

# Nutritivni status bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB)

---

**Uglješić, Aleksandar**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:152:517787>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-04**



*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**

**Aleksandar Uglješić**

**NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA S  
KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM  
BOLESTI PLUĆA (KOPB)**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Aleksandar Uglješić**

**NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA S  
KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM  
BOLESTI PLUĆA (KOPB)**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren na Zavodu za pulmologiju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanda Škrinjarić – Cincar, dr. med. specijalistica interne medicine, subspecijalistica pulmologije

Rad ima 29 listova, 5 tablica i 1 sliku

## **PREDGOVOR RADU**

*Iskrene zahvale mentorici Sandi Škrinjarić – Cincar, doc. dr. sc. na prihvaćanju mentorstva, na stručnim savjetima i pomoći oko pisanja diplomskog rada.*

*Srdačne zahvale i prof. Kristini Kralik na pomoći oko izrade statističke analize.*

*Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji na svakoj toploj riječi i podršci pruženoj tijekom studiranja. Ovaj rad posvećujem Vama.*

## SADRŽAJ

<b>1 UVOD</b> .....	1
1.1 Definicija i značaj kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).....	1
1.2 Etiologija kronične opstruktivne plućne bolesti.....	1
1.3 Patogeneza i promjene na plućima.....	2
1.4 Klinička slika KOPB-a.....	3
1.4.1 Fizikalni status i komplikacije .....	3
1.4.2 Klinički fenotipovi i endotipovi bolesnika s KOPB-om.....	4
1.5 Dijagnostički kriterij i klinička evaluacija .....	5
1.6 Sastav tijela kod bolesnika s KOPB-om .....	5
1.6.1 Patofiziologija gubitka mišićne mase .....	6
1.7 Nutritivna potpora u sklopu terapije KOPB-a.....	6
<b>2 CILJEVI</b> .....	8
<b>3 ISPITANICI I METODE</b> .....	9
3.1 Ustroj studije .....	9
3.2 Ispitanici.....	9
3.3 Metode .....	9
3.4 Statistička analiza.....	10
<b>4 REZULTATI</b> .....	11
<b>5 RASPRAVA</b> .....	16
<b>6 ZAKLJUČAK</b> .....	20
<b>7 SAŽETAK</b> .....	20
<b>8 SUMMARY</b> .....	22
<b>9 LITERATURA</b> .....	23
<b>10 ŽIVOTOPIS</b> .....	29

## **POPIS KRATICA**

**25-OHD** – 25-hidroksivitamin D

**A1AT** – alfa-1-antitripsin

**ACOS** – astma – KOPB sindrom preklapanja

**BIA** – bioelektrična impedancija

**BOLD** – engl. *Burden for obstructive lung disease*

**CAT** – engl. *COPD assessment test*

**CRP** – C-reaktivni protein

**FEV<sub>1</sub>** – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

**FEV<sub>1</sub>/FVC** – omjer forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i funkcionalnog vitalnog kapaciteta

**FFM** – čista mišićna masa (engl. *fat-free mass*)

**FFMI** – indeks čiste mišićne mase (engl. *fat-free mass index*)

**GOLD** – *Global initiative for chronic obstructive lung disease*

**HMB** – beta-hidroksi-beta-metilbutirat

**IL-1** – interleukin 1

**IL-6** – interleukin 6

**ITM** – indeks tjelesne mase

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**mMRC** – engl. *Modified Medical Research Council*

**ROS** – reaktivni kisikovi radikali

**TNF- $\alpha$**  – čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

## 1 UVOD

### 1.1 Definicija i značaj kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB)

Prema najnovijoj definiciji organizacije GOLD (engl. *Global initiative for chronic obstructive lung disease*), kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je česta bolest koja se može spriječiti i liječiti. Obilježena je respiratornim simptomima i ograničenjem protoka zraka kroz dišne putove i/ili alveolarnim abnormalnostima do kojih dolazi uslijed dugotrajne izloženosti štetnim česticama i plinovima (1). Ograničenje protoka zraka nastaje kao posljedica kombinacije kroničnog bronhitisa i destrukcije plućnog parenhima potaknutih kroničnom upalom dišnih putova. Patološke promjene u KOPB-u zahvaćaju sve strukture respiratornog sustava koje su različito zastupljene u pojedinim bolesnika s KOPB-om, a također se odražavaju u obliku brojnih sustavnih učinaka upale (1, 2). Kako je za razvoj KOPB-a najznačajniji čimbenik rizika pušenje cigareta, bolesnici s KOPB-om u većini slučajeva su pušači iako ne obolijevaju svi već samo genetski predisponirane osobe. U dijela pušača ne postoji trajna opstrukcija u protoku zraka pa takve osobe ne ulaze u klasičnu definiciju KOPB-a iako imaju sličnu plućnu patologiju (1, 2). Obilježje je KOPB-a da su bolesnici vrlo heterogeni te da se unutar velike populacije bolesnika mogu prepoznati različiti klinički fenotipovi bolesti (1).

Globalnu prevalenciju KOPB-a teško je procijeniti prvenstveno zbog teškog usklađivanja dijagnostičkih kriterija te činjenice da veliki broj bolesnika ostaje neprepoznat (1, 3). Velika metaanaliza provedena 2006. godine na temelju studija iz 28 zemalja procijenila je da bi prevalencija KOPB-a među osobama starijima od 40 godina života bila oko 9 – 10 % s velikim lokalnim varijacijama (4). BOLD studija procijenila je da je broj oboljelih od KOPB-a 2010. godine bio čak 384 milijuna (prevalencija 11,7 %) , što je povećanje od 68,9 % u odnosu na 1990. (broj oboljelih bio je 227,3 milijuna odnosno prevalencija 10,7 %) (5). KOPB je danas treći uzrok smrtnosti u svijetu, odmah nakon kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti i predstavlja veliki javnozdravstveni problem (1, 2).

### 1.2 Etiologija kronične opstruktivne plućne bolesti

Najznačajniji čimbenik rizika za razvoj KOPB-a je pušenje cigareta. Među pušačima razlikujemo aktivne pušače, bivše pušače i pasivne pušače (1, 2). Pri procjeni rizika za razvoj



bolesti bitni su i duljina pušenja i broj popušanih cigareta iz kojih se izračunavaju pušačke godine (engl. *pack-years*) (6). U bitno manjem broju KOPB se javlja i kod nepušača (7) kao posljedica nekih drugih čimbenika rizika, štetnih inhalirajućih čestica i plinova kojima su izloženi u zatvorenim prostorima u kući ili profesionalno. Danas se u svijetu veliki broj KOPB-a pripisuje korištenju goriva na biomasu, točnije česticama prašine koje nastaju njegovim izgaranjem, a posebice se takvi slučajevi javljaju u slabije razvijenim dijelovima svijeta (8). Danas je poznato, da je uz okolišne čimbenike za nastanak KOPB-a bitna genetska podloga te da kombinacija ovih čimbenika dovodi do razvoja bolesti (1, 2). O udjelu genetike prisutnom u etiopatogenezi KOPB-a govori i podatak da je čak 50 % spirometrijskih vrijednosti FEV<sub>1</sub> i 66 % vrijednosti FEV<sub>1</sub>/FVC nasljedno predodređeno (9). Genski lokusi povezani s KOPB-om nalaze se u blizini gena za alfa nikotinski receptor i receptora za *hedgehog* gen (HHIP), a najbolji primjer genetskog utjecaja predstavlja deficijencija alfa-1-antitripsina koja u manjeg dijela bolesnika (~1 %) dovodi do razvoja emfizema čak i u mlađoj životnoj dobi nego što se inače razvija KOPB (1). Nadalje, rani razvoj pluća prenatalno i u prvim godinama života uvelike utječe na FEV<sub>1</sub> u odraslim godinama, a značajni su rizični čimbenici koji to potvrđuju prematuritet, česte infekcije donjih dišnih putova u mladosti te astma u djetinjstvu (1, 10). Istraživanja pokazuju da izlaganje rizičnim čimbenicima u ranoj životnoj dobi utječe na sniženi omjer FEV<sub>1</sub>/FVC kao glavnog obilježja KOPB-a (11).

### 1.3 Patogeneza i promjene na plućima

Patološke promjene u KOPB-u zahvaćaju gotovo sve sastavnice pluća (dišni putovi, plućni parenhim i plućna vaskulatura) (1). Dva su dominantna patofiziološka mehanizma prisutna, a mogu se javiti zajedno ili pojedinačno. Hiperinflacija dišnih putova nastaje kao posljedica opstrukcije uslijed promjena na istima. Zrak pri udisaju ulazi u pluća, ali zbog ranog zatvaranja malih dišnih putova otežano izlazi i ostaje zarobljen u plućima. Na ovaj način nastala hiperinflacija odgovorna je za osjećaj dispneje, a u konačnici doprinosi nastanku emfizema. U tjelesnom naporu hiperinflacija se pojačava pa bolesnici postaju jače dispnoični (dinamička hiperinflacija) (2). Emfizem predstavlja destrukciju alveolarnih pregrada i spajanje u veće zračne prostore, pri čemu bitnu ulogu igra gubitak ravnoteže proteaza i antiproteaza, višak slobodnih kisikovih radikala, upalni proces uzrokovan cigaretnim dimom i apoptoza stanica (1 - 3). Emfizem je izraženiji u težim stupnjevima KOPB-a (GOLD 3 i GOLD 4) dok je u ranim fazama bolesti manje izražen. Po tipu je najčešće centriolobularan i

pretežno lokaliziran u gornjim reznjevima plućnog krila. (2). „Bolest malih dišnih putova“ javlja se na razini malih bronhiola gdje dolazi do glandularne hipersekrecije, a dijelom i do hiperplazije glatke muskulature, što izaziva sužavanje takvih bronhiola (< 2 mm) (3). Kao posljedicu to ima produkciju sputuma i kašalj s mogućim razvojem bronhiektazija. Pretpostavlja se da upravo takve promjene na malim dišnim putovima dovode do značajnije simptomatologije kod srednje teške bolesti, a emfizem samo dodatno pogoršava kliničko stanje u težim slučajevima (10). Promjene na plućnoj vaskulaturi obuhvaćaju zadebljanje intime zbog proliferacije glatkog mišićja krvnih žila i nakupljanja kolagena i elastina, a to s vremenom dovodi do razvoja plućne hipertenzije i plućnog srca kao najteže komplikacije KOPB-a (12).

#### 1.4 Klinička slika KOPB-a

Kada govorimo o kliničkoj slici, kronična opstruktivna bolest pluća izrazito je heterogena bolest. Najčešći simptomi koje ima većina bolesnika su kašalj, iskašljavanje i dispneja (1,2). Dispneja je glavni simptom KOPB-a, bolesnici je opisuju kao nedostatak zraka osobito prilikom izraženije fizičke aktivnosti (a s vremenom i kod manjih napora, pa čak i u mirovanju), pritisak ili stiskanje u prsištu te „glad za zrakom“ (1). Dispneja je najizraženija kod obavljanja aktivnosti kod kojih je položaj ruku iznad razine ramena, a smanjuje se pri obavljanju poslova u položaju kada su ruke učvršćene za podlogu (2). Kašalj je često prvi simptom KOPB-a, u početku je on intermitentan i pacijent ga najčešće pripisuje okolišnim utjecajima. U daljnjem tijeku bolesti često postaje svakodnevan, a po tipu može biti i produktivan i neproduktivan (1). Produkcija gustog i ljepljivog sputuma česta je u KOPB-u i obično se javlja uz kronični kašalj. Sputum se kod pacijenata javlja epizodično s razdobljima remisije i obično bolesnici iskašljavaju male količine sputuma, a iskašljavanje većih količina povezano je s prisutnošću bronhiektazija (1). Jedna studija pokazala je da je čak 1/3 bolesnika s KOPB-om imala produkciju sputuma, te da je skupina bolesnika s mikrobiološki pozitivnim sputumom imala lošije prognostičke pokazatelje bolesti nego skupina s mikrobiološki negativnim sputumom (13).

##### 1.4.1 Fizikalni status i komplikacije

U prošlosti su KOPB bolesnici obično razdvajani u dvije skupine bolesnika tzv. „pink puffers“ (ružičasti puhaljko) u kojih je dominirao emfizem i tzv. „blue bloaters“ (modri napuhanko) u kojih je dominirao kronični bronhitis. To su bili prvi fenotipovi bolesnika s

KOPB-om koji su već tada prepoznati. Međutim činjenica je da većina bolesnika s KOPB-om ne spada niti u jednu od ovih skupina jer emfizem i kronični bronhitis najčešće dolaze zajedno u različitim kombinacijama. U bolesnika s teškim oblikom KOPB-a, osobito u pogoršanjima bolesti bolesnici su često dispnoični što se manifestira fizikalnim znacima dispneje kao što je uvlačenje juguluma, prisutnost bačvastog prsnog koša (hiperinflacija), korištenje pomoćne dišne muskulature, sjedenje u „tronožac“ položaju, kaheksija (kod dijela bolesnika), a nekada i paradoksalno sužavanje prsnog koša kod udisaja (tzv. Hooverov znak). Zbog hipoksije pacijenti mogu razviti cijanozu usnica i ležišta nokta, a plućno srce komplikacija je hipoksemije i plućne hipertenzije uslijed promjena na plućnim krvnim žilama. Pokretač egzacerbacije, akutnog pogoršanja bolesti, najčešće je respiratorna infekcija a broj egzacerbacija povezan je s prognozom i težinom kliničke slike (2).

### 1.4.2 Klinički fenotipovi i endotipovi bolesnika s KOPB-om

Danas postoje mogućnosti preciznog liječenja bolesnika s KOPB-om na temelju prepoznavanja različitih fenotipova i endotipova ove bolesti. Endotip predstavlja jasnu distinkciju grupe pacijenata oboljelih od KOPB-a koji dijele iste simptome bolesti i imaju istu biološku podlogu. Najbolji primjer za endotip je deficit alfa-1-antitripsina (A1AT) kod kojeg pacijenti jasno pokazuju sličnu kliničku sliku – rani početak, neovisnost o pušenju cigareta, panacinarni emfizem i jasnu genetičku podlogu – mutacija SERPINA-1 gena. Drugi najčešći endotip je KOPB s eozinofilijom. Taj je oblik izuzetno bitan jer je velik broj studija pokazao nedvojbenu korist od primjene inhalacijskih kortikosteroida kod takvih bolesnika, za razliku od bolesnika bez eozinofilije u kojih je primjena inhalacijskih kortikosteroida bez učinka (14). Napose, u žarištu su današnjih istraživanja endotipovi KOPB-a povezani s ulogom mikrobiote dišnih putova i Th2 imunološkim odgovorom koji je inače obilježje alergijske astme.

Fenotip predstavlja podjelu bolesnika s KOPB-om u specifične grupe s obzirom na kliničke značajke simptoma. Kao što je već rečeno, najpoznatiji su fenotipovi bolesnika s emfizemom i s kroničnim bronhitisom, međutim najvažnijim se smatra fenotip tzv. „čestih egzacerbatora“, odnosno pacijenata koji imaju 2 ili više egzacerbacija u jednoj godini (1, 15). Iako je udio takvih bolesnika relativno mali, velika SPIROMICS studija pokazala je da čak i bolesnici s manje od 2 egzacerbacije godišnje imaju teže oblike bolesti, odnosno pripadaju GOLD 3 ili GOLD 4 stupnju, kao i lošiju prognozu bolesti. Također, zaključak studije je da je najbolji prediktor budućih egzacerbacija upravo prisutnost jedne ili više prethodnih (1, 16).

Egzacerbacije prosječno traju 7 – 10 dana, a najčešće su uzrokovane virusima (rhinovirus i virus influenzae), rjeđe bakterijama (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) i polutantima (17). Od ostalih fenotipova spominju se tzv. ACO ili ACOS (preklapanje astme i KOPB-a koje se danas smatra istovremenom prisutnošću dvije bolesti), potom KOPB udružen s kaheksijom, odnosno hipoksemijom, bronhalnom hiperreaktivnosti ili izaženim učincima sustavne upale (18).

### 1.5 Dijagnostički kriterij i klinička evaluacija

Za potvrdu dijagnoze KOPB-a nužno je učiniti spirometriju s bronhodilatacijskim testom. Spirometrijski kriterij za dijagnozu je  $FEV_1/FVC < 0,7$  određen nakon primjene bronhodilatatora (1). Nakon postavljene dijagnoze stupanj opstrukcije dišnih putova procjenjuje se na temelju spirometrijski izmjerenog  $FEV_1$  i pacijent se svrstava u jednu od četiriju GOLD skupina: blaga opstrukcija (GOLD 1) –  $FEV_1 \geq 80 \%$ , srednje teška opstrukcija (GOLD 2) –  $50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ , teška opstrukcija (GOLD 3) –  $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$  i vrlo teška opstrukcija (GOLD 4) –  $FEV_1 < 30 \%$ .

Za kliničku procjenu simptoma korisnima su se pokazala dva testa. Prvi je mMRC upitnik (engl. *Modified Medical Research Council*) za procjenu težine dispneje, a drugi je CAT upitnik (engl. *COPD assessment test*) kojim se procjenjuje težina simptoma i njihov utjecaj na kvalitetu života. mMRC upitnik procjenjuje težinu dispneje na osnovu pacijentovih sposobnosti izvođenja fizičke aktivnosti prema vrijednostima koje se kreću od 0 – 4, pri čemu su vrijednosti  $\geq 2$  pokazatelji značajne dispneje (1). CAT upitnik ima 8 pitanja koja se boduju i čiji se rezultati zbroja kreću u rasponu od 0 – 40, a graničnu vrijednost za jače simptomatske bolesnike predstavlja rezultat veći od 10 bodova (1). Sveobuhvatna procjena težine bolesnika s KOPB-om zasniva se na uporabi CAT i mMRC upitnika te podatku o broju egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci, prema kojima se bolesnici svrstavaju u GOLD skupine rizika (ABCD) i određuje im se inicijalna terapija (1, 2).

### 1.6 Sastav tijela kod bolesnika s KOPB-om

Najvažnija izvan-plućna manifestacija KOPB-a je gubitak na tjelesnoj težini koji se javlja u 10 – 20 % oboljelih (19). Naime brojne studije pokazale su da je smanjen indeks tjelesne mase (ITM) izravno povezan s povećanim mortalitetom kod oboljelih od KOPB-a te da je ta poveznica reverzibilna, što znači da vraćanje tjelesne mase prevenira mortalitet kod bolesnika (20). Međutim uočeno je da 10 – 15 % bolesnika s normalnim ITM-om imaju sniženu čistu

mišićnu masu (engl. *fat-free mass*, FFM) kao i indeks čiste tjelesne mase (engl. *fat-free mass index*, FFMI). Navedeno ukazuje na potrebu detaljnije procjene sastava tijela kako bi se takvi pacijenti mogli pravovremeno prepoznati (19). Naime gubitak čiste mišićne mase (sarkopenija) ima niz negativnih posljedica na kvalitetu života, što uključuje intoleranciju napora, smanjen dišni rad i nedostatnu izmjenu plinova te mišićnu slabost (21). Ako je gubitak na tjelesnoj masi udružen s gubitkom mišića, govori se o pojmu pulmonalne kaheksije kao posljednjeg stadija pothranjenosti (22). Zbog navedenog danas se smatra da bi FFM i FFMI bili prikladniji parametri procjene smrtnosti od KOPB-a nego što je ITM (22, 23).

### **1.6.1 Patofiziologija gubitka mišićne mase**

Razlikuju se dvije vrste sarkopenije: primarna sarkopenija udružena je s normalnim procesom starenja organizma, dok je sekundarna sarkopenija posljedica postojeće bolesti kao što je KOPB (25). Nekoliko je čimbenika koji dovode do mišićne deplecije: smanjena tjelesna aktivnost, sustavna upala, smanjena nutritivna potpora i hipoksija. Pacijenti s KOPB-om značajnije su fizički neaktivni nego osobe iste životne dobi bez KOPB-a. To se djelom povezuje sa zamjenom kolagenskih vlakana tipa 1 s tipom 2 vlakana, osobito u mišićima donjih udova (kvadriceps). Vlakna tipa 2 podložnija su anaerobnom mehanizmu djelovanja, a to dovodi do bržeg mišićnog zamaranja kod bolesnika (23, 25). Nadalje ubrzan mehanizam proteinske razgradnje ubikvitin /proteasom mehanizma značajan je čimbenik mišićne atrofije (27). Smatra se da sustavna upala ipak ima najveću ulogu u razvoju sarkopenije i kaheksije. Upalni citokini koji su najviše zaslužni za taj učinak jesu TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, C-reaktivni protein (CRP) i ROS (reaktivni kisikovi radikali) iako daljnja istraživanja moraju potvrditi točan mehanizam djelovanja. Hipoksija značajno djeluje na razvoj sarkopenije preko podržavanja sustavne upale, transformacije mišićnih vlakana te smanjivanjem broja mitohondrija u miocitima (26, 27). Navedeni mehanizmi dijelom su odgovorni i za veću učestalost drugih komorbiditeta kao što su osteoporoza, anemija i endokrinološki poremećaji (28).

### **1.7 Nutritivna potpora u sklopu terapije KOPB-a**

Zbog hipermetabolizma i povećanog dišnog rada, dio pacijenata s KOPB-om zahtjeva uvođenje i dodataka prehrani u obliku enteralnih pripravaka (29). Odgovarajući unos može se postići hranom bogatom energijom i bjelančevinama podijeljenima u više manjih obroka

tijekom dana. Bjelančevine trebaju činiti 20 % ukupnoga dnevnog energetskeg unosa, vodeći računa da unos bjelančevina mora biti 1,2 – 1,7 g/kg tjelesne mase na dan. Unosom preporučene količine proteina uz suplementaciju pojedinih aminokiselina i njihovih derivata kao što je beta-hidroksi-beta-metilbutirat (HMB) može se bitno usporiti proces degradacije mišićne mase. Visokokalorijska i visokoproteinska prehrana često sadržava i povećane količine masti (približno 45 % dnevnog energetskeg unosa), stoga je potrebno obratiti posebnu pozornost na sastav masti koje se unose kako bi se izbjeglo unošenje zasićenih masnih kiselina. Unos ugljikohidrata trebalo bi ograničiti jer se pokazalo da je njihov povećan unos povezan i s većom produkcijom ugljičnog dioksida i većim vrijednostima pCO<sub>2</sub> (30). Kod oboljelih od KOPB-a utvrđen je nedostatak vitamina D i vitamina s antioksidativnim svojstvima (A, C i E). Preporučuje se mjerenje koncentracije 25-OHD u serumu, a u slučaju nedostatka vitamina D, s ciljem prevencije štetnih učinaka hipovitaminoze, preporučuje se i njegova nadoknada (31).

## 2 CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- Ispitati kakav je sastav tijela i čista mišićna masa u ispitanih bolesnika s KOPB-om.
- Ispitati u kakvom je odnosu indeks čiste mišićne mase s indeksom tjelesne mase u tih bolesnika.
- Ispitati postoji li razlika između skupina ispitanika oboljelih od KOPB-a različitog nutritivnog statusa u pogledu stupnja opstrukcije dišnih putova, simptoma bolesti, broja egzacerbacija te pušačkih godina (*pack-years*).

### 3 ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Studija je oblikovana kao presječno istraživanje (32).

#### 3.2 Ispitanici

Ispitanici su ambulantni bolesnici obaju spolova stariji od 40 godina s dijagnozom KOPB-a postavljenom prema uobičajenim kriterijima i spirometrijskim nalazom  $FEV_1/FVC$  manje od 70 % nakon primjene bronhodilatatora, koji se redovito kontroliraju u Zavodu za pulmologiju KBC-a Osijek. Bolesnici svih stupnjeva težine KOPB-a pozvani su u razdoblju od 1. 11. 2019. do 25. 12. 2019. godine i sva mjerenja učinjena su u tom razdoblju. Bolesnici su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u multicentričnom istraživanju nutritivnog stanja bolesnika s KOPB-om na razini Hrvatske i Europe u sklopu kojeg je provedeno i istraživanje u Zavodu za pulmologiju KBC-a Osijek. Istraživanje je provedeno na 40 bolesnika.

#### 3.3 Metode

U svih ispitanih bolesnika s KOPB-om stanje bolesti procijenjeno je na temelju anamnestičkih podataka i kliničkih testova koji su učinjeni u navedenom razdoblju, a i inače se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U navedenom razdoblju svim bolesnicima uzeti su podatci o trajanju bolesti, rizičnim čimbenicima (broj pušačkih godina i pušački status), broju egzacerbacija i eventualnim hospitalizacijama zbog egzacerbacija na godišnjoj razini (u posljednjih 12 mjeseci) te podatak o enteralnoj prehrani. Svi bolesnici učinili su spirometriju s bronhodilatacijskim testom, upitnik za procjenu simptoma CAT-test (engl. COPD *assessment test*) i upitnik za procjenu stupnja zaduhe (mMRC).

Stupanj opstrukcije dišnih putova (GOLD stupnjevi opstrukcije 1 – 4) izračunat je iz spirometrijskog nalaza na temelju vrijednosti  $FEV_1$ , kako je ranije navedeno. Prema vrijednostima CAT-a i mMRC-a bolesnici su podijeljeni u skupinu bolesnika s brojnim simptomima i skupinu bolesnika s manjim brojem simptoma, tako da skupinu s brojnim simptomima čine pacijenti koji imaju istodobno  $mMRC \geq 2$  i  $CAT \geq 10$ , a svi ostali pripadaju skupini s manjim brojem simptoma.



Prema broju egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci pacijenti su podijeljeni u 3 skupine prema tipu egzacerbatora:

1. Pacijenti bez egzacerbacija
2. Pacijenti s manje od 2 egzacerbacije
3. Pacijenti s 2 ili više egzacerbacija

Podatci o čistoj mišićnoj masi (FFM) i indeksu čiste mišićne mase (FFMI) dobiveni su bioelektričnom impedancijom (BIA) uređajem Body Composition Analyser Tanita BC-1000. Prema nutritivnom statusu bolesnici su podijeljeni u 4 kategorije po kriterijima prema Scholsu i sur. (22, 23) :

- 1) normalna uhranjenost –  $ITM \geq 21$  i  $FFMI \geq 16$  (M) ili  $FFMI \geq 15$  (Ž)
- 2) blaga pothranjenost –  $ITM < 21$  i  $FFMI \geq 16$  (M) ili  $FFMI \geq 15$  (Ž)
- 3) sarkopenija –  $ITM \geq 21$  i  $FFMI < 16$  (M) ili  $FFMI < 15$  (Ž)
- 4) kaheksija –  $ITM < 21$  i  $FFMI < 16$  (M) ili  $FFMI < 15$  (Ž)

### 3.4 Statistička analiza

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli po nutritivnom statusu testirane su Kruskal – Wallisovim testom. Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i program SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) (33).

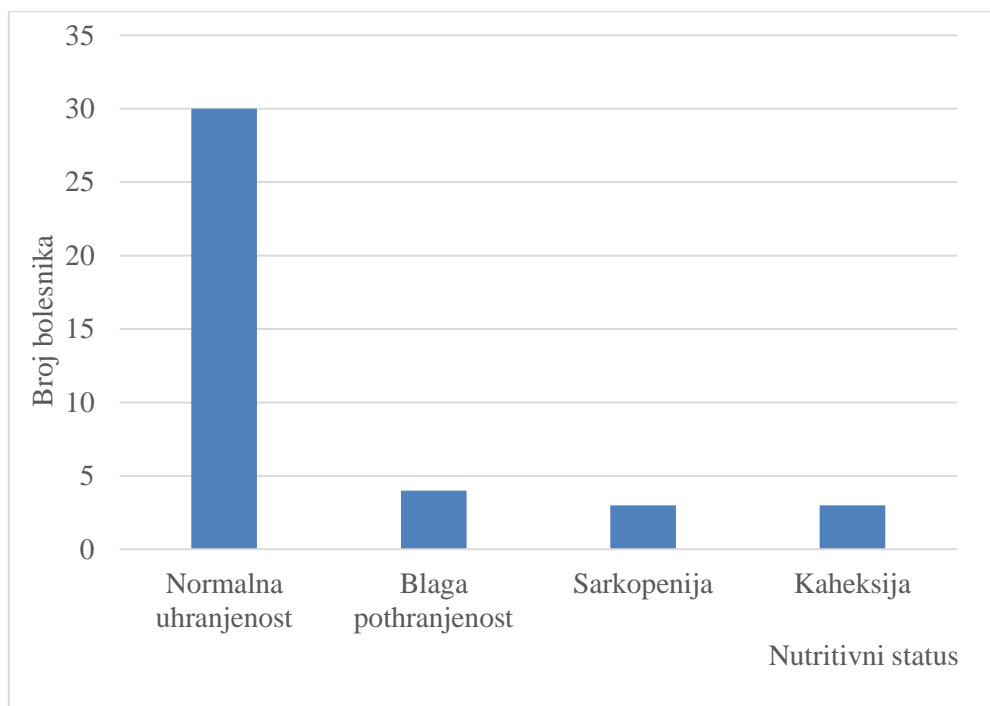
#### 4 REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 40 bolesnika s dijagnozom KOPB-a, od kojih je 19 (48 %) muškaraca i 21 (53 %) žena. Medijan dobi bolesnika iznosi 65 godina (interkvartilnog raspona 59 do 70 godina) u rasponu 49 do 80 godina. Medijan indeksa tjelesne mase iznosi 24,3 kg/m<sup>2</sup>, a kreće se od najmanje 16 kg/m<sup>2</sup> do najviše 36,2 kg/m<sup>2</sup>, čiste mišićne mase (FFM) 49,5 kg u rasponu 37,5 kg do 86,5 kg, dok je indeks čiste mišićne mase (FFMI) 18,6 kg/m<sup>2</sup>, u rasponu 10,6 do 27,3 kg/m<sup>2</sup>. Dodatak prehrani uzimalo je 6 bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja bolesnika

Spol [n (%)]	
Muškarci	19 (48)
Žene	21 (53)
Dob (godine)	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	65 (59 – 70)
Visina (m)	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	1,67 (1,62 – 1,71)
Masa (kg)	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	70 (56,5 – 84,5)
Indeks tjelesne mase (ITM) (kg/m <sup>2</sup> )	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	24,3 (22 – 28,9)
Čista mišićna masa (kg) (engl. <i>fat-free mass</i> )	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	49,5 (42,3 – 63,2)
Indeks čiste mišićne mase (kg/m <sup>2</sup> ) (engl. <i>fat-free mass Index</i> )	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	18,6 (16,6 – 20,3)
Uzimaju dodatak prehrani [n (%)]	
	6 (15)

Normalan nutritivni status ima 30 (75 %) bolesnika, blaga pothranjenost uočena je kod 4 (10 %) bolesnika, dok po 3 (8 %) bolesnika ima sarkopeniju ili kaheksiju (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela bolesnika prema nutritivnom statusu

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost indeksa tjelesne mase, čiste mišićne mase i indeksa čiste mišićne mase. Uočena je značajna pozitivna povezanost indeksa tjelesne mase s čistom mišićnom masom (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,666$ ;  $P < 0,001$ ) i s indeksom čiste mišićne mase (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,668$ ;  $P < 0,001$ ), odnosno što je veći ITM, veća je i čista mišićna masa (kg) i veći je indeks čiste mišićne mase ( $kg/m^2$ ).

Procjenjivanjem stupnja zaduhe mMRC testom uočava se da najviše bolesnika, njih 16 (40 %), na ravnom hoda sporije od osoba iste dobi zbog nedostatka zraka ili se zaustavi i uhvati dah kad hoda u nivou svojim ritmom, a samo jedan bolesnik ostaje bez daha toliko da ne izlazi iz kuće ili ostaje bez daha kod odijevanja ili razodijevanja.

Medijan CAT-testa iznosi 15, u od 2 do najviše 30. Pri tome je 9 (22 %) bolesnika imalo vrijednosti CAT-testa koje su bile veće od 20 što predstavlja udio bolesnika sa značajnim simptomima bolesti.

Medijan omjera  $FEV_1/FVC$  je bio 53,4 % u rasponu 32,8 % do 68,9 %, a medijan forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) iznosi 52,7 % od najmanje 25 % do najviše 112 %.

Po pitanju egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci najveći broj bolesnika nije imao egzacerbacija, njih 30 (75 %) nije imalo niti jednu egzacerbaciju. 8 bolesnika (20 %) imalo je po jednu, a po 1 (3 %) bolesnik imao je dvije ili tri egzacerbacije i time bi se ubrojili u fenotip „čestih egzacerbatora“. (Tablica 2).

Tablica 2. Procjena plućne funkcije

Procjena stupnja zaduhe (mMRC) [n (%)]	
Prisutan nedostatak zraka kod žurnog hoda u nivou ili hodanja po blagoj uzbrdici.	14 (35)
Osoba je sporija od većine osoba iste dobi zbog nedostatka zraka tijekom hoda u nivou ili se zaustavi da uhvati dah kad hoda svojim ritmom.	16 (40)
Osoba se mora zaustaviti da bi došla do daha nakon 100 metara šetnje ili nakon nekoliko minuta hodanja vlastitim ritmom u nivou.	9 (21)
Osjećaj nedostatka zraka prisutan prilikom odijevanja ili je prevelik da bi osoba napustila svoj dom.	1 (2)
Procjena simptoma CAT-testom (engl. COPD <i>assessment test</i> ) [Medijan (interkvartilni raspon)]	15 (10 – 20)
Omjer forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta FEV <sub>1</sub> /FVC (%) [Medijan (interkvartilni raspon)]	53,4 (45,9 – 60,8)
Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi FEV <sub>1</sub> (%) [Medijan (interkvartilni raspon)]	52,7 (46,2 – 67,8)
Broj egzacerbacija u proteklih 12 mjeseci (n = 10) [Medijan (interkvartilni raspon)]	1 (1 – 2)

S obzirom na rizične čimbenike, aktivnih pušača je 17 (43 %), a bivših pušača 23 (58 %), s medijanom 30 pušačkih godina (engl. *pack-years*) (interkvartilnog raspona 30 do 44 pušačkih godina ) u rasponu 15 do 65 pušačkih godina.

Prema stupnjevima opstrukcije bolesnici su razvrstani u 4 skupine. Po 16 (40 %) bolesnika imaju umjereni ( $50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ ) i teški stupanj opstrukcije ( $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ ), jedan (2 %) bolesnik ima vrlo teški stupanj opstrukcije ( $FEV_1 < 30 \%$ ), a njih 7 (18 %) ima blagi stupanj opstrukcije ( $FEV_1 \geq 80\%$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Podjela pacijenata prema GOLD stupnju opstrukcije

Stupanj opstrukcije (GOLD)	Broj (%)
Blagi	7 (18)
Umjereni	16 (40)
Teški	16 (40)
Vrlo teški	1 (2)

Nije nađena značajna razlika između skupina bolesnika s različitim nutritivnim statusom prema spolu, težini simptoma i težini opstrukcije dišnih putova. Bolesnici s normalnim nutritivnim statusom imali su statistički bitno manje egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci u odnosu na pothranjene (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Spol bolesnika, težina bolesti, učestalost simptoma i egzacerbacija u odnosu na nutritivni status

	Broj / ukupno (%) prema nutritivnom statusu					P*
	Normalan	Blaga pothranjenost	Sarkopenija	Kaheksija	Ukupno	
<b>Spol</b>						
Muškarci	14 / 30	3 / 4	1 / 3	1 / 3	19 (48)	0,68
Žene	16 / 30	1 / 4	2 / 3	2 / 3	21 (53)	
<b>Simptomi</b>						
Malo simptoma	14/30	0	2/3	1/3	17 (43)	0,28
Puno simptoma	16/30	4/4	1/3	2/3	23 (57)	
<b>GOLD stupanj</b>						
Blagi	6/30	0	0	1/3	7 (18)	0,18
Umjereni	14/30	0	1/3	1/3	16 (40)	
Teški	10/30	3/4	2/3	1/3	16 (40)	
Vrlo teški	0	1/4	0	0	1 (2)	
<b>Tip egzacerbatora</b>						
Bez egzacerbacija	24/30	1/4	3/3	2/3	30 (75)	<b>0,03</b>
< 2 egzacerbacije	6/30	2/4	0	0	8 (20)	
≥ 2 egzacerbacije	0	1/4	0	1/3	2 (5)	
<b>Ukupno</b>	<b>30/30</b>	<b>4/4</b>	<b>3/3</b>	<b>3/3</b>	<b>40 (100)</b>	

\*Fisherov egzaktni test

Također nije nađena značajna razlika u pušačkim godinama između skupina bolesnika različitog nutritivnog statusa (Tablica 5).

Tablica 5. Pušačke godine u odnosu na nutritivni status

	Medijan (interkvartilni prema nutritivnom statusu)					P*
	Normalan	Blaga pothranjenost	Sarkopenija	Kaheksija	Ukupno	
Pušačke godine (engl. <i>pack-years</i> )	31,5 (28,8 – 45)	38,5 (23,8 – 55,5)	30 (30 – 30)	30 (20 – 30)	30 (30 – 44)	0,46

\*Kruskal Wallisov test

## 5 RASPRAVA

U našem istraživanju nutritivnog statusu kod bolesnika s KOPB-om učestvovalo je 40 bolesnika svih stupnjeva težine bolesti i prosječne dobi 65 godina. Od općih značajki bolesnika bitno je spomenuti da iako je medijan indeksa tjelesne mase iznosio  $24,3 \text{ kg/m}^2$ , što predstavlja normalan ITM prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (34), čak četvrtina ispitanih bolesnika imala je ITM manji od 21. Međutim, kod bolesnika s KOPB-om već  $\text{ITM} < 25 \text{ kg/m}^2$  prediktor je povećanog mortaliteta, pa takve bolesnike treba pratiti i na vrijeme intervenirati ukoliko se primijeti pad koji može biti vrlo nagli (30). Studija koju su proveli Lainscak i sur. pokazala je da je najniži mortalitet u pacijenata s ITM-om između  $25,09$  i  $26,56 \text{ kg/m}^2$ , a je najveći mortalitet kod onih s ITM-om  $< 21$ , te da se mortalitet smanjuje otprilike za 5 % na svako povećanje ITM-a za  $1 \text{ kg/m}^2$  (35). S druge strane jedan dio naših pacijenata bio je pretio, s najvećim ITM-om od  $36,2 \text{ kg/m}^2$ . Kod KOPB-a je poznat tzv. „paradoks pretilosti“, odnosno pojava da se mortalitet smanjuje kod osoba s visokim indeksom tjelesne mase. Naime, jedini zaključak takve situacije je taj da je kod pretilih osoba povećana i čista mišićna masa, pa takvi rezultati idu u prilog tezi da je zbog toga čista mišićna masa puno bolji prediktor mortaliteta nego debljina sama po sebi (36, 37).

Medijan čiste mišićne mase (FFM) kod naših je pacijenata  $49,5 \text{ kg}$ , a indeksa čiste mišićne mase (FFMI)  $18,6 \text{ kg/m}^2$ . U studiji provedenoj na filipinskoj populaciji ti parametri bili su puno niži (medijan FFM-a bio je  $34,09 \text{ kg}$ , dok je medijan FFMI iznosio  $12,53 \text{ kg/m}^2$ ) (38). S druge strane istraživanja u bolesnika s KOPB-om provedena na europskoj populaciji sličnija su našim rezultatima, pa su tako Schols i sur. pokazali da je prosječan FFMI u njihovom istraživanju bio  $16,5 \text{ kg/m}^2$  (23), a u studiji koju su proveli Thibault i sur. prosječan FFMI bio je  $18,1 \text{ kg/m}^2$  za muškarce i  $15 \text{ kg/m}^2$  za žene (39).

Nadalje, kada smo usporedili povezanost ITM-a s FFM-em i FFMI-em, dokazana je visoka pozitivna korelacija između ITM-a i svakog parametara posebno. Očekivano je da povećanje indeksa tjelesne mase dovodi do povećanja čiste mišićne mase kao i indeksa čiste mišićne mase, a smanjenje ITM-a ima obrnuti učinak. U većini sličnih studija taj je korelacija potvrđena (23, 40), dok je u studiji koju su proveli Vestbo i sur. takva korelacija izostala, s velikim razlikama između indeksa tjelesne mase i indeksa čiste mišićne mase među bolesnicima (20). Uzrok tome je, kako navode autori, razlika u značajkama pacijenata. Naime, u nizozemskoj studiji (23) istraživanje je provedeno isključivo na bolničkim

pacijentima, dok je u švedskoj studiji (20) uzorak napravljen na izvanbolničkoj populaciji oboljelih od KOPB-a, pa se smatra da je na rezultate mogao utjecati način prehrane u tome razdoblju.

Različiti stupanj nutritivnog deficita imalo je oko 25 % bolesnika u našem istraživanju. Većina su bili su blaže pothranjeni (10 %), a manji broj je bio kahektični (8%) ili sarkopeničan (8 %). U drugim studijama taj postotak bio je 22,2 % (41), 27 % (42), 21 % (43), vidno da su rezultati slični kao u našem uzorku bolesnika. U grupi koju čine bolesnici s čistom sarkopenijom (normalan ITM, ali snižen FFMI) bilo je 8 % ispitanika, što je slično kao i u studiji koju su proveli Gologanu i sur., gdje je taj postotak 8,3 % (41), dok je u istraživanju autora Vermeeren i sur. čak 15 % bolesnika imalo mišićnu depleciju (42). Upravo takvi bolesnici koji imaju normalan ITM, a snižen FFMI klinički se ne prepoznaju a imaju potrebu za nutritivnom intervencijom što bi imalo značajan terapijski učinak na smanjenje smrtnosti. Bolesnike sa sarkopenijom moguće je otkriti samo mjerenjem sastava tijela jer ITM u njihovom slučaju nije od koristi. Kaheksiju (nizak ITM i FFMI) kao krajnji oblik pothranjenosti imalo je također 8 % bolesnika u našem istraživanju, što je slično kao i u rumunjskoj studiji (8,3 %) (41), međutim značajno se razlikuje od studije koju su proveli Schols i sur., gdje se taj postotak kretao čak oko 27 % (23). Tako visok postotak nizozemski autori objašnjavaju većim brojem pacijenata s vrlo teškim oblicima bolesti (GOLD stupanj 4) koji su sudjelovali (23).

U našem istraživanju čak 26 (63 %) bolesnika imalo je bitno izražen simptom dispneje odnosno mMRC  $\geq 2$ , što predstavlja *cut-off* vrijednost iznad koje su simptomi dispneje jače izraženi (1). U studiji koju su proveli Kim i sur. taj udio bio je značajno manji i iznosio je 38,1 % (44), što ukazuje da je istraživanje provedeno na manje simptomatskim bolesnicima koji su imali blaži oblik bolesti. U velikoj studiji provedenoj na grčkoj populaciji tijekom 2015. i 2016. godine bolesnici su prema simptomu dispneje bili sličniji našima i udio onih koji su imali mMRC  $\geq 2$  bio je 60 % (45). Prema CAT upitniku također je vidljivo da se u našem istraživanju radilo o bolesnicima s jako izraženim simptomima odnosno medijan te bodovne ljestvice za naše pacijente iznosi 15. U južnokorejskoj studiji prosječan zbroj CAT upitnika bio je 15,7 (44), dok je u studiji praćenja simptoma bolesnika s KOPB-om prije i nakon egzacerbacija pokazana značajna razlika u prosječnoj vrijednosti zbroja CAT-a koji je iznosio 13 (prije i nakon pogoršanja) i 25 za vrijeme samog pogoršanja bolesti (46). U POPE studiji koja je obuhvatila pacijente središnje i istočne Europe koji boluju od KOPB-a, medijan



CAT-testa iznosio je 17,5, a za hrvatske KOPB pacijente jedan bod manje (16,5), što je bliže težini simptoma u bolesnika u našem istraživanju (47).

Medijan spirometrijskog pokazatelja FEV<sub>1</sub>/FVC koji se koristi se za potvrdu dijagnoze kronične opstruktivne plućne bolesti za naše pacijente je iznosio 53,4 %. Istraživanja pokazuju da kako se pokazatelji težine simptoma u populacija ispitanika kreću prema težim oblicima bolesti (veći mMRC i veći CAT zbroj), omjer FEV<sub>1</sub>/FVC se smanjuje (47). Prema vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi najveći udio naših pacijenata pripada umjereno teškom i teškom stupnju opstrukcije (GOLD 2 i 3) s medijanom FEV<sub>1</sub> od 52,7 %. U SPIROMICS kohorti na kojoj se proučavala učestalost egzacerbacija, najveći dio bolesnika pripadao je GOLD 2 stupnju opstrukcije, a najmanji GOLD 4 stupnju (16), dok je studija koju su proveli Costa i sur. s ciljem istraživanja sarkopenije, imala najveći udio bolesnika s GOLD 3 stupnjem opstrukcije (21).

Svega 25 % naših bolesnika imalo je najmanje jednu egzacerbaciju KOPB-a u proteklih 12 mjeseci, a od toga najviše njih (20 %) imalo je samo jednu egzacerbaciju u tom razdoblju. U istraživanju koje su proveli Han i sur. bilo je 49 % bolesnika s prethodnom egzacerbacijom pri čemu se pri praćenju te kohorte, posebice u trećoj godini praćenja, uvidjelo puno češće pojavljivanje sljedećih egzacerbacija kod bolesnika s jednom ili više prethodnih (16).

U glavnom dijelu našeg istraživanja nije nađena značajna razlika između skupina bolesnika s različitim nutritivnim statusom prema spolu, težini simptoma i težini opstrukcije dišnih putova. Međutim, bolesnici s normalnim nutritivnim statusom imali su statistički bitno manje egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci u odnosu na pothranjene. Naime, vidljivo je da su normalno uhranjeni bolesnici manje skloni egzacerbacijama u proteklih 12 mjeseci nego slabije uhranjeni bolesnici. Studija koju su proveli Gologanu i sur. nije dokazala korelaciju između stupnja uhranjenosti i GOLD stupnja opstrukcije kao ni količine simptoma bolesti (CAT-bodova), međutim pokazana je značajna povezanost sarkopenije s učestalošću egzacerbacija u smislu da su česti egzacerbatori imali niži indeks čiste mišićne mase (41). U studiji koju su proveli Luo i sur. na kineskoj populaciji oboljelih od KOPB-a promatran je odnos sarkopenije s različitim parametrima, gdje je značajnija korelacija pronađena između FFMI-a i razine simptoma, stupnja opstrukcije prema GOLD-u, kao i broju egzacerbacija, gdje je taj parametar bio značajno niži kod čestih egzacerbatora (2 ili više egzacerbacija godišnje), slično kao i u našem istraživanju (48). Prema razini simptoma bolesnike smo podijelili na one s mnogo i s malo simptoma prema već navedenim CAT i mMRC kriterijima,

međutim težina bolesti prema tom kriteriju nije se značajno smanjivala kod nižeg stupnja hranjenosti. Za razliku od našeg istraživanja, Byun i sur. u svom su istraživanju pokazali povezanost sarkopenije s višim rezultatima mMRC-a ( $\geq 2$ ), dok je korelacija s višim iznosom CAT-testa ( $\geq 10$ ) izostala (49). Schols i sur. u svojoj studiji pokazali su povezanost kaheksije s GOLD stupnjem opstrukcije jer je većina pacijenata s kaheksijom pripadala GOLD IV stupnju, dok je najmanji broj takvih pacijenata pripadao GOLD II stupnju opstrukcije (23). Također, u studiji koju su proveli Kwan i sur. kaheksija je visoko korelirala sa spirometrijskim nalazom opstrukcije i stupnjem dispneje prema mMRC upitniku, dok je povezanost sa simptomima prema CAT testu kod tih pacijenata izostala (50).

U našem istraživanju broj pušačkih godina (engl. *pack-years*) nije se značajno razlikovao između pojedinih grupa pacijenata podijeljenih prema nutritivnom statusu te je medijan za sve grupe pacijenata iznosio oko 30. U navedenoj kineskoj studiji nije dokazana povezanost kaheksije i broja pušačkih godina pacijenata (50), kao i ni u studiji koju su proveli Hallin i sur. u kojoj je broj pušačkih godina bio veći u grupi pacijenata s normalnim indeksom čiste mišićne mase nego u grupi sa sarkopenijom (51).

## 6 ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata prema zadanim ciljevima mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Četvrtina ispitanih bolesnika s KOPB-om u našem istraživanju bila je pothranjena, sarkopenična ili kahektična. U grupi koju čine bolesnici s čistom sarkopenijom (normalan ITM, ali snižen FFMI) bilo je 8 % ispitanika koji se u kliničkoj praksi ne prepoznaju na temelju ITM-a, a imaju potrebu za nutritivnom intervencijom koja bi imala značajan terapijski učinak na smanjenje smrtnosti.
- Uočena je značajna pozitivna povezanost indeksa tjelesne mase (ITM) s čistom mišićnom masom (FFMI) i s indeksom čiste mišićne mase (FFMI), odnosno što je veći ITM veća je i čista mišićna masa (kg) i veći je indeks čiste mišićne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).
- Nije uočena statistički bitna razlika između skupina bolesnika različitog nutritivnog statusa prema stupnju opstrukcije dišnih putova, težine simptoma bolesti i pušačkim godinama (*pack-years*) u ispitanih bolesnika s KOPB-om.
- Bolesnici s normalnim nutritivnim statusom imali su statistički bitno manje egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci u odnosu na pothranjene.

## 7 SAŽETAK

**Ciljevi:** Ispitati sastav tijela u bolesnika s KOPB-om te odnos indeksa čiste mišićne mase s ITM-om u ispitanih bolesnika. Sekundarni cilj je ispitati postoji li razlika između skupina bolesnika različitog nutritivnog statusa u pogledu težine opstrukcije dišnih putova, simptoma, egzacerbacija te pušačkih godina.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na 40 ambulantnih bolesnika KBC-a Osijek s dijagnozom KOPB-a. Svim bolesnicima uzeti su anamnestički podaci, te je učinjena spirometrija, upitnik za procjenu simptoma (CAT i mMRC), te je izmjeren sastav tijela metodom bioelektrične impedancije.

**Rezultati:** Uočena je značajna pozitivna povezanost ITM-a s FFM-om ( $P < 0,001$ ) i s FFMI-em ( $P < 0,001$ ). Normalan nutritivni status ima 30 (75 %) bolesnika, blago pothranjenih je 4 (10 %) bolesnika, sarkopeničnih 3 (8 %) bolesnika, a kahektična su 3 (8 %) bolesnika. Bolesnici s normalnim nutritivnim statusom imali su značajno manje egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci u odnosu na pothranjene bolesnike (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ). Nije uočena statistički bitna razlika između skupina bolesnika različitog nutritivnog statusa prema stupnju opstrukcije dišnih putova, simptomima i pušačkim godinama.

**Zaključak:** Značajan udio bolesnika s KOPB-om imao je smanjenu mišićnu masu što predstavlja loš prognostički znak. U našem istraživanju bilo je 8 % bolesnika sa sarkopenijom, što predstavlja bolesnike koji se u kliničkoj praksi ne prepoznaju, a trebaju nutritivnu potporu. Bolesnici s lošijim nutritivnim statusom imali su veći broj egzacerbacija koje, same po sebi, također loše utječu na prognozu bolesti.

**Ključne riječi:** KOPB; pothranjenost; sastav tijela; sarkopenija

## 8 SUMMARY

### **Nutritional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**

**Objectives:** The aim of this study was to examine the body composition of patients diagnosed with COPD, and to research the relationship between the fat-free mass index and the body mass index in COPD patients. The secondary objective was to examine whether there is a difference between groups of patients of different nutritional status in terms of severity of airway obstruction, symptoms, frequency of exacerbations, and pack-years.

**Study design:** cross-sectional research

**Subjects and methods:** The study included 40 outpatients of Clinical Hospital Center Osijek diagnosed with COPD. All patients had anamnestic data, spirometry done and symptom assessment questionnaire (CAT and mMRC) fulfilled. Body composition was measured by bioelectrical impedance method.

**Results:** Significant positive correlation of BMI with FFM ( $P < 0.001$ ) and with FFMI ( $P < 0,001$ ) was observed. There were 30 (75 %) patients with normal nutritional status, 4 (10 %) patients with mild malnutrition, 3 (8 %) patients were sarcopenic, and 3 (8 %) patients were cachectic. Patients with normal nutritional status had significantly fewer exacerbations in the last 12 months compared to the malnourished patients (Fisher's exact test,  $P = 0,03$ ). No statistically significant difference was observed between groups of patients of different nutritional status in terms of the severity of airway obstruction, symptoms, and pack-years.

**Conclusion:** A significant proportion of patients with COPD had decreased muscle mass which is a poor prognostic sign. In our study, there were 8 % of patients with sarcopenia, representing patients who are not recognized in clinical practice but they need nutritional support. Patients with poorer nutritional status had a higher number of exacerbations which also adversely affects the prognosis of the disease.

**Keywords:** COPD; malnutrition; body composition; sarcopenia

**9 LITERATURA**

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Gold Reports for Personal Use. Dostupno na adresi: <https://goldcopd.org/gold-reports/>. Datum pristupa 26.05. 2020.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015.
3. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2017.;389(10082):1931–40.
4. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006.;28(3):523–32.
5. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, i sur. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015.;5(2):020415.
6. Bhatt SP, Kim Y-I, Harrington KF, Hokanson JE, Lutz SM, Cho MH, i sur. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*. 2018.;73(5):414–21.
7. Terzikhan N, Verhamme KMC, Hofman A, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2016.;31(8):785–92.
8. Perret JL, Abramson MJ. Biomass smoke COPD: A phenotype or a different disease? *Respirol Carlton Vic*. 2018.;23(2):124–5.
9. Klimentidis YC, Vazquez AI, de Los Campos G, Allison DB, Dransfield MT, Thannickal VJ. Heritability of pulmonary function estimated from pedigree and whole-genome markers. *Front Genet*. 2013.;4:174.

10. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2015.;385(9971):899–909.
11. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2016.;375(9):871–8.
12. Berg K, Wright JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med*. 2016.;140(12):1423–8.
13. Braeken DC, Houben-Wilke S, Smid DE, Rohde GG, Drijkoningen JJ, Wouters EF, i sur. Sputum microbiology predicts health status in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016.;11:2741–8.
14. Garudadri S, Woodruff PG. Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Ann Am Thorac Soc*. 2018.;15(Suppl 4):S234–8.
15. Segal LN, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2018.;141(6):1961–71.
16. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleeker ER, Bowler RP, i sur. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017.;5(8):619–26.
17. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet Lond Engl*. 2007.;370(9589):786–96.
18. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014.;35(1):1–6.
19. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. 2016.;4(11):911–24.
20. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, i sur. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006.;173(1):79–83.

21. Costa TM da RL, Costa FM, Moreira CA, Rabelo LM, Boguszewski CL, Borba VZC. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2015.;41(5):415–21.
22. Schols AMWJ. Pulmonary cachexia. *Int J Cardiol*. 2002.;85(1):101–10.
23. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005.;82(1):53–9.
24. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, i sur. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002.;166(6):809–13.
25. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, Schoufour JD, Terzikhan N, De Roos E, i sur. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019.;28(154).
26. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018.;198(2):175–86.
27. Aniwidyaningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008.;11(4):435–42.
28. Evans RA, Morgan MDL. The systemic nature of chronic lung disease. *Clin Chest Med*. 2014.;35(2):283–93.
29. Hsieh M-J, Yang T-M, Tsai Y-H. Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2016.;115(8):595–601.
30. Vrbica Ž, Vukić Dugac A, Popović Grle S, Jalušić Glunčić T, Jakopović M, Bival S, i sur. PREPORUKE ZA PREVENCIJU I LIJEČENJE POTHRANJENOSTI U



BOLESNIKA S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM PLUĆNOM BOLESTI. Liječnički Vjesn. 2018.;140(7–8):0–0.

31. Klinički bolnički centar Zagreb. Prehrambene smjernice za oboljele od KOPB-a. Dostupno na adresi: <https://www.kbc-zagreb.hr/wp-content/uploads/2018/10/Prehrambene-smjernice-za-oboljele-od-KOPB-a.pdf>. Datum pristupa: 18.07.2020.
32. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
33. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1988.
34. World Health Organization. Body mass indeks - BMI. Dostupno na adresi: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Datum pristupa: 18.07.2020.
35. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihlerl K, i sur. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011.;2(2):81–6.
36. Wouters EFM. Obesity and Metabolic Abnormalities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017.;14(5):S389–94.
37. Iyer AS, Dransfield MT. The „Obesity Paradox“ in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Can It Be Resolved? *Ann Am Thorac Soc*. 2018.;15(2):158–9.
38. Chua JR, Albay AB, Tee ML. Body Composition of Filipino Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Relation to Their Lung Function, Exercise Capacity and Quality of Life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019.;14:2759–65.
39. Thibault R, Le Gallic E, Picard-Kossovsky M, Darmaun D, Chambellan A. Assessment of nutritional status and body composition in patients with COPD: comparison of several methods. *Rev Mal Respir*. 2010.;27(7):693–702.
40. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, Liwsrisakun C, Bumroongkit C, Deesomchok A, i sur. The Relationship between Body Composition and Clinical Parameters in Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease. *J Med Assoc Thai Chotmai het Thangphaet*. 2016.;99(4):386–93.
41. GOLOGANU D, IONITA D, GARTONEA T, STANESCU C, BOGDAN MA. Body Composition in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mædica*. 2014.;9(1):25–32.
  42. Vermeeren M a. P, Creutzberg EC, Schols AMWJ, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, i sur. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006.;100(8):1349–55.
  43. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J*. 1994.;7(10):1793–7.
  44. Kim S, Oh J, Kim Y-I, Ban H-J, Kwon Y-S, Oh I-J, i sur. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013.;13:35.
  45. Tsiligianni I, Kampouraki M, Ierodiakonou D, Poulonirakis I, Papadokostakis P. COPD patients' characteristics, usual care, and adherence to guidelines: the Greek UNLOCK study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019.;14:547–56.
  46. Pulido Herrero E, García Gutiérrez S, Antón Ladislao A, Piñera Salmerón P, Martín Corral MJ, Gorordo Unzueta MI, i sur. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test: usefulness for monitoring recovery and predicting poor course of disease after exacerbations. *Emerg Rev Soc Espanola Med Emerg*. 2019.;31(1):21–6.
  47. Miravittles M, Koblizek V, Esquinas C, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, i sur. Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and Eastern Europe: The POPE study. *Respir Med*. 2019.;150:141–8.
  48. Luo Y, Zhou L, Li Y, Guo S, Li X, Zheng J, i sur. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD. *Respir Care*. 2016.;61(5):680–8.
  49. Byun MK, Cho EN, Chang J, Ahn CM, Kim HJ. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017.;12:669-675.

50. Kwan HY, Maddocks M, Nolan CM, Jones SE, Patel S, Barker RE, i sur. The prognostic significance of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease-related cachexia: a prospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019.;10(6):1330–8.
51. Hallin R, Janson C, Arnardottir RH, Olsson R, Emtner M, Branth S, i sur. Relation between physical capacity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Clin Respir J*. 2011.;5(3):136–42.

## 10 ŽIVOTOPIS

### **Aleksandar Uglješić**

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

J.Huttlera 4, 31 000 Osijek

### **Opći podatci:**

Datum i mjesto rođenja: 28.03.1995., Vukovar

Adresa: Ljudevita Posavskog, 6 32000 Vukovar

Kontakt: 099 688 7594; [aleksandar.ugljestic95@gmail.com](mailto:aleksandar.ugljestic95@gmail.com)

### **Obrazovanje:**

Od 2014. – 2020. Studij medicine, Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Od 2010. – 2014. Gimnazija Vukovar

Od 2002. – 2010. Osnovna škola Dragutina Tadijanovića, Vukovar