

# Utjecaj indeksa tjelesne mase na klinička obilježja bolesnika s multiplom sklerozom

---

**Pinotić, Stjepan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:545970>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Stjepan Pinotić**

**UTJECAJ INDEKSA TJELESNE MASE  
NA KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA  
S MULTIPLIM SKLEROZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Stjepan Pinotić**

**UTJECAJ INDEKSA TJELESNE MASE  
NA KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA  
S MULTIPLIM SKLEROZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: prof. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.

Neposredni voditelj: Tea Mirošević Zubonja, dr. med.

Diplomski rad ima 29 listova i 9 tablica.

## **PREDGOVOR**

*Zahvalio bih se mentoru prof. dr. sc. Davoru Jančuljku*

*i doktorici Tei Mirošević na savjetima, pomoći i*

*podršci u provođenju istraživanja i izradi diplomskog rada.*

*Također bih se zahvalio i profesorici Kralik na statističkoj obradi rezultata provedenog istraživanja.*

*Svojoj obitelji zahvalio bih se na strpljenju i podršci kroz svih 6 godina studija.*

## SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>                                       | <b>1</b>  |
| 1.1. Uvod.....  | 1         |
| 1.2. Epidemiologija.....                                  | 1         |
| 1.3. Etiopatogeneza.....                                  | 2         |
| 1.4. Patofiziologija.....                                 | 2         |
| 1.5. Klinička slika.....                                  | 2         |
| 1.6. Dijagnostika.....                                    | 3         |
| 1.6.1. Neuroradiološki nalazi .....                       | 3         |
| 1.6.2. Analiza cerebrospinalnog likvora.....              | 4         |
| 1.6.3. Elektrofiziološke pretrage .....                   | 4         |
| 1.7. Liječenje .....                                      | 4         |
| 1.7.1. Liječenje akutnih relapsa.....                     | 4         |
| 1.7.2. Terapija koja modificira prirodni tijek MS-a ..... | 5         |
| 1.7.3. Simptomatska terapija .....                        | 6         |
| 1.8. Indeks tjelesne mase i pretilost.....                | 6         |
| <b>2. CILJEVI .....</b>                                   | <b>7</b>  |
| <b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>                       | <b>8</b>  |
| 3.1. Ustroj studije.....                                  | 8         |
| 3.2. Ispitanici .....                                     | 8         |
| 3.3. Metode .....   | 8         |
| 3.4. Statističke metode.....                              | 9         |
| <b>4. REZULTATI.....</b>                                  | <b>10</b> |
| <b>5. RASPRAVA.....</b>                                   | <b>19</b> |
| <b>6. ZAKLJUČCI.....</b>                                  | <b>23</b> |
| <b>7. SAŽETAK .....</b>                                   | <b>24</b> |
| <b>8. SUMMARY .....</b>                                   | <b>25</b> |
| <b>9. LITERATURA.....</b>                                 | <b>26</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>                                | <b>29</b> |

## **POPIS KRATICA**

EDSS – proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (prema engl. *Expanded Disability Status Scale*)

ITM – indeks tjelesne mase

MR – magnetna rezonancija

MS – multipla skleroza

NK – prirodni ubojica (prema engl. *natural killer*)

PPMS – primarno progresivni oblik multiple skleroze

RH – Republika Hrvatska

RRMS – relapsno-remitentni oblik multiple skleroze

SF-36 – upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane uz zdravlje (prema engl. *36-Item Short Form Health Survey*)

SPMS – sekundarno progresivni oblik multiple skleroze

SŽS – središnji živčani sustav

## 1. UVOD

### 1.1. Uvod

Multipla skleroza je najprevalentniji kronični infektivni poremećaj centralnog nervnog sustava, obilježena je nastankom fokalnih demijelinizirajućih lezija u SŽS-u. Posljednjih godina opažen je porast prevalencije bolesti u svijetu, što ukazuje na sve veću potrebu pronalaska etioloških čimbenika koji sudjeluju u nastanku bolesti. Postoje 4 klinička oblika MS-a: relapsno-remitentni oblik multiple skleroze (RRMS), benigni oblik, primarno progresivni oblik multiple skleroze (PPMS) i sekundarno progresivni multiple skleroze (SPMS). Klinička slika MS-a prezentira se u vidu tipičnih, ali i nespecifičnih neuroloških simptoma poput: monokularnog gubitka vida uslijed optičkog neuritisa, parestezija i gubitka osjeta, mišićne slabosti uslijed transverzalnog mijelitisa, disfunkcije kranijalnih živaca i moždanog debla te cerebelarne ataksije. Kod većine bolesnika klinički tijek bolesti prelazi iz relapsno-remitentnog oblika u "progresivni" oblik obično 10 do 20 godina od nastupa bolesti. Otprilike 15 % pacijenata ima progresivni tijek od samog početka bolesti. Uz temeljitu anamnezu i opsežan pregled pacijenta, MR mozga i leđne moždine ključna je za postavljane dijagnoze i praćenje terapije MS-a. Trenutno ne postoji lijek koji u potpunosti sprječava neurološko propadanje ili dovodi do reverzije simptoma bolesti. Za terapiju MS-a trenutno se koriste tri vrste lijekova: lijekovi za liječenje akutnog relapsa, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti i simptomatska terapija (1 – 5).

### 1.2. Epidemiologija

Točan uzrok nastanka MS-a do sada nije opisan, no zna se kako gotovo  $\frac{3}{4}$  oboljelih čine žene. MS trenutno pogađa više od 2 milijuna ljudi u svijetu, s najvišom prevalencijom u Sjevernoj Americi i Europi te najnižom u Subsaharskoj Africi i Dalekom istoku. Rođaci oboljelih u prvom koljenu imaju 2 – 4 % rizik za razvoj MS-a, u usporedbi s rizikom u općoj populaciji od otprilike 0,1 %. RRMS je najčešći oblik bolesti te se obično javlja u trećem desetljeću života, a PPMS se najčešće javlja u petom desetljeću života. RRMS i SPMS pokazuju tri puta češću pojavnost kod žena, dok je PPMS češći u muškaraca (1, 3, 4).

Nedostaju novije studije MS-a u Hrvatskoj, no smatra se kako trenutno u RH od MS-a boluje najmanje četiri tisuće ljudi. 2002. godine objavljen je sažet prikaz epidemioloških istraživanja MS-a u Hrvatskoj u razdoblju od 1969. do 2000. godine. Rizik za pojavu MS-a najveći je u sjeverozapadnim krajevima, a smanjuje se prema jugoistoku, dok je najveća prevalencija MS-a zabilježena u Gorskom kotaru (173/100 000 st.) (5).



### 1.3. Etiopatogeneza

Uzrok MS-a je još uvijek nepoznat, no ne postoji sumnja kako su u nastanak bolesti upleteni genetski, okolišni te imunosni čimbenici. MS nije nasljedna bolest, no opisane su poligenske predispozicije koje u interakciji s okolišnim rizičnim čimbenicima dovode do povećanog rizika za nastanak bolesti. Također postoje snažni dokazi o povezanosti infekcije EBV, pušenja, izloženosti Suncu / vitaminu D i pretilosti u adolescenciji s nastankom MS-a (6, 7).

### 1.4. Patofiziologija

Upalni procesi SŽS-a i demijelinizacija stoje u podlozi patofiziologije bolesti. MS se smatra autoimunom bolešću, no do sada nije otkrivena antigenska specifičnost imunosnog odgovora (8).

Početne stadije RRMS-a u fazi relapsa odlikuju žarišne lezije bijele tvari (plakovi) karakterizirane demijelinizacijom i reaktivnom gliozom. Autoreaktivni CD4+ T-limfociti aktivirani izvan SŽS-a prelaze krvno-moždanu barijeru te bivaju reaktivirani putem lokalnih antigen-prezentirajućih stanica. Sekretacija proupalnih citokina stimulira astrocite i mikroglijalne stanice, regrutira nove upalne stanice te potiče plazma stanice na proizvodnju protutijela. Nastali upalni proces dovodi do oštećenja tkiva unutar plaka. Osim demijelinizacije u plaku dolazi i do oštećenja aksona te destrukcije oligodendrocita uz pomoć slobodnih radikala, sustava komplementa i citotoksičnih učinaka NK stanica (5, 8).

Upalna zbivanja u relapsnoj fazi u prosjeku traju od nekoliko dana do dva tjedna. Nakon toga se rezidualne stanice i prekursori oligodendrocita aktiviraju te započinju proces remijelinizacije ogoljenih aksona. Debljina tako remijeliniziranih vlakana nikad se u potpunosti ne restituira na prethodnu razinu te su stoga ta vlakna sporije provodljivosti živčanog impulsa od intaktnih (5).

### 1.5. Klinička slika

Klinički tijek MS-a obilježen je relapsima, remisijama i progresijom bolesti. Relapsima se smatraju novonastali neurološki simptomi u odsutnosti vrućice ili infekcije koji traju duže od 24 sata. Relapsi mogu u potpunosti nestati kroz nadolazeće dane ili tjedne, no mogu i dovesti do trajnih neuroloških deficita. Remisija je definirana kao djelomično ili potpuno poboljšanje simptoma MS-a. Tijekom remisije nema progresije neuroloških ispada.

Progresija bolesti definirana je kao pogoršanje simptoma u periodu od minimalno 6 mjeseci. Relapsi se obično javljaju vidu: optičkog neuritisa, senzornih deficita ili cerebelarne

disfunkcije, dok se progresija bolesti očituje u vidu spinalnih simptoma, poput ataktičnog hoda, pareze i spasticiteta. Uz navedene simptome, Uhthoffov fenomen (prolazno pogoršanje simptoma MS-a kod povišenja tjelesne temperature) i Lhermitteov fenomen (osjećaj nalik električnom šoku kroz kralješnicu i udove pri fleksiji vrata) karakteristični su za MS. Kao mjerilo invalidnosti bolesnika najčešće se koristi proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (EDSS, prema engl. *Expanded Disability Status Scale*).

Kod 85 % bolesnika s RRMS-om bolest započinje relapsom, te nakon prosječno 19 godina kod 70 % njih bolest prelazi u SPMS. SPMS je obilježena postepenim pogoršanjem simptoma nakon relapsno-remitentnog tijeka bolesti, sa akutnom egzacerbacijom ili bez nje, tijekom progresivnog kliničkog tijeka. PPMS je progresivni oblik MS-a koji se od sekundarno-progresivnog tijeka razlikuje po tome što mu ne prethode relapsi. Oko 15 % bolesnika ima PPMS (3, 5, 8).

## 1.6. Dijagnostika

Postavljanje dijagnoze MS-a temelji se na kliničkim i parakliničkim nalazima (analiza likvora, neuroradiološki i elektrofiziološki nalazi). Danas se za dijagnozu MS-a rabe McDonaldovi kriteriji izrađeni 2001. i zadnji put revidirani 2017. godine (5).

Prvi dijagnostički kriteriji temeljili su se na diseminaciji bolesti u prostoru (anamnestičkim podacima i kliničkom pregledu koji upućuju na oštećenje najmanje dva različita područja SŽS-a) i diseminaciji bolesti u vremenu (anamnestičkim podacima i kliničkom pregledu koji upućuju na a) najmanje dvije epizode bolesti od kojih je svaka trebala trajati najmanje mjesec dana ili b) sporu progresiju bolesti tijekom šest mjeseci). Uz navedene kriterije, danas se koriste MR, analiza cerebrospinalnog likvora, analiza krvnih pretraga i elektrofiziološke pretrage za postavljanje dijagnoze MS-a (5).

### 1.6.1. Neuroradiološki nalazi

MR mozga i kralježnične moždine s primjenom kontrasta uz evaluaciju kliničke slike, osnovne su metode za postavljanje dijagnoze MS-a. Patološki nalaz MR-a mozga nalazi se u 90 – 95 % bolesnika, a patološki nalaz MR-a kralježnične moždine ima do 75 % bolesnika. Karakteristične demijelinizacijske lezije prikazane na MR-u nazivaju se plakovima. Plakovi su multipli, oštro ograničeni, ovalnog oblika te veći od 5 mm. Mogu biti lokalizirani u svim dijelovima SŽS-a, no nekoliko lokalizacija karakterističnih za MS su: periventrikularno, jukstakortikalno ili kortikalno, infratentorialno i vratni segment kralježnične moždine (5).

### **1.6.2. Analiza cerebrospinalnog likvora**

Analiza cerebrospinalnog likvora do posljednje revizije McDonaldovih kriterija nije spadala u dijagnostičke kriterije za MS, nego se primjenjivala isključivo u atipičnim slučajevima. Od 2017. pozitivan nalaz oligoklonalnih traka (pokazuju sintezu imunoglobulina G) u cerebrospinalnom likvoru služi kao potvrda diseminacije bolesti u vremenu (5, 9, 10).

### **1.6.3. Elektrofiziološke pretrage**

Elektrofiziološke pretrage uključuju vidno evocirane potencijale, evocirane potencijale moždanog debla i somatosenzoričke evocirane potencijale. Evocirani potencijali nastaju perifernom stimulacijom osjetnog organa i služe za detekciju supkliničke disfunkcije središnjeg živčanog sustava. Najčešće se primjenjuju vidno evocirani potencijali koji su patološki promijenjeni u čak 85 % bolesnika s MS-om (5).

## **1.7. Liječenje**

Liječenje MS-a podijeljeno je u tri kategorije: liječenje akutnih relapsa, terapiju koja modificira prirodni tijek MS-a i simptomatsku terapiju (3).

### **1.7.1. Liječenje akutnih relapsa**

Relapsi kod MS-a glavne su značajke bolesti koje često dovode do znatnog funkcionalnog deficita i samim time smanjene kvalitete života. Liječenje relapsa je zbog navedenih razloga važno započeti odmah, kako bi se trajanje i opseg neurološkog deficita smanjili na najmanju moguću mjeru. Cilj liječenja relapsa je skraćivanje njegova trajanja i potpun oporavak bolesnika (5).

Zlatni standard u liječenju relapsa MS-a je intravenska primjena metilprednizolona u sklopu pulsne kortikosteroidne terapije. Osnova djelovanja kortikosteroida u smanjenju trajanja i intenziteta relapsa MS-a, njihovo je protuupalno djelovanje. Kortikosteroidi dovode do smanjenja edema, apoptoze T i B-limfocita, a time i smanjenja broja protutijela i upalnih citokina u SZS-u, također dovode i do smanjenja propusnosti krvno-moždane barijere te smanjenja aktivnosti lezija na MR-u mozga i kralježnične moždine (5).

### 1.7.2. Terapija koja modificira prirodni tijek MS-a

Glavni ciljevi imunomodulatornog liječenja su postizanje smanjenja učestalosti i težine relapsa, smanjenje broja lezija vidljivih na MR-u, usporenje napredovanja bolesti i odgoda razvoja konačnog trajnog neurološkog deficita (5).

U terapiji MS-a moguća su dva pristupa. Jedan je stalna uporaba lijekova (tzv. terapija održavanja) uz njenu optimizaciju prema potrebi, ovisno o tijeku bolesti. Ovaj pristup obilježava pacijentovo kontinuirano uzimanje terapije. Ovakav eskalacijski pristup različito se provodi kod osoba s visokoaktivnom MS-om, kod kojih se od početka bolesti kreće s visoko učinkovitim medikamentima, dok se u benignijim oblicima MS-a terapija započinje manje učinkovitim medikamentima, ali sa odličnim sigurnosnim svojstvima. Drugi je pristup imunorekonstitucijski, kojemu je cilj postizanje trajne remisije bolesti pomoću resetiranja imunskog sustava. Kod ovog pristupa, pacijenti primaju lijek umjerene učinkovitosti i odličnog sigurnosnog profila, nakon čega su obično bez terapije, uz primjenu dodatnih ciklusa istog lijeka prema potrebi (11).

Lijekove prema mehanizmu njihova djelovanja na upalne stanice dijelimo u tri skupine: 1) imunomodulatori, 2) lijekovi koji ograničavaju kretanje upalnih stanica i 3) lijekovi koji dovode do deplecije imunskih stanica (11).

Kod terapije održavanja započinje se najsigurnijim lijekom koji utječe na tijek bolesti. Kao prva linija lijekova kod ovog pristupa koriste se interferon beta, glatiramer acetat, teriflunomid ili dimetil fumarat. U slučaju neučinkovitosti navedenih lijekova, prelazi se na drugu liniju koju čine: fingolimod, natalizumab i okrelizumab. Prednost ovog pristupa liječenju MS-a je što kod određenog broja pacijenata osigurava zadovoljavajuću kontrolu bolesti lijekovima jako dobrog sigurnosnog profila. Ipak, sve više istraživanja pokazuje kako nedovoljno učinkovita terapija na početku bolesti često dovodi do većeg broja lezija i opsežnijeg nepovratnog neurološkog deficita (11).

Imunorekonstitucijski pristup, pravi je induksijski pristup u liječenju MS-a. Kod ovog pristupa, glavni je cilj spriječiti nastanak kliničke i radiološke aktivnosti bolesti. Tu se započinje ranom selektivnom (alemtuzumab) ili neselektivnom (okrelizumab, kladribin) imunorekonstitucijom. Iako se ovakav pristup može činiti prerizičan, kratkoročan povišeni rizik kojemu je pacijent izložen ne pokazuje mogućnost kumulativnog rizika kao kod terapije održavanjem (11).

Od njegovog odobrenja 2017., okrelizumab se rabi za liječenje RRMS-a te je dosad jedini lijek odobren za terapiju primarno progresivnog oblika MS-a. Okrelizumab je humano monoklonsko protutijelo koje spada u skupinu lijekova koji dovode do deplecije imunskih stanica. On se veže za transmembranski epitop CD20 izražen na B-limfocitima, te na taj način selektivno iscrpljuje zalihe CD20 B-limfocita, uz očuvanje prethodno postojeće humoralne imunosti i sposobnosti rekonstitucije B-limfocita. Primjenjuje se intravenskom infuzijom svaka 24 tjedna (5, 12).

Siponimod je selektivni modulator sfingozin-1-fosfatnog receptora (S1P) te je trenutno jedini lijek odobren za liječenje SPMS-a (5, 12).

### **1.7.3. Simptomatska terapija**

Uz MS, pacijenti često imaju značajne onesposobljujuće simptome, koji uključuju umor, kognitivne poremećaje, disfunkciju mokraćnog mjehura, bol, spasticitet i mnoge druge. Trenutno su dostupne farmaceutske i ne-farmaceutske metode liječenja simptoma. Cilj simptomatske terapije je uklanjanje uzroka simptoma, npr. infekcije ili anemije; rješavanje provocirajućih faktora poput lošeg sna; te logično i ustrajno korištenje dostupnih lijekova, sve dok ne dođe do poboljšanja simptoma (3).

### **1.8. Indeks tjelesne mase i pretilost**

Indeks tjelesne mase (ITM) računa se tako da se podijeli vrijednost tjelesne mase pacijenta u kilogramima s vrijednošću kvadrata tjelesne visine pacijenta u metrima, te služi za procjenu uhranjenosti pacijenta. Normalna uhranjenost definirana je vrijednostima od 18,5 do 24,9 kg/m<sup>2</sup>, preuhranjenost odgovara vrijednostima od 25 do 29,9 kg/m<sup>2</sup>, a pretilost vrijednostima preko 30 kg/m<sup>2</sup>. Uzimajući u obzir navedene vrijednosti, Svjetska zdravstvena organizacija 2016. je procijenila da je više od 1,9 milijardi ljudi u svijetu preuhranjeno, te da je među njima 650 milijuna pretilih (13).

Pretilost se često povezuje s nastankom MS-a, osobito pretilost u adolescenciji, koja se povezuje s povećanim rizikom nastanka i adultnog i pedijatrijskog oblika bolesti. Iako je dosad postignut značajan napredak u otkrivanju patofizioloških poveznica između debljine i MS-a, potrebna su dodatna istraživanja u tom području, kako bi se jasno ustanovili patofiziološki mehanizmi kod pretilosti koji dovode do nastanka MS-a (2).

## 2. CILJEVI

Cilj je istraživanja proučiti moguću povezanost indeksa tjelesne mase s kliničkim obilježjima (kliničkim oblikom, tijekom bolesti, duljinom i vrstom liječenja, stupnjem tjelesnog oštećenja) u bolesnika s multiplom sklerozom. Također će se proučiti utjecaj indeksa tjelesne mase na kvalitetu života bolesnika.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao presječna studija (14).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika koji se liječe zbog multiple skleroze u Ambulanti za demijelinizacijske bolesti i Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Istraživanje je provedeno u periodu od travnja do lipnja 2022. godine.

#### 3.3. Metode

Za provođenje ovog istraživanja koristili su se anonimni anketni upitnik i upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane uz zdravlje (SF-36, prema engl. *36-Item Short Form Health Survey*) standardizirani upitnik subjektivne ocjene zdravlja pomoću kojeg se određuje zdravstveni status te procjena kvalitete života vezane uz zdravlje (15).

Anonimni anketni upitnik sastoji se od dva dijela, od kojih prvi dio čine demografski podaci pacijenta, a drugi dio čine klinička obilježja pacijenta. Demografski podaci zastupljeni u upitniku su: dob, spol, stupanj obrazovanja, zaposlenost, bračni status i mjesto prebivanja. Klinička obilježja pacijenta u upitniku odnose se na: tjelesnu visinu, tjelesnu masu, ITM, dijetalne navike (broj obroka dnevno), stupanj tjelesne aktivnosti, klinički oblik MS-a, klinički tijek bolesti, trajanje bolesti, terapiju i ocjenu na EDSS ljestvici.

EDSS je ljestvica pomoću koje je moguće kvantificirati onesposobljenost bolesnika ocjenama od 0 do 10, uz jedinični prirast od 0,5. Ocjena 0 označava osobu koja ima uredan neurološki status te ne pokazuje znakove onesposobljenosti u niti jednom funkcijskom sustavu, a ocjena 10 označava smrtni ishod uslijed MS-a. Ocjena se bazira na temelju onesposobljenosti bolesnika u osam različitih funkcijskih sustava (piramidalni – mišićna slabost; cerebelarni – ataksija, gubitak koordinacije i tremor; moždano deblo – poremećaji govora, gutanja i nistagmus; osjetni – utrnulost i gubitak osjeta; funkcija probavnog i mokraćnog sustava; funkcija osjeta vida; moždane funkcije – problemi pri razmišljanju i stvaranju memorija). Onesposobljenost svakog funkcijskog sustava ocjenjuje se zasebno ocjenama od 0 (nema onesposobljenosti) do 5 ili 6 (teška onesposobljenost). Bolesnici se, međutim, grupiraju u dvije veće skupine, na one koji imaju ocjenu od 1,0 do 4,5 i predstavljaju osobe koje boluju od MS-

a i sposobne su samostalno hodati bez pomagala, te na one s ocjenom od 5,0 do 9,5 s oštećenom sposobnošću hodanja, kojima su potrebna pomagala (16).

Procjena kvalitete života vrednovana je pomoću SF-36 standardiziranog upitnika zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane za zdravlje. Ovaj upitnik sastoji se od 36 pitanja, kojima se mjeri subjektivan osjećaj tjelesnog i psihičkog zdravlja pomoću njihovih glavnih manifestacija u vidu mogućnosti funkcioniranja i dobrobiti. Upitnik ispituje 8 različitih domena zdravlja: fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih teškoća, ograničenje zbog emocionalnih teškoća, vitalnost i energiju, psihičko zdravlje, socijalno funkcioniranje, tjelesni bolovi i percepcija općeg zdravlja. Uz sve navedeno upitnik sadrži i pitanje o samoprocjeni promjene zdravlja u odnosu na prošlogodišnje stanje, ono se boduje i interpretira odvojeno. Različite domene zastupljene su u različitom broju pitanja. Rezultat je izražen u obliku standardizirane vrijednosti u rasponu od 0 do 100, te se gleda zasebno za svaku domenu. Vrijednost rezultata interpretira se tako da viša vrijednost predstavlja bolje zdravlje (15).

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu i zbog malog uzorka kontinuirani podaci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između tri i više skupina testirane su Kruskal Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).



## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 30 pacijenata s multiplom sklerozom, od kojih je 8 (27 %) muškaraca i 22 (73 %) žena. S obzirom na dob ispitanika, 8 (27 %) ih je u dobi od 41 – 50 godina, a 9 (30 %) u dobi od 51 do 65 godina. Većina ispitanika je srednjoškolskog obrazovanja, a prema radnom statusu 18 (60 %) ih je zaposleno. U braku je 16 (54 %) ispitanika, a u gradu stalno živi 18 (60 %) ispitanika. Preuhranjeno je 9 (30 %) ispitanika, dok ih je 4 (13 %) pretilo (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

|                           | Broj (%) ispitanika |
|---------------------------|---------------------|
| <b>Spol ispitanika</b>    |                     |
| Muškarci                  | 8 (27)              |
| Žene                      | 22 (73)             |
| <b>Dob ispitanika</b>     |                     |
| 18 – 30                   | 6 (20)              |
| 31 – 40                   | 6 (20)              |
| 41 – 50                   | 8 (27)              |
| 51 – 65                   | 9 (30)              |
| 66 i više                 | 1 (3)               |
| <b>Razina obrazovanja</b> |                     |
| Srednjoškolsko            | 20 (67)             |
| Fakultetsko               | 10 (33)             |
| <b>Radni status</b>       |                     |
| učenik                    | 2 (7)               |
| zaposlen                  | 18 (60)             |
| nezaposlen                | 2 (7)               |
| umirovljenik              | 8 (26)              |
| <b>Bračni status</b>      |                     |
| oženjen                   | 16 (54)             |
| neoženjen                 | 8 (26)              |
| razveden                  | 4 (13)              |
| udovac                    | 2 (7)               |
| <b>Mjesto stanovanja</b>  |                     |
| Stalno grad               | 18 (60)             |
| Stalno selo               | 12 (40)             |
| <b>Uhranjenost</b>        |                     |
| Normalno uhranjeni        | 17 (57)             |
| Preuhranjeni              | 9 (30)              |
| Pretili                   | 4 (13)              |

Prema kliničkom obliku multiple skleroze, 4 (13 %) ispitanika imaju primarno progresivni (PPMS) ili sekundarno progresivni oblik (SPMS), a 26 (89 %) relapsno-remitentni (RRMS) oblik multiple skleroze. Prema tijeku bolesti, u fazi remisije je 16 (53 %) ispitanika, a u fazi relapsa 14 (47 %). Bolest kod većine, tj. njih 19 (63 %) traje do 10 godina. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema kliničkom obliku i tijeku, kao i trajanju multiple skleroze, u odnosu na uhranjenost (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema kliničkom obliku, kliničkom tijeku i trajanju bolesti u odnosu na uhranjenost

|   | Broj (%) ispitanika prema uhranjenosti |              |         |         | <i>P</i> * |
|---|--|--------------|---------|---------|------------|
|   | Normalno uhranjeni                     | Preuhranjeni | Pretili | Ukupno  |            |
| <b>Klinički oblik MS-a</b>  |  |              |         |         |            |
| primarno progresivni oblik (PPMS) ili sekundarno progresivni oblik (SPMS) | 3/17                                   | 1/9          | 0       | 4 (13)  | >0,99      |
| relapsno-remitentni oblik (RRMS)  | 14/17                                  | 8/9          | 4/4     | 26 (87) |            |
| <b>Klinički tijek bolesti</b>   |  |              |         |         |            |
| relaps  | 8/17                                   | 4/9          | 2/4     | 14 (47) | >0,99      |
| remisija  | 9/17                                   | 5/9          | 2/4     | 16 (53) |            |
| <b>Trajanje bolesti</b>   |  |              |         |         |            |
| 0 – 10  | 9/17                                   | 6/9          | 4/4     | 19 (63) | 0,72       |
| 11 – 20   | 5/17                                   | 2/9          | 0       | 7 (23)  |            |
| 20 – 30   | 3/17                                   | 1/9          | 0       | 4 (13)  |            |

\*Fisherov egzakti test

Prema ocjeni na EDSS ljestvici, samostalno hoda bez upotrebe pomagala 22 (73 %) ispitanika, a njih 8 (27 %) imaju oštećenu sposobnost hodanja te su im potrebna pomagala. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema EDSS ljestvici i uhranjenosti (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema EDSS ljestvici i uhranjenosti

|   | Broj (%) ispitanika prema uhranjenosti |              |         | Ukupno  | <i>P</i> * |
|---|--|--------------|---------|---------|------------|
|   | Normalno uhranjeni                     | Preuhranjeni | Pretili |         |            |
| <b>EDSS</b>   |  |              |         |         |            |
| samostalno hoda, bez upotrebe pomagala (1,0 – 4,5)                          | 14/17                                  | 6/9          | 2/4     | 22 (73) | 0,38       |
| pacijenti s oštećenom sposobnosti hodanja, uz upotrebu pomagala (5,0 – 9,5) | 3/17                                   | 3/9          | 2/4     | 8 (27)  |            |

\*Fisherov egzaktni test

Bez terapije je 7 (23 %) ispitanika, okrelizumab uzima isto 7 (23 %) ispitanika, dok ih 16 (54 %) uzima ostale lijekove koji modificiraju prirodni tijek MS-a. Normalno uhranjeni su značajnije više ispitanici koji za terapiju imaju okrelizumab (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 4).

Svakodnevnu umjerenu tjelesnu aktivnost navodi 14 (47 %) ispitanika, a prema broju obroka, najviše ispitanika uzima 3 obroka dnevno. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema tjelesnoj aktivnosti; dijetalnim navikama; kliničkom obliku, tijeku i trajanju multiple skleroze; kao i podjeli prema EDSS ljestvici, u odnosu na vrstu terapije (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema tjelesnoj aktivnosti, broju obroka, kliničkom obliku i tijeku multiple skleroze, trajanju bolesti te EDSS podjeli, u odnosu na terapiju

|   | Broj (%) ispitanika prema terapiji |             |   | Ukupno  | P*          |
|---|------------------------------------|-------------|---|---------|-------------|
|   | Bez terapije                       | Okrelizumab | Ostali<br>lijekovi koji<br>modificiraju<br>MS |         |             |
| <b>Uhranjenost</b>  |                                    |             |   |         |             |
| Normalno uhranjeni  | 3/7                                | 5/7         | 9/16  | 17 (57) | <b>0,04</b> |
| Preuhranjeni  | 2/7                                | 0/7         | 7/16  | 9 (30)  |             |
| Pretili   | 2/7                                | 2/7         | 0/16  | 4 (13)  |             |
| <b>Tjelesna aktivnost</b>   |                                    |             |   |         |             |
| nema tjelesne aktivnosti  | 1/7                                | 1/7         | 1/16  | 3 (10)  | 0,59        |
| umjerena tjelesna aktivnost 1 – 3 puta svakodnevna umjerena aktivnost       | 2/7                                | 2/7         | 9/16  | 13 (43) |             |
|   | 4/7                                | 4/7         | 6/16  | 14 (47) |             |
| <b>Broj obroka dnevno</b>   |                                    |             |   |         |             |
| 1 – 2 obroka  | 4/7                                | 1/7         | 2/16  | 7 (23)  | 0,24        |
| 3 obroka  | 2/7                                | 5/7         | 9/16  | 16 (53) |             |
| 4 – 5 obroka  | 1/7                                | 1/7         | 5/16  | 7 (23)  |             |
| <b>Klinički oblik MS-a</b>  |                                    |             |   |         |             |
| primarno progresivni oblik (PPMS) ili sekundarno progresivni oblik (SPMS)   | 1/7                                | 1/7         | 2/16  | 4 (13)  | >0,99       |
| relapsno-remitentni oblik (RRMS)  | 6/7                                | 6/7         | 14/16   | 26 (87) |             |
| <b>Klinički tijek bolesti</b>   |                                    |             |   |         |             |
| relaps  | 4/7                                | 3/7         | 7/16  | 14/30   | 0,89        |
| remisija  | 3/7                                | 4/7         | 9/16  | 16/30   |             |
| <b>Trajanje bolesti</b>   |                                    |             |   |         |             |
| 0 – 10  | 4/7                                | 7/7         | 8/16  | 19 (63) | 0,27        |
| 11 – 20   | 2/7                                | 0           | 5/16  | 7 (23)  |             |
| 20 – 30   | 1/7                                | 0           | 3/16  | 4 (13)  |             |
| <b>EDSS</b>   |                                    |             |   |         |             |
| samostalno hoda, bez upotrebe pomagala (1,0 – 4,5)                          | 4/7                                | 4/7         | 14/16   | 22 (73) | 0,17        |
| pacijenti s oštećenom sposobnosti hodanja, uz upotrebu pomagala (5,0 – 9,5) | 3/7                                | 3/7         | 2/16  | 8 (27)  |             |

\*Fisherov egzaktini test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema tjelesnoj aktivnosti; kliničkom obliku, tijeku i trajanju multiple skleroze; kao i podjeli prema EDSS ljestvici, u odnosu na broj obroka dnevno (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema tjelesnoj aktivnosti, kliničkom obliku i tijeku multiple skleroze, trajanju bolesti i EDSS podjeli u odnosu na broj obroka dnevno

|   | Broj (%) ispitanika prema broju obroka dnevno |          |              |         | P*   |
|---|---|----------|--------------|---------|------|
|   | 1 – 2 obroka                                  | 3 obroka | 4 – 5 obroka | Ukupno  |      |
| <b>Tjelesna aktivnost</b>   |   |          |              |         |      |
| nema tjelesne aktivnosti  | 0   | 3/16     | 0            | 3 (10)  | 0,59 |
| umjerena tjelesna aktivnost 1 – 3 puta svakodnevna umjerena aktivnost       | 4/7   | 5/16     | 4/7          | 13 (43) |      |
| svakodnevna umjerena aktivnost  | 3/7   | 8/16     | 3/7          | 14 (47) |      |
| <b>Klinički oblik MS-a</b>  |   |          |              |         |      |
| primarno progresivni oblik (PPMS) ili sekundarno progresivni oblik (SPMS)   | 2/7   | 2/16     | 0/7          | 4 (13)  | 0,50 |
| relapsno-remitentni oblik (RRMS)  | 5/7   | 14/16    | 7/7          | 26 (87) |      |
| <b>Klinički tijek bolesti</b>   |   |          |              |         |      |
| relaps  | 5/7   | 6/16     | 3/7          | 14/30   | 0,39 |
| remisija  | 2/7   | 10/16    | 4/7          | 16/30   |      |
| <b>Trajanje bolesti</b>   |   |          |              |         |      |
| 0 – 10  | 6/7   | 9/16     | 4/7          | 19 (63) | 0,81 |
| 11 – 20   | 1/7   | 4/16     | 2/7          | 7 (23)  |      |
| 20 – 30   | 0/7   | 3/16     | 1/7          | 4 (13)  |      |
| <b>EDSS</b>   |   |          |              |         |      |
| samostalno hoda, bez upotrebe pomagala (1,0 – 4,5)                          | 4/7   | 12/16    | 6/7          | 22 (73) | 0,64 |
| pacijenti s oštećenom sposobnosti hodanja, uz upotrebu pomagala (5,0 – 9,5) | 3/7   | 4/16     | 1/7          | 8 (27)  |      |

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u ocjeni niti jedne domene kvalitete života u odnosu na uhranjenost (Tablica 6).

Tablica 6. Ocjena kvalitete života i procjene zdravlja u odnosu na prošlu godinu u odnosu na uhranjenost

|   | Medijan (interkvartilni raspon) |                   |                      | <i>P</i> * |
|---|---------------------------------|-------------------|----------------------|------------|
|   | Normalno uhranjeni              | Preuhranjeni      | Pretili              |            |
| Fizičko funkcioniranje                      | 65 (17,5 – 92,5)                | 35 (27,5 – 87,5)  | 47,5 (22,5 – 83,75)  | 0,97       |
| Ograničenje zbog fizičkih teškoća           | 25 (0 – 87,5)                   | 0 (0 – 50)        | 12,5 (0 – 81,25)     | 0,52       |
| Ograničenje zbog emocionalnih teškoća       | 100 (0 – 100)                   | 33,3 (0 – 100)    | 83,35 (16,68 – 100)  | 0,89       |
| Vitalnost i energija                        | 45 (35 – 70)                    | 50 (22,5 – 57,5)  | 52,5 (35 – 73,75)    | 0,89       |
| Psihičko zdravlje                           | 68 (52 – 84)                    | 56 (44 – 74)      | 60 (49 – 68)         | 0,33       |
| Socijalno funkcioniranje                    | 75 (43,75 – 100)                | 75 (37,5 – 93,75) | 56,25 (37,5 – 84,38) | 0,73       |
| Tjelesni bolovi                             | 47,5 (38,75 – 77,5)             | 45 (27,5 – 78,75) | 61,25 (25 – 97,5)    | 0,81       |
| Percepcija općeg zdravlja                   | 50 (35 – 65)                    | 50 (20 – 77,5)    | 45 (33,75 – 48,75)   | 0,66       |
| Procjena zdravlja u odnosu na prošlu godinu | 25 (25 – 50)                    | 50 (12,5 – 75)    | 37,5 (25 – 50)       | 0,85       |

\*Kruskal Wallis test

U odnosu na broj obroka dnevno, značajno su bolje ocijenili domenu vitalnosti i energije ispitanici koji imaju 3 obroka dnevno, u usporedbi s ostalim skupinama (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Ocjena kvalitete života i procjene zdravlja u odnosu na prošlu godinu u ovisnosti o broju obroka dnevno

|   | Medijan (interkvartilni raspon) |                    |                  | P*          |
|---|---------------------------------|--------------------|------------------|-------------|
|   | 1 – 2 obroka                    | 3 obroka           | 4 – 5 obroka     |             |
| Fizičko funkcioniranje                      | 30 (20 – 65)                    | 70 (23,75 – 93,75) | 45 (25 – 70)     | 0,56        |
| Ograničenje zbog fizičkih teškoća           | 0 (0 – 100)                     | 25 (0 – 100)       | 0 (0 – 25)       | 0,42        |
| Ograničenje zbog emocionalnih teškoća       | 66,7 (0 – 100)                  | 100 (0 – 100)      | 0 (0 – 100)      | 0,36        |
| Vitalnost i energija                        | 35 (15 – 50)                    | 55 (41,25 – 75)    | 35 (25 – 55)     | <b>0,02</b> |
| Psihičko zdravlje                           | 56 (48 – 68)                    | 68 (54 – 86)       | 52 (44 – 80)     | 0,30        |
| Socijalno funkcioniranje                    | 75 (37,5 – 100)                 | 75 (40,63 – 96,88) | 50 (37,5 – 100)  | 0,76        |
| Tjelesni bolovi                             | 57,5 (22,5 – 90)                | 45 (32,5 – 94,38)  | 45 (22,5 – 57,5) | 0,43        |
| Percepcija općeg zdravlja                   | 45 (30 – 65)                    | 50 (45 – 65)       | 35 (30 – 65)     | 0,45        |
| Procjena zdravlja u odnosu na prošlu godinu | 25 (25 – 50)                    | 37,5 (25 – 50)     | 50 (25 – 75)     | 0,36        |

\*Kruskal Wallis test

Nema značajne razlike u ocjeni kvalitete života niti jedne domene u odnosu na tjelesnu aktivnost i vrstu terapije (Tablica 8 i Tablica 9).

Tablica 8. Ocjena kvalitete života i procjene zdravlja u odnosu na prošlu godinu u ovisnosti o tjelesnoj aktivnosti

|   | Medijan (interkvartilni raspon) |   |                                | P*   |
|---|---------------------------------|---|--------------------------------|------|
|   | Nema tjelesne aktivnosti        | Umjerena tjelesna aktivnost 1 – 3 puta tjedno | Svakodnevna umjerena aktivnost |      |
| Fizičko funkcioniranje                      | 45 (10 – 90)                    | 45 (17,5 – 72,5)                              | 50 (28,75 – 95)                | 0,78 |
| Ograničenje zbog fizičkih teškoća           | 100 (0 – 100)                   | 0 (0 – 50)                                    | 12,5 (0 – 81,25)               | 0,30 |
| Ograničenje zbog emocionalnih teškoća       | 100 (0 – 100)                   | 33,3 (0 – 100)                                | 83,35 (0 – 100)                | 0,89 |
| Vitalnost i energija                        | 45 (35 – 75)                    | 35 (32,5 – 55)                                | 52,5 (32,5 – 71,25)            | 0,49 |
| Psihičko zdravlje                           | 68 (60 – 80)                    | 60 (48 – 74)                                  | 64 (47 – 82)                   | 0,74 |
| Socijalno funkcioniranje                    | 87,5 (62,5 – 100)               | 50 (37,5 – 87,5)                              | 75 (37,5 – 100)                | 0,42 |
| Tjelesni bolovi                             | 100 (45 – 100)                  | 45 (27,5 – 78,75)                             | 46,25 (32,5 – 77,5)            | 0,27 |
| Percepcija općeg zdravlja                   | 45 (45 – 65)                    | 35 (30 – 60)                                  | 57,5 (41,25 – 80)              | 0,23 |
| Procjena zdravlja u odnosu na prošlu godinu | 25 (25 – 50)                    | 50 (25 – 50)                                  | 50 (25 – 81,25)                | 0,56 |

\*Kruskal Wallis test



Tablica 9. Ocjena kvalitete života i procjene zdravlja u odnosu na prošlu godinu u ovisnosti o terapiji

|   | Medijan (interkvartilni raspon) |                    |                                      | P*   |
|---|---------------------------------|--------------------|--------------------------------------|------|
|   | Bez terapije                    | Okrelizumab        | Ostali lijekovi koji modificiraju MS |      |
| Fizičko funkcioniranje                      | 30 (30 – 75)                    | 45 (20 – 70)       | 57,5 (17,5 – 95)                     | 0,68 |
| Ograničenje zbog fizičkih teškoća           | 25 (0 – 100)                    | 0 (0 – 0)          | 12,5 (0 – 100)                       | 0,17 |
| Ograničenje zbog emocionalnih teškoća       | 100 (0 – 100)                   | 0 (0 – 100)        | 100 (0 – 100)                        | 0,26 |
| Vitalnost i energija                        | 50 (20 – 75)                    | 35 (30 – 50)       | 47,5 (36,25 – 67,5)                  | 0,42 |
| Psihičko zdravlje                           | 68 (48 – 76)                    | 52 (48 – 80)       | 64 (46 – 80)                         | 0,88 |
| Socijalno funkcioniranje                    | 75 (75 – 100)                   | 37,5 (37,5 – 62,5) | 75 (40,63 – 100)                     | 0,16 |
| Tjelesni bolovi                             | 77,5 (22,5 – 100)               | 45 (32,5 – 67,5)   | 45 (32,5 – 81,88)                    | 0,60 |
| Percepcija općeg zdravlja                   | 65 (45 – 75)                    | 50 (30 – 65)       | 45 (30 – 65)                         | 0,44 |
| Procjena zdravlja u odnosu na prošlu godinu | 50 (25 – 50)                    | 25 (25 – 75)       | 37,5 (25 – 50)                       | 0,65 |

\*Kruskal Wallis test

## 5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju sudjelovalo je 30 ispitanika, 22 (73 %) žene i 8 (27 %) muškaraca. Kod navedenih ispitanika pokušala se pronaći povezanost uhranjenosti i kliničkih obilježja MS-a. U našem istraživanju, preuhranjeno je 9 (30 %) ispitanika, dok ih je 4 (13 %) pretilo. Marck i suradnici su u istraživanju prevalencije komorbiditeta poput preuhranjenosti i pretilosti kod MS-a na znatno većem uzorku od 2399 ispitanika imali 22,5 % preuhranjenih i 19,4 % pretilih (17).

Uhranjenost se u našem istraživanju nije pokazala značajnom u odnosu na klinički oblik, tijek i trajanje bolesti. U meta-analizi Xie i suradnika također nije uočena povezanost pretilosti i povećanog rizika za nastanak relapsa MS-a kod tri kohortne studije praćene više od 1 godine (18).

U našem istraživanju ispitanici su u odnosu na EDSS ocjenu raspoređeni u dvije skupine. Prva skupina označava ispitanike s očuvanom sposobnošću hodanja bez upotrebe pomagala, što odgovara EDSS ocjeni od 1,0 do 4,5. Drugoj skupini pripadaju ispitanici s oštećenom sposobnošću hodanja i potrebom za pomagalima uz EDSS ocjenu u rasponu od 5,0 do 9,5. Prva skupina broji 22 (73 %), a druga 8 (27 %) ispitanika. Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema EDSS ocjeni u odnosu na uhranjenost. U presječnoj studiji na 140 bolesnika s RRMS-om ustanovljena je znatno veća EDSS ocjena kod pretilih u odnosu na normalno uhranjene. Viša EDSS ocjena kod pretilih pacijenata s MS-om vjerojatno je posredovana pogoršanjem središnje upalne reakcije. U navedenoj studiji također nije uočena povezanost ITM-a i kliničkog tijeka te trajanja bolesti (19).

Razlika u vrsti terapije, od koje je u našem istraživanju najveći značaj imao okrelizumab, nije se pokazala značajnom u odnosu na klinički oblik, tijek i trajanje MS; te EDSS ocjenu i stupanj tjelesne aktivnosti. Za razliku od prethodno navedenih parametara, rezultati su pokazali kako su normalno uhranjene značajnije više ispitanici koji se liječe okrelizumabom, što može biti slučajan nalaz, s obzirom na mali broj ispitanika.

OPERA I i OPERA II su klinička ispitivanja faze 3, u kojima je istraživani učinak i sigurnost okrelizumaba u odnosu na interferon beta-1a kod RRMS-a (20). Turner i suradnici su ispitanike iz navedenih kliničkih ispitivanja razvrstali u specifične podgrupe u odnosu na demografska i klinička obilježja ispitanika, te su zatim analizirali rezultate po pojedinim podgrupama. Rezultati njihove studije pokazali su kako je opseg dobrobiti terapije okrelizumabom značajno veći kod

podgrupe normalno uhranjenih u odnosu na preuhranjene i pretile. Kao moguće objašnjenje rezultata, navodi se veća izloženost lijeku kod normalno uhranjenih ispitanika (21).

Dijetalne navike, tj. broj obroka dnevno je također stavljen u kontekst kliničkih parametara bolesti, tjelesne aktivnosti i EDSS ocjene. Razlike u broju obroka dnevno nisu se pokazale značajnima u odnosu na navedene parametre. Međutim, provedena je eksperimentalna studija u kojoj je kod miševa provedena dijeta koja imitira post u trodnevnim ciklusima. Zaključak studije je kako dijeta koja imitira post u miševima s eksperimentalnim autoimunim encefalomijelitisom dovodi do remijelinizacije i supresije autoimunosti. Također je u studiji postavljena pretpostavka o sigurnosti i potencijalnoj učinkovitosti kronične ketogene dijeta ili dijeta koja imitira post kod pacijenata s RRMS-om (22).

Još jedno istraživanje provedeno na modelu miša s eksperimentalnim autoimunim encefalomijelitisom pokazalo je kako restriktivna dijeta, u vidu ograničenja unosa kalorija ili učestalosti obroka, aktivira faktor eritroida 2 povezan s nuklearnim faktorom 2 (Nrf2, prema engl. *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*). Nrf2 ima važan antioksidativni i detoksicirajući učinak kod neuroloških bolesti, poput Alzheimerove bolesti, MS-a i Parkinsonove bolesti (23).

Rezultati SF-36 upitnika u našem istraživanju raspoređeni u osam domena. Te domene čine različite aspekte psihičkog i fizičkog zdravlja ispitanika. Posebno je na kraju tablice naznačen parametar procjene zdravlja u odnosu na prošlu godinu.

Kod niti jedne domene, kao ni kod procjene zdravlja u odnosu na prošlu godinu nije uočena značajna razlika u odnosu na uhranjenost ispitanika.

Studija provedena na 230 ispitanika s RRMS-om u Litvi, u periodu od ožujka 2016. do studenog 2021., imala je cilj proučiti utjecaj komorbiditeta na ishod bolesti kod ispitanika u dvogodišnjem razdoblju. Rezultati studije pokazali su kako ITM nije bio povezan s ishodom bolesti (24). U kohortnoj su studiji na 2083 ispitanika s RRMS-om, međutim, Briggs i suradnici došli do zaključka kako postoji povezanost ITM-a i sporije brzine hodanja te povećane depresije (25).

Naše istraživanje pokazalo je kako je ocjena vitalnosti i energije bila značajno viša u osoba koje uzimaju 3 obroka dnevno u usporedbi s ostalim skupinama. Međutim, postoje istraživanja u kojima su duži periodi posta utjecali na poboljšanje kvalitete života u pacijenata s MS-om, kao

u studiji Etemadifara i suradnika provedenoj na 200 ispitanika s RRMS-om, koja navodi poboljšanje fizičkog i mentalnog zdravlja nakon Ramazanskog posta (26).

Tjelesna aktivnost važna je stavka koja utječe na kvalitetu života, kako zdravih, tako i bolesnih ljudi. U našoj smo studiji od ispitanika tražili podatak, koliko često obavljaju umjerene tjelesne aktivnosti na tjednoj bazi. Razlika stupnja tjelesne aktivnosti u odnosu na ocjene u svih osam domena SF-36 upitnika nije se pokazala značajnom. Međutim, objavljeno je više radova na temu povezanosti tjelesne aktivnosti i blagostanja pacijenata s MS-om, te su neki od njih navedeni u nastavku.

Trening kraćih intervala visokog opterećenja u kombinaciji s vježbanjem s opterećenjem pokazali su značajno poboljšanje emocionalnog blagostanja, energije i općenitog blagostanja u studiji na 46 ispitanika (27).

Iranski stručnjaci objavili su 2020. meta-analizu 31 članka, čiji je cilj bio analizirati utjecaj tjelesne aktivnosti na simptome umora kod pacijenata s MS-om. Ispitanici studije bili su iz cijeloga svijeta, uz poseban interes za Iran. Rezultati studije pokazali su kako tjelesna aktivnost dovodi do značajnog smanjenja umora kod pacijenata s MS-om (28).

Aerobne vježbe laganog do srednje teškog intenziteta dovode do poboljšanja aerobnog kapaciteta, kvalitete života vezane uz bolest, raspoloženja i depresije kod pacijenata s blagom do srednje teškom MS-om (EDSS < 7) (29, 30).

Za pacijente s MS-om preporučuje se izvođenje aerobnih vježbi 2 – 5 puta tjedno. Navedene treninge trebalo bi rasporediti u dane u kojima pacijent ne izvodi vježbe s opterećenjem. Za vježbe s opterećenjem preporučuje se frekvencija od 2 – 3 treninga tjedno, koje pacijenti dobro toleriraju i dovode do značajnog napretka. (29, 31).

Zadnja stavka našeg istraživanja bila je korelacija ocjene kvalitete života i terapije ispitanika. Rezultati su pokazali kako nema značajne razlike u ocjeni kvalitete života u odnosu na terapiju.

Istraživanje je provedeno u Bostonu na 130 ispitanika s MS-om koji su prešli s jednog od ostalih lijekova koji modificiraju prirodni tijek bolesti na okrelizumab. Ispitanici su pomoću SF-36 upitnika ocijenili svoje zdravlje, prije, i 12 mjeseci nakon prelaska na okrelizumab. Rezultati istraživanja pokazali su kako 12 mjeseci nakon prelaska na okrelizumab, ispitanici imaju značajno poboljšanje u vidu: ograničenja zbog fizičkih teškoća, ograničenja zbog emocionalnih teškoća, psihičkog zdravlja i percepcije općeg zdravlja (32).

Iako postoji mnoštvo teorija i pretpostavki o utjecaju stupnja uhranjenosti, razine tjelesne aktivnosti i dijetalnih navika na klinički tijek i nastanak MS-a, i dalje nije jasan patofiziološki mehanizam djelovanja navedenih čimbenika rizika. Naše istraživanje pokušalo je anketiranjem bolesnika s MS-om doći do poveznica između spomenutih čimbenika rizika i različitih aspekata bolesti. Potrebno je slične studije provesti na većem broju ispitanika i kroz duže vremensko razdoblje kako bi se došlo do jasnijeg zaključka, te kako bi se na temelju toga mogle razviti nove smjernice za prevenciju i liječenje MS-a.

## 6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Nema značajne razlike kliničkog tijeka, oblika i trajanja bolesti u odnosu na uhranjenost ispitanika.
- Okrelizumab je, izgleda, značajno češća terapija kod normalno uhranjenih u odnosu na preuhranjene i pretila ispitanike, što treba dokazati na većem uzorku ispitanika.
- Razlike u dijetalnim navikama nisu se pokazale značajnima u odnosu na klinički oblik, tijek i trajanje bolesti te stupanj onesposobljenosti.
- Uhranjenost ne igra važnu ulogu u kvaliteti života bolesnika s MS-om.
- Vitalnijim i punijim energije pokazali su se ispitanici koji uzimaju 3 obroka dnevno.
- Stupanj tjelesne aktivnosti i vrsta terapije ne utječu znatno na kvalitetu života.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je istraživanja proučiti moguću povezanost indeksa tjelesne mase s kliničkim obilježjima (kliničkim oblikom, tijekom i duljinom trajanja bolesti, vrstom liječenja i stupnjem tjelesnog oštećenja) u bolesnika s multiplom sklerozom. Također će se proučiti utjecaj indeksa tjelesne mase na kvalitetu života bolesnika.

**Nacrt studije:** Istraživanje je oblikovano kao presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika koji se liječe zbog multiple skleroze u Ambulanti za demijelinizacijske bolesti i Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Kao metode za istraživanje koristili su se anonimni anketni upitnik o demografskim podacima i kliničkim obilježjima bolesti, i standardizirani upitnik od 36 pitanja o procjeni kvalitete života (SF-36).

**Rezultati:** U provedenom istraživanju, većina ispitanika (89 %) imaju relapsno-remitentni oblik multiple skleroze te ih je 57 % normalno uhranjenih. Utjecaj indeksa tjelesne mase na klinička obilježja bolesti i kvalitetu života ispitanika nije se pokazao značajnim. Međutim, u malom uzorku ispitanika, normalno uhranjeni značajnije za terapiju imaju okrelizumab u odnosu na ostale lijekove. Također, u SF-36 upitniku značajno su bolje ocijenili domenu vitalnosti i energije pacijenti koji uzimaju 3 obroka dnevno.

**Zaključak:** Naše istraživanje pokazalo je kako indeks tjelesne mase nema značajan utjecaj na klinička obilježja i kvalitetu života pacijenata s MS-om. Međutim, značajno bolja vitalnost i energija kod pacijenata s 3 dnevna obroka sugerira moguću povezanost između dijetalnih navika i kvalitete života u osoba s MS-om. Potrebna su dodatna istraživanja na većem broju ispitanika i kroz duži vremenski period kako bi se došlo do značajnijih zaključaka.

**Ključne riječi:** dijetalne navike, indeks tjelesne mase, multipla skleroza,

## 8. SUMMARY

### **Influence of body mass index on clinical features of patients with multiple sclerosis**

**Objectives:** The purpose of the study was to determine possible relationship between body mass index and clinical features (disease type, course and duration, treatment option and degree of disability) of the patients with multiple sclerosis. Influence of BMI on patients' quality of life was also researched in this study.

**Study Design:** This study is designed as a cross-sectional study.

**Patients and Methods:** The study recruited thirty patients undergoing treatment for multiple sclerosis at the Department for Demyelinating Diseases and the day hospital of Neurology Clinic at the University Hospital Center Osijek. Methods used in the study were an anonymous survey on demographic data, clinical features of the disease, and a standardized survey containing 36 questions pertaining to the assessment of the quality of life (SF-36).

**Results:** Most patients (89 %) in the conducted study have a relapsing-remitting type of multiple sclerosis, while 57 % of participants have normal weight. The results indicated that the influence of body mass index on the clinical features of the disease and the patients' quality of life was not significant. However, in small sample size, the proportion of normal-weight patients undergoing treatment with ocrelizumab was significantly greater than overweight and obese patients. Moreover, the patients who reported having three meals a day had significantly better scores on the vitality section of the SF-36 survey.

**Conclusion:** Our study revealed that there is no significant influence of body mass index on clinical features and quality of life of patients with MS. However, significantly better vitality in patients consuming three meals a day suggests a possible correlation between dietary habits and the quality of life of persons with MS. Further studies on a larger number of participants and during longer time frames are necessary to reach a more significant conclusion.

**Keywords:** dietary habits, body mass index, multiple sclerosis



**9. LITERATURA**

1. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:3116.
2. Schreiner TG, Genes TM. Obesity and Multiple Sclerosis-A Multifaceted Association. *J Clin Med.* 2021;10(12).
3. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond).* 2016;16(Suppl 6):s53-s9.
4. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-80.
5. Bešić Kes V, i sur. *Multipla skleroza.* 1. izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2021.
6. Lazibat I, Rubinic Majdak M, Zupanic S. Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):352-61.
7. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(4).
8. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):132-41.
9. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Suhs KW, Wattjes MP, i sur. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10:188.
10. Schwenkenbecher P, Wurster U, Suhs KW, Stangel M, Skripuletz T. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):498.
11. M. H. New Approach to the Treatment of Multiple Sclerosis.: *Medicus [Internet];* 2019. Dostupno na adresi: <https://hrcak.srce.hr/216810> Datum pristupa: 19.5.2022.
12. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-90 e2.
13. Di Angelantonio E. Body mass index as a measure of global adiposity. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(3):141-3.
14. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
15. Ware J, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide.* Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 1993.
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.

17. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, Jelinek GA. Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148573.
18. Xie Y, Tian Z, Han F, Liang S, Gao Y, Wu D. Factors associated with relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20885.
19. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, Gilio L, Simonelli I, Carbone F, i sur. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(10):1237-46.
20. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, i sur. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;376(3):221-34.
21. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, i sur. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019;266(5):1182-93.
22. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, i sur. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep*. 2016;15(10):2136-46.
23. Vasconcelos AR, Dos Santos NB, Scavone C, Munhoz CD. Nrf2/ARE Pathway Modulation by Dietary Energy Regulation in Neurological Disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:33.
24. Diržiuvienė B, Mickevičienė D. Comorbidity in multiple sclerosis: Emphasis on patient-reported outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103558.
25. Briggs FBS, Thompson NR, Conway DS. Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:9-16.
26. Etemadifar M, Sayahi F, Alroughani R, Toghianifar N, Akbari M, Nasr Z. Effects of prolonged fasting on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2016;37(6):929-33.
27. Zaenker P, Favret F, Lonsdorfer E, Muff G, de Seze J, Isner-Horobeti ME. High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(1):58-67.

28. Razazian N, Kazeminia M, Moayedi H, Daneshkhah A, Shohaimi S, Mohammadi M, i sur. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2020;20(1):93.
29. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler.* 2008;14(1):35-53.
30. Sandoval AE. Exercise in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24(4):605-18.
31. Ronai P, LaFontaine T, Bollinger L. Exercise Guidelines for Persons With Multiple Sclerosis. *Strength & Conditioning Journal.* 2011;33:30-3.
32. Glanz BI, Zurawski J, Casady EC, Shamah R, Weiner M, Chitnis T, i sur. The impact of ocrelizumab on health-related quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7(2):20552173211007523-.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Stjepan Pinotić

Datum i mjesto rođenja: 8. 5. 1997., Osijek

Adresa: Ilirska 70A, 31000 Osijek

Broj mobilnog telefona: +385977493252

E-mail: spinotic@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2016. – 2022. studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

2012. – 2016. III. gimnazija Osijek

2004. – 2012. Osnovna škola Franje Krežme Osijek

### STRUČNE AKTIVNOSTI:

- Demonstrator na kolegiju Temelji neuroznanosti u akademskoj godini 2019./20. i 2021./2022.
- Erasmus+ stručna praksa na odjelu radiologije Sveučilišne bolnice u Krakovu pod mentorstvom prof. Andrzeja Urbanika, dr. med.; Krakov, 19. 7. – 15. 8. 2021.
- Erasmus+ stručna praksa na odjelu oftalmologije Sveučilišne bolnice u Krakovu pod mentorstvom prof. Božene Romanowske-Dixon, dr. med.; Krakov, 16. 8. – 19. 9. 2021.
- Sudjelovanje na 3. Ljetnoj školi otočne medicine 2021., Stomorska, Otok Šolta, 22. 9. – 26. 9. 2021.
- Sudjelovanje na Ljetnoj školi patofiziologije u Dubrovniku, 26. 9. 2021. – 30. 9. 2021.
- Prisustvovanje na Young Leaders Forumu u Zagrebu, 4. 4. – 5. 4. 2022.
- Izlaganje prikaza slučaja pod naslovom: „Barijatrijska kirurgija u liječenju pretilosti i dugoročnoj kontroli dijabetesa tipa 2“ na 8. kongresu debljine u Opatiji, 28. 4. – 30. 4. 2022.
- Izlaganje prikaza slučaja pod naslovom: „Open surgical treatment of malperfusion syndrome in Stanford B aortic dissection“ na studentskom kongresu „CROSS 17“ u Zagrebu, 27. 4. – 30. 4. 2022.