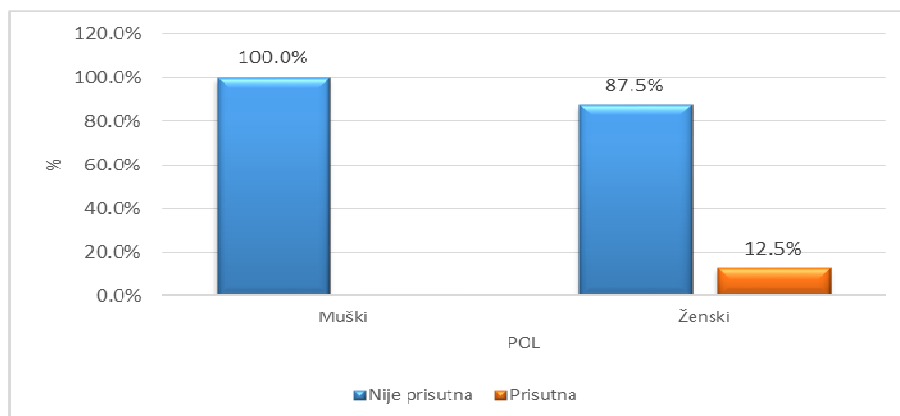
U kontrolnoj grupi 4 je statistički značajnije prisutna hipertrigliceridemija kod žena ( $\chi^2=4,337$ ,  $p<0,05$ ).

#### 5.13.4.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

Tabela broj 91: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukoza intolerancija	Nije prisutna	22	100,0%	7	87,5%	29	96,7%
	Prisutna	0	0,0%	1	12,5%	1	3,3%
Ukupno		22	100,0%	8	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 105: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu



Povišena vrednosti glikemije (šećera u krvi - ŠUK) je nađena kod samo jedne ženske osobe (3,3% svih ispitanika) u kontrolnoj grupi 4.

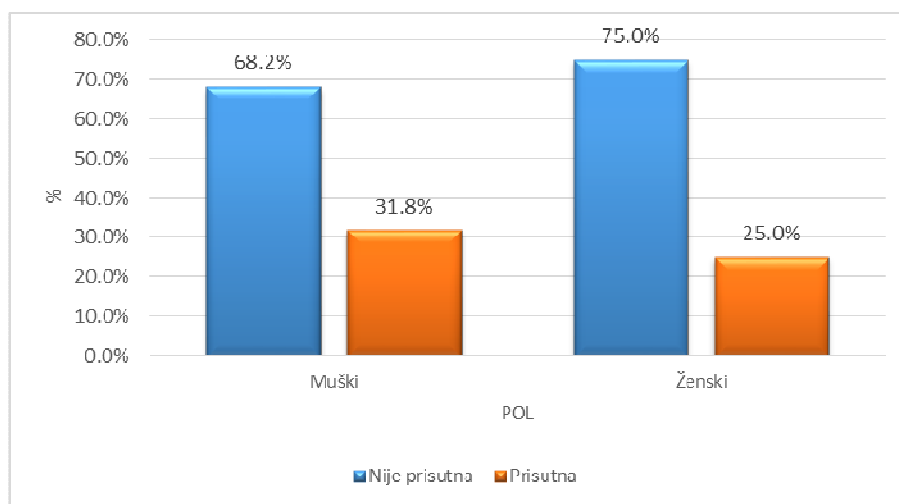
#### 5.13.4.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 30 % pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa), kod 7 ispitanika muškog pola (31,8%) i dva ispitanika ženskog pola (25%).

Tabela broj 92: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu

		Pol					
		Muški		Ženski		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	15	68,2%	6	75,0%	21	70,0%
	Prisutna	7	31,8%	2	25,0%	9	30,0%
Ukupno		22	100,0%	8	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 106: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na polnu strukturu



U kontrolnoj grupi 4 ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna snižena vrednost HDL-holesterola u odnosu na pol ( $\chi^2=0,130$ ,  $p>0,05$ ).

## 5.14 Analiza komponenti metaboličkog sindroma u ispitivanim grupama u odnosu na starosnu strukturu

### 5.14.1 Grupa 1: Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP)

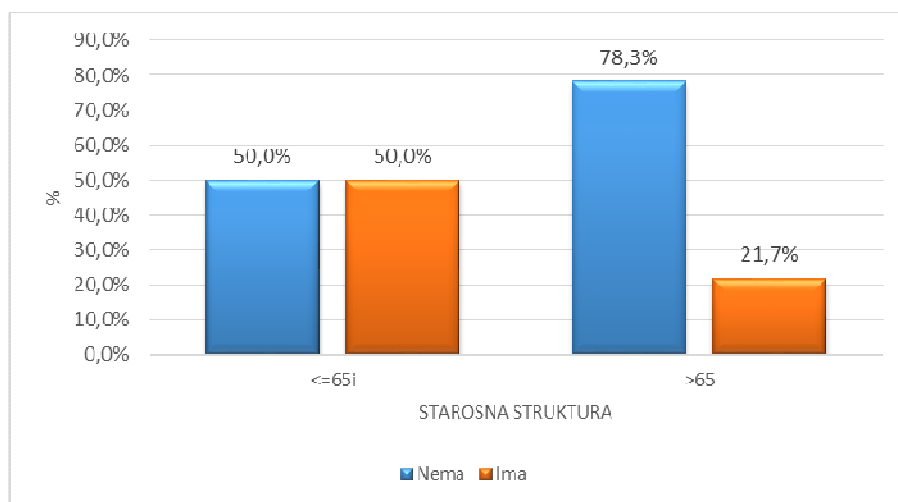
#### 5.14.1.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

U grupi 1 (HOBP) koju sačinjavaju oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća bez utvrđenih bronhiektazija postoji statistički značajna razlika u prisutstvu metaboličkog sindroma u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=4.528$ ,  $p<0,05$ ). U grupi ispitanika mlađih od 65 godina šesnaest bolesnika ima ispunjene kriterijuma za metabolički sindrom (50%) što jse statistički značajno vise od pet ispitanika iz grupe starijih od 65 godina (21,7%).

Tabela broj 93: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65i		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	16	50,0%	18	78,3%	34	61,8%
	Ima	16	50,0%	5	21,7%	21	38,2%
Ukupno		22	100,0%	8	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 107: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu





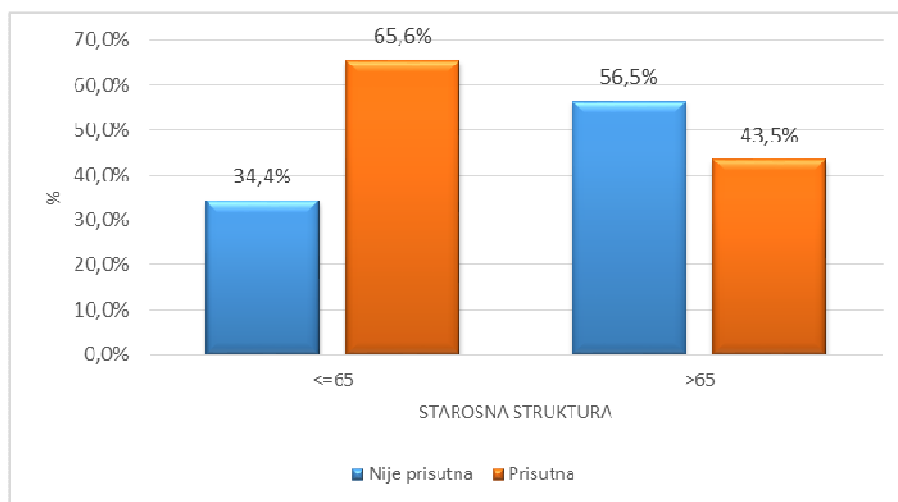
#### 5.14.1.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

Abdominalna gojaznost je prisutna kod 56,4% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod 21 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (65,6%) i kod deset ispitanika starijih od 65 godina (43,5%).

Tabela broj 94: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	11	34,4%	13	56,5%	24	43,6%
	Prisutna	21	65,6%	10	43,5%	31	56,4%
Ukupno		32	100,0%	23	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 108: Grupa 1 (HOBP) - Abdominalna gojaznost



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=2,669$ ,  $p>0,05$ ).

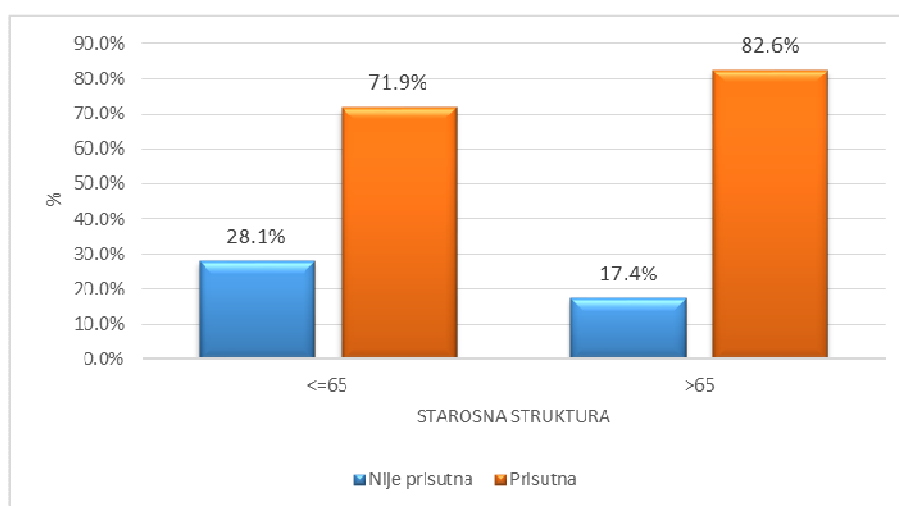
#### 5.14.1.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

Povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma je prisutan kod 76,4% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod 23 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (71,9%) i kod 19 ispitanika starijih od 65 godina (82,6%).

Tabela broj 95: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	9	28,1%	4	17,4%	13	23,6%
	Prisutna	23	71,9%	19	82,6%	42	76,4%
Ukupno		32	100,0%	23	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 109: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertenzija u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=0,854$ ,  $p>0,05$ ).

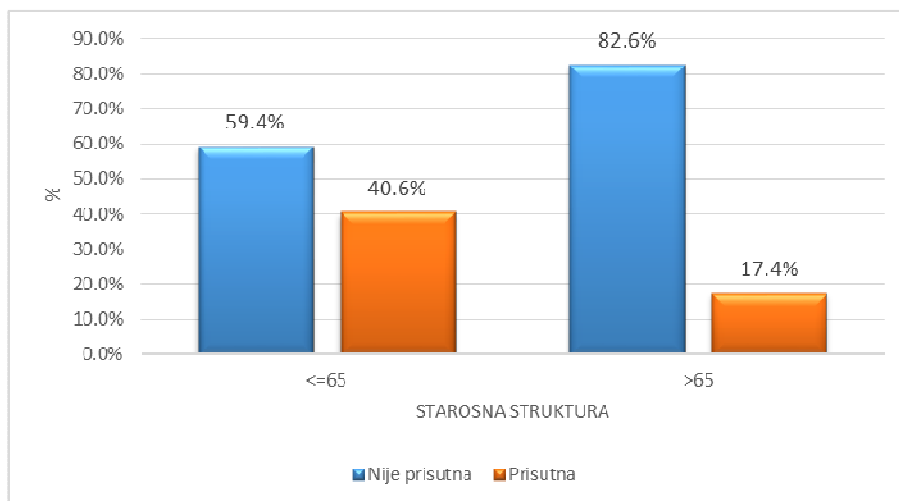
#### 5.14.1.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

Povišene vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemija) sa prisutne kod 30,9% ispitanika u grupi 1 (HOBP) kod 13 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (40,6%) i četiri ispitanika starijih od 65 godina (17,4%).

Tabela broj 96: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	19	59,4%	19	82,6%	38	69,1%
	Prisutna	13	40,6%	4	17,4%	17	30,9%
Ukupno		32	100,0%	23	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 110: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi HOBP ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertrigliceridemija u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=3,383$ ,  $p>0,05$ ).

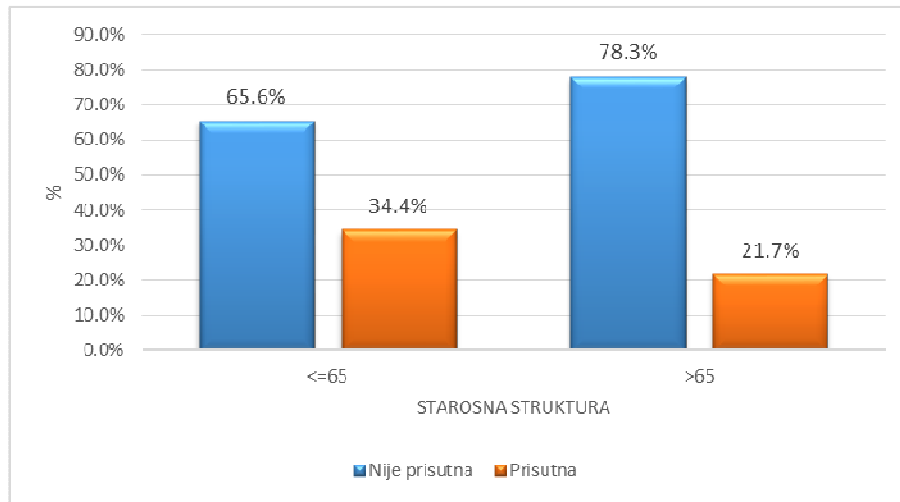
#### 5.14.1.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

Povišene vrednosti nivoa glikemije (šećera u krvi - ŠUK) se verifikovane kod 29,1% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod 11 ispitanika u grupi mladih od 65 godina (34,4%) i kod pet ispitanika starijih od 65 godina (21,7%).

Tabela broj 97: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukoza intolerancija	Nije prisutna	21	65,6%	18	78,3%	39	70,9%
	Prisutna	11	34,4%	5	21,7%	16	29,1%
Ukupno		32	100,0%	23	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 111: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna glukozna intolerancijau odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=1,036$ ,  $p>0,05$ ).

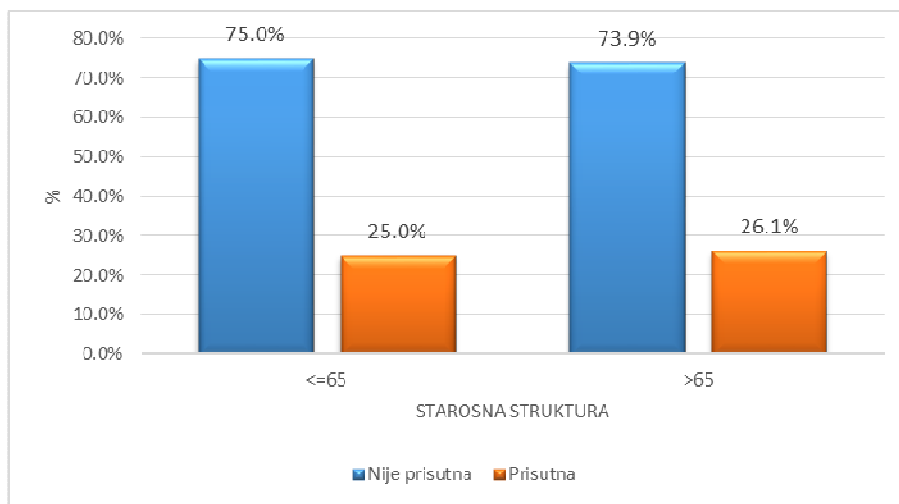
#### 5.14.1.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 25,5% pacijenata u grupi 1(HOBP), kod 8 ispitanika u grupi mladih od 65 godina (25%) i kod šest ispitanika starijih od 65 godina (26,1%).

Tabela broj 98: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	24	75,0%	17	73,9%	41	74,5%
	Prisutna	8	25,0%	6	26,1%	14	25,5%
Ukupno		32	100,0%	23	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 112: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 1 (HOBP) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna snižena vrednost HDLu odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=0,008$ ,  $p>0,05$ ).

## 5.14.2 Grupa 2: Bronhiektazije

### 5.14.2.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

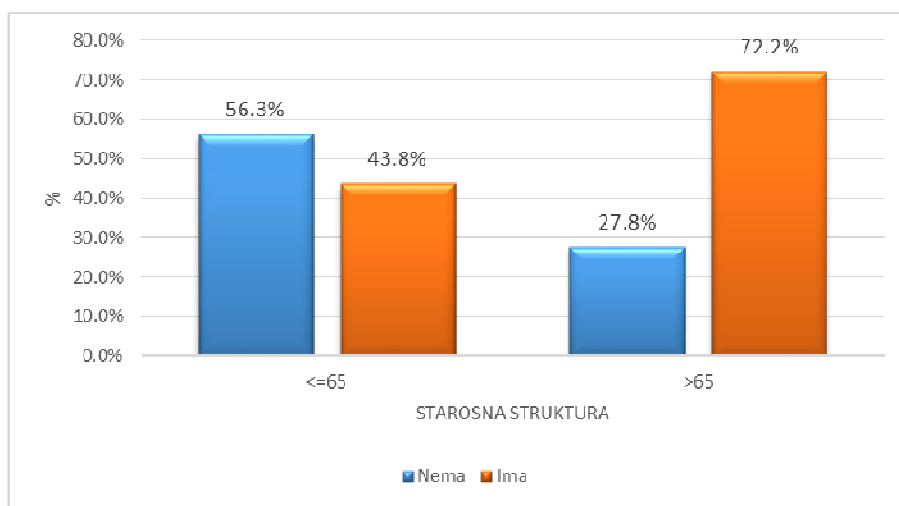
U grupi 2 (bronhiektazije) koju sačinjavaju bolesnici sa dokazanim bronhiektazijama bez opstruktivnog poremećaja ventilacije pluća ne postoji statistički značajna razlika u prisutstvu metaboličkog sindroma u odnosu na starosnu strukturu ( $\chi^2=3,760$ ,  $p>0,05$ ).

U grupi ispitanika mlađih od 65 godina četrnaest bolesnika ima ispunjene kriterijuma za metabolički sindrom (43,8%) , a u grupi starijih od 65 godina trinaest bolesnika ima metabolički sindrom (72,2%).

Tabela broj 99: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	18	56,3%	5	27,8%	23	46,0%
	Ima	14	43,8%	13	72,2%	27	54,0%
Ukupno		32	100,0%	18	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 113: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



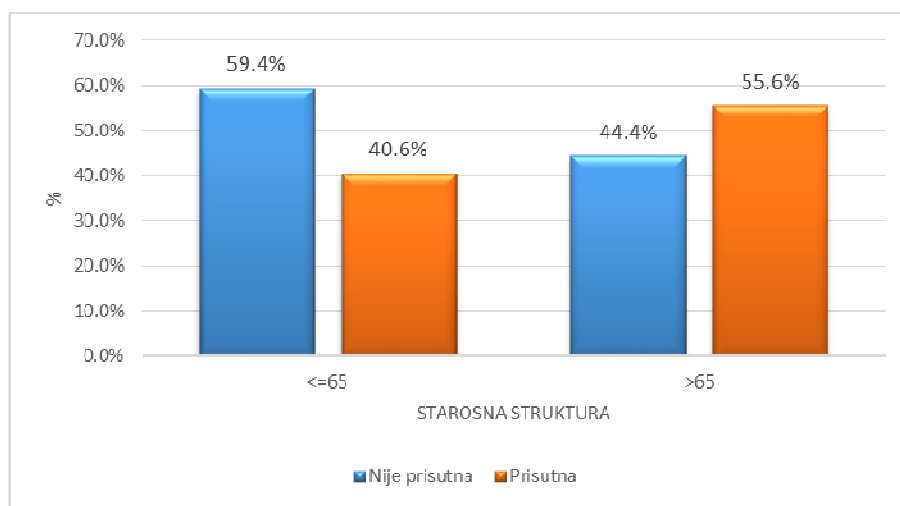
#### 5.14.2.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

Abdominalna gojaznost je prisutna kod 46% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 13 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (40,6%) i deset ispitanika starijih od 65 godina (55,6%).

Tabela broj 100: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	19	59,4%	8	44,4%	27	54,0%
	Prisutna	13	40,6%	10	55,6%	23	46,0%
Ukupno		32	100,0%	18	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 114: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 2 (bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=1,034$ ,  $p>0,05$ ).

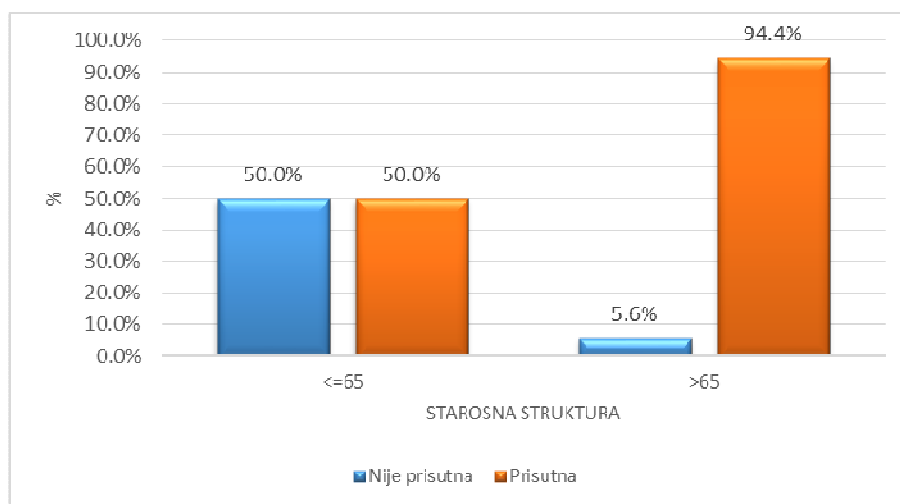
#### 5.14.2.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

Povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma je prisutan kod 66% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 16 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (50%) i kod 17 ispitanika starijih od 65 godina (94,4%).

Tabela broj 101: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	16	50,0%	1	5,6%	17	34,0%
	Prisutna	16	50,0%	17	94,4%	33	66,0%
Ukupno		32	100,0%	18	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 115: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 2 (bronhiektazije) povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma je statistički značajno više prisutan kod osoba starijih od 65 godina ( $\chi^2=10,141$ ,  $p<0,01$ ).

#### 5.14.2.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

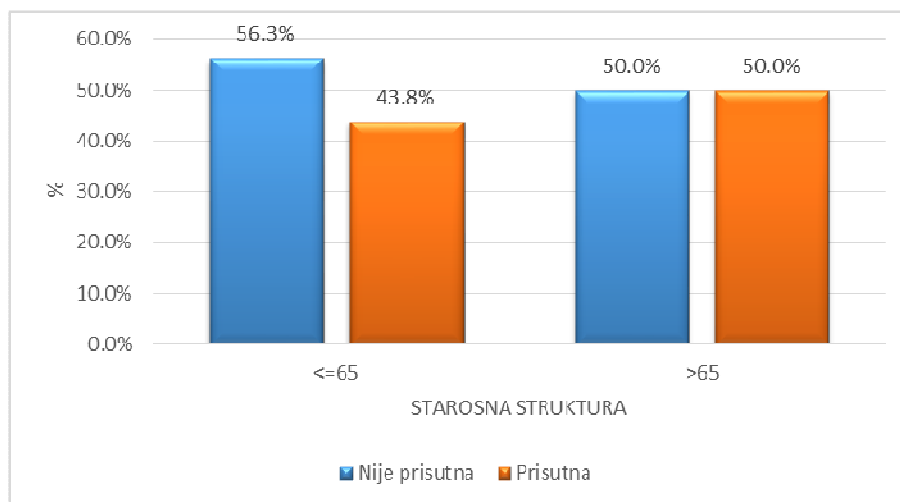
Povišene vrednosti triglicerida seruma su izmerene kod 46% ispitanika u grupi 2 (bronhiektazije), kod 14 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (43,8%) i kod devet ispitanika starijih od 65 godina (50%).

Tabela broj 102: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	18	56,3%	9	50,0%	27	54,0%
	Prisutna	14	43,8%	9	50,0%	23	46,0%
Ukupno		32	100,0%	18	100,0%	50	100,0%



Grafikon broj 116: Grupa2 (Bronhiektazije) – Hipertrigliceridemija



U grupi 2 (bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertrigliceridemija u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=0,181$ ,  $p>0,05$ ).

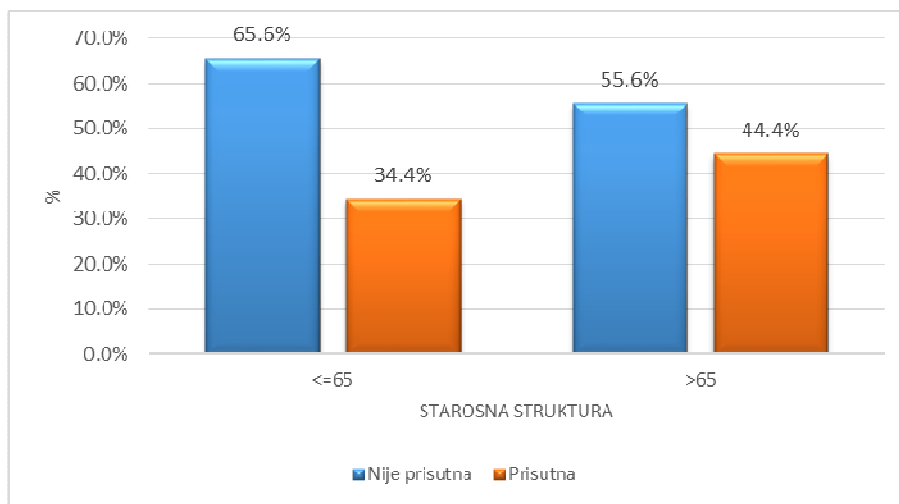
#### 5.14.2.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

Povišene vrednosti glikemije (šećera u krvi - ŠUK) se izmerene kod ukupno 38% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 11 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (34,4%) i kod osam ispitanika starijih od 65 godina (44,4%).

Tabela broj 103: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		≤65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukoza intolerancija	Nije prisutna	21	65,6%	10	55,6%	31	62,0%
	Prisutna	11	34,4%	8	44,4%	19	38,0%
Ukupno		32	100,0%	18	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 117: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 2 (bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna glukozna intolerancija u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=0,496$ ,  $p>0,05$ ).

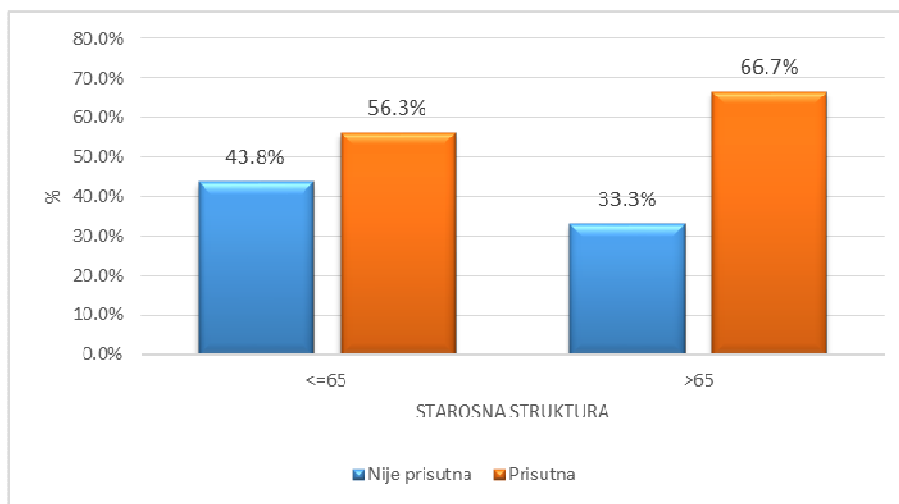
#### 5.14.2.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 60% pacijenata u grupi 2 (bronhiektazije), kod 18 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (56,3%) i 12 ispitanika starijih od 65 godina (66,7%).

Tabela broj 104: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	14	43,8%	6	33,3%	20	40,0%
	Prisutna	18	56,3%	12	66,7%	30	60,0%
Ukupno		32	100,0%	18	100,0%	50	100,0%

Grafikon broj 118: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 2 (bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutan snižen nivo HDL-holesterola u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=0,521$ ,  $p>0,05$ ).

### 5.14.3 Grupa 3: Udružene HOBP i bronhiektazije

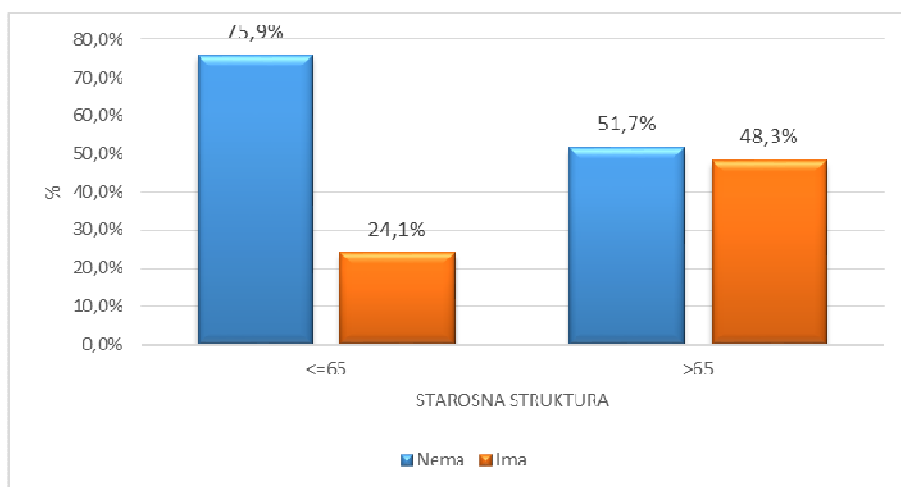
#### 5.14.3.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) koju sačinjavaju bolesnici sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama ne postoji statistički značajna razlika u prisustvu metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u odnosu na starosnu strukturu ( $\chi^2=3,658$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 105: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	22	75,9%	15	51,7%	37	63,8%
	Ima	7	24,1%	14	48,3%	21	36,2%
Ukupno		29	100,0%	29	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 119: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



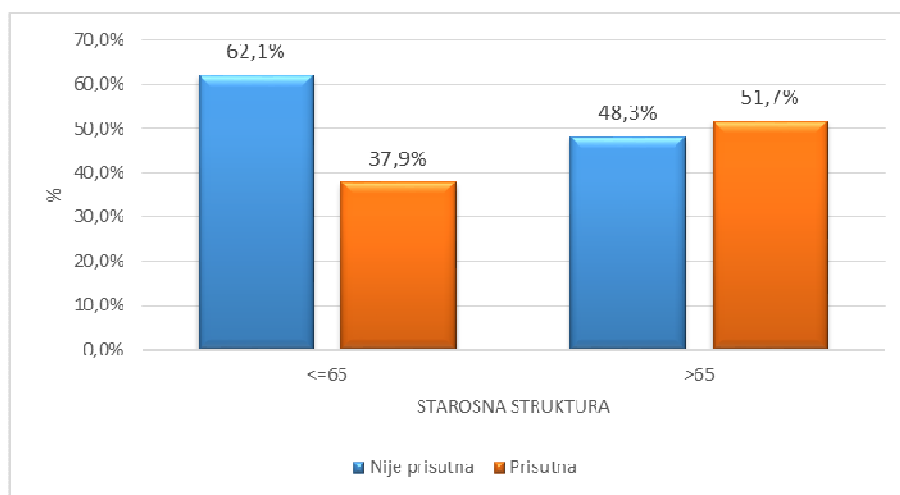
#### 5.14.3.2 Abdominalna gojaznost

Abdominalna gojaznost je prisutna kod 44,8% pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 11 ispitanika u grupi mladih od 65 godina (37,9%) i kod 15 ispitanika starijih od 65 godina (51,7%).

Tabela broj 106: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	18	62,1%	14	48,3%	32	55,2%
	Prisutna	11	37,9%	15	51,7%	26	44,8%
Ukupno		29	100,0%	29	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 120: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na starosnu strukturu ( $\chi^2=1,115$ ,  $p>0,05$ ).

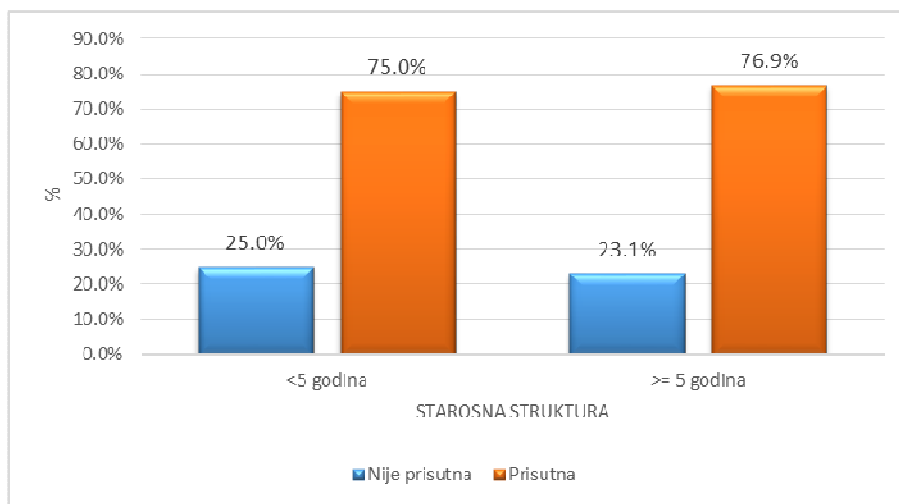
#### 5.14.3.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

Povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutan kod 74,1% ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 19 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (65,5%) i 24 ispitanika starijih od 65 godina (82,8%).

Tabela broj 107: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	10	34,5%	5	17,2%	15	25,9%
	Prisutna	19	65,5%	24	82,8%	43	74,1%
Ukupno		29	100,0%	29	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 121: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna arterijska hipertenzija kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u odnosu na starosnu strukturu ( $\chi^2=2,248$ ,  $p>0,05$ ).

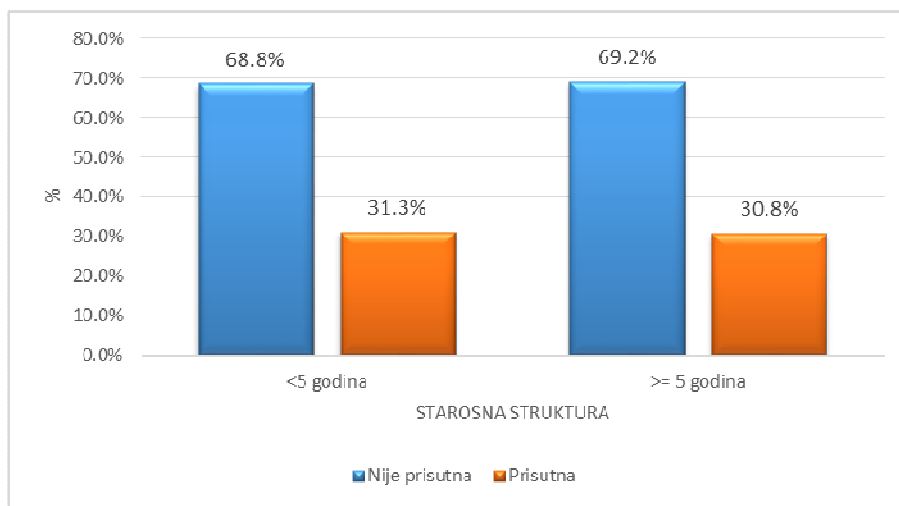
#### 5.14.3.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

Povišene vrednosti triglicerida seruma su izmerene kod 24,1% ispitanika u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 5 ispitanika u grupi mladih od 65 godina (17,2%) i kod devet ispitanika starijih od 65 godina (31%).

Tabela broj 108: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	24	82,8%	20	69,0%	44	75,9%
	Prisutna	5	17,2%	9	31,0%	14	24,1%
Ukupno		29	100,0%	29	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 122: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertrigliceridemija u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=1,506$ ,  $p>0,05$ ).

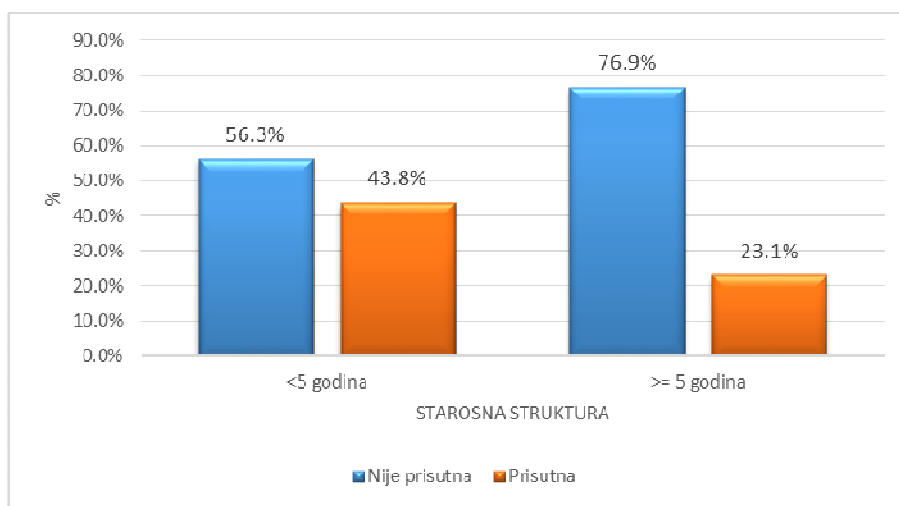
#### 5.14.3.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

Povišene vrednosti glikemije (šećera u krvi - ŠUK) se izmerene kod ukupno 27,6 % pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 9 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (31%) i kod sedam ispitanika starijih od 65 godina (24,1%).

Tabela broj 109: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukozna intolerancija	Nije prisutna	20	69,0%	22	75,9%	42	72,4%
	Prisutna	9	31,0%	7	24,1%	16	27,6%
Ukupno		29	100,0%	29	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 123: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna glikozna intolerancija u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=0,345$ ,  $p>0,05$ ).

#### 5.14.3.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

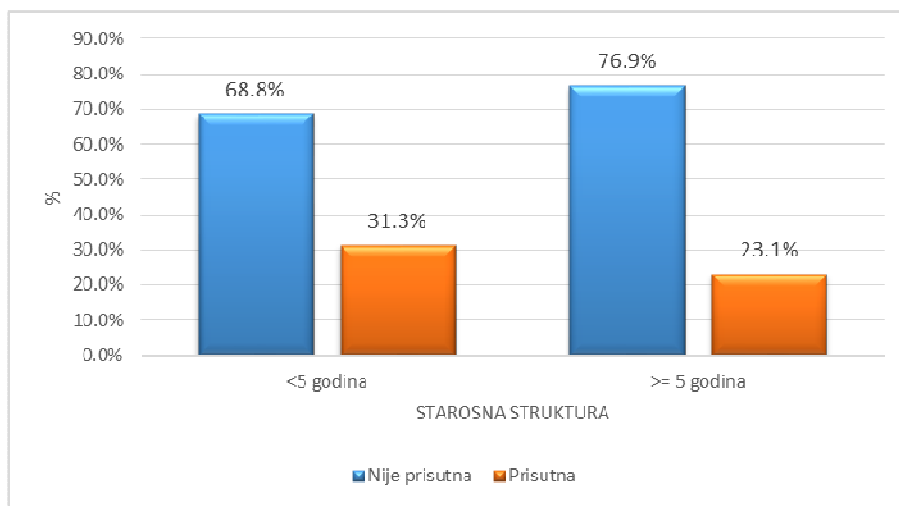
Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 37,9 % pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod 7 ispitanika u grupi mladih od 65 godina (24,1%) i šest ispitanika starijih od 65 godina (55,2%)

Tabela broj 110: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	22	75,9%	13	44,8%	35	60,3%
	Prisutna	7	24,1%	16	55,2%	23	39,7%
Ukupno		29	100,0%	29	100,0%	58	100,0%



Grafikon broj 124: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu na starosnu strukturu



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ima statistički značajno više pacijenata starijih od 65 godina sa sniženim nivoom HDL-holesterola u serumu ( $\chi^2=5,836$ ,  $p<0,05$ ).

#### 5.14.4 Grupa 4: Kontrolna grupa

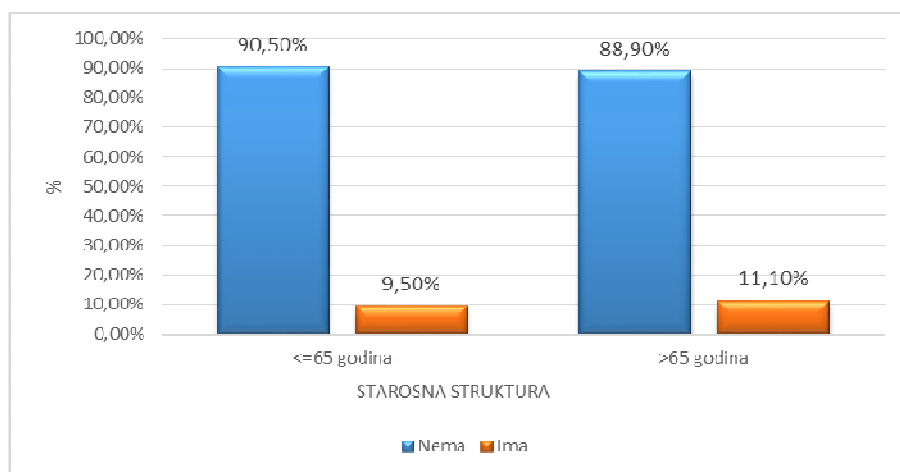
##### 5.14.4.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na starost ispitanika

U kontrolnoj grupi 4 koja je formirana od ispitanika bez hronične opstruktivne bolesti i bronhiektazija ne postoji statistički značajna razlika u prisusutvu MS u odnosu na starosnu strukturu ( $\chi^2=0,018$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 111: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na starost ispitanika

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	19	90,5%	8	88,9%	27	90,0%
	Ima	2	9,5%	1	11,1%	3	10,0%
Ukupno		21	100,0%	9	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 125: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika



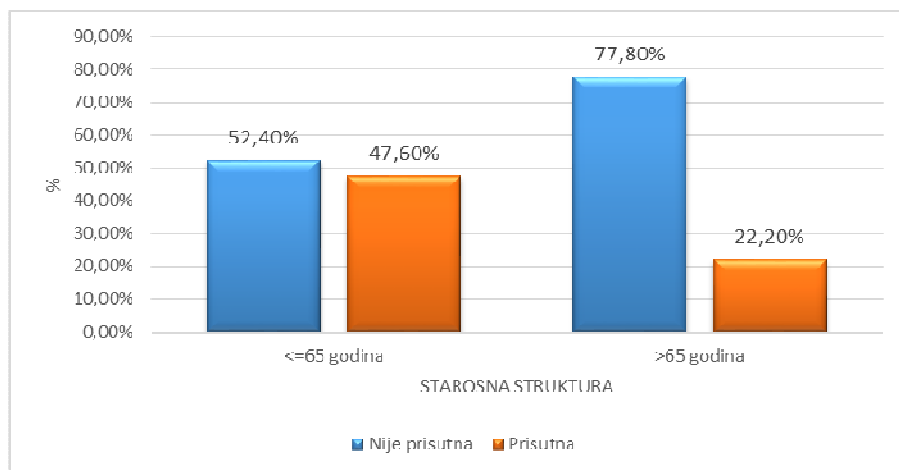
#### 5.14.4.2 Abdominalna gojaznost

Abdominalna gojaznost je prisutna kod 40% pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa), kod 10 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (47,6%) i kod dva ispitanika starija od 65 godina (22,2%)

Tabela broj 112: Učestalost abdominalne gojaznosti u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika

		Starost					
		≤65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	11	52,4%	7	77,8%	18	60,0%
	Prisutna	10	47,6%	2	22,2%	12	40,0%
Ukupno		21	100,0%	9	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 126: Učestalost abdominalne gojaznosti u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika



U kontrolnoj grupi (grupa 4) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na starosnu grupu ( $\chi^2=1,693$ ,  $p>0,05$ ).

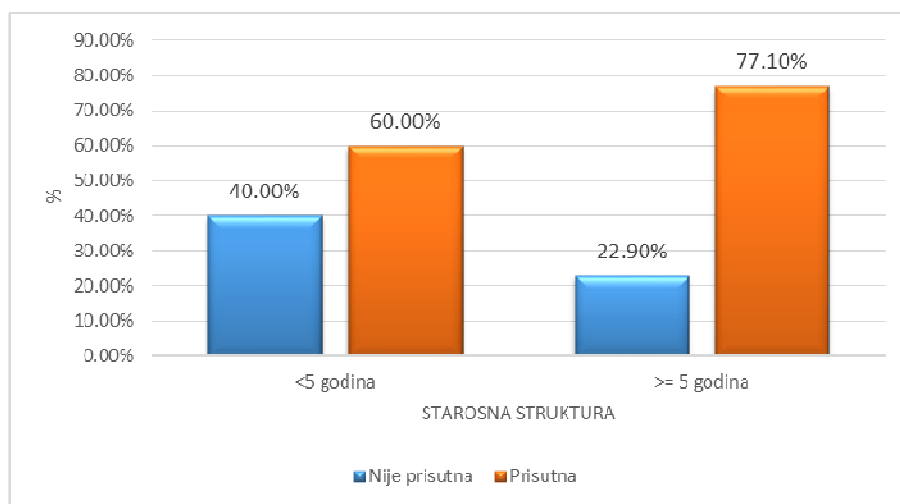
#### 5.14.4.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika

Arterijska hipertenzija kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutna kod 33% pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa), kod 3 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (14,3%) i sedam ispitanika starijih od 65 godina (77,8%)

Tabela broj 113: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	18	85,7%	2	22,2%	20	66,7%
	Prisutna	3	14,3%	7	77,8%	10	33,3%
Ukupno		21	100,0%	9	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 127: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika



U kontrolnoj grupi 4 prisutno statistički je značajno više pacijenata starijih od 65 godina sa hipertenzijom kao komponentom metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII ( $\chi^2=11,429$ ,  $p<0,01$ ).

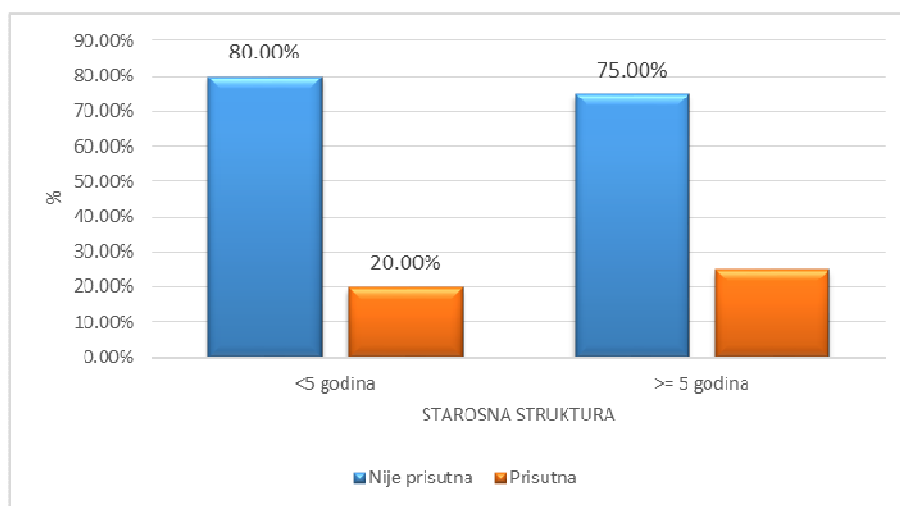
#### 5.14.4.4 Povišene vrednosti triglicerida seruma – Hipertrigliceridemija

Povišene vrednosti triglicerida seruma sa zadržane kod 23,3% pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa). Svih sedam ispitanika bilo je iz grupe mlađih od 65 godina (33,3%). Nije bilo ispitanika starijih od 65 godina (0%) sa povišenim trigliceridima u serumu.

Tabela broj 114: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	14	66,7%	9	100,0%	23	76,7%
	Prisutna	7	33,3%	0	0,0%	7	23,3%
Ukupno		21	100,0%	9	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 128: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika



Nije bilo ispitanika starijih od 65 godina u kontrolnoj grupi sa sa povišenim trigliceridima u serumu, tako da analiza nije rađena.

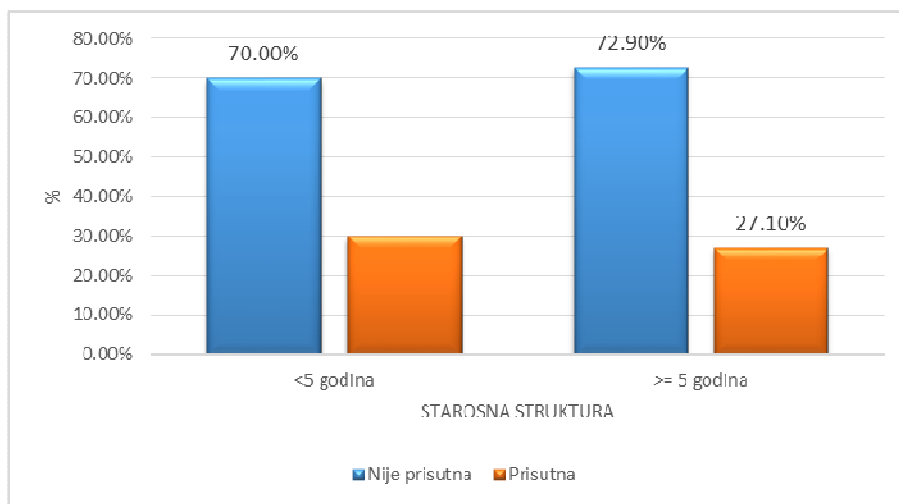
#### 5.14.4.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika

Povišena vrednosti glikemije (šećera u krvi - ŠUK) je nađena kod samo jednog ispitanika starijeg od 65 godina u kontrolnoj grupi 4 (što predstavlja 11,1% ispitanika starijih od 65 godina i 3,3% ukupnog broja ispitanika u ovoj grupi).

Tabela broj 115: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukoza intolerancija	Nije prisutna	21	100,0%	8	88,9%	29	96,7%
	Prisutna	0	0,0%	1	11,1%	1	3,3%
Ukupno		21	100,0%	9	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 129: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika



Nema ispitanika mlađih od 65 godina u kontrolnoj grupi 4 sa prisutnom hiperglikemijom, tako da ststusitička analiza nije mogla biti rađena.

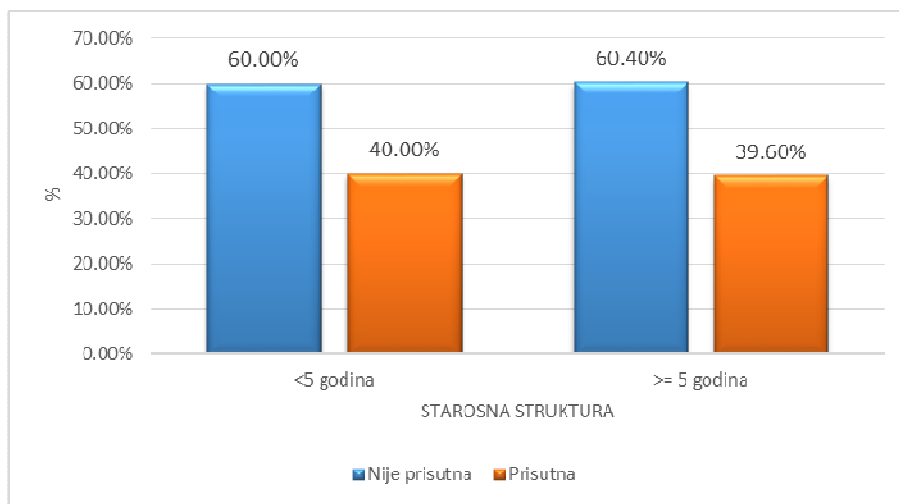
#### 5.14.4.6 Snižena vrednost HDL-holesterola u krvi

Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 30% pacijenata u grupi 4 (kontrolna grupa), kod 7 ispitanika u grupi mlađih od 65 godina (33,3%) i kod dva ispitanika starija od 65 godina (22,2%)

Tabela broj 116: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u kontrolnoj grupi 4 u odnosu u odnosu na starost ispitanika

		Starost					
		<=65		>65		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	14	66,7%	7	77,8%	21	70,0%
	Prisutna	7	33,3%	2	22,2%	9	30,0%
Ukupno		21	100,0%	9	100,0%	30	100,0%

Grafikon broj 130: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u kontrolnoj grupi 4 u odnosu na starost ispitanika



U kontrolnoj grupi ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna snižena vrednost HDL-holesterola u krvi u odnosu na starosnu strukturu ( $\chi^2=0,370$ ,  $p>0,05$ ).

### 5.15 Analiza komponenti metaboličkog sindroma u grupama 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze, odnosno dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

**Grupa 1 (HOBP)** - Bolesnici sa samostalnom (izolovanom) hroničnom opstruktivnom bolesti pluća bez pridruženih bronhiektazija

**Grupa 3 (udružene HOBP i bronhiektazije)** - Bolesnici sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama

#### 5.15.1 Grupa 1 (HOBP): Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP)

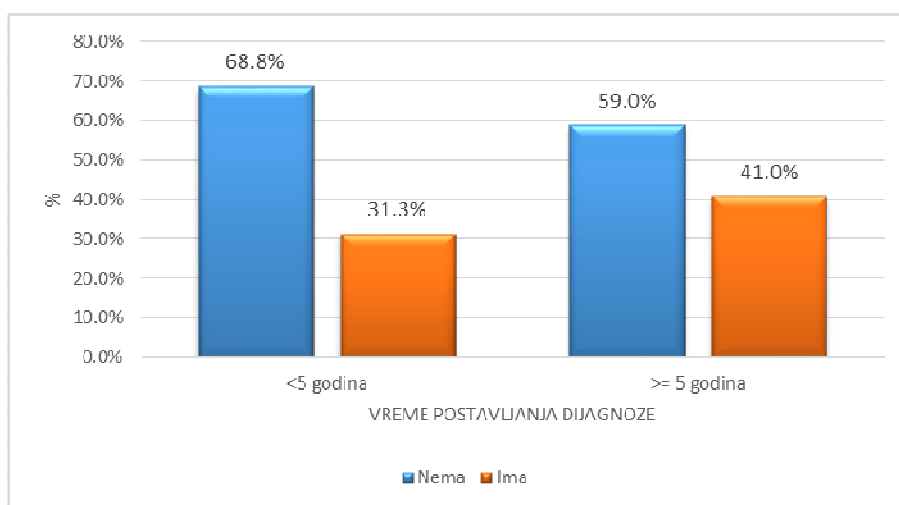
##### 5.15.1.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

U grupi 1 (HOBP) koju sačinjavaju oboleli od HOBP bez utvrđenih bronhiektazija ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti metaboličkog sindroma u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze ( $\chi^2=0,459$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 117: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		≥ 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	11	68,8%	23	59,0%	34	61,8%
	Ima	5	31,3%	16	41,0%	21	38,2%
Ukupno		16	100,0%	39	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 131: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



#### 5.15.1.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

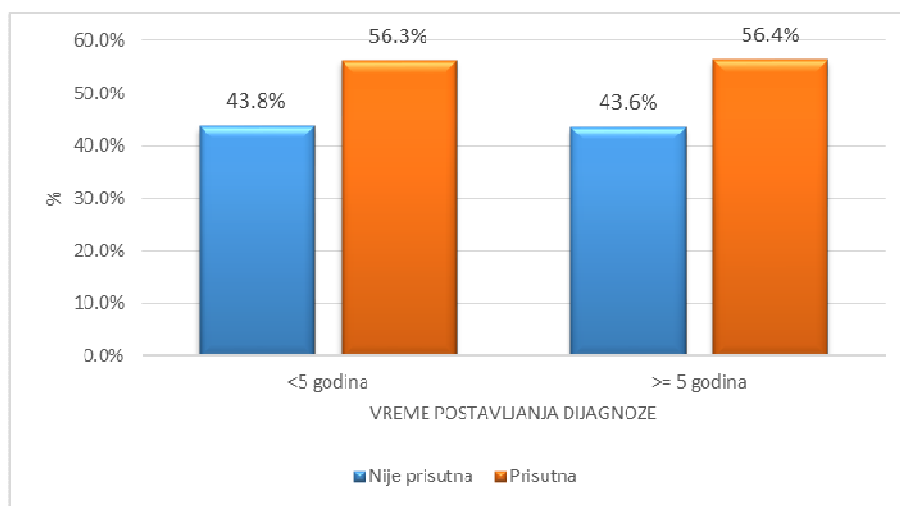
Abdominalna gojaznost je prisutna kod 56,4% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod devet ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (56,3%) i kod dvadeset dva ispitanika (56,4%) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 118: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		≥ 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	7	43,8%	17	43,6%	24	43,6%
	Prisutna	9	56,3%	22	56,4%	31	56,4%
Ukupno		16	100,0%	39	100,0%	55	100,0%



Grafikon broj 132: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze i dužinu lečanja HOBP ( $\chi^2=0,000$ ,  $p>0,05$ ).

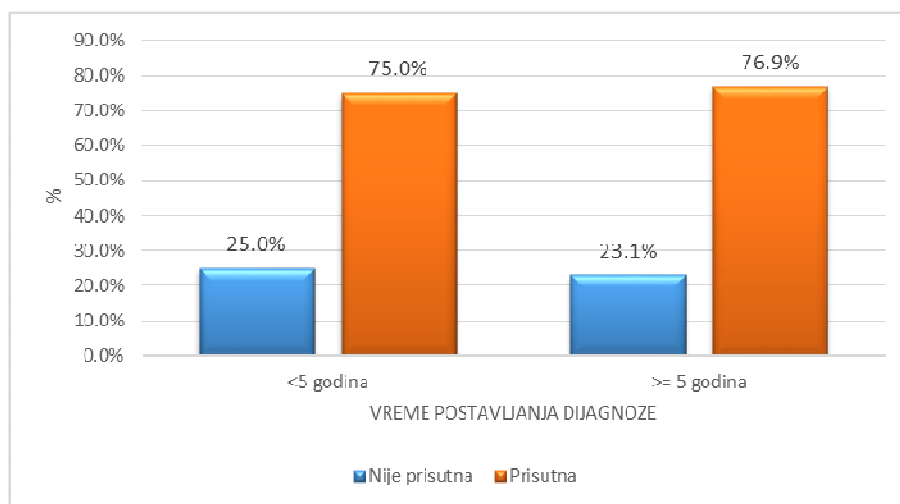
### 5.15.1.3 Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutan kod 76,4% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod 12 ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (75%) i kod trideset ispitanika (76,9%) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 119: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	4	25,0%	9	23,1%	13	23,6%
	Prisutna	12	75,0%	30	76,9%	42	76,4%
Ukupno		16	100,0%	39	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 133: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertenzija u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze ( $\chi^2=0,023$ ,  $p>0,05$ ).

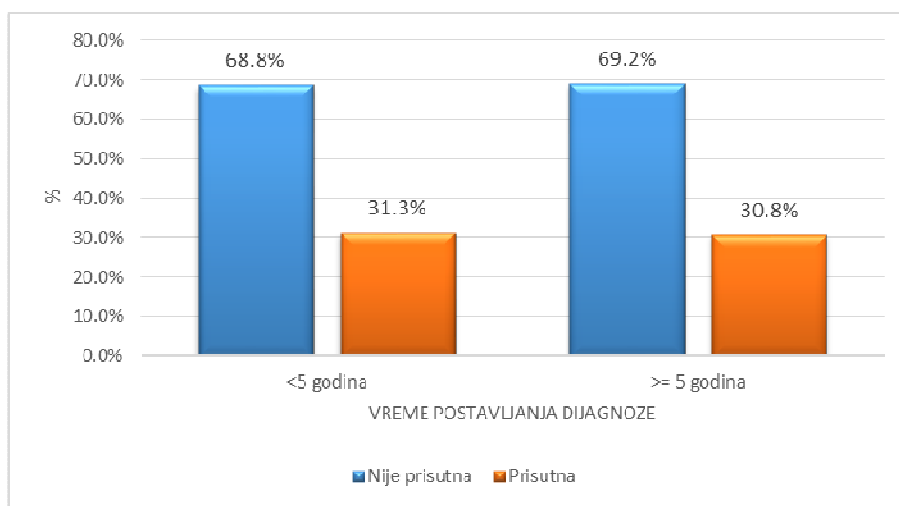
#### 5.15.1.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Povišene vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemija) sa prisutne kod 30,9% ispitanika u grupi 1 (HOBP), kod pet ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (31,3%) i kod 12 ispitanika (30,8%) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 120: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	11	68,8%	27	69,2%	38	69,1%
	Prisutna	5	31,3%	12	30,8%	17	30,9%
Ukupno		16	100,0%	39	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 134: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertrigliceridemija u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze ( $\chi^2=0,001$ ,  $p>0,05$ ).

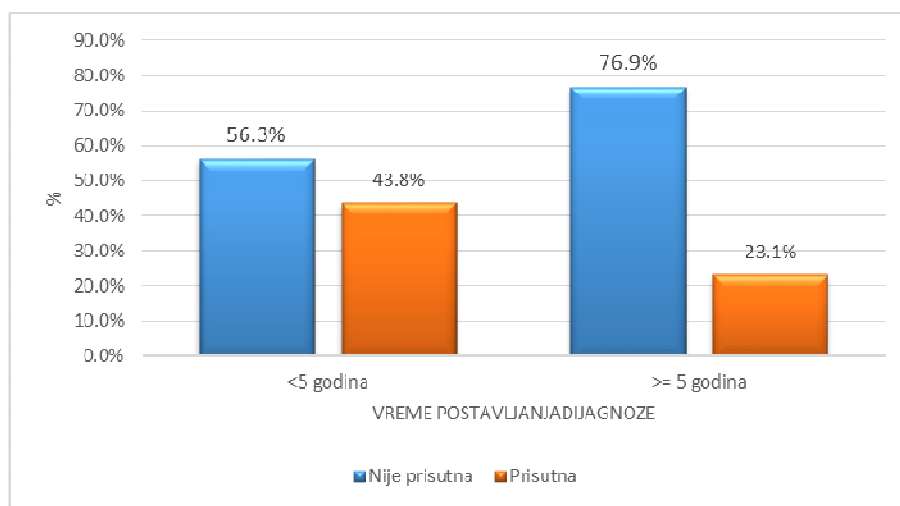
#### 5.15.1.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Povišene vrednosti glikemije (šećera u krvi ŠUK) se verifikovane kod 29,1% pacijenata u grupi 1 (HOBP), kod sedam ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (43,8%) i kod devet ispitanika (23,1%) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 121: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukoza intolerancija	Nije prisutna	9	56,3%	30	76,9%	39	70,9%
	Prisutna	7	43,8%	9	23,1%	16	29,1%
Ukupno		16	100,0%	39	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 135: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna glikozna intolerancijau odnosu na vreme postavljanja dijagnoze i dužinu lečenja HOBP ( $\chi^2=2,351$ ,  $p>0,05$ ).

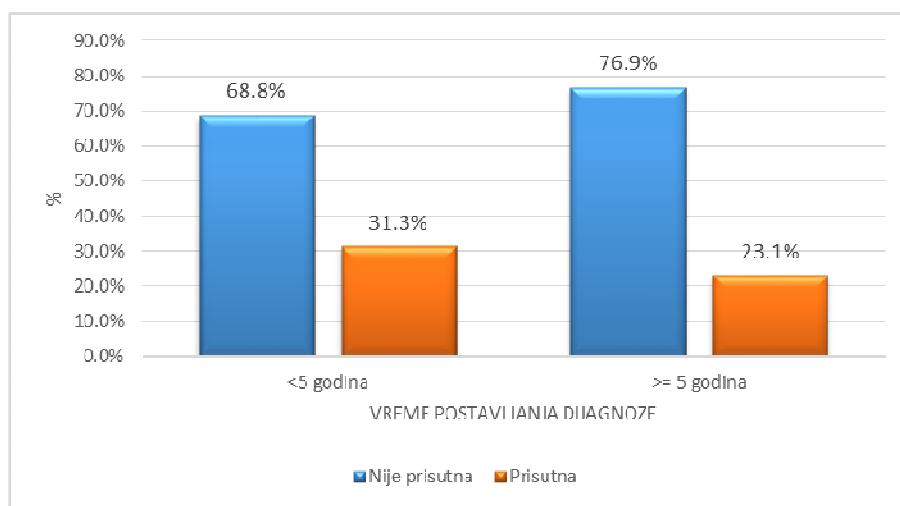
#### 5.15.1.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Snižene vrednosti HDL-holesterola su prisutne kod 25,5% pacijenata u grupi 1(HOBP), kod pet ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (31,1%) i kod devet ispitanika (23,1%) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 122: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	11	68,8%	30	76,9%	41	74,5%
	Prisutna	5	31,3%	9	23,1%	14	25,5%
Ukupno		16	100,0%	39	100,0%	55	100,0%

Grafikon broj 136: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 1 (HOBP) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 1 (HOBP) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna snižena vrednost HDL u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze ( $\chi^2=0,399$ ,  $p>0,05$ ).

### 5.15.2 Grupa 3: Udružene HOBP i bronhiektazije

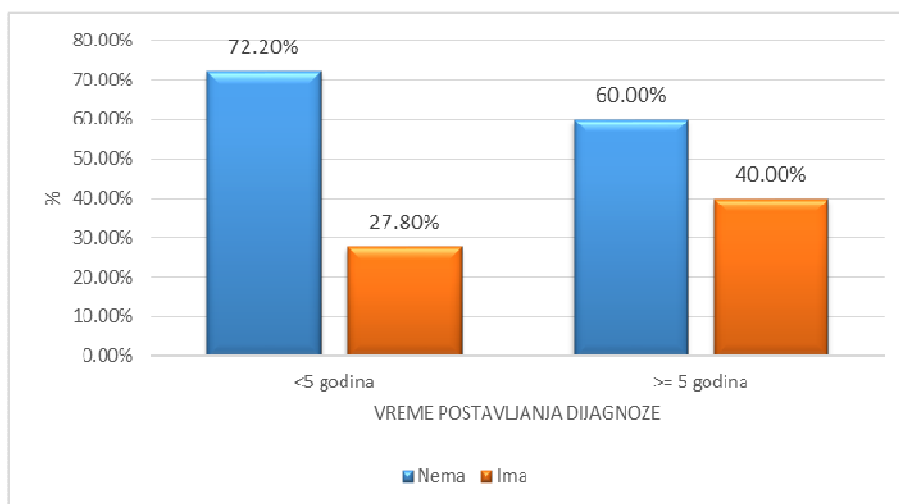
#### 5.15.2.1 Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

U grupi 3 koju sačinjavaju bolesnici sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama ne postoji statistički značajna razlika u prisutstvu metaboličkog sindroma u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze HOBP, odnosno dužinu lečenja ove bolesti ( $\chi^2=0,459$ ,  $p>0,05$ ).

Tabela broj 123: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Metabolički sindrom	Nema	13	72,2%	24	60,0%	37	63,8%
	Ima	5	27,8%	16	40,0%	21	36,2%
Ukupno		18	100,0%	40	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 137: Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



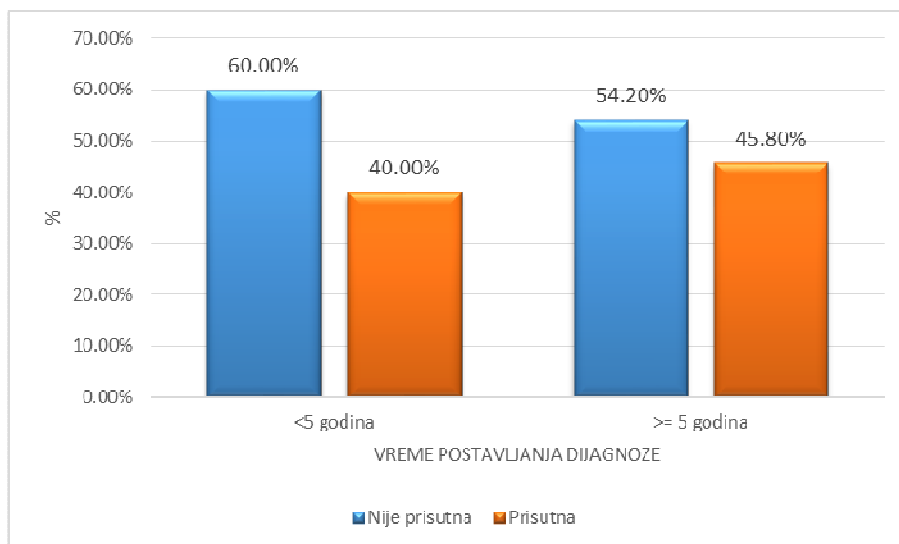
#### 5.15.2.2 Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Abdominalna gojaznost je prisutna kod 44,8% pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod devet ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (56,3%) i kod dvadeset i dva ispitanika (56,4%) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 124: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Abdominalna gojaznost	Nije prisutna	6	60,0%	26	54,2%	32	55,2%
	Prisutna	4	40,0%	22	45,8%	26	44,8%
Ukupno		10	100,0%	48	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 138: Učestalost abdominalne gojaznosti u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 2 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze i dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća ( $\chi^2=0,299$ ,  $p>0,05$ ).

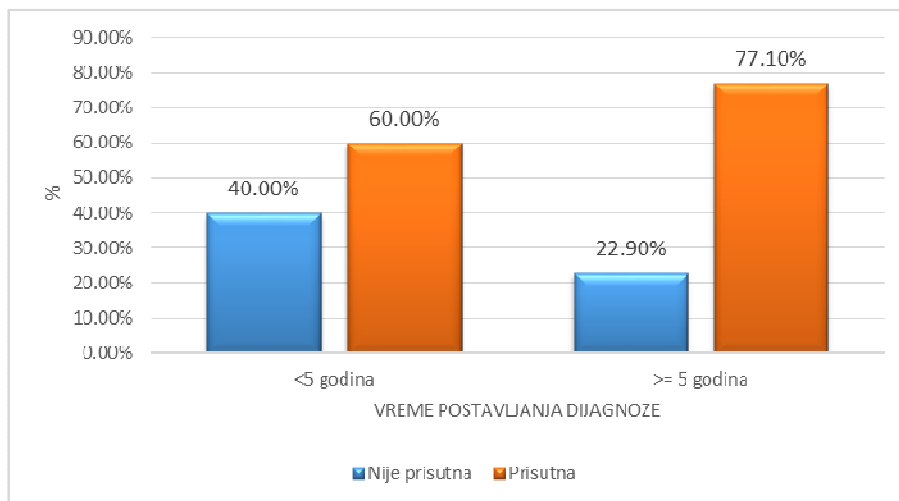
### 5.15.2.3 Povišen krvni pritisak

Povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII je prisutan kod 74,1% pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod šest ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (60 %) i kod trideset sedam ispitanika (77,1 %) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 125: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertenzija	Nije prisutna	4	40,0%	11	22,9%	15	25,9%
	Prisutna	6	60,0%	37	77,1%	43	74,1%
Ukupno		10	100,0%	48	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 139: Učestalost povišenog krvnog pritiska kao komponente metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



Postoji razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutan povišen krvni pritisak kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima NCEP-ATPIII u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze i dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća, ali ova razlika nije statistički značajna ( $\chi^2=0,7783$ ,  $p>0,05$ ).

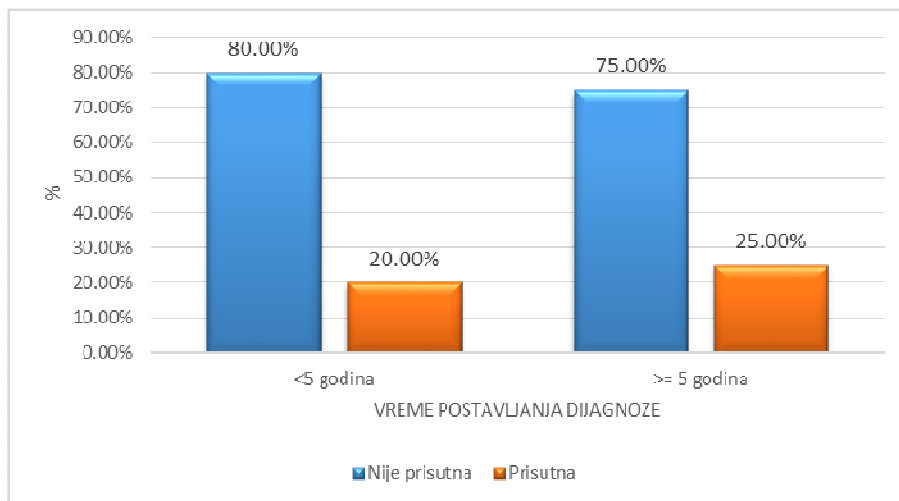
#### 5.15.2.4 Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Tabela broj 126: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Hipertrigliceridemija	Nije prisutna	8	80,0%	36	75,0%	44	75,9%
	Prisutna	2	20,0%	12	25,0%	14	24,1%
Ukupno		10	100,0%	48	100,0%	58	100,0%



Grafikon broj 140: Učestalost povišenih vrednosti triglicerida seruma (hipertrigliceridemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna hipertrigliceridemija u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze i dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća ( $\chi^2=0,000$ ,  $p>0,05$ ).

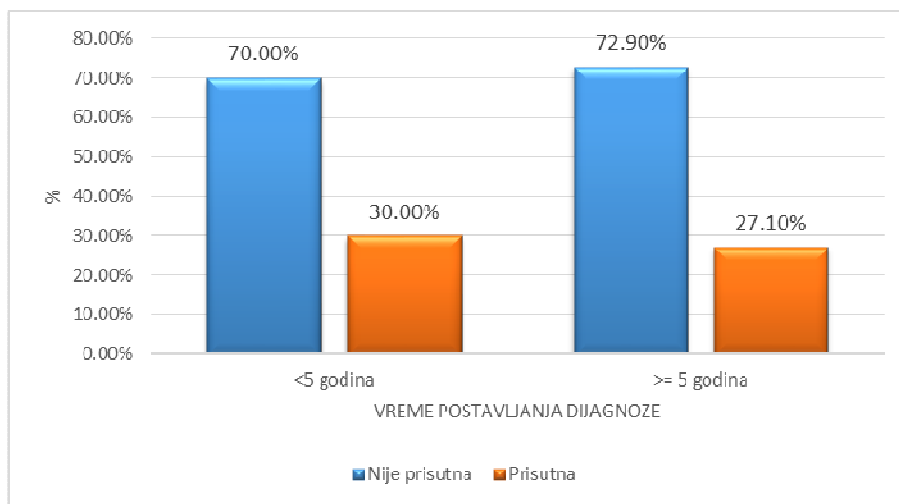
#### 5.15.2.5 Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Povišen nivo glikemije je izmeren kod 27,6% pacijenata iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod tri ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (30%) i kod trinaest ispitanika (27,3 %) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 127: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Glukozna intolerancija	Nije prisutna	7	70,0%	35	72,9%	42	72,4%
	Prisutna	3	30,0%	13	27,1%	16	27,6%
Ukupno		10	100,0%	48	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 141: Učestalost povišenog nivoa glikemije (hiperglikemije) u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna glukozna intolerancijau odnosu na vreme postavljanja dijagnoze i dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća ( $\chi^2=0,365$ ,  $p>0,05$ ).

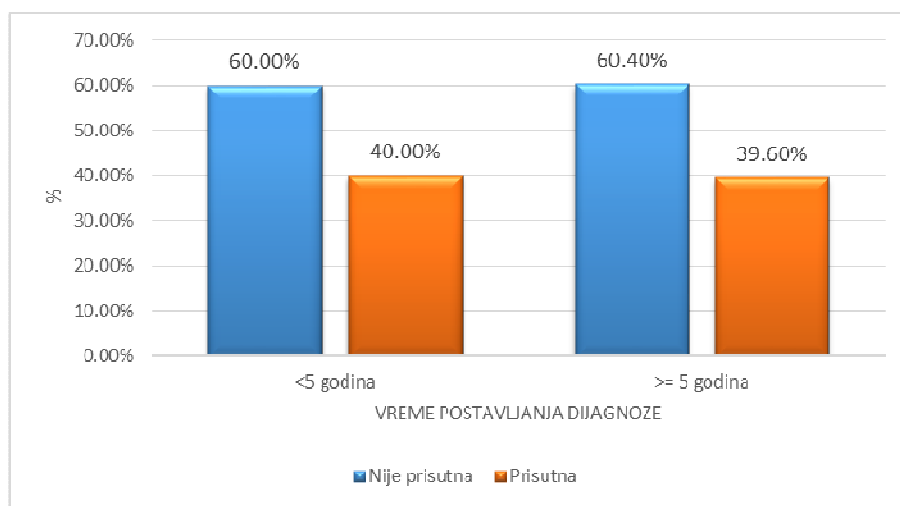
#### 5.15.2.6 Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

Sniženi nivoi HDL-holesterola su prisutni kod 39.7% pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije), kod četiri ispitanika koji se leče od HOBP kraće od pet godina (40%) i kod devnaest ispitanika (39,6%) koji se leče od HOBP duže od pet godina.

Tabela broj 128: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća

		Vreme postavljanja dijagnoze - HOBP					
		<5 godina		>= 5 godina		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Snižena vrednost HDL	Nije prisutna	6	60,0%	29	60,4%	35	60,3%
	Prisutna	4	40,0%	19	39,6%	23	39,7%
Ukupno		10	100,0%	48	100,0%	58	100,0%

Grafikon broj 142: Učestalost sniženih vrednosti HDL-holesterola u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) u odnosu vreme postavljanja dijagnoze/dužinu lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća



U grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika kod kojih je prisutna snižena vrednost HDL-holesterola u serumu u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze i dužinu lečenja HOBP ( $\chi^2=0,0129$ ,  $p>0,05$ ).

## 6 DISKUSIJA

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici sa ciljem utvrđivanja učestalosti metaboličkog sindroma među bolesnicima sa HOBP i bronhiektazijama. U istraživanje je uključeno ukupno 193 ispitanika. Od ovog broja 163 ispitanika su bili bolesnici od HOBP i bronhiektazija koji su bili podeljeni u tri grupe: pacijenti oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća (n=55, grupa 1), pacijenti oboleli od bronhiektazija (n=50, grupa 2) i pacijenti sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama (n=58, grupa 3). Kontrolna grupa, koja je označena kao grupa 4, formirana je od 30 ispitanika bez bronhiektazija i hronične opstruktivne bolesti pluća, tako da je ukupan broj ispitanika u istraživanju bio 193.

Analizom učestalosti metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnim bolestima respiratornog sistema dobijeni su rezultati koji ukazuju da postoji značajna zastupljenost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama. Metabolički sindrom udružen sa ovim plućnim bolestima je utvrđen u 37,3 % slučajeva. Dijagnoza metaboličkog sindroma u našem istraživanju je postavljena prema kliničkoj definiciji *NCEP-ATPIII* (*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*) (155).

Metabolički sindrom je bio najzastupljeniji u grupi 2 (bronhiektazije) i utvrđen kod 27 od 50 bolesnika, što predstavlja 54% ispitanika iz grupe koju su sačinjavali oboleli od bronhiektazija. Nešto manja učestalost je zabeležena u druge dve grupe bolesnika, u grupama 1 (HOBP) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). U grupe ispitanika 1, koju čine oboleli sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, metabolički sindrom je utvrđen kod 38,2% ispitanika, a u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) kod 36,2% ispitanika. Razlika u zastupljenosti metaboličkog sindroma u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na grupe 1 (HOBP) i grupu 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) nije statistički značajna. U kontrolnoj grupi, označenoj kao grupa 4 u našem ispitivanju, zastupljenost metaboličkog sindroma je iznosila 10%. Tri ispitanika od ukupno trideset je imalo kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma prema *NCEP-ATPIII* iz 2004. godine. Iz ovoga se može zaključiti da je metabolički sindrom statistički značajno zastupljeniji kod ispitanika sa hroničnim opstruktivnom bolesti pluća i/ili bronhiektazijama u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe bez hroničnih bolesti respiratornog trakta, što se slaže sa radovima koji su ispitivali učestalost metaboličkog sindroma. *Akinpar* i saradnici su dokazali da postoji statistički značajno više bolesnika sa metaboličkim sindromom kod obolelih od HOBP, u odnosu na kontrolnu grupu bez HOBP (231).

Proširenost metaboličkog sindroma sve više poprima pandemijske razmere u svetu. Njegova prevalenca u razvijenim zemljama stalno raste, a ovakvi trendovi vidljivi su i u zemljama u razvoju. S obzirom da je metabolički sindrom faktor rizika za razvoj dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, on predstavlja jedan važan javno-zdravstveni problema i u opštoj populaciji, a naročito među starijima i obolelima od drugih hroničnih nezaraznih bolesti (164).

Naše istraživanje je sprovedeno na populaciji bolesnika iz Južnobačkog okuga AP Vojvodine, koji spada u područja sa povišenom stopom gojaznosti. Prema istraživanju Novaković B. i saradnika (225), na teritoriji grada Novog Sada je sprovedeno istraživanje učestalosti metaboličkog sindroma i sindrom je dokazan kod 13,62% ispitanika. Povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma je zabeležen kod 35% muškaraca i 60% žena (225). Na evropskom kontinentu, među opštom

populacijom, u proseku kod oko četvrtine odraslog stanovništva je prisutan metabolički sindrom, što zavisi od starosti grupe uključene u istraživanje, geografskih razlika i osobina populacije (164). Najniža stopa metaboličkog sindroma u Evropskoj uniji ja zabeležena u Italiji i iznosi 15% za muškarce i 18% za žene prema *NCEP-ATP III* kriterijumima, dok je najviša stopa u Grčkoj gde iznosi 43% prema *IDF* definiciji, odnosno prema *NCEP-ATP III* definiciji 22.3-25.2% kod muškaraca i 21.4-25.0% kod žena nakon korekcija za godište (232).

Ako posmatramo rezultate istraživanja zdravstvenog stanja odraslog stanovništva Republike Srbije iz 2006. godine koje je sproveo Ministarstvo zdravlja Republike Srbije dijagnostikovanu HOBP ima približno 320.000 osoba. Isti izvor navodi da sa nekom hroničnom bolesti pluća u našoj zemlji živi oko pola miliona ljudi (520.000) što predstavlja 4,2% celokupnog stanovništva (233). U odnosu na ostale evropske zemlje, Republika Srbija spada u grupu zemalja sa najvećom učestalošću hroničnih plućnih oboljenja zajedno sa Ukrajinom (3,9%), Češkom (4,0%) i Finskom (4,2%) (6, 234).

Prema podacima iz različitih studija koji su ispitivale učestalost metaboličkog sindroma kod obolelih od respiratornih bolesti, a najviše je ispitivana udruženost sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, uvek su dobijeni rezultati koji ukazuju na veću zastupljenost kod bolesnika sa HOBP nego u opštoj populaciji (235). Ovo se slaže sa rezultatima dobijenim u našem istraživanju. Metabolički sindrom je 1,3 do 1,5 češći kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u odnosu na populaciju bez opstruktivnog poremećaja ventilacije plućan (2, 226). U dosadašnjim ispitivanjima ovaj sindrom kao udružena bolest kod HOBP –a je bio zastupljen u širokom rasponu od 21% do 53%.

U studiji *Watz*-a i saradnika objavljenoj 2009. godine (228) objavljeni su rezultati iz Nemačke, gde je istraživanje sprovedeno na ukupno 200 ispitanika. Od ovog broja trideset ispitanika je bilo sa normalnim nalazom plućne funkcije, bez opstruktivnog poremećaja ventilacije. Ostalih 170 ispitanika su činili oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća. Dobijeni su rezultati koji ukazuju da je učestalost metaboličkog sindroma kao udružene bolesti kod pacijenata sa HOBP-om iznosila 47,5%, što je veći procenat u odnosu na naše istraživanje. Metabolički sindrom je bio povezan sa nižom fizičkom aktivnosti ispitanika i sa povišenim markerima sistemske inflamacije. U ovoj studiji su određivane vrednosti C-reaktivnog proteina, fibrinogena i interleukina-6 (228).

U kanadskoj studiji *Marquis*-a i saradnika (236) koja je bila prospektivna, u trajanju od pet godina, na uzorku od 142 pacijenta sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća metabolički sindrom je utvrđen kod 27% ispitanika (236). Ovo je predstavlja manji procenat u odnosu na našu studiju. U Francuskoj su *Poulain* i saradnici ispitivali 38 obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća koji su podeljeni u dve grupe, šesnaest gojaznih bolesnika i dvanaest bolesnika sa normalnim indeksom telesne mase (*BMI*). U grupi pacijenata sa normalnom telesnom masom nije bilo metaboličkog sindroma, a u grupi gojaznih utvrđena je udruženost HOBP i metaboličkog sindroma u 50% gojaznih bolesnika od HOBP. Svi gojazni pacijenti su pored metaboličkih komplikacija, imali i povišen nivo sistemske inflamacije, odnosno povišene upalne markere TNF- $\alpha$ , IL-6 i leptin (237).

U turskoj studiji *Kupeli*-ja i saradnika ispitano je 106 bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Dvadeset i devet bolesnika je imalo metabolički sindrom, a 77 nije. Svi pacijenti su praćeni narednih dvanaest meseci. U grupi obolelih od HOBP sa metaboličkim sindromom prosečan broj akutnih egzacerbacija je iznosio  $2.4 \pm 0.8$ , a u grupi bez metaboličkog sindroma je bio značajno manji ( $0.68 \pm 0.6$ ). Kod ovih 27% ispitanika utvrđena pozitivna korelacija između broja egzacerbacija i serumske koncentracije C-reaktivnog proteina, triglicerida i glikemije. Autori su zaključili da je povećanje sistemske

inflamacije i hemijskih medijatora zapaljenja (citokina) tokom akutnih egzacerbacija uzrok povećane učestalosti metaboličkog sindroma kod ovih bolesnika (238).

*Lam* i saradnici (239) su u studiji na 7,358 odraslih ispitanika sa pedeset i više godina starosti koja je sprovedena u Kini, utvrdili vezu između opstruktivnog poremećaja ventilacije, centralnog tipa gojaznosti i učestalosti metaboličkog sindroma koja je u istraživanju iznosila 20%. Bez obzira da li se radilo o pušačima, bivšim pušačima ili ispitanicima koji nisu nikad pušili, kod pacijenta sa opstruktivnim poremećajem ventilacije utvrđen je povećan rizik za pojavu metaboličkog sindroma od 1,5 puta (239). Slične rezultate su dobili japanski autori, *Funakoshi* i saradnici (240) u studiji na 7,189 muškaraca starosti od 45 do 88 , gde je kod 9% ispitanika postavljena dijagnoza HOBP, a učestalost metaboličkog sindroma je iznosila 25,6%. Rizik za metabolički sindrom kod bolesnika sa HOBP je bio veći u proseku 1,33 puta (1.01–1.76) u odnosu na ispitanike bez opstruktivnog poremećaja ventilacije (240).

Prema studiji *Minasa* i saradnika (235) koja je sprovedena na 114 muških pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća bez značajnijih komorbiditeta, metabolički sindrom prema *NCEP-ATP III* kriterijumima je bio zastupljen kod 21% ispitanika, što je manja učestalost nego u našem ispitivanju. U pitanju su bili mlađi pacijenti, sa nalazom plućne funkcije u nižim stadijumima bolesti po *GOLD*-u. S obzirom da su imali veći indeks telesne mase, više nivoe leptina u serumu, a niže nivoe adiponektina, grčki autori smatraju da se ova grupa bolesnika sa manjim stepenom opstrukcije, a sa povećanom insulinskom rezistencijom i disbalansom adiponektina i leptina, možda može izdvojiti u poseban fenotip hronične opstruktivne bolesti pluća (235).

Prema definiciji *NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults)* ukupno ima pet komponenti metaboličkog sindroma: abdominalna gojaznost, povišene vrednosti triglicerida u serumu, snižen nivo HDL-holesterola u serumu, povišen krvni pritisak i povišen nivo glikemije našte. Među bolesnicima sa hroničnim bolestima respiratornog sistema koji su ispitivani u našoj studiji prosečan broj komponenti metaboličkog sindroma je iznosio je 2,28. Najveći prosečan broj komponenti zabeležen je kod bolesnika sa u grupi 2 (bronhiektazije) i iznosio je 2,56. Manji broj komponenti u proseku je utvrđen kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti (grupa 1 HOBP) je iznosio 2,18, a kod bolesnika sa udružena ova dva oboljenja u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) 2,1. Ako se analizira distribucija pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma u ispitivanim grupama utvrđena su sledeća odstupanja među bolesnicima. Ispitanici bez ijedne komponente metaboličkog sindroma bili su zastupljeni u sve četiri grupe na sledeći način: najviše, odnosno 20%, ih ima u kontrolnoj grupi 4, zatim 10,9% u grupi 1 (HOBP), 14% u grupi 2 (bronhiektazije) i 10,3% u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) . Sa jednom komponentom metaboličkog sindroma najviše ima pacijenta iz kontrolne grupe 4, 43,3%. Ako saberemo ove ispitanike zajedno sa prethodno navedenim ispitanicima bez ijedne komponente metaboličkog sindroma, dobijemo 63,3% ispitanika kontrolne grupe sa manje od jedne komponente metaboličkog sindroma.

Najmanji udeo pacijenata sa nula ili jednom komponentom metaboličkog sindroma zabeležen je u grupi 1 (HOBP). Ove kriterijume zadovoljava šesnaest pacijenata od ukupno pedeset pet (29,4%) iz grupe 1 (HOBP). Pacijenti sa četiri ili pet komponenti metaboličkog sindroma su nazastupljeniji su u grupi 2 (bronhiektazije). Najmanja učestalost je u kontrolnoj

grupi, gde pacijenata sa svih pet komponenti nema, a sa četiri komponente metaboličkog sindroma ima jedan ispitanik (3,3%).

U odnosu na uhranjenost u grupi 1 (HOBP) kriterijume obima prema definiciji *NCEP-ATPIII* za centralni tip gojaznosti imao je ukupno 56,4% pacijenata, 57,5% muškaraca i 53,3% žena. Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju ispitanika sa centralnim tipom gojaznosti u odnosu na pol, u odnosu na starost kao ni u odnosu na dužinu lečenja HOBP. U studiji *Hye Yun Park*-a i saradnika (241) procenat pacijenata među ispitanicima sa opstruktivnim poremećajem ventilacije i FEV<sub>1</sub> manjim od 80% zabeleženo je 44,7% ispitanika sa abdominalnom gojaznosti prema kriterijuma za komponentu metaboličkog sindroma po *NCEP-ATP III* kriterijumima.

Povišen krvni pritisak je najčešća udružena bolešst kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. U grupi 1 (HOBP) 76,4% je imalo povišen krvni pritisak iznad vrednosti navedenih u kliničkoj definiciji metaboličkog sindroma prema *NCEP-ATPIII*, a koje iznose 130 mmHg (sistolni) i 85 mmHg (dijastolni). Nije bilo razlike u učestalosti u odnosu na pol, starost i dužinu lečanja HOBP nije bila ststistički značajna. Povišen krvni pritisak je najviše zastupljen u grupi 1(HOBP), dok je nešto niža zastupljenost bila u grupi 2 (bronhiektazije) - 58,0% i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) gde je bila 67,2%. Kada poredimo broj ispitanika sa izmerenim povišenim vrednostima arterijskog krvnog pritiska u našoj studiji, statistički je značajno više pacijenata kojima su izmerene povišene vrednosti sistolnog pritiska sa dijagnozom hipertenzije od ranije, u odnosu na ispitanike koji se do sada nisu lečili od ove bolesti. Povišene vrednosti sistolnog krvnog pritiska nađene su kod 56,5% bolesnika sa od ranije dijagnostikovanom hipertenzijom i kod 12,9% bolesnika koji se ne leče o ove bolesti. Prosečno vreme trajanja hipertenzije u našoj studiji iznosilo je preko deset godina (10,57 godina sa standardnom devijacijom od ±7,4 godina). Nije nađena statistički značajna razlika dužini lečanja hipertenzije u sve četiri grupe.

Prema podacima drugih autora iz literature zastupljenost arterijske hipertenzije kod bolesnika od HOBP se se kreće od 40-60% što je nešto niža učestalost u odnosu na naše rezultate (94). U studiji *Fumagallija* i saradnika (242) koja je rađana na 169 obolelih od HOBP nađena je visoka zastupljenost udruženih bolesti (25.2% ispitanika sa jednim komorbiditetom, 28.3% sa dva, a 46.5% sa tri komorbiditeta) u HOBP. Najčešći udružena bolest bio je povišen krvni pritisak u 52,1 % slučajeva, a zatim metabolički sindrom u 20,7 % i dijabetes u 11,2% što su slični rezultati koje smo mi dobili u odnosu na komorbiditete. U grupi 2 (bronhiektazije) povišen krvni pritisak je učestaliji kod starijih osoba gde je dokazan kod 94,4% ispitanika u odnosu na 50% mlađih od 65 godina. Povećana učestalost hipertenzije kod starijih dokazana je u kontrolnoj grupi, povišen krvni pritisak je izmeren kod 14,3% mlađih i 77,8% starijih od 65 godina.

Kada posmatramo grupe ispitanika sa obolelim od hronične opstruktivne bolesti pluća, grupu 1 (HOBP) i grupu 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) dobijeni su rezultati koji govore da vreme postavljanja dijagnoze i početka lečanja bolesti nema uticaja na učestalost javljanja metaboličkog sindroma. Nema razlike u zastupljenosti metaboličkog sindroma u grupama starijih od 65 godina i mlađih od 65 godina. Nije dokazano da dužina lečanja HOBOP uticaja na samostalnu pojavu ni jedne od pet komponenti koje ga čine: abdominalna gojaznost, povišen krvni pritisak, hipertrigliceridemija, glukozna intolerancija, snižene vrednosti HDL.

Medikamentozni tretman hronične opstruktivne bolesti pluća , posebno u višim stadijumima bolesti po GOLD-u, je doživotan i pacijenti u stabilnoj fazi bolesti uzimaju terapiju održavanja, najčešće inhalatorne bronhodilatatore i koritiksteroida. Ova terapija, posebdno kortikosteroidi, mogu imati uticaja na sve komponente metaboličkog sindroma. Mogu izazvati pojavu gojaznosti, poremaćaj homeostaze glikemije, poremaćaj lipidnog i lipoproteinskog statusa i mogu dovesti do povišenog

krvnog pritiska. U akutnom pogoršanju bolesti koriste se peroralni i parenteralni kortikosteroidi, a u terapiji održavanja inhalatorni. Peroralni i parenteralni kortikosteroidni preparati češće daju ove efekte.

U našoj studiji, u grupi 1 (HOBP) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) najveći broj ispitanika je prema *GOLD* smernicama bio u drugom, trećem i četvrtom stadijumu bolesti i to 96,4% bolesnika iz grupe 1 i 98,3% bolesnika iz grupe 3. U studiji Watz-a i saradnika (228) bila veća zastupljenost pacijenata u nižim stadijumima po *GOLD*-u (stadijumi 1 i 2) u odnosu na našu studiju.

Velika većina pacijanata iz obolelih od HOBP u našem istraživanju je bila na terapiju održavanja stabilne HOBP koja podrazumeva dugodelujuće bronhodilatatore (beta agoniste i antiholinergike) i kortikosteroide koji se uzimaju inhalatornim putem. Sigurno je da su svi pacijenti trećeg i četvrtog stadijuma bolesti po *GOLD* klasifikaciji uzimali fiksne kombinacije inhalatornih bronhodilatatora i kortikosteroida, a to je 49,1% iz grupe 1 i 56,9% iz grupe 3. Prosečna dužina lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća kod pacijenata u našem ispitivanju iznosila je  $7,62 \pm 7,75$  godina. S obzirom na ove činjenice u našem istraživanju nije dokazano da dugotrajna i višegodišnja, svakodnevna upotreba inhalatornih kortikosteroida u preporučenim dozama dovodi do veće učestalosti metaboličkog sindroma. Dužina lečenja HOBP nije imala uticaja na zastupljenost pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma u našoj studiji.

Prema polnoj strukturi u sve četiri grupe većinu pacijenata su činili muškarci, bilo je 71,5% muškaraca i 28,5% žena. Od tog broja zastupljenost ispitanika muškog pola je iznosila 72,7% u grupi 1 (HOBP), 76% u grupi 2 (bronhiektazije), 65,5% u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i 73,3% u kontrolnoj grupi 4. Trideset godina unazad većina studija je ukazivala da je prevalenca hronične opstruktivne bolesti pluća i smrtnost od ovog oboljenja veća među muškaracima. Neka istraživanja sugerišu da bi žene mogle biti osetljivije na štetna dejstva duvanskog dima od muškaraca (1, 243, 244). U studiji *Akpinara* i saradnika (231) koji su ispitivali učestalost metaboličkog sindroma među obolelim od HOBP u Turskoj, razmera uključenih pacijenata je bila 85,7% muškaraca i 14,3% žena u grupi bolesnika sa HOBP kojih je bilo 91. Kontrolna grupa ispitanika bez HOBP je formirana od 83,3% muških i 16,7% ženskih ispitanika, što je odnos muških i ženskih koji je sličan sa našim ispitivanjem (231). U studiji *Watz*a i saradnika (228) koji su istraživali udruženost metaboličkog sindroma i HOBP je uključeno 170 obolelih od HOBP i 30 ispitanika sa hroničnim bronhitisom, među kojima je bilo 76% ispitanika muškog i 24% ženskog pola.

Starost pacijenata utiče na povećanu učestalost metaboličkog sindroma kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća (245, 246). U našoj studiji osnovni kriterijum za određivanje starosne strukture ispitivanja bilo je birokratsko-hronološko određivanje starosti, odnosno starosna granica od 65 godina života. Postoji nekoliko načina određivanja, odnosno definisanja starosti. Naučno-akademsko definisanje starosti se vrši na osnovu objektivno merljivih pokazatelja stanja i funkcija organizma, najčešće fizioloških. Tako su medicinska istraživanja pokazala da većina osoba starijih od 65 godina ima od 1 do 5 hroničnih oboljenja (247). Po ovom kriterijumu, starom osobom bi se mogao nazivati svako ko ima dva ili više hroničnih oboljenja (247). Prema savremenom shvatanju starije osobe se deli u tri podgrupe: "mlado staro" stanovništvo (*young old*) od 65 do 74 godine, staro stanovništvo od 75 do 84 godine, i "najstarije staro stanovništvo" (*oldest old*) preko 85 godina (248).

U preko stotinu studija koje su publikovane od 1970-tih godina incidenca HOBP među opštom populacijom varirala je između 5 i 10% (249). U *BOLD* studiji (250, 251) koja je imala standardizovane kriterijume koji omogućuju direktno poređenje rezultata između evropskih zemalja analizirani rezultati su pokazali da je prevalenca bolesti veća među muškarcima u odnosu na žene i da



se povećava sa starosti. Među populacijom starijih od 70 godina prevalencija HOBP iznosi 20% među muškarcima i 15% među ženama. Starost je često navedena kao faktor rizika za razvoj hronične opstruktivne bolesti pluća. Do sada se ne zna da li je samo starenje osobe po sebi uzrok ili sa povećanjem godina života dolazi do akumulacije efekata zbog višegodišnje izloženosti organizma štetnim agensima i faktorima rizika(1).

Prosečna starost ispitanika u našem istraživanju iznosila je 61,8 godina. Statističkom analizom utvrdili smo su pacijenti iz grupa 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) su bili statistički značajno stariji u odnosu na pacijente iz grupe 2 (bronhiektazije) i kontrolne grupe 4. Od ukupnog broja ispitanika u našoj studiji, 40,9% ispitanika su bili stariji od 65 godina, a 59,1% su činili mlađi od 65 godina, uz ravnomernu zastupljenost u sve četiri grupe ispitanika. U ispitivanju Watz-a i saradnika prosečna starost 200 ispitanika sa HOBP i hroničnim bronhitisom je iznosila 64 godine, što je slično sa našom studijom (228). U studiji *Akinpar*-a i saradnika (231) prosečna starost je iznosila 63,7 godina što odgovara demografskim obeležijima neših ispitanika,

Naši rezultati ukazuju da u grupi 1 (HOBP) postoji statistički značajno više starijih bolesnika od 65 godina kod kojih je utvrđeno postojanje metaboličkog sindroma. Dokazan je kod 50% ispitanika starijih od 65 godina u odnosu na 21,7% obolelih od HOBP koji su bili mlađi od 65 godina. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima iz drugih istraživanja. Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*) iz 2011. godine u Sjedinjenim Američkim Državama incidenca hronične opstruktivne bolesti je u porastu sa starenjem pacijenata. U grupi od 45–54 godina iznosi 6.6%, a u grupi starijih od 65 godina incidence se udvostručava na 12%. Sa starenjem pacijenata češće su atipične prezentacije oboljenja, a učestalost komorbiditeta višestruko raste u grupi starijih od 65 godina (246). U studiji *H.Y. Park*-a ispitivana je učestalost metaboličkog sindroma kod korejskih muškaraca koji su bili prosečne starosti 51 godinu (241). U istraživanju Čekerevca i saradnika ispitivani su sistemski efekti HOBP i u istraživanje je uključeno 39 bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća prosečne starosti 63±9 godina (5).

Indeks telesne mase (*BMI – body mass index*) je antropometrijski indeks koji je važan pokazatelj uhranjenosti. U odnosu na obim struka, obim kukova i odnos struk-kukovi (*W-H ratio*) nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa u našem ispitivanju. U odnosu na indeks telesne mase, patološke vrednosti BMI imalo je 65,5% ispitanika. Pothranjenih je bilo 9,1%, predgojaznih 34,5% i gojaznih 21,9%. U kanadskoj studiji *Marquis*-a i saradnika (236) na 142 pacijenta sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća prosečan indeks telesne mase (BMI) iznosio je 26 ±6 kg/ m<sup>2</sup>, a u nemačkoj studiji *Watz*a i saradnika je iznosio 26,4±5 kg/ m<sup>2</sup>. U našoj studiji među obolelim od HOBP iz grupe 1 (HOBP) je bilo najviše ispitanika sa indeksom telesne mase preko 25 kg/ m<sup>2</sup>.

Pušenje je napoznatiji faktor rizika za razvoj bolesti disajnih organa i zajednički faktor rizika za razvoj ateroskleroze i bolesti kardiovaskularnog sistema. U našim rezultatima bio je sličan broj aktivnih pušača u svim grupama (31-38%). Nije bilo statističke razlike u broju pacijenata koji su aktuelni pušači među posmatranim grupama. Ako uvrstimo u u analizu bivše pušače, zastupljenost bivših i sadašnjih pušača među ispitanicima u našoj studiji iznosi 72%, odnosno ukupno 139 od 193 ispitanika. U grupama sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća ima ststistički značano više bivših i aktuelnih pušača: u grupi 1 (HOBP) bivših i sadašnjih pušača zajedno je bilo 82,8%, u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) 79,8% , što je više u odnosu na grupu 2 (izolovane bronhiektazije) i grupu 4 (kontrolna grupa) gde je ovaj procenat bio 60%. Prosečan pušački staž u našoj studiji iznosio je 32 godine. Pušači iz grupe 1 (HOBP) i grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) imaju prosečan pušački staž 37,4 i 34,7 godina što je značajno duži staž u odnosu na grupu 2 (bronhiektazije) i kontrolnu grupu 4 (24,9 i 26 godina). Slični rezultati dobijaju se u vrednostima broja paklo godina

(*pack-years*) među ispitanim pušačima. Bolesnici iz grupa 1 i 3 imaju prosečan broj paklo godina 45 i 46. što je statistički značajno više u odnosu na ispitanike iz grupe sa izolovanim bronhiaktazijama, gde je prosek iznosio 30 i kontrolne grupe gde je prosek bio 18 paklo godina (2). Iz ovoga se može zaključiti da među ispitanicima u našoj studiji hronična opstruktivna bolest pluća je najčešće povezana sa dugim pušačkim stažom, značajno više nego kod pacijenata sa bronhiaktazijama i ispitanicima iz kontrolne grupe. Pušenje cigareta je najpoznatiji i najbolje istražen faktor rizika za nastanak respiratornih bolesti. Pušači češće imaju simptome od strane disajnih organa, poremećaje plućne funkcije, veći godišnji pad vrednosti FEV<sub>1</sub> i veću stopu smrtnosti od nepušača (4, 252, 253). Bez obzira na način konzumiranja duvana, štetnost u smislu povećanja rizika za bolesti srca, pluća i krvnih sudova se ne menja. Pored duvana i pušenje marihuane (46) predstavlja faktor rizika za nastanak plućnih bolesti, pre svega HOBP (4, 91). Pasivno pušenje je faktor rizika za nastanak bolesti disajnih organa koji je jednakog značaja kao i aktivno pušenje (1, 254, 255). U drugim istraživanjima učestalosti metaboličkog sindroma među obolelim od HOBP bio je sličan broj pušača. U studiji *Ozgen Alpaydin-* a i saradnika (256) bilo je 66% aktivnih pušača u grupi obolelih i 52% pušača u kontrolnoj grupi bez HOBP.

Jedna od hipoteza koju smo testirali u našem istraživanju je bila da je kod pacijenata koji je leče od hronične opstruktivne bolesti pluća duže od pet godina učestalost metaboličkog sindroma veća. Pretpostavka je bila da sa dužim trajanjem simptoma, sa dužim trajanjem sistemskog inflamatornog odgovora i dužom upotrebom terapije za HOBP koja takođe može dovesti do pojave nekih od komponenti metaboličkog sindroma (hipertenzija, dislipidemija i hipergliemija) broj komponenti metaboličkog sindroma raste, a samim tim se povećava i ukupni kardiometabolički rizik. U rezultatima koje smo dobili kod ispitanika kod kojih je dijagnostikovana hronična opstruktivna bolest pluća dužina trajanja simptoma bolesti u proseku je iznosila je 10,54 godina Trajanje tretmana bolesti u proseku je iznosilo 7,62 godine. Iz ovoga se može zaključiti da od vremena pojave prvih simptoma bolesti, do javljanja lekaru i postavljanja dijagnoze HOBP u proseku je prošlo oko 3 godine.

Prosečno vreme postavljanja dijagnoze bolesti je bilo 7,62 godine. Ova vrednost predstavlja prosečnu dužinu lečenja HOBP. U grupi 1 (HOBP) prosečna dužina lečenja je iznosila 6,16 godina, a kod bolesnika iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiaktazije) dužina lečenja je iznosila 9 godina. Iz ovih rezultata se može zaključiti da je za javljanje lekaru, postavljanje dijagnoze i započinjanje terapije statistički je značajno potrebno više vremena kod bolesnika sa izolovanom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Ako pacijent ima udružene bronhiaktazije sa HOBP ranije se započne sa lečenjem bolesti.

Spirometrija je najjednostavniji i najobjektivniji način merenja protoka vazduha kroz disajne puteve. Ova dijagnostička metoda je potpuno bezbedna za pacijenta i može da se izvodi u svim ordinacijama opšte prakse i ambulantom primarne zdravstvene zaštite. Primena standardnih mera prevencije i mera kontrole infekcije prilikom merenja i u okviru održavanja aparata doprinosi tome da ne postoji mogućnost prenošenja infekcije spirometrom sa obolele osobe na zdravu (257, 258). Za postavljanje dijagnoze HOBP je neophodan, a ujedno i sasvim dovoljan pravilno izveden spirometrijski pregled. Na opstrukciju protoka vazduha u disajnim putevima ukazuju snižene vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i njihov odnos (FEV<sub>1</sub>/FVC) koji mora da bude niži od 0,7.

U našem rezultatima, što je i bilo očekivano s obzirom na izbor ispitanika, postoji statistički značajna razlika u rezultatima spirometrije između ispitanika koji imaju postavljenu dijagnozu hronične opstruktivne bolesti pluća koji pripadaju grupama 1 (izolovana HOBP bez bronhiaktazija) i grupi 3 (udružene HOBP i bronhiaktazije) u odnosu na ispitanike iz grupa 2 i 4. U grupi 2 su bili

bolesnici sa bronhiektazijama bez HOBP, a za kontrolnu grupu 4 su birani ispitanici bez HOBP i bez bronhiektazija.

Ako posmatramo stadijum hronične opstruktivne bolesti pluća po *GOLD*-u u grupama 1 i 3 uočava se da u prvoj grupi ispitanika najviše ima pacijenata u stadijumima 2 i 3 hronične opstruktivne bolesti pluća. U drugom stadijumu bolesti po *GOLD*-u je 26 pacijenata (47,3%) i dvadeset pacijenata (36,4%) u stadijumu 3. U četvrtom stadijumu bilo je sedam pacijenata (12,7%), a u najblažem stadijumu su bila 2 pacijenta (3,6%). Slična situacija bile je u trećoj grupi pacijenata gde su svrstani bolesnici sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama. Dvadeset četiri pacijenta (42,1%) je u stadijumu 2 i isto toliko pacijenata (24 - 42,1%) u stadijumu 3. U četvrtom stadijumu bilo je osam pacijenata (14,0%), a u prvom stadijumu jedan pacijent (1,8%). U odnosu na druge studije, u radu Čekeravca (5) koji je ispitivao sistemske efekte hronične opstruktivne bolesti pluća od 39 ispitanika bilo je 7,6% pacijenata u stadijumu 1, 23% u stadijumu 2, 31% u stadijumu 3 i 38 % bolesnika sa HOBP-om u stadijumu 4 po *GOLD*-u.

Povišen krvni pritisak je odgovoran za povišen rizik od neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja kod svih pacijenata kojima je otkriven. Hipertenzija predstavlja najčešći komorbiditet kod hronične opstruktivne bolesti pluća. U našoj studiji čiji je cilj bio utvrđivanje učestalosti metaboličkog sindroma među obolelim od hroničnih plućnih bolesti (HOBP i bronhiektazija) koristili smo kriterijume prema definiciji metaboličkog sindroma Nacionalnog edukacionog programa za holesterol u Sjedinjenim Američkim Državama (*National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII)*). Ova komponenta metaboličkog sindroma je bila prisutna u slučaju da je izmeren povišen sistolni krvni pritisak preko 130 mmHg, povišen dijastolni krvni pritisak iznad 85 mmHg ili od ranije lečena hipertenzija.

Parametri lipidnog i lipoproteinskog statusa su mereni svim ispitanicima u studiji. Aterogena dislipidemija je kombinacija patoloških vrednosti lipida i lipoproteina koja dovodi do ubrzane ateroskleroze. U našim rezultatima hiperholesterolemija je zabeležena kod 27,2% pacijenata iz grupe 1 (HOBP) kod 28% pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije), kod 20,7% pacijenata iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). U kontrolnoj grupi dva pacijenta su imala povišene vrednosti ukupnog holesterola što iznosi 6,7%. Srednju vrednost holesterola u serumu je iznosila  $4,39 \pm 1,14$  mmol/l. Hipertrigliceridemija je utvrđena kod 29,1% pacijenata iz grupe 1 (HOBP), kod 38% ispitanika iz grupe 2 (bronhiektazije), 12,1% iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod 16,7% pacijenata iz kontrolne grupe. Postoji statistički značajno više pacijenata sa hipertrigliceridemijom u grupi 2 u odnosu na ispitanike iz ostalih grupa. Ukupna srednja vrednost triglicerida u serumu je iznosila  $1,47 \pm 0,96$  mmol/l i nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima trigliceridemije između posmatranih grupa. U radu *Akinpar-a* i saradnika (231) povišen nivo triglicerida seruma kod obolelih od HOBP je utvrđen kod 46% ispitanika. U radu *Watz-a* i saradnika (228) hipertrigliceridemija kao komponenta metaboličkog sindroma prema *NCEP-ATPIII* kriterijumima je utvrđena kod 47% ispitanika u *GOLD* I stadijumu HOBP, kod 42% u stadijumu *GOLD* II, kod 28% u stadijumu *GOLD* III i kod 31% obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u stadijumu *GOLD* IV, što je viši procenat nego u našoj studiji. Od ukupno 193 ispitanika, njih jedanaest (5,7%) je od ranije lečeno zbog dislipidemije. U odnosu na ostalih 182 pacijenta, kod njih 44 (24,3%) je utvrđena hipertrigliceridemija.

Srednja vrednost HDL holesterola iznosila je  $1,47 \pm 0,6$  mmol/l u grupi 1 (HOBP),  $1,149 \pm 0,4$  mmol/l u grupi 2 (bronhiektazije),  $1,43 \pm 0,5$  mmol/l u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i  $1,22 \pm 0,32$  mmol/l u kontrolnoj grupi 4 ispitanika. Postoji statistički značajno više pacijenata sa patološkim vrednostima HDL holesterola u grupi 2 (bronhiektazije) u odnosu na ostale grupe ispitanika i pacijenti iz grupe 2 imaju statistički značajno manju vrednost HDL-holesterola u serumu od pacijenata iz grupe 1 i grupe 3. Vrednosti HDL holsterola su bile snižene kod 18,2% pacijenata iz

grupe 1 (HOBP), kod 52% pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije), kod 27,6% pacijenata iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) i kod 26,7% pacijenata iz kontrolne grupe. U radu *Watz-a* i saradnika (228) snižene vrednosti HDL-holesterola kao komponenta metaboličkog sindroma prema kriterijumima *NCEP-ATPIII* su bile zastupljene kod 47% ispitanika u GOLD I stadijumu HOBP, kod 39% u GOLD II stadijumu, kod 21% pacijenata u stadijumu GOLD III i kod 31% obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u stadijumu GOLD IV, što predstavlja veću zastupljenost u odnosu na grupe 1 (HOBP) i 3 (udružene HOBP i bronhiektazije) naših ispitanika, a niže vrednosti u odnosu na grupu 2 (bronhiektazije).

Prisustvo glikozne intolerancije, odnosno šećerne bolesti tipa 2 je važan prediktivni faktori za razvoj drugih kardiometaboličkih komplikacija. Smanjena tolerancija glukoze, u čijoj je osnovi insulinska rezistencija, je česta i značajna metabolička komplikacija gojaznosti i uvrštena je u praktično sve definicije metaboličkog sindroma. Poremećaj homeostaze glukoze je dokazan kod bolesnika koji boluju od mnogih hroničnih nezaraznih bolesti, reumatoloških bolesti i nekih imunoloških oboljenja. Hronična opstruktivna bolest pluća je jedna od bolesti koje mogu biti udružene sa poremećajem glikozne tolerancije i tipom 2 šećerne bolesti. Za procenu ove komponente metaboličkog sindroma prema definiciji *NCEP-ATPIII* iz 2004. godine potreban je povišen nivo šećera u krvi (ŠUK) naše preko 5,6 mmol/l ili već postojeći diabetes mellitus tip 2. U našim rezultatima povišen šećer u krvi (ŠUK) je utvrđen kod 18,2% pacijenata iz grupe 1 (HOBP), kod 16% pacijenata iz grupe 2 (bronhiektazije) i kod 17,2% pacijenata iz grupe 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). Kod pacijenata iz kontrolne grupe nije bilo patološki povišenih vrednosti glikemije. Prosečne vrednosti glikemije su iznosile 5,20 mmol/l u grupi 1 sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, 5,37 mmol/l u grupi 2 sa bronhiektazijama, 5,24 mmol/l u grupi 3 sa udruženim bronhiektazijama i HOBP i 4,69 mmol/l u kontrolnoj grupi 4 gde su bili ispitanici bez ovih bolesti. Pacijenti iz kontrolne grupe 4 imali su niže vrednosti glikemije u odnosu na sve tri grupe obolelih od hroničnih plućnih bolesti. U odnosu na bolesnike sa hroničnim plućnim bolestima iz grupa 1,2 i 3 nije nađena statistički značajne razlike u vrednostima ŠUK-a. U radu *Hye Yun Park-a* i saradnika (241) koji su ispitivali povezanost opstruktivnog poremećaja ventilacije pluća, metaboličkog sindroma i povišenog mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti koje je sprovedeno na 4905 muških ispitanika starijih od 45 godina ukupno je bilo 27,1,3% ispitanika sovom komponentom metaboličkog sindroma, odnosno povišenom glikemijom naše preko i/ ili već utvrđenim tipom 2 šećernom bolesti. U odnosu na pacijente sa FEV<sub>1</sub> % nižim od 80% bilo je 31% ispitanika sa povišenom glikemijom što prstavlja veću učestalost neo u našoj studiji.

U našoj studiji ispitanika sa dijagnostikovanim tipom 2 *diabetes mellitusa* bilo je ukupno 23 od 193, što predstavlja 11,9% . U grupi 1 (HOBP) je 9,1%, 20% u grupi 2 (bronhiektazije) i osam 13,8% pacijenata u grupi 3 (udružene HOBP i bronhiektazije). U kontrolnoj grupi nije bilo obolelih od šećerne bolesti. Prosečna dužina lečenja dijabetesa bila je 6,26±6,129 godina. U odnosu na vrstu lečenja šećerne bolesti 79,3% pacijanata je bilo na terapiji oralnim hipoglikemicima, a 26,1% na insulinskoj terapiji. Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa sa šećernom bolesti, u dužini i načinu lečanja između posmatranih grupa. Povišena glikemija je dokazana kod 28 ispitanika, odnosno 14,7% pacijenata, od čega njih 10 nije do sada lečeno od tipa 2 dijabetesa, a 18 pacijenata su od ranije oboleli od tipa 2 šećerne bolesti. Statistički je značajno više pacijenata koji imaju povišene vrednosti ŠUK-a, a kod kojih je šećerna bolest dijagnostikovana ranije u odnosu na ispitanike koji imaju povišen ŠUK, a nije im prethodno dijagnostikovana šećerna bolest. Šećerna bolest tipa 2 je u svim kliničkim studijama zastupljeniji kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, u odnosu na opštu populaciji bez HOBP. U zavisnosti od kliničke studije učestalost je varirala u širokom rasponu od 2 do 37% (2). U radu *Akinpar-a* i saradnika (231) povišena glikemija kao komponenta metaboličkog sindroma prema *NCEP-ATPIII* kriterijumima je utvrđena kod 46,7% ispitanika obolelih

od HOBP, što je više nego u našem ispitivanju, bez statistički značajne razlike u odnosu na pol, što se slaže sa našim rezultatima. Postojala je značajna statistički značajna razlika u odnosu na učestalost ove komponente metaboličkog sindroma ispitanike iz kontrolne grupe bez HOBP, što se slaže sa našim nalazima.

Hronična opstruktivna bolest i bronhiektazije (*non-CF bronchiectasis*) spadaju u hronična oboljenja pluća. Jednom kada nastanu, praktično su neizlečiva i traju doživotno. Danas se hronična opstruktivna bolest pluća smatra najčešćim hroničnim oboljenjem respiratornog sistema i često je udružena sa drugim hroničnim nezaraznim bolestima ostalih organskih sistema. Česta je udruženost HOBP sa bronhiaktazijama, mada se javljaju i kao samostalne bolesti. Akutna pogoršanja (akutne egzacerbacije, skraćeno A.E.) ova dva oboljenja najčešće su infektivne etiologije i uzrokovane su virusima ili bakterijama. Pacijenti sa udruženim HOBP i bronhiektazijama su skloniji egzacerbacijama, koje dovode do progresije oba oboljenja, lošijeg kliničkog toka i povećane smrtnosti. Ovi bolesnici imaju predispoziciju za hroničnu kolonizaciju disajnih puteva sa različitim sojevima bakterija, od kojih je najčešća *Pseudomonas aeruginosa*(259).

U dvadeset i prvom veku upravo kompleksnost najčešće hronične bolesti respiratornog sistema (HOBP) je u fokusu interesovanja. Najnovije kliničke studije i savremena istraživanja promovisu koncept "fenotipova HOBP". Kompleksnost HOBP-a se ističe kroz postojanje različitih specifičnih fenotipova što ima implikacije na specifičnu terapiju ovih podgrupa bolesti(260). Hronična opstruktivna bolest se posmatra kao sindrom koji može imati više fenotipova.

Fenotipovi se definišu kao jedna ili kombinacija karakteristika bolesti koje opisuju razlike između osoba sa HOBP, koje su značajno povezane sa ishodom, simptomima, egzacerbacijama, odgovorom na terapiju, brzinom progresije bolesti ili smrću. Sam odnos gena i markera inflamacije specifičnih za fenotipove HOBP danas je značajniji za istraživanje nego otkrivanje potencijalno novih mehanizama bolesti (261-264).

Do danas je predloženo više potencijalnih fenotipova HOBP (23, 265):

- Fenotip sa brzim opadanjem plućne funkcije
- Astma-HOBP sindrom preklapanja (Asthma-COPD Overlap Syndrome)
- Fenotip sa čestim egzacerbacijama sa emfizemom (exacerbator with emphysema)
- Fenotip sa čestim egzacerbacijama sa hroničnim bronhitisom i bronhiektazijama (exacerbator with chronic bronchitis and bronchiectasis)
- Fenotip sa retkim egzacerbacijama bolesti (non-exacerbator)
- Oblici HOBP sa brojnim udruženim bolestima (komorbiditetima)
- HOBP sa brzim razvojem respiratorne insuficijencije

Kod jednog bolesnika može da bude prisutno više fenotipova (262). U odnosu na genetski deficit  $\alpha$ -jedan antitripsina (*AIAT*) lek izbora je supstitucija ovog enzima (259, 266), kod izražene hiperinflacije i emfizema tretman je hirurška resekcija bula i redukcija volumena pluća endoskopskom / hirurškom intervencijom, u slučaju hronične hiperkapnijske respiratorne insuficijencije pomaže primena neizvazovne ventilacije (NIV), dok je kod fenotipa "čestih egzacerbatora" najoptimalnija strategija prevencija akutnih egzacerbacija (AE HOBP) (267).

Koncept HOBP fenotipa nije nužno vezan samo za ispoljavanje plućne bolesti. Važni su i specifični antropometrijski i metabolički faktori kod svakog bolesnika, kao i prisustvo drugih udruženih hroničnih nezaraznih bolesti i komorbiditeta, koji se moraju sveobuhvatno sagledati prilikom pravilnog pristupa pacijentu(267).

Sama definicija HOBP ističe dve najvažnije determinante: fiksiranu (delimično reverzibilnu) opstrukciju protoku vazduha u disajnim putevima i pojačan, odnosno patološki, plućni i sistemski inflamatorni odgovor na inhalirane čestice i gasove. Povećana sistemska inflamacija uzrokovana pušenjem i dimom cigareta može biti uzrok nastanka i razvoja koronarne bolesti, metaboličkog sindroma i drugih hroničnih bolesti, koje zatim utiču na prirodan tok HOBP. Ovaj širok spaktar sistemskih efekata HOBP i kompleksnih udruženih bolesti dovodi do toga da se HOBP više ne posmatra kao izolovana respiratorna bolest (71).

Sa druge strane, s obzirom da se najčešće respiratorni specijalista bavi lečenjem HOBP, kao što je napomenuo Lowie E.G.W. Nanfleteren, pred pulmologom se pojavljuje nekoliko važnih pitanja?

Samo ime bolesti, odnosno engleska skraćenica “COPD” (chronic obstructive pulmonary disease), se koristi za veliku, heterogenu i kompleksnu grupu pacijenata koji zajednički imaju opstruktivni poremećaj ventilacije pluća, gde je opstrukcija disajnih puteva nepotpuno reverzibilna.

Specijalista za plućne bolesti (pulmolog/pneumoftizilog) se kod ovih bolesnika sa HOBP susreće sa velikim brojem udruženih bolesti i lekova koji se koriste u njihovoj terapiji. Svaki komorbiditet i svaki medikament ima uticaja na samog pacijenta i njegovu plućnu bolest. Lowie E.G.W. Nanfleteren je u uvodnom članku u Časopisu Evropskog respiratornog udruženja (ERS) “The European respiratory journal” upravo iz ovih razloga postavio sledeće pitanje: Da li akronim “**COPD**” (*Chronic obstructive pulmonary disease*) koji označava HOBP može da se koristiti i kao “COMorbidity with pulmonary disease” (*KOmorbiditeti udruženi sa plućnom bolesti*)(267).

## 7 ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata koje smo dobili u našem istraživanju može se zaključiti sledeće:

1. Hronične plućne bolesti – bronhiektazije i hronična opstruktivna bolest pluća predstavljaju stanja sa povišenim kardiometaboličkim rizikom
2. Učestalost metaboličkog sindroma prema kriterijumama NCEP/ATP III kod bolesnika hroničnim bolestima respiratornog sistema (hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, bronhiektazijama i udružena ova dva oboljenja) je iznosila je kod 37,3 % .
3. Metabolički sindrom je učestaliji kod ispitanika sa hroničnim opstruktivnom bolesti pluća i/ili bronhiektazijama u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe bez hroničnih bolesti respiratornog trakta.
4. Kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća dokazano je prisustvo metaboličkog sindroma kod 38,2% ispitanika, kod bolesnika sa bronhiektazijama kod 54% ispitanika i kod pacijenata sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama kod 36,2% ispitanika.
5. Prosečan broj komponenti metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća je iznosio 2,18, kod bolesnika sa bronhiektazijama je bio 2,56, a kod bolesnika sa udružena ova dva oboljenja 2,1.
6. Komponente metaboličkog sindroma nisu učestalije i nisu statistički više kod bolesnika sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama u odnosu na obolele sa HOBP i bronhiektazijama kao samostalnim oboljenjima.
7. Razlika u pojedinačnim vrednostima komponenti metaboličkog sindroma i učestalosti pojedinih komponenti među posmatranim grupama bolesnika sa hroničnim plućnim bolestima: HOBP i bronhiektazijama kao samostalnim oboljenjima i sa udruženom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama nije statistički značajna.
8. Učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa hroničnim bolestima respiratornog sistema nije u vezi sa polom i ne zavisi od starosti ispitanika. Nije dokazano da je metabolički sindrom učestaliji kod muškaraca i nije dokazano da je učestaliji kod ispitanika koji imaju više od šesdeset i pet godina u odnosu na mlađe bolesnike među ispitivanim grupama bolesnika hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, bronhiektazijama i udružena ova dva oboljenja.
9. Učestalost metaboličkog sindroma kod ispitanika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća ne zavisi od dužine lečenja hronične opstruktivne bolesti pluća. Dokazano je da učestalost metaboličkog sindroma nije veća kod bolesnika kojima je dijagnoza bolesti postavljena pre više od pet godina i koji se od HOBP leče duže od pet godina

## 8 Spisak skraćenica

*GOLD* - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Globalna inicijativa za hronicnu opstruktivnu bolest pluća  
HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća  
COPD - Chronic Obstructive Lung Disease  
WHO - World Health Organisation  
SZO - Svetska zdravstvena organizacija  
NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute-Nacionalni Institut za srce, pluća i krv  
ERS - European Respiratory Society Evropsko respiratorno udruženje  
ATS - American Thoracic Society Američko torakalno udruženje  
BTS - British Thoracic Society Britansko torakalno udruženje  
pack-years broj paklo-godina  
ACOS - Asthma-COPD Overlap Syndrome Sindrom preklapanja astme i hronične opstruktivne bolesti pluća  
GINA - Global Initiative for Asthma Globalna inicijativa za astmu  
AE HOBP - akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća  
TNF $\alpha$  - tumorski faktor nekroze  $\alpha$   
IL-1 $\beta$  -interleukin-1 beta  
IL-6 -interleukin 6  
GM-CSF - granulocitno-makrofagni stimulišući faktor kolonija  
(CXCL8; IL-8) - interleukin 8  
TGF $\beta$  - transformišući faktor rasta beta  
VEGF - Vaskularni endotelni faktor rasta  
LTB<sub>4</sub> - leukotrijen (LT) B4  
PGE<sub>2</sub> - Prostaglandin E  
tH 17 - T helper type 17  
CRP - C-reaktivni protein  
NF- $\kappa$ B - nuklearno faktor- $\kappa$ B  
PAI-1-inhibitor aktivacije plaziminogena  
A1AT  $\alpha$ -1 antitripsin  
COP -cryptogenic organizing pneumonia  
FAT, BF - *body fat percentage*, procenat ukupne telesne masne mase u organizmu  
mMRC scale - Modified British Medical Research Council Scale  
CAT upitnik - COPD Assessment Test  
SGRQ - St George Respiratory Questionnaire – Upitnikom Svetog Đorđa  
ŠUK - šećer u krvi, nivo glikemije u krvi  
T2DM - Diabetes mellitus type 2 - Tip 2 šećerne bolesti  
HDAC2 - histon diacetilaza 2  
HOMA indeks - Homeostasis model insulin resistance assessment index  
EIGR - European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines  
*NCEP-ATPIII* - National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III  
AHA - American Heart Association Američko udruženja kardiologa  
ACE - American College of Endocrinology Američko udruženje endokrinologa  
Sindrom PCOS - Sindrom policističnih jajnika  
NAFLD-Nonalcoholic steatohepatitis - nealkoholne masne bolesti jetre  
WHR - Waist Hips Ratio  
BMI - Body mass index Indeks telesne mase  
OGTT - Oralni glikoza tolerans test  
IDF - International Diabetes Federation  
CDC - Centers for Disease Control and Prevention - Centar za kontrolu i prevenciju bolesti



## 9 Literatura

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(4):347-65.
2. Society. ER. COPD and Comorbidity. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, editors: European Respiratory Society 2013 2013-02-28 16:00:00. 233 p.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(5):1256-76.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(6):532-55.
5. Čekerevac I. Sistemski efekti hronične opstruktivne bolesti pluća [PhD Thesis]. Medicinski Fakultet: Univerzitet u Kragujevcu; 2009.
6. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Hronična opstruktivna bolest pluća: Ministarstvo zdravlja republike Srbije; 2013. 45 p.
7. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
8. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Human molecular genetics*. 2010;19(3):526-34.
9. 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. *The New England journal of medicine*. 2009;361(27):2599-608.
10. Elkington PT, Cooke GS. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *The New England journal of medicine*. 2010;362(13):1241; author reply 2.
11. Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, Gunasekera KD, Madegedara D, Idolor L, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2013;8:31-9.
12. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*. 2006;367(9518):1216-9.
13. 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.
14. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*. 2000;160(11):1683-9.
15. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58(5):388-93.
16. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal*. 1999;13(5):1109-14.
17. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2013;26(4):470-7.
18. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Aguero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumologia*. 2012;48(9):331-7.
19. Nardini S, European Respiratory Society. Smoking cessation. Sheffield: European Respiratory Society; 2008. ix, 120 p. p.
20. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43.
21. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):787-97.
22. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Annals of epidemiology*. 2006;16(1):59-62.

23. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *The European respiratory journal*. 2013;41(6):1252-6.
24. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacological reviews*. 2004;56(4):515-48.
25. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(26):2645-53.
26. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(3):183-92.
27. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378(9795):1015-26.
28. 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(4):284-90.
29. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003;21(2):347-60.
30. 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(7):574-80.
31. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008;133(2):350-7.
32. 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. *The European respiratory journal*. 2007;30(3):467-71.
33. 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. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2002;283(4):L867-73.
34. Vlahos R, Bozinovski S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in immunology*. 2014;5:435.
35. Traves SL, Smith SJ, Barnes PJ, Donnelly LE. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2. *Journal of leukocyte biology*. 2004;76(2):441-50.
36. Grumelli S, Corry DB, Song LZ, Song L, Green L, Huh J, et al. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS medicine*. 2004;1(1):e8.
37. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R, Reynolds PN, Holmes M. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunology and cell biology*. 2003;81(4):289-96.
38. Donnelly LE, Barnes PJ. Defective phagocytosis in airways disease. *Chest*. 2012;141(4):1055-62.
39. 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. *Respiratory medicine*. 2012;106(8):1124-33.
40. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(2):530-4.
41. Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased levels of the chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax*. 2002;57(7):590-5.
42. 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(4):294-8.
43. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(2):349-55.
44. Van Pottelberge GR, Bracke KR, Demedts IK, De Rijck K, Reinartz SM, van Drunen CM, et al. Selective accumulation of langerhans-type dendritic cells in small airways of patients with COPD. *Respiratory research*. 2010;11:35.
45. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360(23):2445-54.
46. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(7):796-802.
47. Karayama M, Inui N, Suda T, Nakamura Y, Nakamura H, Chida K. Antiendothelial Cell Antibodies in Patients With COPD. *Chest*. 2010;138(6):1303-8.

48. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattoni G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*. 2003;58(7):585-8.
49. Yokomizo T. Leukotriene B4 receptors: novel roles in immunological regulations. *Advances in enzyme regulation*. 2011;51(1):59-64.
50. Beeh KM, Kornmann O, Buhl R, Culpitt SV, Giembycz MA, Barnes PJ. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: role of interleukin 8 and leukotriene B4. *Chest*. 2003;123(4):1240-7.
51. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(11):3546-56.
52. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2009;41(6):631-8.
53. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*. 2010;138(5):1140-7.
54. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2010;363(23):2233-47.
55. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(3):250-5.
56. Lowe GD, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(5):421-8.
57. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Cordoba-Lanus E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008;133(6):1336-43.
58. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(6):1008-11.
59. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(8):867-74.
60. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax*. 2007;62(6):515-20.
61. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*. 2010;4(8):118-26.
62. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest*. 2000;117(5 Suppl 1):303S-17S.
63. Ito K, Hanazawa T, Tomita K, Barnes PJ, Adcock IM. Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;315(1):240-5.
64. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Histone deacetylation: an important mechanism in inflammatory lung diseases. *Copd*. 2005;2(4):445-55.
65. Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Molecular and cellular biology*. 2000;20(18):6891-903.
66. Mroz RM, Noparlik J, Chyczewska E, Braszko JJ, Holownia A. Molecular basis of chronic inflammation in lung diseases: new therapeutic approach. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2007;58 Suppl 5(Pt 2):453-60.
67. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2008;75(2):224-38.
68. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *The European respiratory journal*. 2009;33(5):1165-85.
69. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(10):982-8.
70. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS one*. 2012;7(5):e37483.
71. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *The European respiratory journal*. 2008;31(1):204-12.

72. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(10):1005-12.
73. Heffner JE, Mularski RA, Calverley PM. COPD performance measures: missing opportunities for improving care. *Chest*. 2010;137(5):1181-9.
74. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000;356(9238):1313-7.
75. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Annals of internal medicine*. 2000;132(5):369-72.
76. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, Make BJ, Sciruba FC, McCormack MC, et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest*. 2008;134(3):497-506.
77. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(8):1090-5.
78. de Torres JP, Cote CG, Lopez MV, Casanova C, Diaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *The European respiratory journal*. 2009;33(3):528-35.
79. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010;138(3):635-40.
80. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *The European respiratory journal*. 2002;20(4):799-805.
81. Dewar M, Curry RW, Jr. Chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic considerations. *American family physician*. 2006;73(4):669-76.
82. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, Ackerson L, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. *The American journal of medicine*. 2008;121(9):789-96.
83. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952-9.
84. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, Blenk T, Armbrecht G, Diep LM, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *The European respiratory journal*. 2009;33(5):1018-24.
85. Puente-Maestu L, Perez-Parra J, Godoy R, Moreno N, Tejedor A, Gonzalez-Aragoneses F, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *The European respiratory journal*. 2009;33(5):1045-52.
86. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)--why and what? *The clinical respiratory journal*. 2012;6(4):208-14.
87. 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.
88. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *The European respiratory journal*. 2009;34(3):648-54.
89. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. *Archivos de bronconeumologia*. 2008;44(5):271-81.
90. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17 Suppl 6:E1-59.
91. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128-38.
92. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
93. 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.
94. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):962-9.

95. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist AS, Gulsvik A, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *The European respiratory journal*. 2009;34(4):850-7.
96. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *Copd*. 2008;5(4):235-56.
97. Tynan AJ, Lane SJ. COPD: illness severity, resource utilisation and cost. *Irish medical journal*. 2005;98(2):41-2, 4-5.
98. ELF E. European Lung White Book 2014 [cited 2014 15.june]. Available from: <http://www.erswhitebook.org/>.
99. Vukoja M, Rebic P, Lazic Z, Mitic Milikic M, Milenkovic B, Zvezdin B, et al. Early detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care patients. *Medicinski pregljed*. 2013;66(1-2):46-52.
100. Jansson SA, Lindberg A, Ericsson A, Borg S, Ronmark E, Andersson F, et al. Cost differences for COPD with and without physician-diagnosis. *Copd*. 2005;2(4):427-34.
101. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2000; Beograd2001 [12/03/2013]. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2000.pdf>.
102. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2011; Beograd2012. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2011.pdf>.
103. European Lung White Book: ERS; 2013 [cited 2013 12.08.]. Available from: <http://www.erswhitebook.org/>.
104. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of internal medicine*. 2011;155(3):179-91.
105. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clinical medicine & research*. 2006;4(3):230-5.
106. Fayssoil A. Rene Laennec (1781-1826) and the invention of the stethoscope. *The American journal of cardiology*. 2009;104(5):743-4.
107. Kligfield P. Laennec and the discovery of mediate auscultation. *The American journal of medicine*. 1981;70(2):275-8.
108. Aleksić N. Analiza mehanizma geneze bronhiektazija. Novi Sad: Medicinski Fakultet; 1983.
109. Fraser RG, Paré JAP. *Diagnosis of diseases of the chest*. 2d ed. Philadelphia: Saunders; 1977. v. p.
110. Jex-Blake AJ. A Lecture ON BRONCHIECTASIS: Delivered at the Hospital for Consumption Brompton, November 19th, 1919. *British medical journal*. 1920;1(3096):591-4.
111. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134(4):815-23.
112. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *The European respiratory journal*. 2009;34(4):843-9.
113. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respiratory medicine*. 2007;101(6):1163-70.
114. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *The European respiratory journal*. 2008;31(2):396-406.
115. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4 Pt 1):1277-84.
116. Alzeer AH, Masood M, Basha SJ, Shaik SA. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC pulmonary medicine*. 2007;7:17.
117. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respiratory medicine*. 2007;101(7):1390-7.
118. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009;4:411-9.
119. Chang AB, Grimwood K, Mulholland EK, Torzillo PJ, Working Group on Indigenous Paediatric Respiratory H. Bronchiectasis in indigenous children in remote Australian communities. *The Medical journal of Australia*. 2002;177(4):200-4.
120. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non CF GG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-58.

121. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and Economic Burden of Bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2005;12(4):205-9.
122. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012;142(2):432-9.
123. Tsang KW, Bilton D. Clinical challenges in managing bronchiectasis. *Respirology*. 2009;14(5):637-50.
124. Loebinger MR, Bilton D, Wilson R. Upper airway 2: Bronchiectasis, cystic fibrosis and sinusitis. *Thorax*. 2009;64(12):1096-101.
125. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalan Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestin Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130-7.
126. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies. *Bmj*. 1994;308(6928):581-5.
127. Blore J, Haeney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *Bmj*. 1989;298(6672):516-7.
128. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1991;88(1):96-104.
129. van Kessel DA, van Velzen-Blad H, van den Bosch JM, Rijkers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *The European respiratory journal*. 2005;25(3):482-9.
130. Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Paediatric respiratory reviews*. 2000;1(1):64-70.
131. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *The European respiratory journal*. 2005;26(1):8-14.
132. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108(4):955-61.
133. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(8):823-31.
134. O'Donnell AE. Bronchiectasis in patients with COPD: a distinct COPD phenotype? *Chest*. 2011;140(5):1107-8.
135. Poppelwell L, Chalmers JD. Defining severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert review of respiratory medicine*. 2014;8(2):249-62.
136. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clinics in chest medicine*. 2012;33(2):233-48.
137. Diederich S, Roos N, Thomas M, Peters PE. [Diagnostic imaging in bronchiectases. Value of CT and HRCT]. *Der Radiologe*. 1996;36(7):550-9.
138. Rowan SA, Bradley JM, Bradbury I, Lawson J, Lynch T, Gustafsson P, et al. Lung clearance index is a repeatable and sensitive indicator of radiological changes in bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(5):586-92.
139. Dodd JD, Souza CA, Muller NL. Conventional high-resolution CT versus helical high-resolution MDCT in the detection of bronchiectasis. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;187(2):414-20.
140. Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax*. 2004;59(3):231-6.
141. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(10):1118-26.
142. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000;55(8):635-42.
143. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(4):400-7.
144. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(5):1232-8.
145. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, Mason AC, Muller NL. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(1):47-52.
146. Santamaria F, Montella S, Tiddens HA, Guidi G, Casotti V, Maglione M, et al. Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia. *Chest*. 2008;134(2):351-7.
147. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of hypertension*. 2006;24(4):621-6.
148. Morgagni GB. Founders of Modern Medicine: Giovanni Battista Morgagni. (1682-1771). *Medical library and historical journal*. 1903;1(4):270-7.
149. Loscalzo J. *Harrison's cardiovascular medicine*. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. ix, 628 p. p.

150. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
151. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(6):697-706.
152. Nikolic A, Nikolic D, Stanimirovic V. The metabolic syndrome X or insulin resistance syndrome. *Vojnosanitetski preglad Military-medical and pharmaceutical review*. 2007;64(1):45-51.
153. Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003;4 Suppl 6:S11-8.
154. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. . 1999.
155. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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(19):2486-97.
156. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(11):3160-7.
157. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
158. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(5):469-80.
159. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [cited 2012 15 april]. Available from: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)
160. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
161. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;48(9):1679-83.
162. Gale EA. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. *Bmj*. 2008;336(7645):640.
163. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(9):1684-99.
164. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):629-36.
165. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(4):403-14.
166. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
167. Mersudin M. Karakteristike metaboličkog sindroma X u bolesnika sa subkliničkom hipotireozom. Faculty of Medical Sciences Kragujevac: Univerity of Kragujevac; 2014.
168. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):s836-42.
169. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008;371(9628):1927-35.
170. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Annals of internal medicine*. 2004;140(3):167-74.
171. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(7):2134-40.
172. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(3):1151-8.
173. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clinical endocrinology*. 1999;50(4):517-27.
174. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *The American journal of medicine*. 2007;120(5):442-7.

175. Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(11):691-6.
176. Abourazzak FE, Mansouri S, Najdi A, Tahiri L, Nejari C, Harzy T. Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Morocco: a cross-sectional study of 179 cases. *Clinical rheumatology*. 2014;33(11):1549-55.
177. Salinas MJ, Bertoli AM, Lema L, Saucedo C, Rosa J, Quintana R, et al. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Argentina. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2013;19(8):439-43.
178. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2005;25(4):226-32; discussion 33-4.
179. Brassard P, Ferland A, Marquis K, Maltais F, Jobin J, Poirier P. Impact of diabetes, chronic heart failure, congenital heart disease and chronic obstructive pulmonary disease on acute and chronic exercise responses. *The Canadian journal of cardiology*. 2007;23 Suppl B:89B-96B.
180. Muller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosity-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13 Suppl 2:6-13.
181. 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):427-36.
182. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes care*. 2004;27(3):788-93.
183. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. 1999;159(10):1104-9.
184. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of internal medicine*. 2008;263(4):336-52.
185. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama*. 1999;282(16):1519-22.
186. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes care*. 2004;27(10):2444-9.
187. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2007;4(4):285-96.
188. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007;8(5):299-306.
189. Morrison JA, Ford ES, Steinberger J. The pediatric metabolic syndrome. *Minerva medica*. 2008;99(3):269-87.
190. ten Hacken NH. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(8):663-7.
191. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008;63(6):487-92.
192. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Archives of internal medicine*. 2004;164(3):249-58.
193. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. Development of fatness, fitness, and lifestyle from adolescence to the age of 36 years: determinants of the metabolic syndrome in young adults: the amsterdam growth and health longitudinal study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(1):42-8.
194. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-16.
195. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *The American journal of physiology*. 1991;261(2 Pt 1):E159-67.
196. Poirier P, Despres JP. Exercise in weight management of obesity. *Cardiology clinics*. 2001;19(3):459-70.



197. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(25):2549-57.
198. Feeman WE, Jr., Sattar N, DS OR, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A, et al. Metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Circulation*. 2004;109(3):E23.
199. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9.
200. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC infectious diseases*. 2011;11:246.
201. Sawadogo A, Sanou S, Hema A, Kamboule BE, Kabore NF, Sore I, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk patients under antiretrovirals in a hospital day at Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Bulletin de la Societe de pathologie exotique*. 2014;107(3):151-8.
202. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(11):2276-83.
203. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & behavior*. 2008;94(2):206-18.
204. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *The Medical clinics of North America*. 2007;91(6):1063-77, viii.
205. Marques-Vidal P, Pecoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, et al. Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2010;20(9):669-75.
206. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2004;2(2):82-104.
207. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):399-404.
208. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes care*. 2002;25(11):2016-21.
209. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):1978-85.
210. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
211. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004;53(3):693-700.
212. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001;286(3):327-34.
213. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM, Insulin Resistance Atherosclerosis S. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002;51(4):1131-7.
214. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes care*. 2006;29(6):1363-9.
215. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2008;6(5):731-43.
216. Serne EH, de Jongh RT, Eringa EC, RG IJ, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;50(1):204-11.
217. Tanner RM, Baber U, Carson AP, Voeks J, Brown TM, Soliman EZ, et al. Association of the metabolic syndrome with atrial fibrillation among United States adults (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). *The American journal of cardiology*. 2011;108(2):227-32.
218. Elnakish MT, Hassanain HH, Janssen PM, Angelos MG, Khan M. Emerging role of oxidative stress in metabolic syndrome and cardiovascular diseases: important role of Rac/NADPH oxidase. *The Journal of pathology*. 2013;231(3):290-300.
219. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Pena-Orihuela P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Marin C, et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Experimental & molecular medicine*. 2013;45:e28.

220. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(6):995-1000.
221. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51(4):527-39.
222. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.
223. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC, Jr., et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007;116(17):1942-51.
224. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of internal medicine*. 2004;164(10):1066-76.
225. Novakovic B, Popovic M. [Occurrence of the metabolic syndrome in the population of the town of Novi Sad]. *Medicinski pregljed*. 2001;54(1-2):17-20.
226. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65(11):956-62.
227. 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 comorbidities. *Copd*. 2011;8(6):414-20.
228. 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.
229. Stokić E. Gojaznost je bolest koja se leči. Novi Sad: Medicinski Fakultet Novi Sad; 2004. 70 p.
230. 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. *The European respiratory journal Supplement*. 1993;16:5-40.
231. Akpınar EE, Akpınar S, Ertek S, Sayın E, Gulhan M. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberkuloz ve toraks*. 2012;60(3):230-7.
232. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2005;7(4):397-405.
233. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije, 2006. Godina - finalni izveštaj, maj 2007. godine Beograd2007 [updated maj 2007.; cited 2013. 13.04.]. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Finalni%20izvestaj%202006.pdf>.
234. WHO. European health for all database (HFA-DB), World Health Organization Regional Office for Europe 2013 [updated January 2013; cited 2013]. Available from: <http://data.euro.who.int/hfad/>.
235. Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of a dual threat. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2014;18(5):608-16.
236. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midhigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(6):809-13.
237. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic respiratory disease*. 2008;5(1):35-41.
238. Kupeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, Gursoy A. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine*. 2010;38(1):76-82.
239. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The European respiratory journal*. 2010;35(2):317-23.
240. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Internal medicine*. 2010;49(19):2093-9.
241. Park HY, Lim SY, Hwang JH, Choi JH, Koh WJ, Sung J, et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. *Respiratory medicine*. 2010;104(9):1326-35.
242. 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. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8(1):28.

243. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries*. 2002;51(6):1-16.
244. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010;65(6):480-5.
245. Incalzi RA, Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Pedone C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the elderly. *European journal of internal medicine*. 2014;25(4):320-8.
246. Centers for Disease C, Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2012;61(46):938-43.
247. Sieber CC. The elderly patient--who is that? *Der Internist*. 2007;48(11):1190, 2-4.
248. Liu D, Tan J, Guo Y, Ye G, Zhu L, Zhang J, et al. The contributing risk factors, prevention and treatment of functional dependence among the oldest-old and elderly subjects. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2014;53(10):772-7.
249. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
250. Danielsson P, Olafsdottir IS, Benediktsdottir B, Gislason T, Janson C. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden--the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: cross-sectional population-based study. *The clinical respiratory journal*. 2012;6(2):120-7.
251. 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(9589):741-50.
252. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):3-10.
253. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(5):675-9.
254. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(1):14-20.
255. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(3):977-83.
256. 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. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8(1):61.
257. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *The European respiratory journal*. 2005;26(1):153-61.
258. Piirila P, Pietinalho A, Lojonen M, Naumanen H, Nurminen M, Siukola A, et al. The quality of spirometric examinations in Finland: results from a national questionnaire survey. *Clinical physiology and functional imaging*. 2002;22(3):233-9.
259. Wang Y, Stavem K, Dahl FA, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:99-105.
260. Colantonio S, Govoni L, Dellaca RL, Martinelli M, Salvetti O, Vitacca M. Decision Making Concepts for the Remote, Personalized Evaluation of COPD Patients' Health Status. *Methods of information in medicine*. 2014;54(2).
261. Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers J, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *The European respiratory journal*. 2010;36(3):472-4.
262. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2012;44(7):425-37.
263. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *The European respiratory journal*. 2010;36(3):531-9.
264. Shirtcliffe P, Weatherall M, Travers J, Beasley R. The multiple dimensions of airways disease: targeting treatment to clinical phenotypes. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(2):72-8.
265. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, Yang L, Webb KA, Neder JA, et al. Physiological Characterization of the Chronic Bronchitis Phenotype in GOLD Grade 1B COPD. *Chest*. 2014.
266. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C, Alpha One International R. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:149.

267. Vanfleteren LE. Does COPD stand for "COMorbidity with Pulmonary Disease"? The European respiratory journal. 2015;45(1):14-7.