

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marta Koršić

**Promjene količine masnoga i krtoga tkiva u
bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću i
metaboličko značenje humoralnih čimbenika**

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“, Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Vesna Kušec

Najljepše zahvaljujem svim cijenjenim kolegama koji su mi na bilo koji način pružili pomoć pri izradi ovog rada.

Velika zahvalnost mentorici prof. dr. sc. Vesni Kušec na potpori, poticaju i pomoći.

Zahvalnost dugujem prof. dr. sc. Sanji Popović-Grle za pomoć pri odabiru bolesnika i prof. dr. sc. Kristini Potočki na susretljivosti i pomoći za denzitometrijska mjerenja sastava tijela bolesnika s KOPB-om.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Darku Kaštelanu na korisnim savjetima tijekom pisanja disertacije.

Posebno hvala mojoj dragoj obitelji na razumijevanju, roditeljima koji su mi bezuvjetna podrška kao i mojoj kćerkici Petri Viti koja mi je najveća životna inspiracija.

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

1. UVOD	1
1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)	1
1.1.1. Definicija	1
1.1.2. Epidemiologija	2
1.1.3. Patogeneza	2
1.2. KOPB kao sistemska bolest	3
1.2.1. Citokini (IL-6, TNF- α) i KOPB	5
1.2.1.1. Interleukin 6 (IL-6)	6
1.2.1.2. Čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α)	8
1.2.2. Adipokini i KOPB	9
1.2.2.1. Leptin	9
1.2.2.2. Adiponektin	11
1.3. KOPB i sastav tijela	13
1.4. KOPB i osteoporoza	15
1.5. KOPB i vitamin D	16
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	19
2.1. Hipoteza	19
2.2. Ciljevi	19
2.2.1. Opći ciljevi	19
2.2.2. Specifični ciljevi	19
3. ISPITANICI I METODE	20
3.1. Ispitanici	20
3.2. Metode	20
3.2.1. Plućna funkcija	20
3.2.2. Sastav tijela i mineralna gustoća kosti	21
3.2.3. Biokemijske metode	22
3.3. Statističke metode	22

4. REZULTATI	24
4.1. Deskriptivna statistika i analiza razlika između ispitivanih parametara po spolu	24
4.2. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema indeksu tjelesne mase (BMI) za muškarce	32
4.3. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema indeksu krte mase (LMI) za muškarce	40
4.4. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema težini KOPB-a za muškarce	48
4.5. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema BMI za žene	53
4.6. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema LMI za žene	61
4.7. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema težini KOPB-a za žene	68
4.8. Korelacije za muškarce s KOPB-om	72
4.9. Korelacije za žene s KOPB-om	80
5. RASPRAVA	89
6. ZAKLJUČCI	97
7. SAŽETAK	99
8. SUMMARY	100
9. LITERATURA	101
10. ŽIVOTOPIS	117

POPIS OZNAKA I KRATICA

AdipoR	- receptor za adiponektin
BAL	- bronhioalveolarni lavat
BIA	- bioelektrična impedanca
BMD	- mineralna gustoća kosti (engl. Bone Mineral Density)
BMI	- indeks tjelesne težine (engl. Body Mass Index)
CRP	- C reaktivni protein
CXCL	- ligand kemokina (engl. Chemokine Ligand)
DEXA	- dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka (engl. Dual Energy X-ray Absorptiometry)
ETFM	- omjer masne mase ekstremiteta prema trupu (engl. Extremity Trunk Fat Mass Ratio)
FEV1	- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
FVC	- forsirani vitalni kapacitet
FM	- ukupna masa masti (engl. Fat Mass)
FMI	- indeks ukupne mase masti (engl. Fat Mass Index)
FFM	- bezmasna masa (eng. Fat Free Mass)
FFMI	- indeks bezmasne mase (eng. Fat Free Mass Index)
GM-CSF	- čimbenik granulocitno-makrofagne stimulacije (engl. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
GOLD	- Globalna inicijativa za KOPB (engl. the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GvHD	- reakcija transplantata protiv primatelja (engl. Graft-versus-host disease)
ICAM -1	- međustanična adhezijska molekula -1 (engl. Intercellular Adhesion Molecule-1)
IL	- interleukin
IL-2R	- receptor interleukina 2
IL-1Ra	- antagonist receptora interleukina 1
IFN-γ	- interferon gama
KOPB	- kronična opstruktivna plućna bolest
LIF	- čimbenik kočenja leukemije (engl. Leukemia Inhibitory Factor)

LM	- krta masa (engl. Lean Mass)
LMI	- indeks krte mase (eng. Lean Mass Index)
LT	- leukotrien
MCP	- monocitni kemoprivlačni protein (engl. Monocyte Chemoattractant Protein)
MMP	- matriks metaloproteinaza
NFκB	- nuklearni čimbenik κB
NHLBI	- Američki nacionalni institut za bolesti srca, pluća i krvi (engl. The National Heart, Lung, and Blood Institute)
OB-R	- leptinski receptor (engl. Leptin Receptor)
OB-Rb	- leptinski receptor s dugom intracelularnom domenom (engl. the long form of the leptin receptor)
OSAHS	- sindrom opstruktivne apneje-hipopneje u spavanju (engl. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome)
PPAR γ	- peroksizomni proliferatorsko-aktivirani receptor γ (engl. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-γ)
PTH	- paratireoidni hormon
SFM	- masa masti na ekstremitetima (engl. Skeletal Fat Mass)
SFMI	- indeks masnog tkiva na ekstremitetima (engl. Skeletal Fat Mass Index)
SMM	- krta masa na ekstremitetima (engl. Skeletal Muscle Mass)
SMMI	- indeks krte mase na ekstremitetima (engl. Skeletal Muscle Mass Index)
SHBG	- globulin koji veže spolne hormone (engl. Sex Hormone Binding Globulin)
TGF-β	- transformirajući čimbenik rasta β (engl. Transforming Growth Factor - β)
Th	- pomoćnički limfociti (engl. T helper Lymphocytes)
Tc	- citotoksični limfociti (engl. T cytotoxic Lymphocytes)
TNF	- čimbenik nekroze tumora (engl. Tumor Necrosis Factor)
sTNF-R	- toplivi TNF receptor (engl. soluble Tumor Necrosis Factor)
VGEF	- vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. Vascular Endothelial Growth Factor)
WHO	- Svjetska zdravstvena organizacija (engl. the World Health Organization)

1. UVOD

1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

1.1.1. Definicija

KOPB je kronična upala dišnih putova s trajnim morfološkim i djelomično reverzibilnim funkcionalnim promjenama koje zahvaćaju dišne putove, plućni parenhim i krvne žile, a manifestira se višestrukim multiorganskim komplikacijama i progresivnog je karaktera. Među vodećim je i u porastu uzrok pobola i smrtnosti u svijetu što rezultira značajnim gospodarskim i društvenim problemom. Posljedica je dugotrajne inhalacije toksičnih čestica i plinova, prije svega pušenja, što pokreće lokalnu, a potom sistemsku upalu. Težini bolesti pridonose brojne sistemske manifestacije bolesti (1). Etiologija KOPB-a sve se više povezuje s interakcijom okolišnih čimbenika (pušenje) i genetske predispozicije (2). Američki nacionalni institut za bolesti srca, pluća i krvi (engl. the National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI) i Svjetska zdravstvena organizacija (the World Health Organization – WHO) definirali su Globalnu inicijativu za KOPB (engl. the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) koja između ostalog daje smjernice za njenu prevenciju, dijagnosticiranje i liječenje. Težina bronhoopstrukcije se sukladno GOLD smjernicama klasificira u četiri razreda prema smanjenju forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) (tablica 1) i čini samo jedan dio definiranja težine KOPB-a (3).

Tablica 1: težina bronhoopstrukcije u KOPB-u (bazirano na postbronhodilatatornom FEV1)

GOLD: stupanj bronhoopstrukcije u bolesnika s FEV1/FVC* < 70%	FEV1
I /blagi/	>80%
II /umjereni/	50-79%
III /teški/	30-49%
IV /vrlo teški/	<30%

* FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC- forsirani ekspiratorni kapacitet

1.1.2. Epidemiologija

Prevalencija je 5-10% u osoba starijih od 40 godina, prvenstveno pušača (4). Godine 2001. KOPB je bio peti uzrok smrtnosti u svijetu, a predviđa se da će do 2020.god. zauzeti treće mjesto, nakon kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja (5).

1.1.3. Patogeneza

KOPB je sistemska bolest koja ima ishodište u plućima, a klinički se manifestira i na ostalim organskim sustavima. Intenzitet upale, stanične i molekularne karakteristike variraju napredovanjem bolesti. Oštećenje plućnog parenhima karakterizira nastanak centrilobularnog emfizema uz znatno smanjenje kapilarne plućne mreže. Na krvnim žilama pluća dolazi do zadebljanja intime, a potom medije i infiltracija stijenke upalnim stanicama. Progresijom bolesti, uz hipertrofiju glatke muskulature dolazi do taloženja proteoglikana i kolagena te često i do potpune okluzije krvne žile. Na razini dišnih putova dolazi do gubitka elastičnosti bronha i bronhiola te fibroze i sužavanja malih dišnih putova. Javlja se edem sluznice, nakupljanje sluzi i kontrakcija glatkog mišićja. Upala se dominantno odvija na nižim dišnim putovima i karakterizirana je povećanim brojem neutrofila (6), makrofaga i limfocita T (CD8+) uz povećanu koncentraciju proupalnih citokina kao što su leukotrieni-B4 (LT-B4) (7), interleukina (IL-1, IL-6, IL-8) (8), te čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α) (9). U stabilnoj fazi bolesti pigmentom ispunjeni makrofazi nakupljaju se u bronhiolima i alveolama. Medijatori oslobođeni iz ovih stanica smatraju se ključnim patogenetskim čimbenicima. Slično tome i neutrofilima se nakupljaju u dišnim putovima i njihovim žlijezdama. Uz upalu značajnu ulogu u patogenezi imaju neravnoteža enzima proteinaza i antiproteinaza te oksidativni stres. Česte pridružene bolesti kao što su metabolički sindrom, osteoporoza, disfunkcija skletnog mišićja te kardiovaskularne bolesti imaju sličnu upalnu podlogu zbog čega se smatraju sistemskom manifestacijom KOPB-a.

1.2. KOPB kao sistemska bolest

KOPB započinje oštećenjem morfologije i funkcije pluća (dišnih putova, plućnog parenhima i krvnih žila), a očituje se sistemskom upalom, kardiovaskularnim komorbiditetom, kaheksijom i mišićnom disfunkcijom, visceralnom debljinom, metaboličkim sindromom, osteoporozom, anemijom te depresijom (10). Schneider i autori su pokazali da 32% bolesnika s KOPB-om ima jednu sistemsku manifestaciju bolesti, a 39% dvije ili više (11). Prevalencije komorbiditeta (sistemske manifestacije) u KOPB-u variraju ovisno o ispitivanoj populaciji bolesnika, kliničkim i laboratorijskim metodama određivanja te kriteriju definicije bolesti (12). U tablici 2 navedeni su najčešći komorbiditeti u bolesnika s KOPB-om. Komorbiditet je česti uzrok smrti u ovih bolesnika, a najčešće kao posljedica kardiovaskularnih bolesti i karcinoma bronha u bolesnika s umjereno teškim i teškim KOPB-om (13,14). Gubitak tjelesne i krte mase (engl. lean mass -LM) jedan su od negativnih predskazatelja za preživljenje ovih bolesnika (15,16).

Poimanje ove bolesti kao sistemskog oboljenja ima značajnu kliničku važnost i omogućuje širi terapijski pristup. Popis sistemskih manifestacija sve je duži, no uzroci su tek djelomično jasni. Sistemska upala smatra se jednim od ključnih uzroka izvanplućnih manifestacija. Uz izražen upalni odgovor na iritanse i pušenje na razini dišnih putova prisutan je i blagi trajni upalni odgovor u sistemskoj cirkulaciji ovih bolesnika s povišenim brojem leukocita, C-reaktivnog proteina (CRP) i fibrinogena te faktora akutne upale IL-6 i TNF- α (18). Porijeklo sistemske upale je nepoznato. Hipoteza da je sistemska upala posljedica upalnih čimbenika porijeklom iz pluća nije još dokazana (19). Nepovezanost jačine upale u respiratornom traktu i vrijednosti biomarkera u krvi sugerira da sistemska upala nije samo posljedica „preljevanja“ upalnih čimbenika iz pluća (20). Postoje dokazi da pušenje dovodi do sistemske upale (21), a sve je veći znanstveni interes o ulozi koštane srži i masnog tkiva kao mogućih izvora proupalnih medijatora u KOPB-u (19). Barnes spominje genetske i konstitucijske faktore kao predispoziciju sistemskoj i plućnoj upali (22).

Tablica 2. Sistemske manifestacije i komorbiditeti u KOPB-u (17)

Komorbiditeti u KOPB-u
Kardiovaskularne bolesti (arterijska hipertenzija, koronarna bolest, sistolička/dijastolička disfunkcija lijevog ventrikla, plućna hipertenzija, periferne vaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, moždani udar)
Osteoporoza, osteopenija ili osteoartritis
Disfunkcija skeletnih mišića i gubitak mišićne mase
Psihički poremećaji (depresija i anksioznost te kognitivni poremećaji)
Normocitna anemija
Opstruktivna apnea u snu
Dijabetes/ metabolički sindrom
Renalna insuficijencija
Gastroezofagealni reflux
Karcinom pluća
Infekcije

Potencijalni značaj u patogenezi KOPB-a imaju TNF- α , interferon- γ (IFN- γ), IL -1 β , IL-6, IL-17, IL-18, IL-32, te limfoprotein strome timusa i transformirajući čimbenik rasta- β (TGF- β). Stabilnu fazu KOPB-a karakterizira stanična upala dokazana na biopsiji bronha i pluća s prisutnim povećanim brojem neutrofila, makrofaga, T limfocita, dendritičnih stanica i B limfocita (23). Najteži oblici najčešće su povezani s povećanim brojem neutrofila i B limfocita. U stabilnoj fazi bolesti najčešće nalazimo povišene CD 8 +limfocite, no mogu se naći i povišeni CD 4+ limfociti. T-pomoćničke (Th) -1 i T-citotoksične (Tc) -1 podtipove limfocita karakterizira proizvodnja IFN- γ koji prevladavaju u stabilnoj fazi KOPB-a, ali u bronhioalveolarnom lavatu (BAL) se mogu naći povećana ekspresija Th2 citokina IL-4 kao ekspresija CD8+ (Tc2 stanica)

(24). U krvi ovih bolesnika nalazimo povećanu koncentraciju IFN- γ , TNF- α , te CD8 + T limfocita koje koreliraju s težinom bolesti kada se uspoređuje sa zdravim nepušačima (25). U bioptatima bronha bolesnika sa stabilnim KOPB-om nađen je povećan broj Th17 stanica (26).

Nedvojbeno je da dim cigarete može direktno aktivirati epitelne stanice i makrofage za oslobađanje citokina i kemokina što dovodi do oslobađanja i aktiviranja upalnih stanica te destrukcije tkiva. Bronhalne epitelne stanice izložene dimu cigareta oslobađaju TNF- α , IL-1 β , faktor granulocitno makrofagne stimulacije (GM-CSF), te IL-8, a TGF- β 1 povezan je s aktivacijom miofibroblasta glavih mišića dišnih putova što dovodi do njihove proliferacije i fibroze. Pod utjecajem cigaretnog dima alveolarni makrofazi oslobađaju TNF- α , IL-8, monocitni kemoprivlačni protein (MCP-1), LT-B4 i reaktivne kisikove radikale.

Alveolarni makrofazi i bronhalne epitelne stanice oslobađaju još mnoge kemokine kao što su ligand kemokina (CXCL-9) (monokin potaknut od IFN- γ), CXCL-10 (IFN-inducible protein 10) i CXCL-11 (IFN-inducible T-cell alpha chemoattractant) koji djeluju kemotaktično na CD8 T limfocite putem CXCR-3 receptora (27). Ovdje također dolazi do sinteze proteolitičkih enzima poput matriks metaloproteinaze (MMP-2, MMP-9, MMP-12) i katepsina (28). Regulacija ovih citokina vjerojatno je pod kontrolom nuklearnog čimbenika κ B (NF κ B) koji se aktivira u makrofazima (28). Povećana razina makrofaga u plućima posljedica je povećanog oslobađanja iz cirkulacije ili povećane lokalne proliferacije te njihovog dužeg preživljenja (29). U BAL-u i sputumu bolesnika s KOPB-om nalazimo povećanu razinu neutrofila koji koreliraju s težinom bolesti. Kemotaktičke signale za nakupljanje neutrofila čine LT-B4, CXCL-1, CXCL-2, CXCL-3, CXCL-5 i CXCL-8 čija ekspresija je povećana u KOPB-u, te vjerojatno potiču iz alveolarnih makrofaga i epitelnih stanica (30).

1.2.1. Citokini (IL-6 i TNF- α) i KOPB

Citokini (TNF- α i IL-6) su polipeptidi ili glikopeptidi molekularne mase od 6-70 kDa koji djeluju preko specifičnih receptora u samoj stanici i na staničnoj membrani, te dovode do aktivacije gena s posljedičnim fenotipskim ili funkcionalnim promjenama ciljne stanice. Izlučuju ih mnogobrojne stanice u organizmu, ali većinom imunološke i upalne. Stvaranje citokina je potaknuto antigen specifičnom aktivacijom limfocita CD4+ i mogu biti pozitivni i negativni regulatori imunog odgovora.

Citokine čine grupa interleukina, tumorskih čimbenika rasta, interferona i faktori poticanja kolonija koji potiču rast i diferencijaciju kolonija hematopoetskih stanica. Limfociti T i njihovi citokini su glavni regulatori imunološke reakcije. Humani imuni odgovor na infekciju reguliran je ravnotežom između Th1 citokina (IL-2, IFN- γ) i Th2 citokina (IL-4, IL-5, IL-10).

Limfociti CD4⁺ specijalizirani su u prepoznavanju intracelularnih patogena ili njihovih produkata, aktivaciji makrofaga, ostalih limfocita T, limfocita B i NK stanica.

Poznato je više od 30 interleukina. Razlikujemo proupalne i protuupalne citokine. Interleukine koje pretežito luče monociti-makrofagi (IL-1, IL-6, i IL-8) imaju jako proupalno djelovanje, aktiviraju koagulaciju i inhibiraju fibrinolizu što može rezultirati difuznim oštećenjem endotela kapilara, s posljedičnom disfunkcijom brojnih organa (31).

Početni upalni odgovor u bolesnika s KOPB-om javlja se na plućima kao reakcija na štetne plinove i čestice iz zraka povećanjem broja neutrofila, makrofaga, T-limfocita, te posljedično proupalnih citokina uključujući IL-6, IL-8 i TNF- α .

Iako su i ostale teorije moguće, za sada se smatra da je povišena razina proupalnih citokina u serumu bolesnika s KOPB-om posljedica njihovog „prelijevanja“ iz plućne u sistemske cirkulaciju (19).

Većina studija pokazala je da povećane koncentracije IL-6, IL-8 i TNF- α nalazimo u BAL-u, sputumu, ali i u serumu i pozitivno koleriraju s težinom bolesti (32, 33), a vjeruje se da doprinose i razvoju sistemskih manifestacija KOPB-a. Intenzitet sistemske upale tj. koncentracija IL-6, IL-8, CRP-a, fibrinogena i TNF- α u serumu povezani su sa slabijom kvalitetom života, slabijom plućnom funkcijom i slabošću (34).

1.2.1.1. Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin-6 je citokin koji nije samo uključen u upalne i imunosne reakcije, već sudjeluje i u regulaciji metaboličkih, regenerativnih i živčanih procesa.

On ima proupalni ali i protuupalni učinak, a dominantno se izlučuje iz T limfocita i makrofaga. Stvaraju ga ne samo imune stanice nego i mnoge neimune stanice i organi (35). Pokazano je da se stvara i u mišićnim stanicama te da se njegova koncentracija povećava uslijed mišićnih kontrakcija (36). Njegova koncentracija je značajno povišena u tjelovježbi i tada prethodi pojavi drugih citokina u cirkulaciji. Osteoblasti također izlučuju IL-6 te na taj način stimuliraju aktivnost

osteoklasta. Uloga IL-6 citokina kao protuupalnog čimbenika je posredovana putem njegovih inhibitornih utjecaja na TNF- α i IL-1, te aktivaciju antagonista receptora interleukina 1 (IL-1Ra) i IL-10. IL-6 je važan za funkciju hematopoetskog sustava; sudjeluje u regulaciji akutne faze upale, potiče stvaranje imunoglobulina od aktiviranih limfocita B, pojačava stvaranje limfocita T, regulira ekspresiju receptora interleukina 2 (IL-2R). Sve ove aktivnosti kontrolira jedan gen, koji se nalazi na kratkom kraku kromosoma 7, a sadrži 5 exona i 4 introna (37). Potiskuje lučenje TNF- α i IL-1, aktivira i stimulira hipotalamičko-hipofiznu osovinu djelujući na kortikotropin-otpustajući hormon te pomaže kontroli upalne reakcije (38). U tom smislu IL-6 je proupalni, ali i protuupalni čimbenik. Glukokortikoidi inhibiraju transkripciju IL-6 zbog čega liječenje kortikosteroidima snizuje njegovu koncentraciju u serumu (39). Povišena koncentracija IL-6 u serumu značajan je prediktor smrtnosti u bolesnika s KOPB-om (40). Koncentracija IL-6 se kroz godine povećava i utječe na smanjenje fizičkih sposobnosti (41). Bolesnici koji su fizički aktivni (hodanje) imaju niže koncentracije IL-6 i CRP-a, te se zato pretpostavlja da tjelesna aktivnost može povoljno utjecati na sistemske manifestacije ove bolesti (42).

Visceralna debljina se povezuje sa sistemskom upalom. Bolesnike s KOPB-om karakterizira apsolutno i relativno povećanje masne mase, trajna blaga sistemska upala i visok mortalitet (43). Fontana i suradnici pokazali su da je u osoba s visceralnom debljinom razina IL-6 50% viša u portalnoj veni nego u perifernoj arteriji (44). Nikotinizam se povezuje s povećanom tjelesnom težinom u bolesnika s KOPB-om (45). Rezultati ispitivanja Međunarodnog udruženja za dijabetes (International Diabetes Federation) pokazuju da je učestalost metaboličkog sindroma u bolesnika s KOPB-om 37-53% ovisno o stadiju KOPB-a, češća u bolesnika s blagom i umjerenom bronhopneumonijom. Metabolički sindrom je neovisni prediktor povišene razine visokoosjetljivog CRP (hsCRP) i IL-6 (46). Visceralna mast luči IL-6, TNF- α , rezistin, MCP-1 što ima za posljedicu metaboličke aktivnosti poput inzulinske rezistencije i dijabetesa (47, 48). Visceralno masno tkivo međutim može imati i neke povoljne metaboličke učinke zbog lučenja adiponektina (49). Adiponektin povećava inzulinsku osjetljivost, smanjuje intoleranciju glukoze i poboljšava dijabetes (50).

Osim što sudjeluje u pokretanju i moduliranju akutne faze upale IL-6 je povišen u plazmi i u fazi stresa koji nije povezan s upalom. Studija „in vivo“, (51) i „in vitro“ (signala) pokazale su da oksidativni stres povećava izražaj IL-6, IL-1 β , i TNF- α , koji stimuliraju hipotalamičko-hipofizno-

adrenalnu osovinu. Ovi, hormonu slični, učinci mogu ukazivati i na zasebni sustav metaboličke regulacije (52).

1.2.1.2. Čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α)

TNF- α je snažan citokin kojeg uglavnom stvaraju aktivirani makrofazi, ali mogu ga proizvesti i CD4+ limfociti, NK stanice, neutrofil, mastociti, eozinofili i neuroni.

Gen za TNF- α je na kromosomu 6p21.3 i obuhvaća oko 3 kilobaza, a sastoji se od 4 eksona.

Zadnji ekson kodira više od 80% izlučenog proteina. (53). TNF je primarno transmembranski protein postavljen u stabilne homotrimere sastavljen od 212 aminokiselina dugog tipa II (54, 55) Iz ovog proteina integriranog u membranu oslobađa se topivi homotrimerički citokin (sTNF) proteolizom pomoću metaloproteaza TNF- α konvertirajućeg enzima (TACE, ADAM 17). TNF- α ima oblik piramide i molekularne je mase cca 17-kDa.

TNF se može vezati na dva receptora, TNFR1 (TNF receptora tipa 1, CD120a, P55 / 60) i TNFR2 (TNF receptor tipa 2, CD120b, P75 / 80). TNFR1 je 55-kDa i TNFR2 je 75-kDa.

TNFR1 se nalazi u većini tkiva, a može se u potpunosti aktivirati s oba oblika TNF-a, dok se TNFR2 nalazi samo u stanicama imunološkog sustava i reagira s membranski vezanim oblikom homotrimeričkog TNF.

TNF- α stimulira stvaranje ostalih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF) i tako posreduje u kaskadi citokina koja uzrokuje upalu. Aktivnost mu je proupalna i antitumorska. Uz mnoge učinke opisana je i njegova sposobnost da potakne smrt stanice. Regulira proliferaciju i diferencijaciju imunih stanica, a uključen je u procese vezane uz septički šok, autoimune bolesti i reakciju presatka protiv primatelja (engl. Graft-versus-host disease - GvHD). Indirektno regulira upalnu reakciju tako da stimulira otpuštanje kortikotropina iz hipofize stimulirajući na taj način koru nadbubrežne žlijezde da otpušta kortizol, koji inhibira upalu. Nakon blokiranja TNF- α protutijelima značajno se smanjuje stvaranje IL-1, IL-6, IL-3 i GM-CSF.

Smatra se da centralnu ulogu u lokalnoj i sistemske upali ima TNF- α . Povezanost TNF- α s kaheksijom u malignih bolesnika dobro je poznata, no u bolesnika s KOPB-om njegov utjecaj na gubitak nemasne mase (FFM) je kontradiktoran i povezuje se s daljnjim smanjenjem indeksa nemasne mase (FFMI) kod već kahektičnih KOPB bolesnika (56).

1.2.2. Adipokini i KOPB

1.2.2.1. Leptin

Leptin je peptid koji se sastoji od 167 aminokiselina, produkt je *ob* gena, smješten je na 7 kromosomu (57). Najvećim dijelom leptin je porijeklom iz masnih stanica, međutim male količine hormona mogu se naći u placenti, mukozni fundusa želuca, gušterači i kostima (58). Stvaranje leptina je dokazano i u epitelnim stanicama bronha, alveolarnim pneumocitima tipa II i plućnim makrofagima (59, 60). Glavni regulator lučenja leptina je unos hrane; gladovanje smanjuje, a unos hrane povećava koncentraciju leptina u krvi. Na koncentraciju leptina u krvi utječu brojni čimbenici. Inzulin, glukokortikoidi i citokini (TNF- α , IL-1, te čimbenik kočenja leukemije (LIF)) povećavaju lučenje leptina. Neki transkripcijski čimbenici npr. čimbenik induciran hipoksijom 1 inducira promotorsku aktivnost *ob* gena, dok agonisti peroksizomnog proliferatorsko-aktiviranog receptora γ (PPAR gama) suprimiraju ekspresiju gena. Koncentracija leptina veća je kod žena nego kod muškaraca. To je posljedica hormonske aktivnosti; steroidi jajnika stimuliraju, a testosteron suprimira lučenje leptina. Leptin sudjeluje u brojnim fiziološkim funkcijama organizma uključivo i u imunosnom odgovoru povećavanjem izražaj upalnih citokina (TNF- α , IL-6, IL-12), kemotaksije i funkciju NK stanica. Leptin pojačava odgovor pomoćničkih Th1 limfocita, a smanjuje odgovor Th 2 stanica. Direktno potiče proliferaciju CD4+ limfocita i fagocitozu makrofaga. Pleotropno djelovnije leptina očituje se na brojnim organima i organskim sustavima; povećana je aktivnost simpatičnog živčanog sustava i koncentracija proangiogenih čimbenika koji zajedno s vaskularnim endotelnim čimbenikom rasta (VGEF) sudjeluje u procesima neovaskularizacije (61, 62). Leptin je važan za normalan proces cijeljenja rane, zdravlje kostiju (koštana pregradnja) te plodnosti. Leptin stimulira lučenje inzulina, regulira oksidaciju masnih kiselina i smanjuje lučenje kortizola. Leptinski receptor (OB-R) je član obitelji klase I citokinskih receptora. U toj se obitelji nalaze receptori za IL-1, IL-2, IL-6 i hormon rasta. Postoji 6 izoformi receptora kojima su zajedničke ekstramembranska i transmembranska domena, a razlikuju se po duljini intracelularne domene. Kratku intracelularnu domenu imaju OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd i OB-Rf. Receptor s dugom intracelularnom domenom je OB-Rb, a topivi oblik receptora je OB-Re. OB-Rb je važan za funkciju hipotalamičke signalizacije leptina, dok funkcija kratkih izoformi OB-R nije još posve

jasna. Leptinski receptor je nađen u glatkoj muskulaturi bronha te u epitelnim stanicama i submukozi pluća (63, 64). OB-Rb je nađen u bronhalnom epitelu i pneumocitima tipa II što ukazuje da su pluća jedan od ciljnih organa djelovanaj leptina. U debelih bolesnika hiperleptinemija je poveza sa smanjenom respiracijom i hiperkapnijom, a leptin se pokazao i kao prediktor hiperkapnije. Koncentracija leptina u krvi bolesnika s debljinom i hipoventilacijskim sindromom bez sindroma opstruktivne apneje-hipopneje u spavanju (OSAHS) je značajno niža od one kod bolesnika s jednakim indeksom tjelesne težine (BMI) ali bez OSAHS. Spekulira se o mogućoj vezi debljine i KOPB-a obzirom na činjenicu da su mršavljenje (gubitak tjelesne mase) i nizak BMI povezani s povećanim mortalitetom u bolesnika s KOPB-om. Patofiziološki mehanizam ove veze nije jasan. Poremećaj povratne veze leptina u kontroli energetske homeostaze moguće je odgovoran za gubitak mišićne mase i kaheksiju bolesnika s KOPB-om. Kod bolesnika s KOPB-om se ne nalaze neprimjereno povišene vrijednosti leptina u krvi. Uz fiziološku kontrolu produkcije opisan je i izostanak dnevnog ritma lučenja leptina. Neki autori nisu našli povezanost lučenja leptina i upalnih čimbenika TNF- α i topivog TNF receptora (sTNF-R) (65, 66). Shols i suradnici su našli povezanost leptina i sTNF-R55 u bolesnika s emfizemom (67). Glavne zamjerke navedenim istraživanjima su mali broj ispitanika, istraživanja provedena samo u populaciji muškaraca, uzimanje kortikosteroida i to što u statističkoj obradi nije bilo prilagodbe na tjelesnu masu ispitanika. Kod bolesnika u egzacerbaciji KOPB-a povišene su koncentracije leptina u krvi, a leptin je u pozitivnoj korelaciji s TNF- α i sTNF-R 55 (68, 69). I uz zamjerke, istraživanja pokazuju raznoliku ekspresiju leptin/leptin receptorskog sustava u bolesnika s KOPB-om. U eksperimentalnim istraživanjima na kulturama epitela bronha i alveolarnih pneumocita II izoliranih iz pluća ljudi duhanski dim je izazvao lučenje leptina i mRNA OB-R-a što potvrđuje da noksa poput duhanskog dima može povećati ekspresiju sustava leptin/leptin receptor. Imunohistokemijske analize pokazale su povećanu ekspresiju leptina u epitelu bronha i u alveolarnim makrofazima perifernih dijelova pluća kod bolesnika s uznapredovalim stupnjem bolesti (GOLD 4) (59). Kod KOPB bolesnika povećana je ekspresija leptina u submukozi proksimalnih dišnih putova (63). Prema dosadašnjim spoznajama može se smatrati da leptin sudjeluje u lokalnom upalnom odgovoru dišnih putova bolesnika s KOPB-om. Moguće je da leptin regulira ulaz i aktivnost upalnih stanica u submukozu bronha obzirom da je u korelaciji s izražajem aktiviranih T limfoctia. Leptin se nalazi u induciranom sputumu bolesnika s KOPB-om i tamo je u korelaciji s čimbenicima TNF- α i CRP-om (70). Kod

bolesnika koje karakterizira manja sklonost za nastanak pogoršanja plućne funkcije nedavno je opisan polimorfizam OB-Rb gena (71). Činjenica da se OB-Rb nalazi u upalnim i epitelnim stanicama pluća te da se leptin stvara u plućima sukladna je s pretpostavkom da postoji parakrina komunikacija rezidentnih epitelnih stanica i imunološkog sustava u plućima koja definira odgovor pluća na toksične čimbenike u dišnim putovima. Za potvrdu ove pretpostavke kao i za bolje razumjevanje uloge leptina u patogenezi KOPB-a potrebna su dodatna eksperimentalna i klinička istraživanja.

1.2.2.2. Adiponektin

Masno tkivo proizvodi brojne proteine tzv. adipokine koji sudjeluju u raznim metaboličkim, upalnim i imunskim procesima u bolesnika s KOPB-om (72). Kod bolesnika s KOPB-om opaža se promjena sastava tijela, dolazi do relativnog ili apsolutnog povećanja mase masnog tkiva. (FM) Metabolički poremećaji u KOPB-u su važan čimbenik funkcionalnog oštećenja pluća i mortaliteta, a sistemska upala je glavni čimbenik i poveznica KOPB-a i metaboličkih poremećaja. Značaj i važnost masnog tkiva za postojanje kronične sistemske upale u bolesnika s KOPB-om još uvijek je predmet rasprave. Adiponektin, produkt adipocita, modulator je upalnog procesa u plućima. Smatra se da adiponektin posjeduje protuupalno djelovanje. Monomer adiponektina spaja se u veće oligomere – homomultimere različite veličine (izoforme). Trimeri su oligomeri; sastoje se od 3 monomera adipokina, poznati su pod imenom adipokina niske molekularne težine. Oligomeri heksamera su sastavljeni od 6 monomera adiponektina. Nazvani su adiponektin srednje molekularne težine, a oligomer sastavljen od još većeg broja monomera je adiponektin visoke molekularne težine koji ima najjače biološko djelovanje (73). Postoje spolne razlike u koncentraciji adiponektina u krvi ; žene imaju veću koncentraciju adiponektina. Adiponektin je po građi strukturno sličan komplementu Iq i nalazi se u visokim koncentracijama u serumu zdravih osoba (74). Gen koji kodira adiponektin nalazi se na 3p27 kromosomu (75). Dva su receptora za adiponektin (AdipoR1 i AdipoR2), a nalaze se u brojnim tkivima uključujući i pluća (76). AdipoR1 je važan za metaboličke funkcije, dok se AdipoR2 povezuje više s protuupalnim djelovanjem i aktivnostima usmjerenim smanjivanju oksidativnog stresa (77). Adiponektin sudjeluje u regulaciji metabolizma glukoze i lipida, a ima važnu ulogu i u energetske homeostazi organizma. Adiponektin visoke molekularne težine pokazuje protektivno protuupalno

djelovanje u "in vitro" te "in vivo" uvjetima (78, 79). Protuupalno djelovanje pripisuje se inhibiciji lučenja proupalnih čimbenika: TNF- α , IL-6, međustanična adhezijska molekula (ICAM-1) i NF κ B (80, 81) te poticanju lučenja protuupalnih čimbenika: IL-10 i IL-1Ra (82). Adiponektin se veže na bakterijske polisaharide što dodatno smanjuje veličinu upalnog odgovora. U genetski modificiranih miševa s nedostatkom adiponektina (APN -/-) pojačano je lučenje TNF- α iz alveolarnih makrofaga i poremećna je alveolarna struktura pluća pa nastaje stanje nalik emfizemu (81). U istom eksperimentalnom modelu javlja se sistemska upala, dolazi do poremećaja funkcije endotela krvnih žila i komorbidnih stanja kao osteoporoza i kaheksija. U kulturi epitelnih stanica pluća adiponektin smanjuje citotoksično djelovanje TNF- α i IL-1 β , inhibira aktivnost NF κ B signalnog puta te povećava ekspresiju protuupalnih citokina (IL-10). Smatra se da adiponektin protektivno djeluje na pluća putem inhibicije alveolarnih makrofaga (81,83). Ostaje nejasno zbog čega adiponektin može potaknuti i upalni odgovor makrofaga te CD4+ limfocita u eksperimentalnim uvjetima i zašto APN -/- miševi pokazuju manji upalni odgovor na duhanski dim (84).

U bolesnika s KOPB-om vidi se porast koncentracije adiponektina u serumu i on je u direktnoj korelaciji s težinom bolesti (85). Adiponektin može poslužiti kao dobar dijagnostički i prognostički biomarker za KOPB, ali pravi biološki učinak adiponektina i njegovih izoformi u bolesnika s KOPB-om još nije dovoljno poznat. Proporcije pojedinih izoformi su promjenjene u bolesnika s KOPB-om, osobito je povišena koncentracija biološki najaktivnija izoforma visoke molekularne težine (86). U bolesnika sa stabilnim KOPB-om kao i u zdravih ispitanika koncentracija TNF- α nije mjerljiva što je u skladu s pretpostavkom da adiponektin visoke molekularne težine djelotvorno smanjuje koncentraciju ovog proupalnog citokina u sistemskej cirkulaciji (86). Receptori adiponektina nađeni su u epitelu bronha bolesnika s KOPB-om i rakom pluća, pa se pretpostavlja da je adiponektin važan čimbenik u patogenezi jedne i druge bolesti (87). Na posebnost adiponektinskog signalnog puta u bolesnika s KOPB-om i rakom pluća ukazuje veća ekspresija AdipoR1 od AdipoR2 u plućnom tkivu bolesnika (88). Moguće je smanjena ekspresija AdipoR2 u plućima odgovorna za napredovanje upalnog procesa u plućima kod bolesnika s KOPB-om i povezana s nastankom raka nemalih stanica pluća, pa neki istraživači pretpostavljaju da adiponektin koči rast nemalih stanica putem adiponektinskog receptora AdipoR2 (88). Sudjelovanje adiponektina u patofiziološkim procesima KOPB-a i karcinomu nemalih stanica pluća potvrđuju i istraživanja polimorfizma adiponektinskog gena (89, 90).

Molekularni mehanizmi djelovanja adiponektina u plućima još uvijek nisu jasni ali nalaz povišene koncentracije adiponektina u cirkulaciji te AdipoR u plućima podupiru mišljenje da je adiponektin važan čimbenik u patofiziološkom procesu KOPB-a, pa se može pretpostaviti da će određivanje adiponektina, oligomera adiponektina visoke molekularne težine u krvi, te AdipoR u plućima omogućiti bolji uvid i spoznaje o vezi sistemske upale i KOPB-a, te postati biomarker KOPB-a od važnosti za terapiju i prognozu bolesti.

1.3. KOPB i sastav tijela

BMI je okvirni pokazatelj uhranjenosti pojedinca. Računa se dijeljenjem tjelesne mase osobe u kilogramima s kvadratom visine u metrima. Njime se prikazuje odnos težine i visine tijela, međutim ne uzima u obzir tjelesnu građu, pa njegova uporaba u kliničkoj praksi ograničena. BMI ne daje uvid u postotak masnog tkiva u odnosu na mišićnu ili koštanu masu – što je osnovni kriteriji za procjenu uhranjenosti organizma. Klasifikacija BMI prema preporukama WHO prikazana je u tablici 3.

Tablica 3. Klasifikacija kategorija BMI prema WHO

BMI (kg/m ²)	Klasifikacija
<20	Pothranjenost
20 – 24.9	Idealna težina
25 – 29.9	Prekomjerna tjelesna težina
≥30	Pretilost

Epidemiološke studije pokazale su da je prevalencija KOPB-a veća u bolesnika s nižim BMI (91, 92). Longitudinalna istraživanja pokazuju da je nizak BMI važan čimbenik rizika za kasniji razvoj KOPB u muškaraca, za ubrzani pad FEV1, te za učestale egzacerbacije bolesti (93, 94, 95). BMI također je identificiran kao nezavisni prognostički čimbenik za KOPB, s jasnom povezanosti niskog BMI i povećane smrtnosti u ambulantnih i bolničkih bolesnika (15, 16). Smrtnost je veća u bolesnika s KOPB-om i BMI ≤ 21 (96, 97). Gubitak tjelesne težine je važna klinička značajka u bolesnika s KOPB-om. Smanjenje tjelesne težine i LM je nezavisni prediktor

smrtnosti (97, 98) i korelira s fizičkim performansama u ovoj populaciji (99). Skeletna mišićna disfunkcija i smanjenje FFM čine relativno čestu skupinu sistemske manifestacije ove bolesti. U skeletnim mišićima dolazi do promjene vrste mišićnih vlakana, kapilarizacije, smanjen je kapacitet oksidativnih enzima i promijenjen metabolizam (100). Za mjerenje udjela FM i FFM najčešće se koriste dvojno energetska apsorpciometrija X-zraka (DEXA), mjerenje kožnog nabora, bioelektrična impedanca (BIA) i metoda infracrvene spektroskopije (bioimpedanca spektroskopija (BIS)). Ne postoji "zlatni standard" za mjerenje FFM, no DEXA je najprikladnija metoda za dobivanje točne i sveobuhvatne procjene sastava tijela (FM, LM i koštana masa) (101). Gubitak LM može se pojaviti u do 10-15% osoba s blagim do umjerenim KOPB-om i do 50% osoba s teškom bolesti (102, 103). Gubitak LM najčešće je prisutan kod bolesnika koji su pothranjeni, no javlja se i kod prekomjerno teških KOPB bolesnika (104). Skeletna mišićna disfunkcija povezana je sa smanjenom snagom, izdržljivosti i sposobnosti za vježbanje, kao i lošijom kvalitetom života, povećanim rizikom za hospitalizacije i mortaliteta (100). Neishranjenost bolesnika s KOPB-om može se podcijeniti ako se mjeri samo tjelesna težina i BMI, jer u mnogih bolesnika postoji relativno smanjenje LM, unatoč normalne tjelesne težine (103). Iz tog se razloga sve više koristi mjerenje sastava tijela tj omjer masnog i nemasnog tkiva za procjenu uhranjenosti bolesnika s KOPB-om. Ovakva mjerenja dijele tijelo na više komponenti, ovisno o načinu mjerenja koji se koristi, najvažnija je FFM koja uz koštanu masu sadrži i LM, koja čini tjelesnu masu bez masti i koštanog tkiva. Povećanje LM važan je terapijski cilj rehabilitacije i prehrambenih programa kod ovih bolesnika. Uz debljinu karakteriziranu apsolutnim viškom FM, kod ovih bolesnika postoji i poremećaj sastava tijela unatoč normalne tjelesne težine. Selektivni gubitak LM postoji u 10-15% bolesnika s normalnom tjelesnom težinom (103, 16), s relativnim ili apsolutnim povećanjem udjela FM (105). Debljina i kaheksija su krajnosti metaboličkog poremećaja povezane sa sistemskom upalom koja je osnovna karakteristika ove bolesti. Mortalitet je značajno veći u KOPB bolesnika smanjene ili normalne tjelesne težine u odnosu na pretila (15, 97). Ovaj «masni» paradoks moguće je posljedica gubitka metabolički i funkcionalno aktivnog FFM (106). Pogoršanjem bolesti u ovih bolesnika dolazi do smanjenja FFM koji može biti prisutan i kod normalnog BMI, a povezan je s lošijom plućnom funkcijom i lošijim preživljenjem bolesnika (16). Slične promjene opisane su i kod drugih kroničnih bolesti (kronično bubrežno zatajenje, srčano zatajenje, zloćudne bolesti). Povećana tjelesna težina je povoljan čimbenik za koštani sustav

uslijed sinteze estrogena iz androgena u masnom tkivu, mehaničkog opterećenja koštane mase, niže koncentracije globulina koji veže spolne hormone (SHBG) i više koncentracije inzulina u krvi (107). Mršavost i mršavljenje su rizični čimbenici gubitka koštane mase i nastanka osteoporoze, a u nekih KOPB bolesnika se smanjuje FFM i FM (108). Povećano lučenje TNF- α povezuje se s gubitkom tjelesne težine i FFM u ovih bolesnika (109). Priroda povezanosti KOPB-a i debljine nije u potpunosti razjašnjena (110), ali se smatra da u oba stanja postoji sistemska upala i smanjena tjelesna aktivnost (111). Oslabljena plućna funkcija ograničava fizičku aktivnost s posljedičnim povećanjem tjelesne težine, a debljina dodatno kompromitira plućnu funkciju (112). Debljina ima važnu ulogu u patogenezi plućnih bolesti putem proupalnih medijatora koji se stvaraju u masnom tkivu (113). Smatra se da u pretilih barem tri faktora pridonose razvoju metaboličkog sindroma – težina plućne bolesti, stupanj hipoksije masnog tkiva uzrokovana debljinom, te stupnja sistemske hipoksije zbog reducirane plućne funkcije (114). Masno tkivo stvara i oslobađa nekoliko adipokina, proupalnih i protuupalnih faktora uključujući TNF- α , leptin, adiponektin i rezistin koji imaju važnu ulogu u regulaciji sastava tijela (115, 116), ali njihova povezanost sa sastavom tijela u bolesnika s KOPB-om nije razjašnjena (117).

1.4. KOPB i osteoporoza

Osteoporoza je bolest koju karakterizira smanjena masa koštanog tkiva s poremećenom mikroarhitekturom koštanih gredica što povećava rizik za nastanak prijeloma. Prema WHO osteoporoza karakterizira smanjenje koštane gustoće (BMD) za 2,5 standardne devijacije (SD) ili više od vršne koštane gustoće osoba istog spola (T vrijednost, $T \leq -2,5$). Smanjenje koštane gustoće za više od 1 SD do 2.5 SD je osteopenija ($T < -1$ do $T > -2,5$). Z vrijednost pokazuje odstupanje u istim vrijednostima od osoba istog spola i dobi, te ukazuje na promjenu u metabolizmu kosti komparativno s vršnjacima iste rase, a neki autori uključuju i tjelesnu težinu. Bolesnici s KOPB-om imaju povećani rizik za razvoj osteoporoze. Studije pokazuju da do 50% bolesnika s KOPB ima osteoporoza, a najčešći korelati su sastav tijela, težina KOPB-a te korištenje kortikosteroidne terapije (118,119). Učestalost osteoporoze je najveća u bolesnika s težim stadijem KOPB-a. Prijelomi bedrene kosti i kompresivne frakture kralješaka koje su česte posljedice osteoporoze, imaju značajan negativan utjecaj na funkcionalni status ovih bolesnika.

Bol i kifoza vezane za frakturu kralješaka može mijenjati mehaniku disanja i dovesti do respiratorne insuficijencije. Leech i autori su pokazali da plućna funkcija (vitalni kapacitet i totalni kapacitet pluća) u bolesnika s KOPB-om pada s brojem prijeloma torakalnih kralješaka (120). Kifoza povezana s osteoporozom dodatno utječe na slabiju respiratornu pokretljivost rebara i inspiratornu snagu interkostalnih mišića što korelira s padom FEV1 i FVC (121). Mehanizmi gubitka koštane mase u bolesnika s KOPB-om još uvijek nisu do kraja razjašnjeni. Vjerojatno se radi o multifaktorijskoj patogenezi koja uključuje smanjenje tjelesne aktivnosti, često niski BMI, promjenu u sastavu tijela, učinak liječenja, sistemsku upalu i hipogonadizam (122). Nizak BMI je čimbenik rizika za razvoj osteoporoze (123, 124). Nekoliko istraživanja podupiru povezanost između BMD i BMI (125, 126). Prekomjerna tjelesna težina i pretilost imaju zaštitni učinak na BMD (127). U pretilih bolesnika s KOPB-om osteoporoza se rijede nalazi od osteopenije ili normalnog BMD (128) što se objašnjava povećanim mehaničkim opterećenjem na kortikalnu kost (129) i povišenom razinom inzulina koji potiče stvaranje kosti zbog povećanog FM (130). Masno tkivo je izvor adipokina koji mogu pridonijeti održavanju sistemske upale. Njihovo izlučivanje može stimulirati kronična ili akutna hipoksija. Leptin se smatra posrednikom između masnog tkiva i BMD-a (131). Studije „in vitro“ pokazuju da leptin potiče stvaranje kosti utjecajem na stromalne stanice koštane srži na stvaranje osteoblasta te sprečavanje diferencijacije adipocita (132,133). Leptin također smanjuje osteoklastogenezu smanjenjem stvaranje NFkB i povećanjem lučenja osteoprotegerina. Leptin ima endokrini i parakrini utjecaj na paratireoidni hormon (PTH) i lučenje čimbenika rasta fibroblasta 23, pa PTH može biti jedan od signala za povećanje koštane gusoće u pretilih osoba (134). Uz ovaj pozitivan lokalni učinak na koštanu masu pretpostavlja se da leptin ima i centralni katabolički učinak na kost putem hipotalamičke osovine. Sveukupni učinak leptina na kost posljedica je balansa njegovog direktnog i centralnog učinka.

1.5. KOPB i vitamin D

Postoje dva osnovna oblika vitamina D: kolekalciferol (D3) i ergokalciferol (D2). 80-100% vitamina D3 sintetizira se u koži, a tek manji dio unosi se hranom. Hidroksilacija vitamina D zbiva se u jetri na C-25 atomu u 25(OH)D koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D, a

pohranjuje se u masnom tkivu. Njegov poluživot u plazmi je 14 dana, pa dobro odražava status vitamina D u organizmu. Druga hidroksilacija zbiva se na C-1 atomu u bubregu u 1,25(OH)₂D. Njegova biološka aktivnost je 500-1000 puta veća od 25(OH)D, pa on predstavlja aktivni oblik vitamina D. Paratireoidni hormon (PTH) potiče stvaranje vitamina 1,25(OH)₂D, a koči ga ioni kalcija i sam 1,25(OH)₂D kočenjem sinteze PTH i aktivnosti 1 alfa-hidroksilaze. Po standardiziranim jedinicama (SI) koncentracija 25(OH)D u krvi izražava se u nmol/L. Tako 2,5 nmol/L približno odgovara 1 ng/mL). Prema većini studija dostatna koncentracija vitamina D (25(OH)D) iznosi oko 50 nmol/L (20 ng/ml). To je koncentracija vitamina D koja spriječava porast PTH te omogućuje učinkovitu apsorpciju kalcija u crijevima za zdravlje kostiju. Koncentracija manja od 50 nmol/L (20ng/mL) smatra se nedostatkom (insuficijencija) vitamina D što ima negativan učinak na BMD i moguć negativan učinak na mišić. Koncentracija manja od 25 nmol/L predstavlja jasni deficit vitamina D.

Nedostatak vitamina D čest je kod osoba s KOPB-om i povezan je s povećanim rizikom za razvoj izvanplućnih manifestacija kod ovih bolesnika zbog svog kalcijemijskog učinka i značenja u održavanju koštane mase te nekalcemijskog djelovanja tj antimikrobnim (135, 136, 137, 138) i imunomodulatornim (139, 140, 141, 142) učinkom.

Postoje dokazi da manjak D vitamina može nepovoljno utjecati na stvaranje matriksa u plućima te doprinijeti razvoju staračkog ili pušačkog emfizema (143) budući da je pokazano da sudjeluje u regulaciji homeostaze ekstracelularnog matriksa u raznim tkivima. U plućima djeluje putem kontrole TGF- β , moduliranja sinteze MMPa putem citokina i aktivnost fibroblasta u plućima (144).

Gubitak mišićne mase prisutan je u rahitisu i kroničnoj bubrežnoj bolesti, a epidemiološke studije su pokazale da je prisutan u umjerenom i teškom KOPBu gdje je neovisan prediktor respiratornog pogoršanja i smrti (145). Mehanizam nastanka skeletne disfunkcije u ovih bolesnika još nije posve jasan. Smatra se da se radi o kombinaciji brojnih čimbenika- smanjena aktivnost, povećan oksidativni stres, sistemska upala, hipoksija i upotreba kortikosteroida, no postoje brojni dokazi važnosti vitamina D za zdravlje skeletnog mišićja. Nekoliko dvostruko slijepih studija pokazalo je da primjena D vitamina pojačava mišićnu snagu, poboljšava ravnotežu i smanjuje rizik od padova (146). Deficit vitamina D uzrokuje promjene u tipu II mišićnih vlakana koja su odgovorna za brzu i snažnu mišićnu kontrakciju. Miopatija se očituje prvenstveno u proksimalnim mišićnim grupama.

Uz dokazan koristan učinak vitamina D na kosti i mišićno tkivo, mnoge epidemiološke studije povezuju nedostatak vitamina D s povećanim rizikom kardiovaskularnih oboljenja, upalnih i zaraznih bolesti, karcinoma, tj. bolestima za koje se zna da su često povezane s KOPB-om i utječu na simptome u ovih bolesnika.

Bolesnici s KOPB-om su pod povećanim rizikom od hipovitaminoze D zbog smanjenog unosa hranom, smanjene sposobnosti kože za stvaranje vitamina, smanjenog izlaganja suncu, kao i posljedica primjene glukokortikoida koji moguće povećavaju aktivnost enzima koji inaktiviraju D vitamin, zbog smanjenja aktivacije vitamina u bubrežnoj insuficijenciji, te smanjenog pohranjivanja vitamina u mišiće i masno tkivo kod mršavljenja (147).

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

Sastav tijela kod bolesnika s KOPB-om utječe na lučenje humoralnih čimbenika upale, kao i na gustoću koštane mase.

2.2. Ciljevi

2.2.1. Opći cilj

- ispitati postojanje razlika između skupina bolesnika s KOPB-om ovisno o spolu, sastavu tijela i težini bolesti obzirom na koncentraciju humoralnih čimbenika upale (TNF- α , IL-6), adipokina (adiponektin, leptin), status D vitamina (25-OH D) i koštani status.

2.2.2. Specifični ciljevi

- ustanoviti povezanost promjene udjela masnog i krtog tkiva kao zavisnog čimbenika lučenja humoralnih čimbenika upale
- ispitati postojanje razlike koštane mase u skupinama bolesnika ovisno o stupnju težine KOPB-a te udjela masnog i krtog tkiva
- ispitati postojanje povezanosti koncentracije ispitivanih humoralnih čimbenika (citokini, adipokini) u odnosu na koštanu masu
- ispitati kliničke parametre sa sastavom tijela (udio masnog i krtog tkiva) i koncentracijom ispitivanih humoralnih čimbenika

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ispitivanje je bilo konsektivno uključeno 108 bolesnika starijih od 40 godina, oba spola koji boluju od KOPB-a u stabilnoj fazi svih stadija bolesti, a koji nisu imali egzacerbacije najmanje 3 mjeseca, niti im je u tom periodu mijenjana terapija. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici pod terapijom zbog osteoporoze kao i bolesnici koji su trenutačno na sistemske kortikosteroidnoj terapiji ili drugim lijekovima koji utječu na metabolizam kosti.

U odabiru bolesnika sudjelovao je specijalist pulmolog tijekom redovite ambulantne kontrole bolesnika uz poštivanje svih pravila dobre kliničke prakse. Bolesnici su samo jednokratno sudjelovali u istraživanju, tj. nije bilo predviđeno praćenje promjene stanja ispitivanih parametara. Podaci neophodni za analizu rezultata uključili su opće kliničke podatke (visina, težina, BMI), podatke spirometrije, podatke koji se odnose na karakteristike sastava tijela (mineralna gustoća kosti, masnog i krtog tkiva) DEXA metodom te vrijednosti IL-6, TNF- α , vitamin D, leptin i adiponektin. Sve korištene i planirane kliničke i laboratorijske metode pregleda bile su rutinske, bezbolne i neškodljive.

3.2. Metode

3.2.1. Plućna funkcija

Plućna funkcija određivana je spirometrijom na Master Zaslou PFT Erich Jaeger (GmbH, Würzburgu / Njemačka) spirometru koristeći krivulju protok-volumen prije i nakon primjene 400 mcg salbutamola. Određivani su forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC), te njihov omjer (FEV1/FVC) kao pokazatelj opstruktivnih smetnji ventilacije.

3.2.2. Sastav tijela i mineralna gustoća kosti

Antropometrijska mjerenja uključila su visinu u metrima izraženu na dvije decimale, te težinu u kilogramima na najbližu vrijednost na 0.1 kg. Iz tih vrijednosti izračunat je BMI na osnovu kojeg su bolesnici bili podijeljeni u dvije kategorije. Jednu skupinu činili su bolesnici s $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ (97), dok su u drugoj skupini bili bolesnici s $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Udio masnog i nemasnog tkiva (sastav tijela) te mineralna gustoća kosti (BMD) mjereni su dvoenergetskom apsorpciometrijom X zraka (DEXA) na uređaju GE Lunar Prodigy Advance Healthcare, Madison, WI, USA denzitometrom. Ovom metodom dva različita snopa X-zraka niske energije prolaze kost i meka tkiva do dubine od 30 cm. Kompjuterski program rekonstruira slabljenje X zračenja te se stvara slika tkiva koja se kompjuterski kvantificira.

Iako je ova metoda neizravna, visoka pouzdanost, relativno niska cijena, udobnost za bolesnika i niska doza zračenja (0.1 mS) čini je pogodnom za određivanje sastava tijela u kliničkoj praksi.

Standardizirani softverski program definira linije kojima se tijelo dijeli u 6 segmenata (glava, trup, ruke i noge). Trup je ograničen vodoravnom linijom koja prolazi uz donji rub brade, vertikalne granice su uz lateralni rub rebara, a donja granica određena je vodoravnom linijom koja prolazi uz gornji rub zdjelice kosti. Ruke su ograničene medijalnom linijom kroz rameni zglob što bliže trupu, a noge kosom linijom koja prolazi kroz centar kuka i linijom koja razdvaja podlaktice i šake od nogu, te centralnom linijom koja razdvaja lijevu i desnu nogu.

Softverski su određene i dodatne dvije regije koje daju informaciju o androidnoj i ginoidnoj distribuciji masti. Androidna regija je područje ispod rebara pa do gornjeg ruba zdjelice. Omeđena je donjom linijom koja prolazi uz gornji rub zdjelice i gornjom koja prolazi na 20% udaljenosti između gornjeg ruba zdjelice i vata. Ginoidna masna masa mjerena je unutar regije koja s gornje strane prolazi gornjim rubovima velikog trohantera, a donji rub je definiran udvostručenom udaljenošću visine androidne regije.

Prema kliničkim istraživanjima neishranjenost se kod bolesnika s KOPB-om najčešće definira na osnovu $BMI \leq 21 \text{ kg/m}^2$ ili na osnovu mjerenja FFMI kod muškaraca $< 16 \text{ kg/m}^2$, a kod žena $< 15 \text{ kg/m}^2$ BIA metodom. Obzirom da ne postoje podaci koji definiraju stanje uhranjenosti na osnovu DEXA mjerenja u disertaciji su za stupanj uhranjenosti uzete vrijednosti gore navedenih vrijednosti.

Određivana je:

- BMD (L1-L4, vrat lijeve bedrene kosti i trohantera, te kuk ukupno) u g/cm²
- ukupna masa masti (FM) te na ekstremitetima (SFM) u kg
- ukupna krta masa (masa bez masti i kosti) (LM) te krta masa na ekstremitetima (SMM) u kg
- Izračun indeksa za ukupno masno (FMI) i krto (LMI) tkivo, te skeletno (ekstremiteti) krto (SMMI) i masno (SFMI) tkivo u kg/m²
- Omjer masne mase ekstremiteta prema trupu (ETFM)
- Androidna, ginoidna i ukupna mast (%)

3.2.3. Biokemijske metode

Uzorci dobiveni iz kubitalne vene na redovitoj ambulantnoj kontroli su centrifugirani, a serum zamrznuti i pohranjeni na -20°C za kasniju laboratorijsku analizu.

Za analizu biokemijskih parametara (IL-6, TN-F α , leptin, adiponektin, 25-OH-D) iz seruma korištene su standardne preporučene biokemijske metode (metode s ligandima), koristeći komercijalne komplete reagencija uz pridržavanje pravila dobre laboratorijske prakse (leptin i adiponektin Elisa, DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany; 25-hydroxy Vitamin D, Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, UK).

Koncentracija TNF- α i IL-6 određivane su primjenom FlowCytomix simplex kita (eBioscience), a analiza podataka učinjena je softverskim programom FlowCytomix Pro 2,4 (eBioscience).

3.3. Statističke metode

Analiza podataka provedena je programom STATISTICA 7.1,

Podaci su prikazani tablično i grafički. Statističke analiza uključila je izračun deskriptivne i inferencijalne statistike, prikaz rezultata aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom te rasponom. Postojanje razlike između skupina ispitane su parametrijskim odnosno neparametrijskim testovima ovisno o veličini skupine i raspodjeli dobivenih ili izvedenih varijabli.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema spolu, BMI, LMI, te težini KOPB-a po GOLD-u primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Međusobna povezanost varijabli utvrdila se izračunom korelacije pomoću Spearman ro test-a.

Razina statističke značajnosti $p < 0,05$ određena je za rezultate svih analiza.

4. REZULTATI

4.1. Deskriptivna statistika i analiza razlika između ispitivanih parametara po spolu

Deskriptivna statistika za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u muškaraca i žena prikazana je medijanom, rasponom te brojem ispitanika uz oznake statističke značajnosti razlike.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema spolu primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Rezultati su prikazani u Tablici 4.1.

Statistički značajna razlika između spolova postojala je za dob ($p=0,023$), koncentraciju leptina ($p=0,006$), pokazatelje sastava tijela- androidna ($p=0,001$) i ginoidna ($p<0,001$) mast te totalna ($p<0,001$) mast, indekse- FMI ($p=0,004$), LMI ($p<0,001$), SMMI ($p<0,001$), SFMI ($p<0,001$), ETFM ($p<0,001$), pokazatelje koštane mase slabinskog dijela ($p=0,020$) i vrata bedrene kosti ($0,038$), trohantera ($p=0,003$) te ukupnog kuka ($p=0,016$) (Slika 4.1.1-5.).

U muškaraca je bila veća životna dob, LMI, SMMI i pokazatelji koštane mase.

U žena je bila viša koncentracija leptina i pokazatelji tjelesnog sadržaja i raspodjele androidne, ginoidne i totalne masti te FMI i SFMI.

Ovim dijelom analize je uočeno da je u muškaraca bila koštana masa veća, a u žena veći udio masnog tkiva u organizmu.

Razlika između spolova za rezultate koncentracije TNF- α , IL-6, adiponektina i 25-OH D nije bila značajna i medijan za ove parametre je bio slične vrijednosti za oba spola, vjerojatno zbog manjeg broja ispitanika i rasapa rezultata ovih parametara.

Također nije nađena značajna razlika za T- i Z-vrijednosti BMD-a pojedinih lokacija, kao niti jednoznačnog smjera većih odnosno manjih vrijednosti za muški ili ženski spol.

Na temelju medijana T-vrijednosti za mjerene lokacije koštane mase skupina muškaraca i žena uglavnom nije imalo osteopeniju ili osteoporozu.

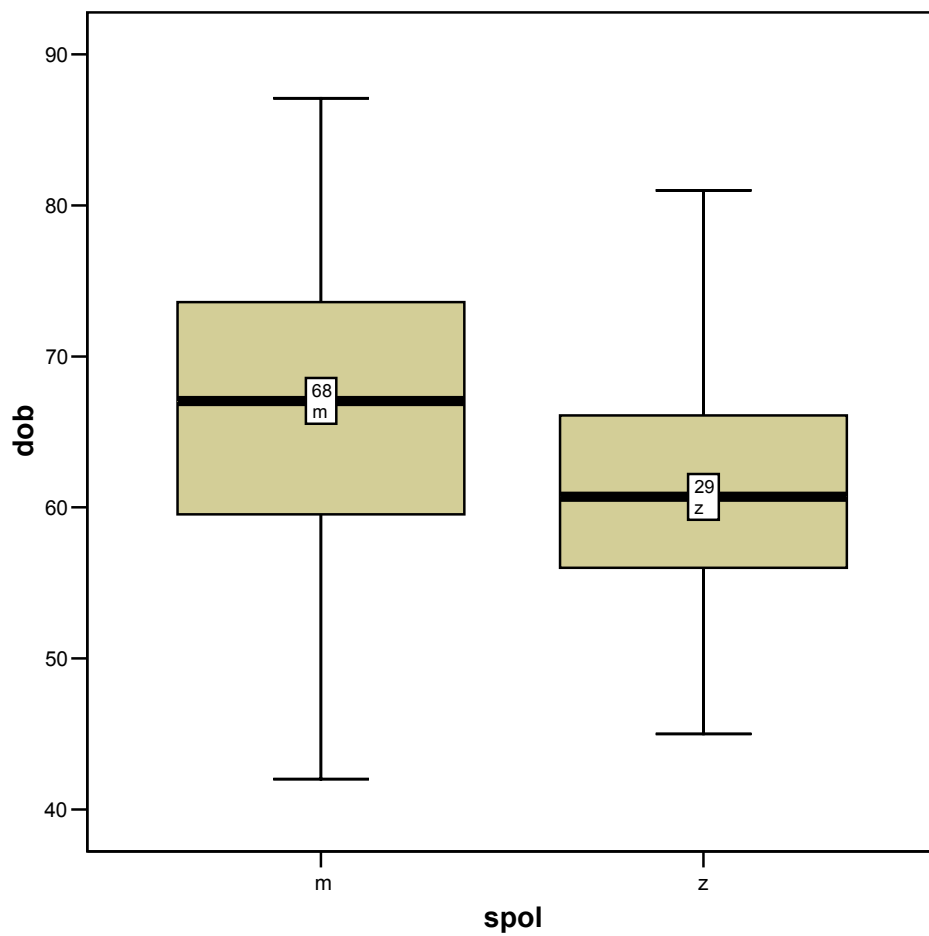
Tablica 4.1.

Rezultati za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u muškaraca i žena.

Parametar	Muškarci medijan; raspon; N	Žene medijan; raspon; N	p=
Dob (godine)	67,05 (42-87) N=68	60,70 (45-81) N=29	0,023
BMI (kg/m ²)	27,175 (17,7-41,8) N=74	28,83 (16,7-39,6) N=26	0,804
GOLD (1-4)	2 (1-4) N=79	2 (1-4) N=29	0,227
TNF (pg/mL)	0,00 (0-235) N=49	0,00 (0-37) N=20	0,370
IL6 (pg/mL)	2,49 (0,0-301,13) N=49	4,355 (0,0-31,99) N=20	0,862
Adiponektin (ng/mL)	0,91 (0,29-10,0) N=53	1,12 (0,48-10,00) N=18	0,060
Leptin (ng/mL)	7,14 (0,07-58,50) N=53	17,065 (0,90-82,65) N=18	0,006
25OHD (nmol/L)	29 (1-64) N=67	24,5 (1-78) N=24	0,579
androidna mast(%)	42,70 (11,10-54,3) N=65	52,20 (19,20-64,30) N=21	0,001
ginoidna mast (%)	30,90 (14,90-49,0) N=65	49,40 (33,90-61,70) N=21	<0,001
totalna mast (%)	31,7 (10,7-45,8) N=65	44,9 (19,4-57,5) N=21	<0,001
FMI (kg/m ²)	8,245 (2,04-23,02) N=72	13,99 (3,08-21,29) N=25	0,004
LMI (kg/m ²)	18,025 (14,08-24,25) N=72	15,0 (12,39-19,01) N=25	<0,001
SMMI (kg/m ²)	7,94 (0,83-10,52) N=72	6,275 (4,80-14,96) N=24	<0,001
SFMI (kg/m ²)	2,92 (0,81-7,72) N=72	5,50 (1,34-10,65) N=25	<0,001
ETFM	0,575 (0,35-1,29) N=72	0,82 (0,60-1,38) N=25	<0,001
BMD L1-L4 (g/cm ²)	1,127 (0,791-1,583) N=69	0,999 (0,738-1,52) N=24	0,020
T L1-L4	-0,7 (-3,5 - 3,0) N=69	-1,5 (-3,7 - 2,8) N=24	0,292
Z L1-L4	-0,4 (-3,0 - 3,50) N=69	-0,45 (-2,5 - 3,4) N=24	0,899

Tablica 4.1. nastavak

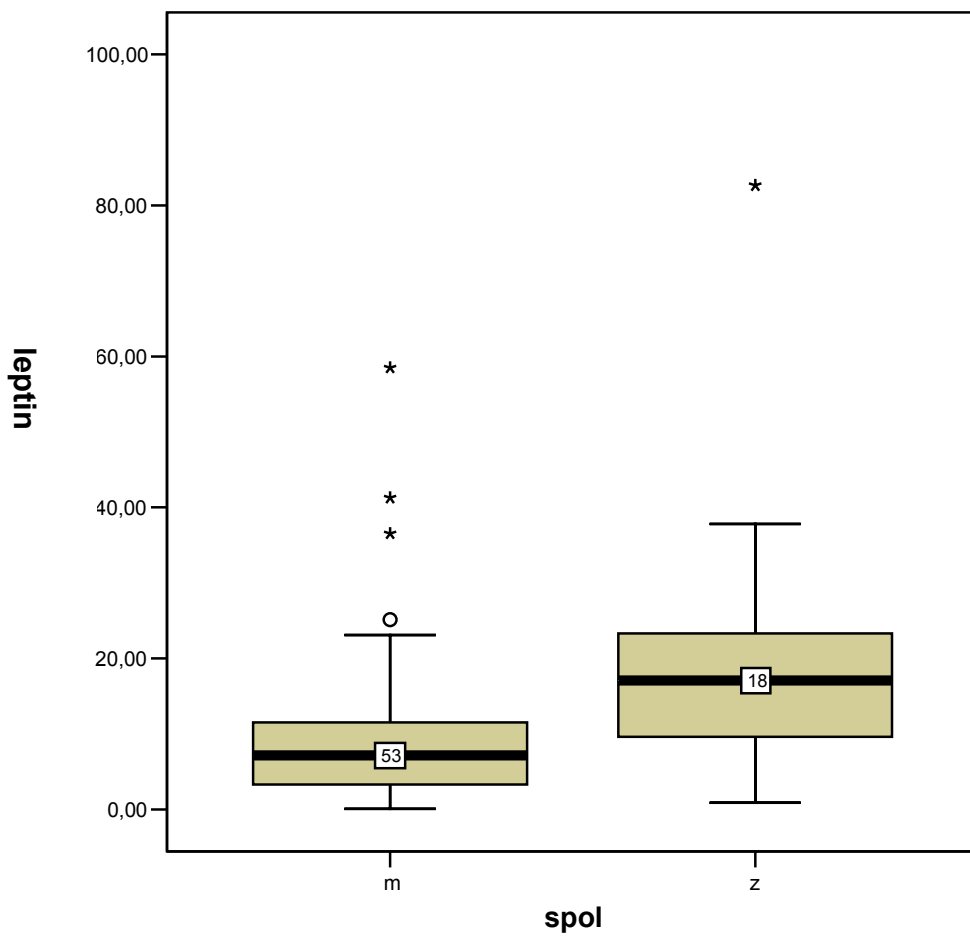
Parametar	Muškarci medijan; raspon; N	Žene medijan; raspon; N	p=
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,894 (0,582 do+1,200) N=69	0,8155 (0,635-1,09) N=24	0,038
T vrat bedrene kosti	-1,3 (-3,8 - 0,70) N=69	-1,25 (-2,90do+2,70) N=24	0,565
Z vrat bedrene kosti	-0,5 (-1,80 - 1,60) N=69	-0,60 (-1,80 - 1,70) N=24	0,663
BMD trohanter (g/cm ²)	0,8585 (0,508-1,123) N=69	0,75 (0,511-1,038) N=23	0,003
T trohanter	-0,6 (-3,8 - 1,8) N=69	-0,4 (-2,5 - 2,30) N=23	0,570
Z trohanter	-0,4 (-2,80 -1,6) N=69	-0,6 (-1,9 - 2,0) N=23	0,639
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	1,032 (0,09-1,288) N=69	0,9135 (0,666-1,184) N=24	0,016
T kuk ukupno	-0,40 (-3,5 - 1,50) N=69	-0,7 (-2,80 - 2,00) N=24	0,923
Z kuk ukupno	-0,10 (-2,0 - 1,90) N=69	-0,55 (-1,70 do+2,00) N=24	0,389



*p= 0,023

Slika 4.1.1.

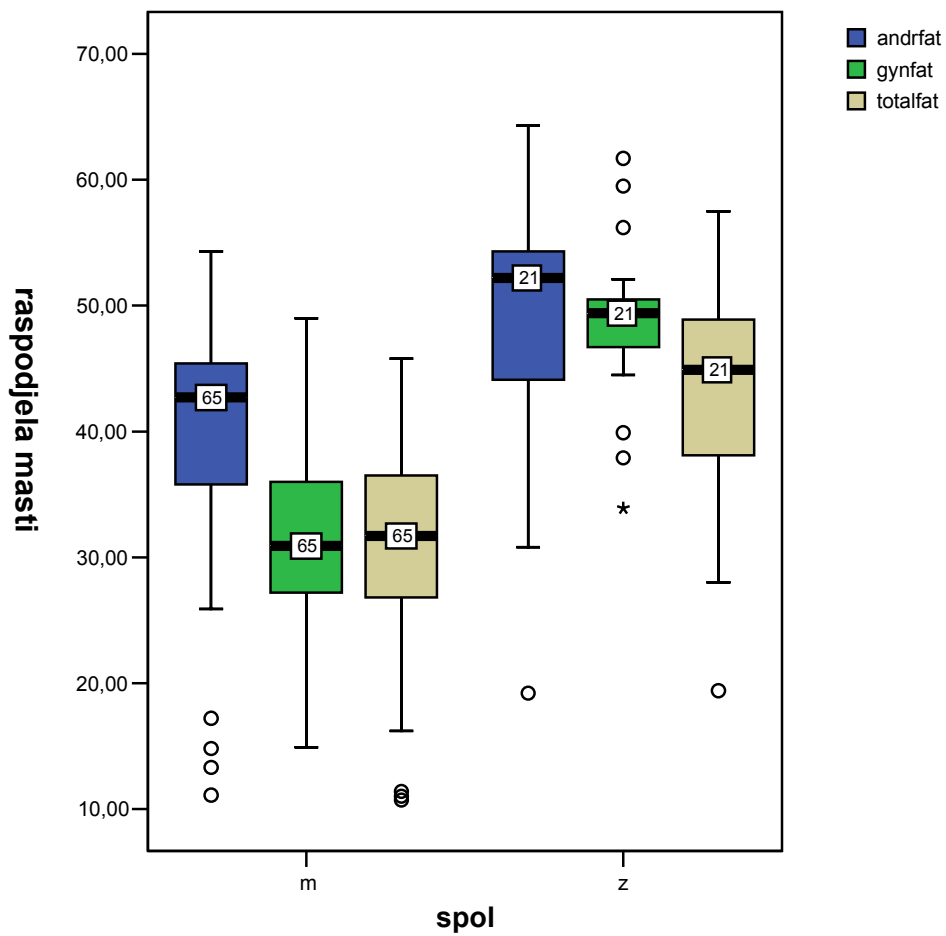
Prikaz dobi (godine) po spolu. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, te veličine uzorka.



*p= 0,006

Slika 4.1.2.

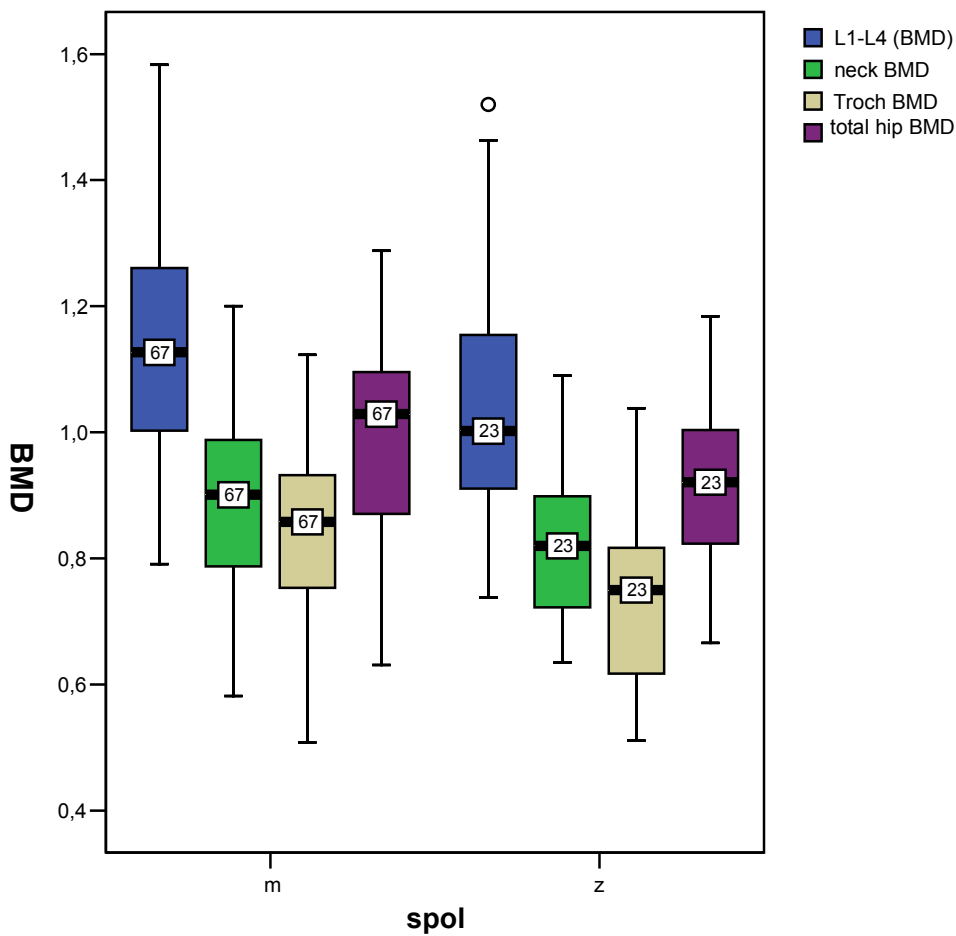
Prikaz koncentracije leptina (ng/mL) po spolu. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*androidna mast $p=0,001$
 ginoidna mast $p<0,001$
 ukupna mast $p<0,001$

Slika 4.1.3.

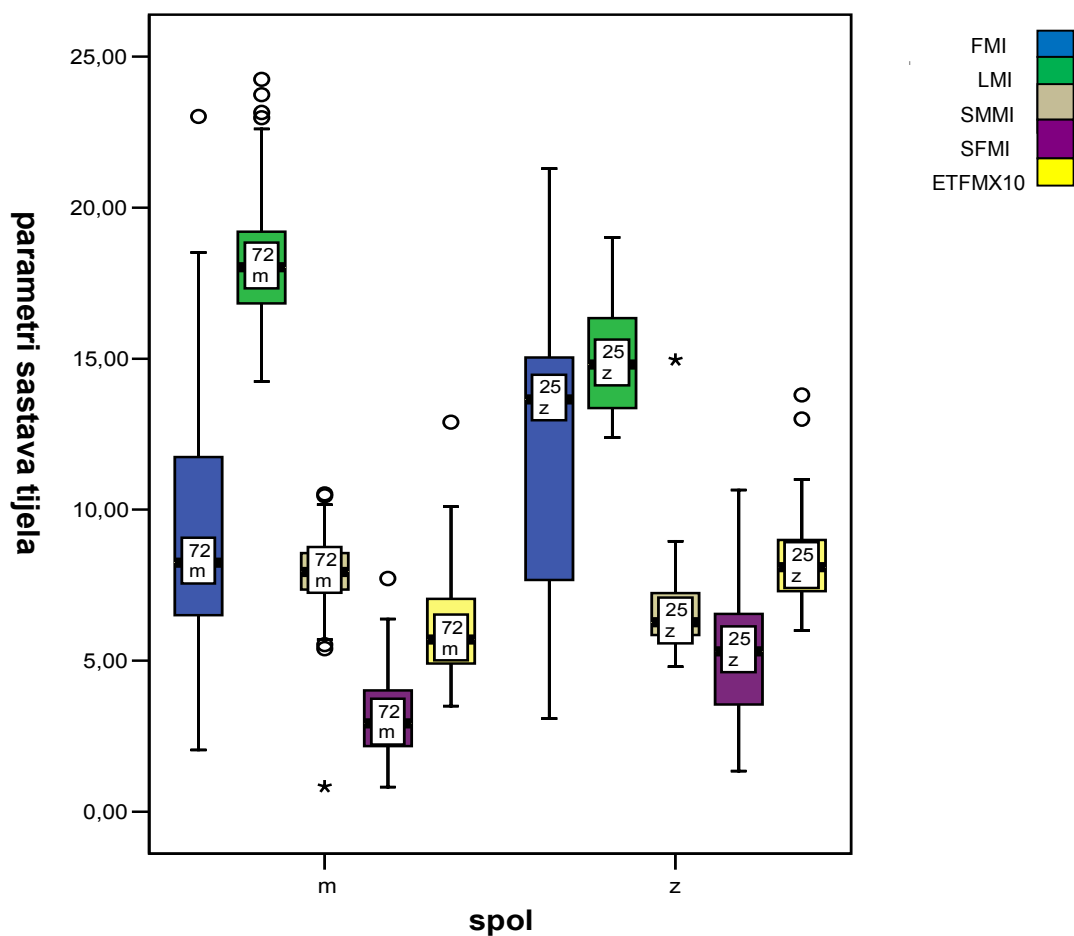
Prikaz parametara raspodjele masti (%), androidne (andrfat), ginoidne (gynfat) i ukupne (totalfat) po spolu. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*L1-L4 (BMD) p= 0,020
 Neck (BMD) p= 0,038
 Troch (BMD) p= 0,003
 Total hip (BMD) p= 0,016

Slika 4.1.4.

Prikaz BMD (g/cm²) za područje slabinske kralježnice (L1-L4), vrata bedrene kosti (neck), trohantera (Troch) i ukupno kuka (total hip BMD) po spolu. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*FMI $p= 0,04$
 LMI $p< 0,001$
 SMMI $p< 0,001$
 SFMI $p< 0,001$
 ETFM $p< 0,001$

Slika 4.1.5.

Prikaz parametara sastava tijela FMI, LMI, SMMI, SFMI (kg/m^2), te ETFM (ETFMX10 – podaci su za potrebe zajedničkog grafičkog prikaza pomnoženi s 10) po spolu. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.

4.2. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema BMI za muškarce

Deskriptivna statistika za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u muškaraca s normalnim i sniženim BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) i onih s povišenim BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) prikazana je medijanom, rasponom te brojem ispitanika uz oznake statističke značajnosti razlike.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema BMI primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Rezultati su prikazani na Tablici 4.2.

Jedna trećina bolesnika ima je normalan i/ili sniženi BMI, a čak dvije trećine prekomjerni BMI. Statistički značajna razlika između ove dvije skupine bolesnika postojala je za koncentraciju leptina ($p=0,001$), pokazatelje raspodjele masnog tkiva u organizmu- androidna, ginoidna, totalna ($p<0,001$), indekse sastava tijela- FMI ($p<0,001$), LMI ($p<0,001$), SMMI ($p=0,022$), SFMI ($p<0,001$), rezultate BMD, T- i Z-vrijednosti za područje vrata bedrene kosti, trohantera i kuka ukupno ($p<0,001$), te za BMD i T-vrijednost slabinske kralježnice ($p=0,001$) (Slika 4.2.1-5.).

Koncentracija leptina, raspodjela i sadržaj masti- androidna, ginoidna i totalna mast, te indeksi sastava tijela- FMI, LMI, SMMI, SFMI, rezultati mjerenja koštane mase i odgovarajuće T i Z vrijednosti bili su veći kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilosti.

Skupina bolesnika normalnog i sniženog BMI na temelju medijana T-vrijednosti mjerenih lokacija koštane mase imala je osteopeniju (medijan -1,7 do -2,40).

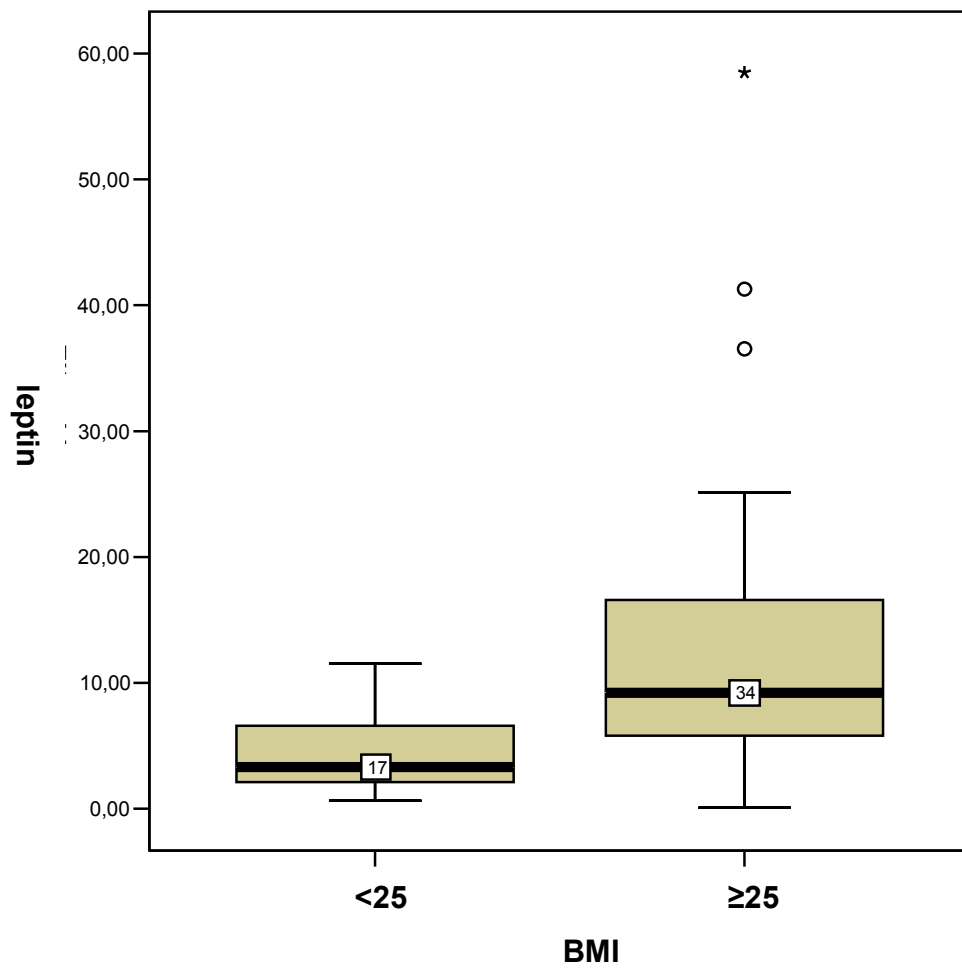
Tablica 4.2.

Rezultati za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno za muškarce s normalnim i sniženim BMI (<25 kg/m²) i povišenim BMI (≥ 25 kg/m²).

Parametar	Muškarci BMI <25 kg/m ² medijan; raspon; N	Muškarci BMI ≥25 kg/m ² medijan; raspon N	p=
Dob (godine)	73,35 (42-87) N=16	64,10 (47-85) N=47	0,060
GOLD (1-4)	2,5 (2-4) N=20	2,5 (1-4) N=52	0,743
TNF-α (pg/mL)	0,00 (0-222) N=13	0,00 (0-1) N=33	0,117
IL-6 (pg/mL)	8,89 (0,00-301,13) N=13	2,49 (0,00-34,29) N=33	0,397
Adiponektin (ng/mL)	1,000 (0,49-10,00) N=17	0,885 (0,29-4,72) N=34	0,156
Leptin (ng/mL)	3,29 (0,62-11,51) N=17	9,205 (0,07-58,50) N=34	0,001
25OHD (nmol/L)	32,00 (1-57) N=17	31,00 (4-64) N=35	0,591
androidna mast (%)	30,1000 (11,10-46,10) N=16	43,55 (28,60-54,30) N=48	<0,001
ginoidna mast (%)	25,65 (14,90-32,80) N=16	33,65 (20,70-49,00) N=48	<0,001
totalna mast (%)	22,90 (10,70-35,40) N=16	33,35 (22,20-45,80) N=48	<0,001
FMI (kg/m ²)	5,14 (2,04-8,46) N=17	9,39 (5,10-23,02) N=49	<0,001
LMI (kg/m ²)	16,64 (14,24-18,54) N=17	18,44 (15,57-24,25) N=49	<0,001
SMMI (kg/m ²)	7,58 (5,40-9,74) N=17	8,07 (0,83-10,52) N=49	0,022

Tablica 4.2. nastavak

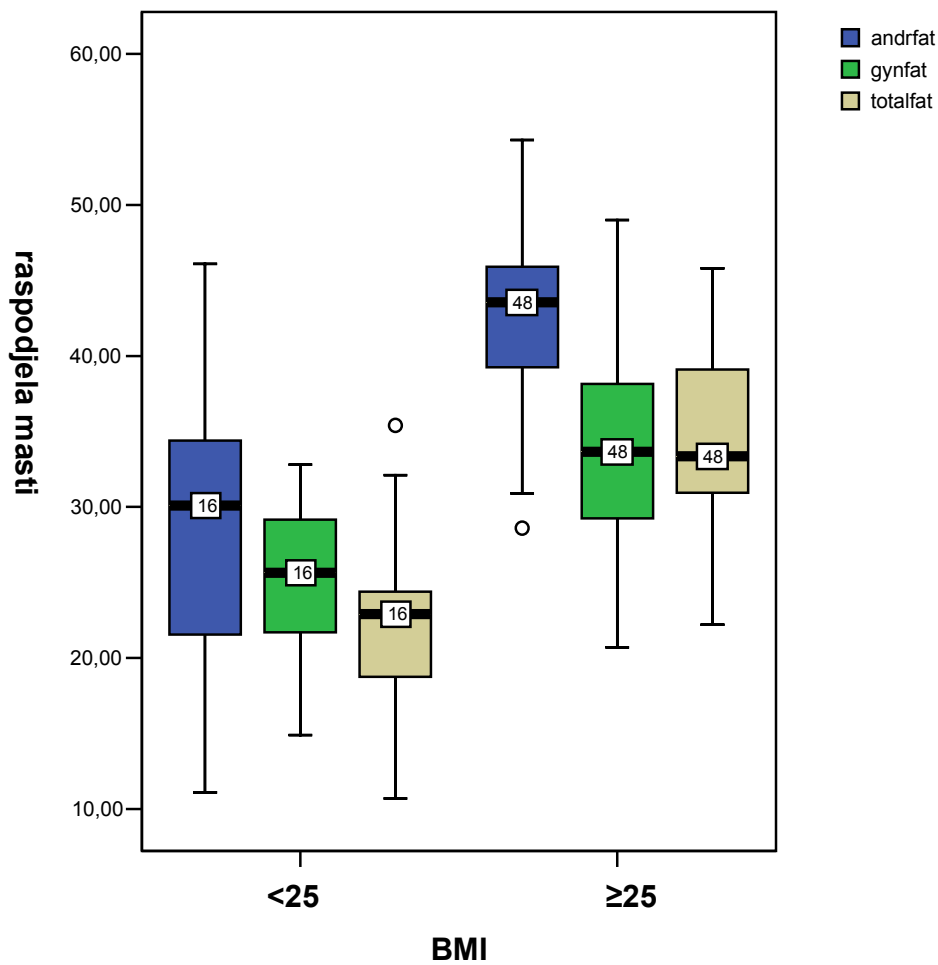
Parametar	Muškarci BMI <25 kg/m ² medijan; raspon; N	Muškarci BMI ≥25 kg/m ² medijan; raspon; N	p=
SFMI (kg/m ²)	1,95 (0,81-3,18) N=17	3,17 (1,81-7,72) N=49	<0,001
ETFM	0,72 (0,42-1,29) N=17	0,57 (0,35-1,01) N=49	0,071
BMD L1-L4 (g/cm ²)	0,998 (0,800- 1,417) N=19	1,159 (0,791-1,583) N=48	0,001
T L1-L4	-1,8 (-3,5do+1,60) N=19	-0,45 (-3,0do+3,0) N=48	0,001
Z L1-L4	-0,9 (-2,3do+1,90) N=19	-0,165 (-3,0 do +3,50) N=48	0,078
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,796 (0,582-1,078) N=19	0,932 -1,2 do +1,161 N=47	<0,001
T vrat bedrene kosti	-2,40 (-3,80do+0,10) N=19	-1,15 (-2,76 do+0,70) N=48	<0,001
Z vrat bedrene kosti	-0,90 (-1,80do+0,90) N=19	-0,35 (-1,80 do+1,60) N=48	0,042
BMD trohanter (g/cm ²)	0,734 (0,508do1,021) N=19	0,893 (0,600-1,123) N=47	<0,001
T trohanter	-1,8 (-3,80do+0,80) N=19	-0,300 (-1,9do+1,80) N=48	<0,001
Z trohanter	-0,9 (-2,80do+1,40) N=19	-0,300 (-1,70do+1,60) N=48	0,005
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,863 (0,631-1,236) N=19	1,061 (0,090-1,288) N=48	<0,001
T kuk ukupno	-1,7 (-3,5do+1,10) N=19	-0,25 (-2,23do+1,50) N=48	<0,001
Z kuk ukupno	-0,8 (-2,00do+1,90) N=19	+0,15 (-1,39do+1,80) N=48	<0,001



*p= 0,001

Slika 4.2.1.

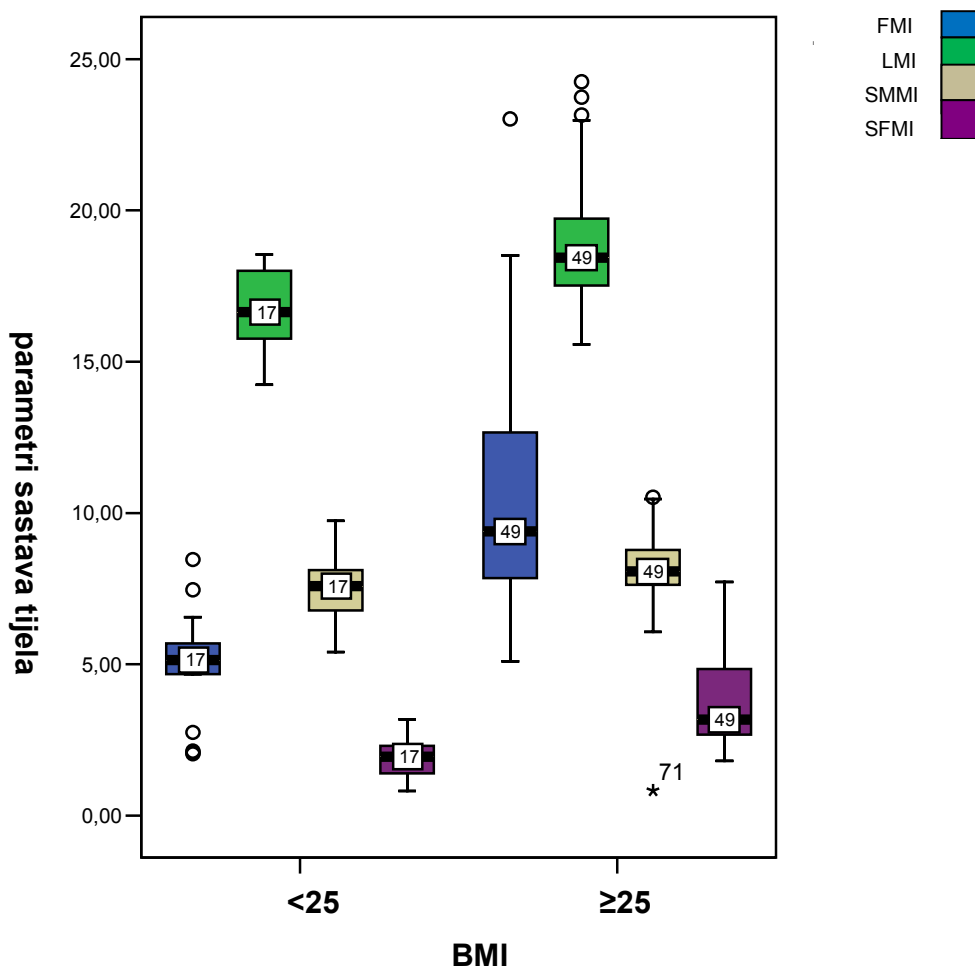
Prikaz koncentracije leptina (ng/mL) za muškarce BMI <25 te BMI ≥25 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*androidna mast $p < 0,001$
 ginoidna mast $p < 0,001$
 ukupna mast $p < 0,001$

Slika 4.2.2.

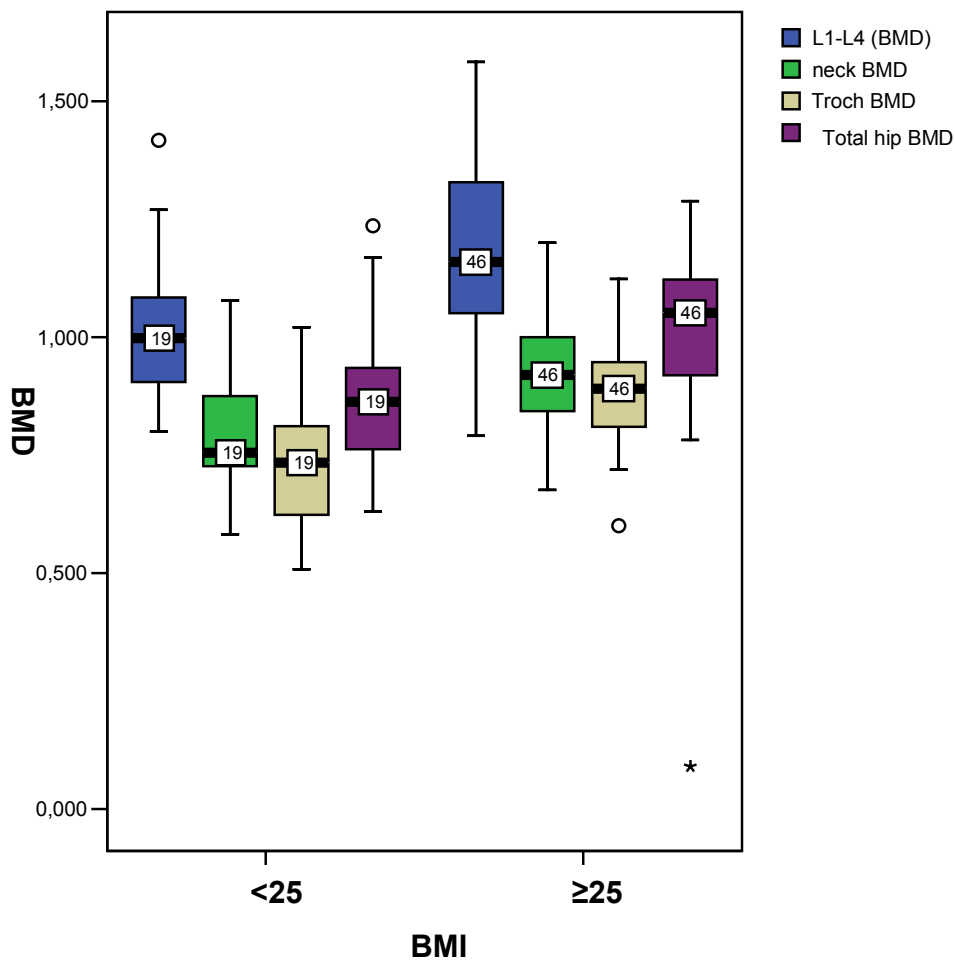
Prikaz parametara raspodjele androidne (andrfat), ginoidne (gynfat) i ukupne (totalfat) masti (%) za muške ispitanike s BMI <25 te BMI ≥ 25 (kg/m^2). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*FMI $p < 0,001$
 LMI $p < 0,001$
 SMMI $p = 0,022$
 SFMI $p < 0,001$

Slika 4.2.3.

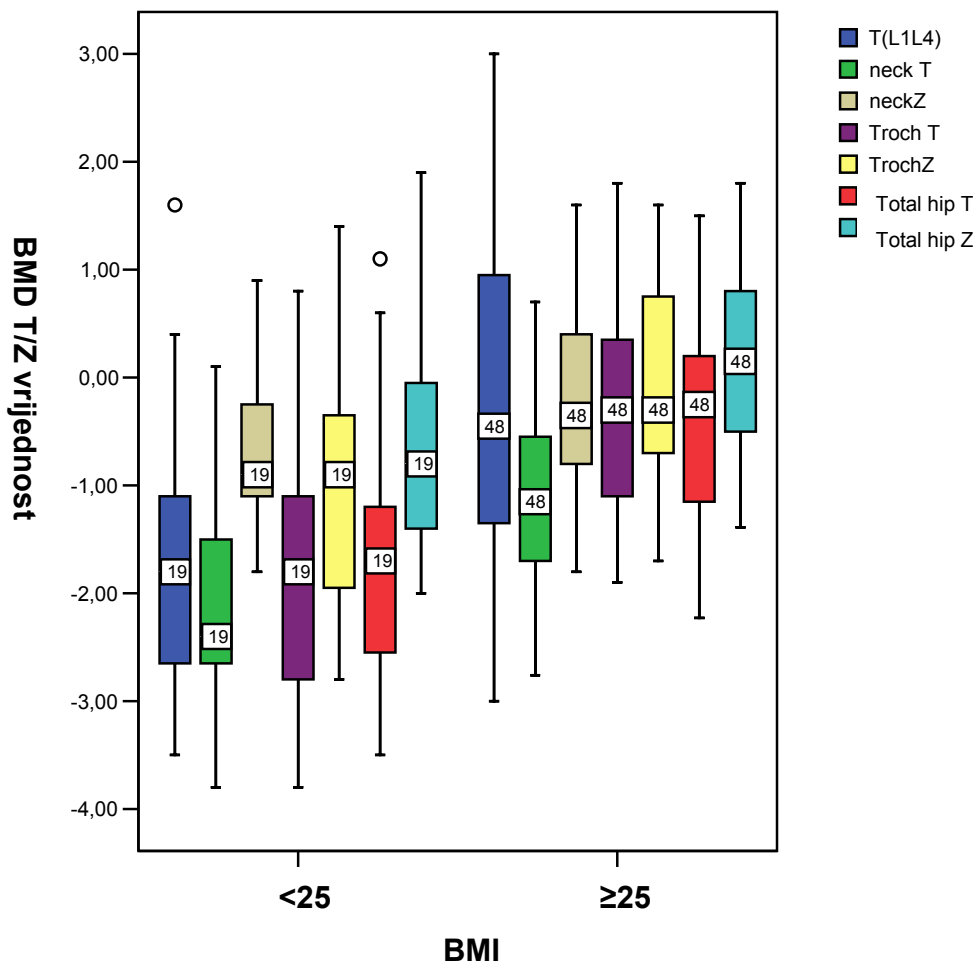
Prikaz parametara sastava tijela FMI, LMI, SMMI i SFMI (kg/m^2) za muškarce s BMI <25 te BMI ≥ 25 (kg/m^2). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*L1-L4 (BMD) $p= 0,001$
 Neck (BMD) $p< 0,001$
 Troch (BMD) $p< 0,001$
 Total hip (BMD) $p< 0,001$

Slika 4.2.4.

Prikaz BMD (g/cm^2) za područje slabinske kralježnice (L1-L4), vrata bedrene kosti (neck), trohantera (Troch) i ukupnog kuka (total hip BMD) za muškarce s BMI <25 te BMI ≥ 25 (kg/m^2). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*T(L1-L4) $p= 0,001$;
 Neck T $p< 0,001$; Neck Z $p= 0,042$
 Troch T $p< 0,001$; Troch Z $p= 0,005$
 Total hip T $p< 0,001$; Total hip Z $p< 0,001$

Slika 4.2.5.

Prikaz T- i/ili Z- vrijednosti BMD-a za područje slabinske kralježnice (L1-L4), vrata bedrene kosti (neck), trohantera (Troch) i ukupnog kuka (total hip) za muškarce s BMI <25 te BMI ≥ 25 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.

4.3. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema LMI za muškarce

Deskriptivna statistika za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u muškaraca s očuvanim LMI (≥ 16 kg/m²) i sniženim LMI (< 16 kg/m²) prikazana je medijanom, rasponom te brojem ispitanika uz oznake statističke značajnosti razlike.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema LMI primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Rezultati su prikazani na Tablici 4.3.

Većina bolesnika imala je očuvan (n=55) LMI, a samo 7 sniženi. Statistički značajna razlika između skupina s očuvanim i sniženim LMI postojala je za klasifikaciju težine KOPB-a (p=0,036), BMI (p=0,003), indekse sastava tijela- FMI (p=0,042), SMMI (p<0,001) te za neke rezultate koštane mase: vrat bedrene kosti BMD (p=0,015), pripadajuća T- vrijednost (p=0,009) i Z- vrijednost (p=0,029); trohanter BMD (p=0,043) i pripadajuća T vrijednost (p=0,034), te BMD kuka ukupno (p=0,009) i pripadajuća T-vrijednost (p=0,005) (Slika 4.3.1- 5).

U skupini bolesnika s očuvanim LMI bio je veći BMI i indeksi sastava tijela, bolja koštana masa i pripadajuće T- i Z- vrijednosti.

Postojala je podudarnost BMI, parametara sastava tijela i BMD u ovih bolesnika.

U bolesnika s očuvanom LMI u odnosu na one sa sniženom težina KOPB-a je bila manja.

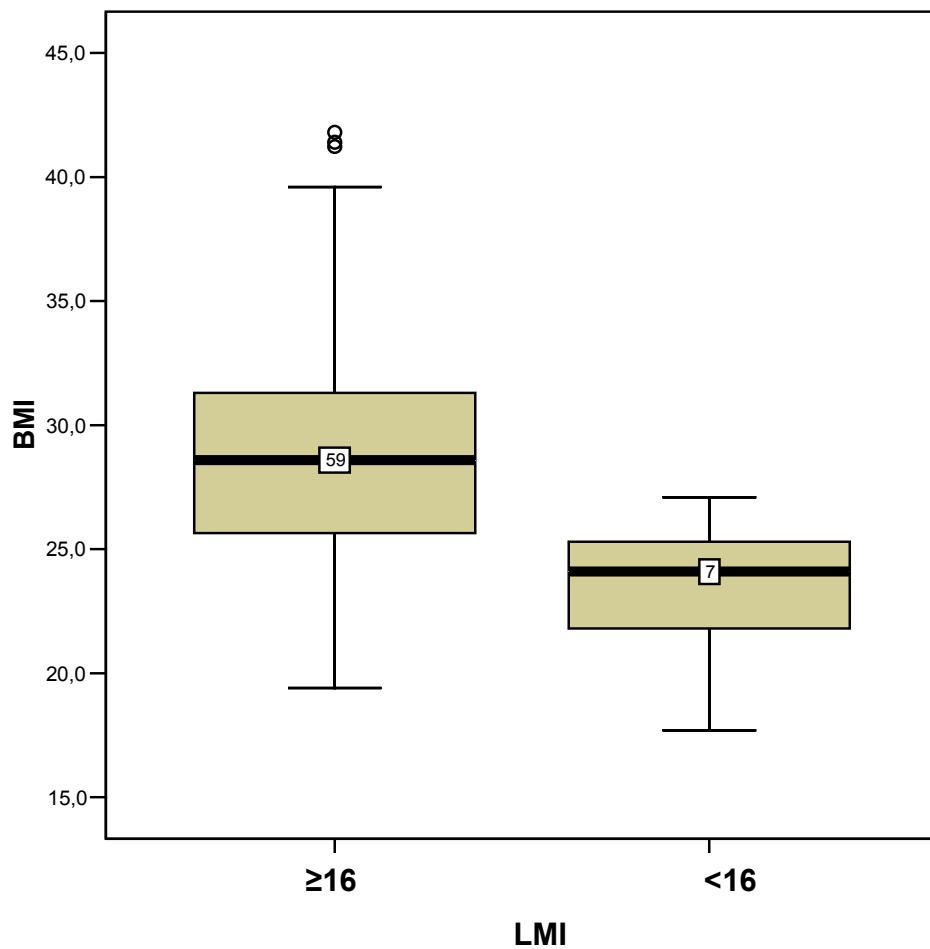
Tablica 4.3.

Rezultati za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno za muškarce s očuvanim LMI (≥ 16 kg/m²) i sniženim LMI (< 16 kg/m²).

Parametar	Muškarci LMI ≥ 16 medijan; raspon; N	Muškarci LMI < 16 medijan; raspon; N	p=
Dob (godine)	67,05(42-87) N=54	69,00(59-80) N=5	0,466
BMI (kg/m ²)	28,60 (19,4-41,8) N=59	24,10 (17,7-27,1) N=7	0,003
GOLD (1-4)	2; 1-4 N=61	3; 2-4 N=8	0,036
TNF (pg/mL)	0,00 (0-235) N=35	0,00 (0,00-0,00) N=4	0,806
IL6 (pg/mL)	0,00 (0,00-34,29) N=35	5,955 (0,00-18,04) N=4	0,841
Adiponektin (ng/mL)	0,91 (0,29-4,72) N=40	0,95 (0,49-10,00) N=6	0,415
Leptin (ng/mL)	6,985 (0,07-58,50) N=40	6,43 (2,43-8,57) N=6	0,599
25OHD (nmol/L)	32,00 (1-64) N=42	28,00 (5-46) N=8	0,474
androidna mast (%)	42,80 (11,10-54,30) N=58	40,00 (17,20-46,10) N=7	0,295
ginoidna mast (%)	30,90 (14,90-49,00) N=58	32,70 (20,70-37,30) N=7	0,759
totalna mast (%)	18,37 (16,01-24,25) N=58	15,52 (14,24-15,76) N=7	0,216
FMI (kg/m ²)	8,70 (2,04-23,02) N=63	7,35 (2,75-9,69) N=9	0,042
SMMI (kg/m ²)	8,07 (0,83-10,52) N=63	6,11 (5,40-7,63) N=9	<0,001
SFMI (kg/m ²)	3,00 (0,81-7,72) N=63	2,59 (1,19-3,65) N=9	0,071
ETFM	0,58 (0,35-1,29) N=63	0,49 (0,42-1,01) N=9	0,568

Tablica 4.3. nastavak

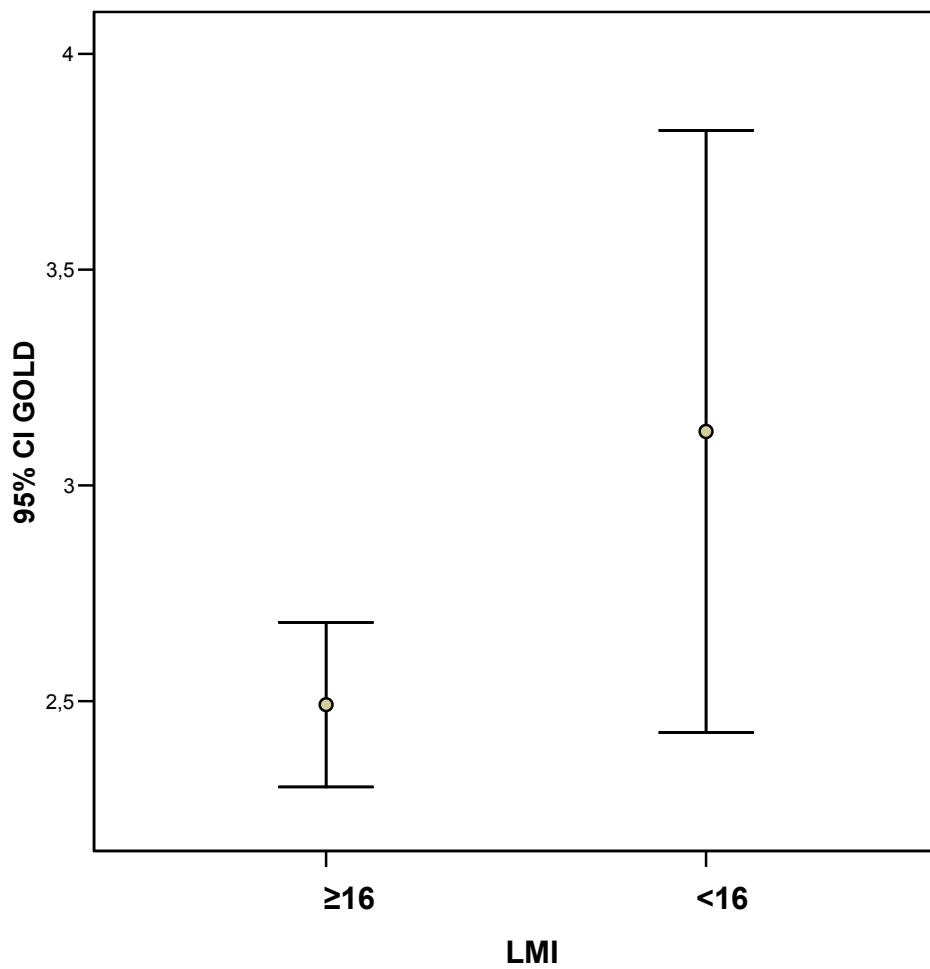
Parametar	Muškarci LMI ≥ 16 medijan; raspon; N	Muškarci LMI < 16 medijan; raspon; N	p=
BMD L1-L4 (g/cm ²)	1,14 (0,80-1,583) N=55	1,044 (0,857-1,193) N=7	0,121
T L1-L4	-0,60 (-3,50do+3,00) N=55	-1,50 (-3,00do-0,20) N=7	0,116
Z L1-L4	-0,30 (-3,0do+3,50) N=55	-0,90 (-1,70do+0,60) N=7	0,445
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,9095 (-1,200do+1,161) N=54	0,784 (0,582-0,928) N=7	0,015
T vrat bedrene kosti	-1,20 (-3,20do+0,70) N=55	-2,20 (-3,80do-1,10) N=7	0,009
Z vrat bedrene kosti	-0,40 (-1,80do+1,60) N=55	-1,00 (-1,80do+0,20) N=7	0,029
BMD trohanter (g/cm ²)	0,871 (0,508-1,123) N=54	0,754 (0,534-0,915) N=7	0,043
T trohanter	-0,50 (-3,80 do +1,80) N=55	-1,60 (-3,60do-0,10) N=7	0,034
Z trohanter	-0,30 (-2,80do+1,60) N=55	-0,500 (-2,20do+0,20) N=7	0,179
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	1,04 (0,09-1,278) N=55	0,868 (0,631-1,016) N=7	0,009
T kuk ukupno	-0,40 -3,0do+1,4 N=55	-1,70 -3,50do-0,60 N=7	0,005
Z kuk ukupno	0,00 (-1,70do+1,80) N=55	-0,800 (-2,00do+0,40) N=7	0,058



*p= 0,003

Slika 4.3.1.

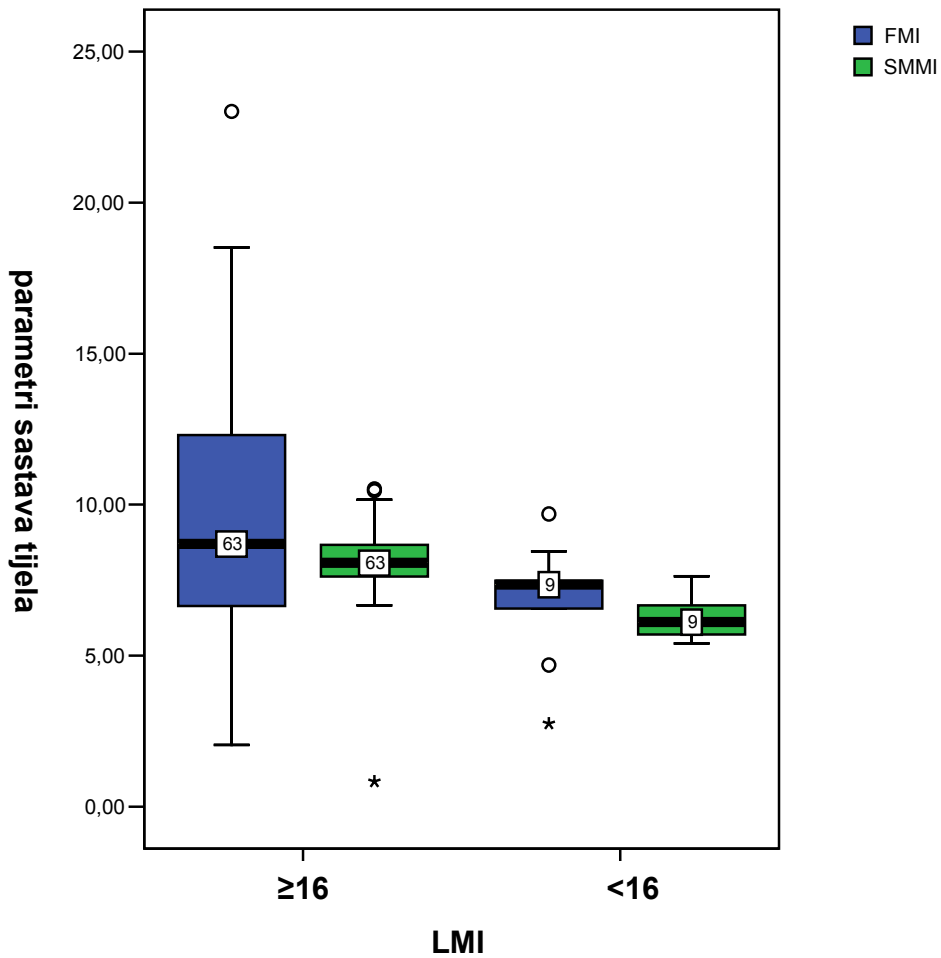
Prikaz BMI (kg/m²) za muškarce s LMI ≥ 16 kg/m² i LMI <16 kg/m². Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



* p= 0,036

Slika 4.3.2.

Prikaz klasifikacije težine bolesti po GOLD-u za muške ispitanike s LMI ≥ 16 i LMI < 16 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom s oznakom medijana i raspona.

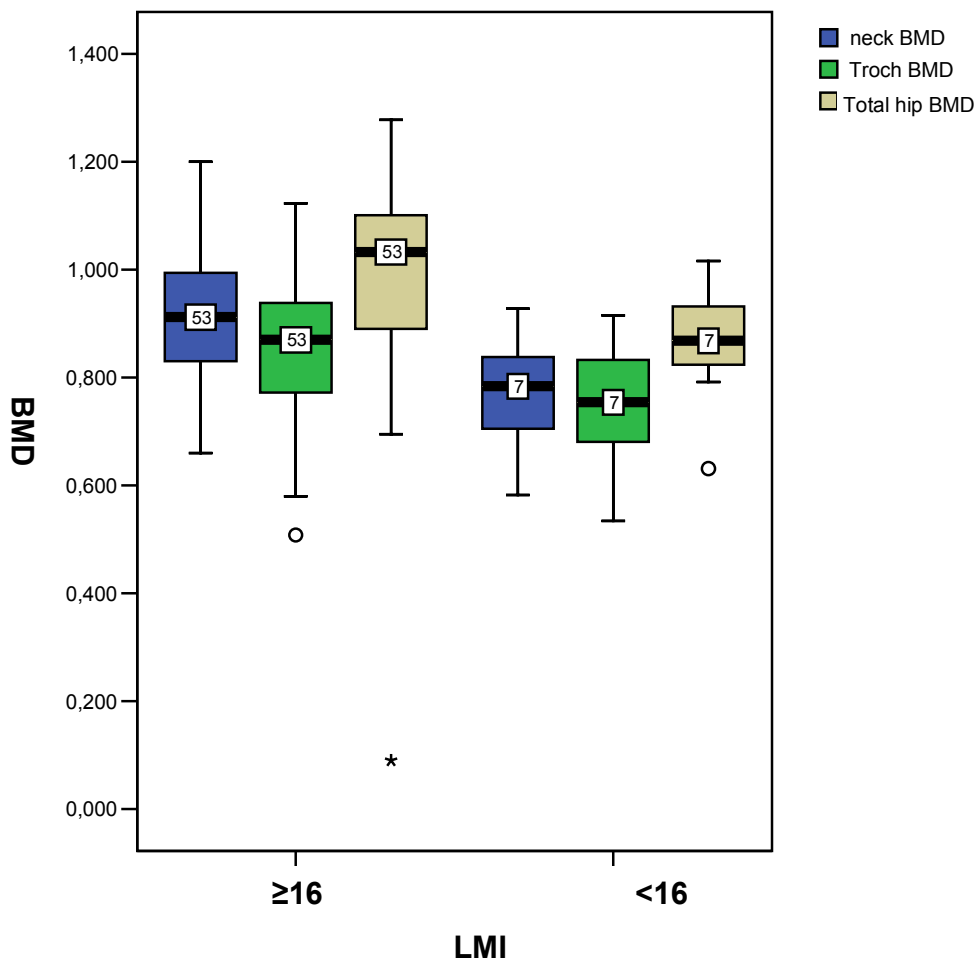


*FMI $p=0,042$

SMMI $p<0,001$

Slika 4.3.3.

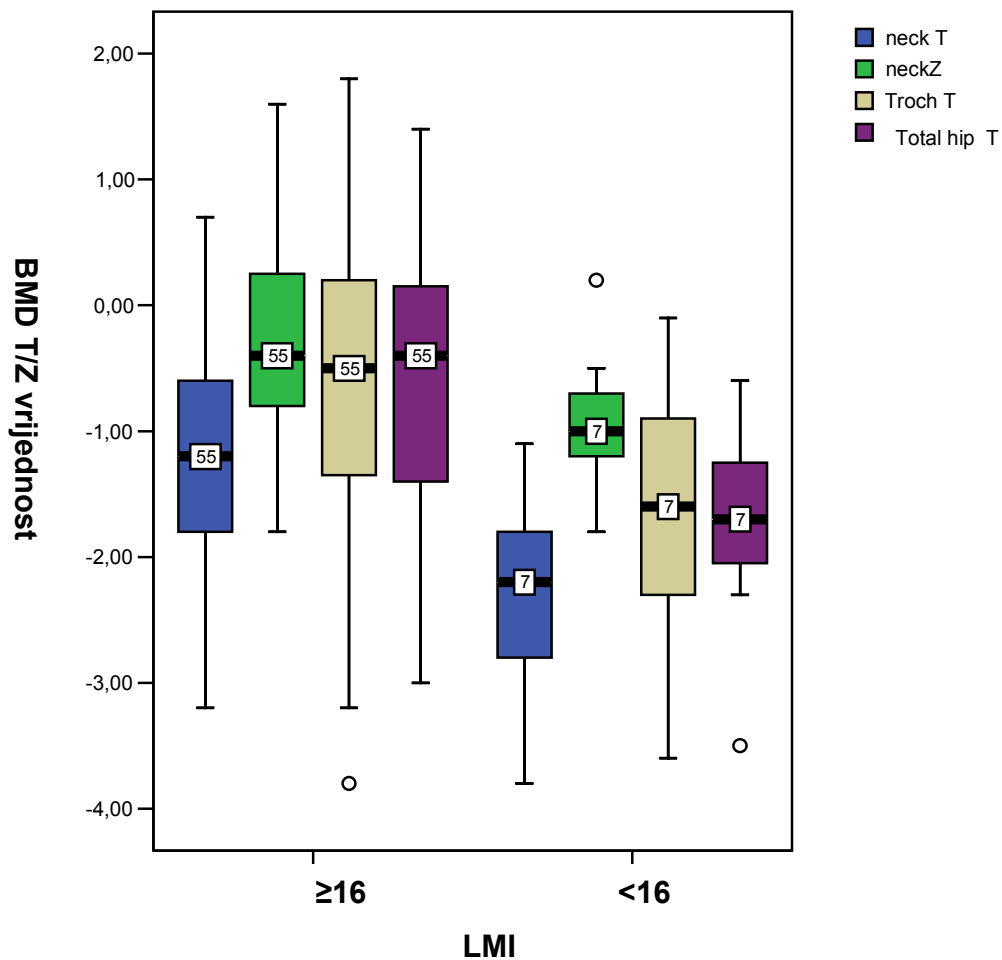
Prikaz parametara sastava tijela FMI i SMMI (kg/m^2) za muškarce s $\text{LMI} \geq 16$ i $\text{LMI} < 16$ (kg/m^2). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



* Neck (BMD) p= 0,015
 Troch (BMD) p= 0,043
 Total hip (BMD) p= 0,009

Slika 4.3.4.

Prikaz BMD (g/cm²) za područje vrata (neck) i trohantera (Troch) bedrene kosti te ukupnog kuka (total hip BMD) za muškarce s LMI ≥16 i LMI <16 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*Neck T p= 0,009; Neck Z p= 0,029
Troch T p= 0,034; Total hip T p= 0,005

Slika 4.3.5.

Prikaz T- i/ili Z- vrijednosti BMD-a za područje vrata (neck) i trohantera (Troch) bedrene kosti te ukupnog kuka (total hip) za muškarce s LMI ≥ 16 i LMI < 16 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.

4.4. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema težini KOPB-a za muškarce

Deskriptivna statistika za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u muškaraca s blažim i težim stadijem KOPB-a prikazana je medijanom, rasponom te brojem ispitanika uz oznake statističke značajnosti razlike. Grupa 1 uključila je bolesnike po GOLD klasifikaciji stadija 1 i 2, a grupa 2 bolesnike po GOLD klasifikaciji stadija 3 i 4.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema težini KOPB-a primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Rezultati su prikazani na Tablici 4.4.

Podjednak je bio broj bolesnika s blažim i težim stupnjem bronhopneumonije.

Statistički značajna razlika postojala je između skupina za BMD L1-L4 ($p=0,007$), odgovarajuću T- vrijednost ($p=0,008$) i Z- vrijednost ($p=0,010$), te za Z- vrijednost vrata bedrene kosti ($p=0,042$) (Slika 4.4.1- 2).

Bolji status koštane mase slabinske kralježnice i Z- vrijednosti vrata bedrene kosti bio je kod bolesnika s blažim stadijem KOPB-a.

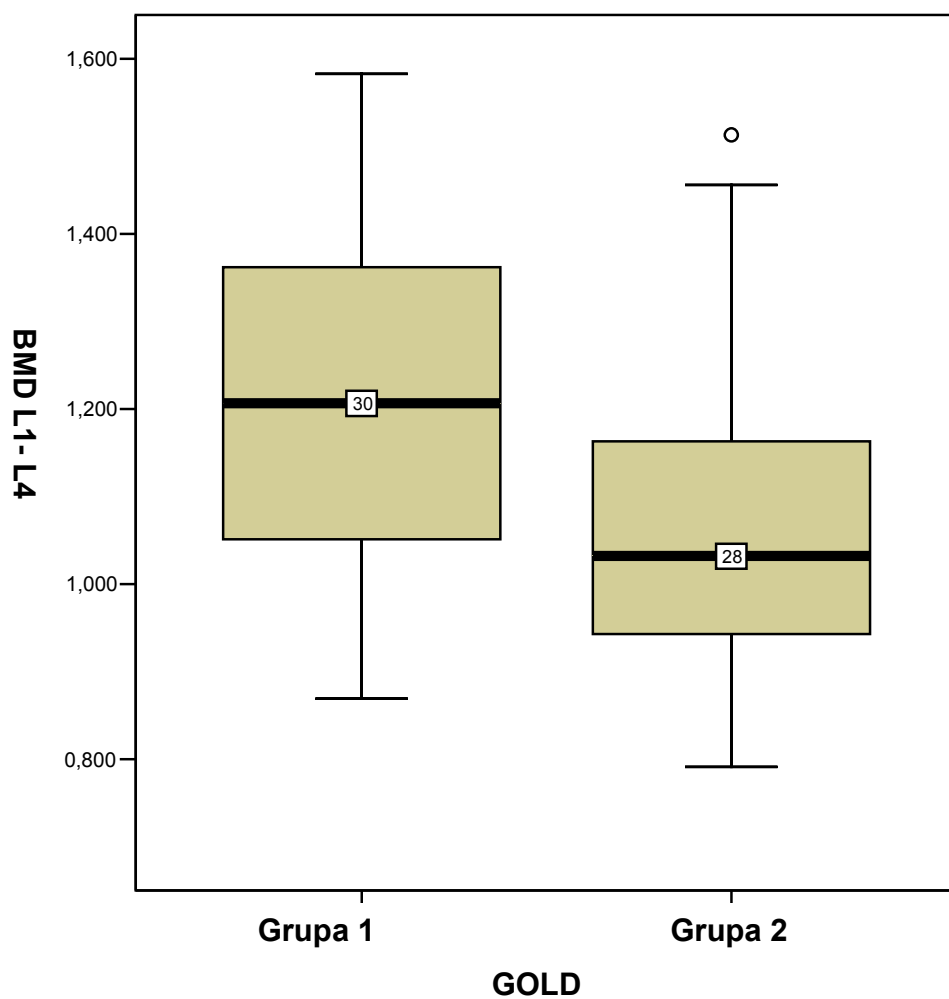
Tablica 4.4.

Rezultati za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno za muškarce s blažim (grupa 1 = GOLD 1 i 2) i težim (grupa 2 = GOLD 3 i 4) stadijem KOPB-a po GOLD-u.

Parametar	Muškarci GOLD 1 i 2 medijan; raspon; N	Muškarci GOLD 3 i 4 medijan; raspon; N	p=
Dob (godine)	67,50 (51-87) N=30	64,00 (47-80) N=23	0,389
BMI (kg/m ²)	27,30 (21,5-41,8) N=33	26,55 (17,7-34,7) N=28	0,072
TNF (pg/mL)	0,00 (0-47) N=14	0,00 (0-222) N=21	0,678
IL6 (pg/mL)	14,96 (0,00-34,29) N=14	2,93 (0,00-301,13) N=21	0,249
Adiponektin (ng/mL)	0,91 (0,37-3,19) N=29	0,965 (0,29-10,00) N=24	0,174
Leptin (ng/mL)	7,14 (0,34-58,50) N=29	6,985 (0,07-21,43) N=24	0,416
25(OH)D (nmol/L)	28,00 (1-64) N=31	32,00 (7-61) N=25	0,483
androidna mast (%)	42,80 (25,90-53,10) N=30	38,25 (11,10-53,80) N=22	0,143
ginoidna mast (%)	32,40 (20,70-47,20) N=30	29,25 (14,90-49,00) N=22	0,080
totalna mast (%)	32,95 (21,30-42,90) N=30	29,75 (10,75-45,80) N=22	0,107
FMI (kg/m ²)	8,57 (4,68-23,02) N=35	7,48 (2,04-14,09) N=23	0,083
LMI (kg/m ²)	18,00 (15,46-23,74) N=35	18,09 (14,24-23,15) N=23	0,269

Tablica 4.4. nastavak

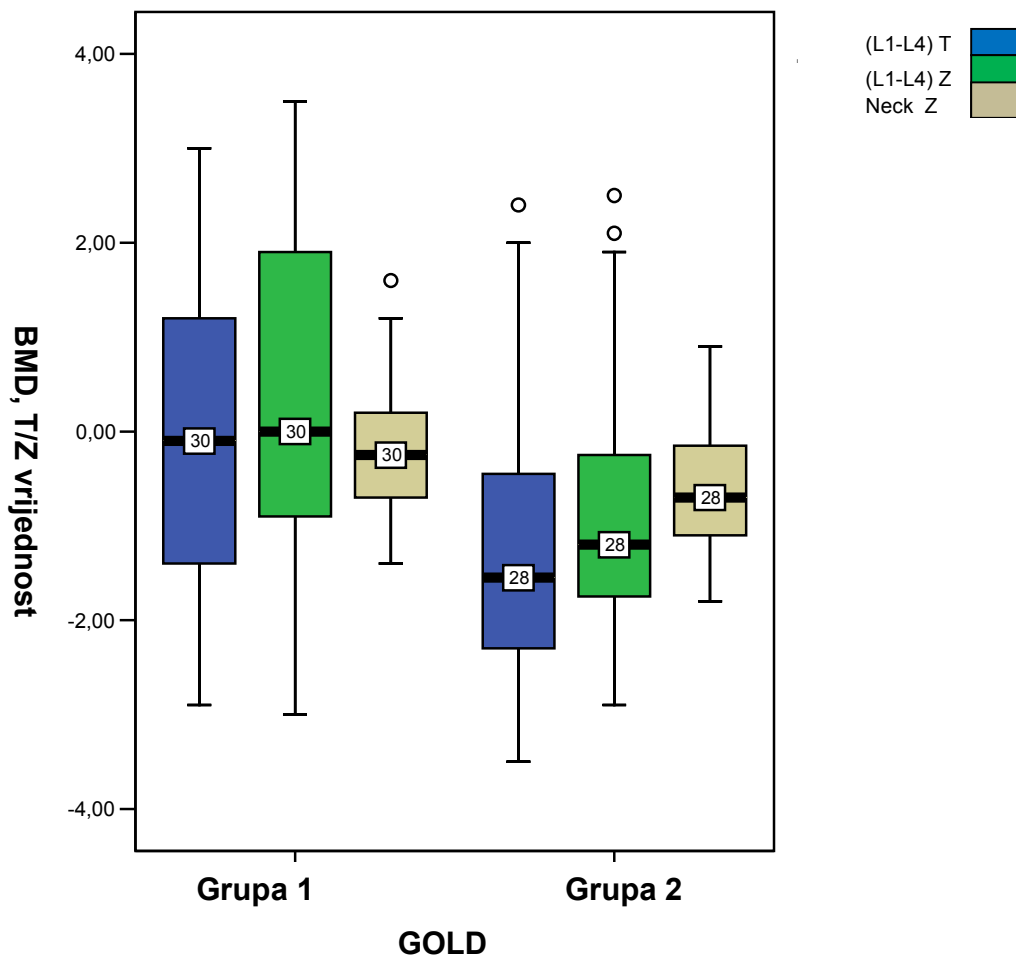
Parametar	Muškarci GOLD 1 i 2 medijan; raspon; N	Muškarci GOLD 3 i 4 medijan; raspon; N	p=
SMMI (kg/m ²)	8,03 (0,83-10,52) N=35	7,78 (5,40-9,92) N=23	0,174
SFMI (kg/m ²)	3,04 (1,40-7,72) N=35	2,60 (0,81-6,28) N=23	0,094
ETFM	0,600 (0,38-1,29) N=35	0,57 (0,42-1,01) N=23	0,949
BMD L1-L4 (g/cm ²)	1,2065 (0,869-1,583) N=30	1,032 (0,791-1,513) N=28	0,007
T L1-L4	-0,10 (-2,90do+3,00) N=30	-1,55 (-3,50do+2,40) N=28	0,008
Z L1-L4	0,00 (-3,0do+3,50) N=30	-1,20 (-2,90do+2,50) N=28	0,010
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,909 (-1,20do+1,161) N=29	0,8685 (0,582-1,117) N=28	0,234
T vrat bedrene kosti	-1,15 (-3,20do+0,70) N=30	-1,55 (-3,80do+0,00) N=28	0,076
Z vrat bedrene kosti	-0,25 (-1,40do+1,60) N=30	-0,70 (-1,8do+0,90) N=28	0,042
BMD trohanter (g/cm ²)	0,87 (0,62-1,123) N=29	0,801 (0,508-1,095) N=28	0,085
T Trohanter	-0,500 (-2,80do+1,80) N=30	-1,15 (-3,80do+1,5) N=28	0,067
Z Trohanter	-0,20 (-1,80 do+1,60) N=30	-0,65 (-2,80do+1,40) N=28	0,056
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	1,043 (0,738-1,278) N=30	0,9475 (0,631-1,288) N=28	0,070
T kuk ukupno	-0,35 (-2,70do +1,0) N=30	-0,90 (-3,50do+1,50) N=28	0,077
Z kuk ukupno	0,20 (-1,40 do +1,80) N=30	-0,20 (-2,00do+1,90) N=28	0,054



*p= 0,007

Slika 4.4.1.

Prikaz BMD (g/cm^2) za slabinsku kralježnicu (BMD L1-L4) za muškarce s blažim (grupa 1 = GOLD 1 i 2) i težim (grupa 2 = GOLD 3 i 4) stadijem KOPB-a. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*(L1-L4) T p= 0,008
 (L1-L4) Z p= 0,010
 Neck Z p= 0,042

Slika 4.4.2.

Prikaz T- i/ili Z-vrijednosti za slabinsku kralježnicu (L1-L4) i vrat bedrene kosti (neck) za muškarce s blažim (grupa 1 = stupanj GOLD 1 i 2) i težim (grupa 2 = GOLD 3 i 4) oblikom KOPB-a. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.

4.5. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema BMI za žene

Deskriptivna statistika za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u žena s normalnim i sniženim BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) i onih s povišenim BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) prikazana je medijanom, rasponom te brojem ispitanika uz oznake statističke značajnosti razlike.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema BMI primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Rezultati su prikazani na Tablici 4.5.

U žena s KOPB-om bila je jedna trećina s normalnim i/ili sniženim BMI, a dvije trećine s prekomjernim BMI.

Statistički značajna razlika između ovih dviju skupina bolesnica postojala je za životnu dob ($p=0,027$), raspodjelu i sadržaj masti androidna ($p<0,001$), ginoidna ($p=0,001$) i totalna mast ($p<0,001$), indekse sastava tijela- FMI ($<0,001$), LMI ($p=0,040$), SMMI ($p=0,030$), SFMI ($p<0,001$), BMD trohantera ($p=0,005$), pripadajuću T- vrijednost ($p=0,005$) i Z- vrijednost ($p=0,026$), te BMD kuka ukupno ($p=0,014$) i pripadajuću T – vrijednost ($p=0,014$) (Slika 4.5.1-5).

Prekomjerno teške i pretile bolesnice ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) bile su starije, u njih su udjeli ginoidne i androidne masti te ukupne masti bili veći, indeksi sastava tijela veći, te koštani status bolji.

U bolesnica s KOBP-om u kod kojih je BMI bio normalan i snižen na temelju medijana za mjerene lokacije koštanog tkiva prisutna je bila osteopenija i osteoporoza.

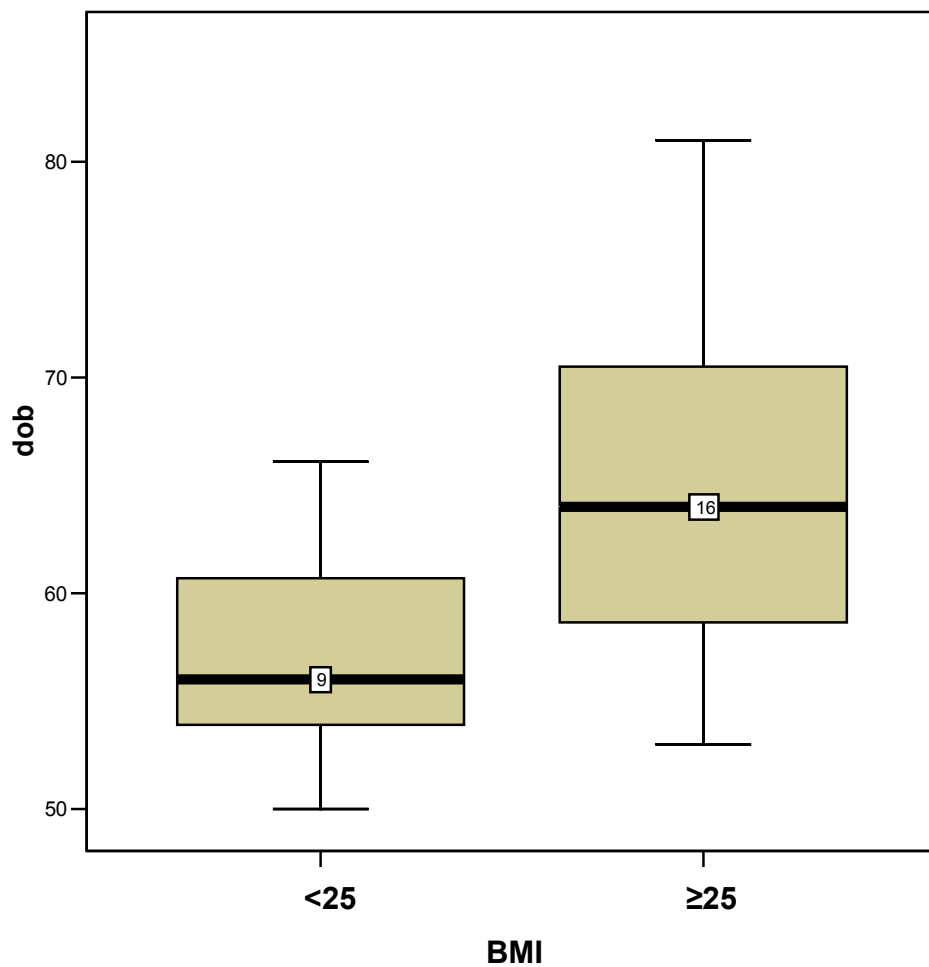
Tablica 4.5.

Rezultati za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno za žene s normalnim i sniženim BMI (<25 kg/m²) i povišenim BMI (≥ 25 kg/m²).

Parametar	Žene BMI <25 kg/m ² medijan; raspon; N	Žene BMI ≥25 kg/m ² medijan; raspon; N	p=
Dob (godine)	56,00 (50-66) N=9	64,00 (53-81) N=16	0,027
GOLD (1-4)	2,00 (2-4) N=7	2,0 (1-4) N=16	0,624
TNF (pg/mL)	0,00 (0-0) N=5	0,00 (0-37) N=13	0,849
IL6 (pg/mL)	0,00 (0,00-21,14) N=5	2,81 (0,00-31,99) N=13	0,633
Adiponektin (ng/mL)	1,32 (1,18-2,00) N=5	0,815 (0,48-10,00) N=10	0,310
Leptin (ng/mL)	9,60 (0,90-24,84) N=5	21,945 (4,46-82,65) N=10	0,075
25OHD (nmol/L)	11,00 (10-39) N=5	23,50 (8-47) N=10	0,440
androidna mast (%)	32,20 (19,20-49,20) N=7	53,35 (44,10-64,30) N=14	<0,001
ginoidna mast (%)	44,80 (33,90-49,40) N=7	50,25 (44,50-61,70) N=14	0,001
totalna mast (%)	33,40 (19,40-43,90) N=7	47,85 (38,10-57,50) N=7	<0,001
FMI (kg/m ²)	6,88 (3,08-11,64) N=8	14,73 (9,24-21,29) N=14	<0,001
LMI (kg/m ²)	13,165 (12,39-16,10) N=8	16,03 (13,36-18,79) N=14	0,040

Tablica 4.5. nastavak

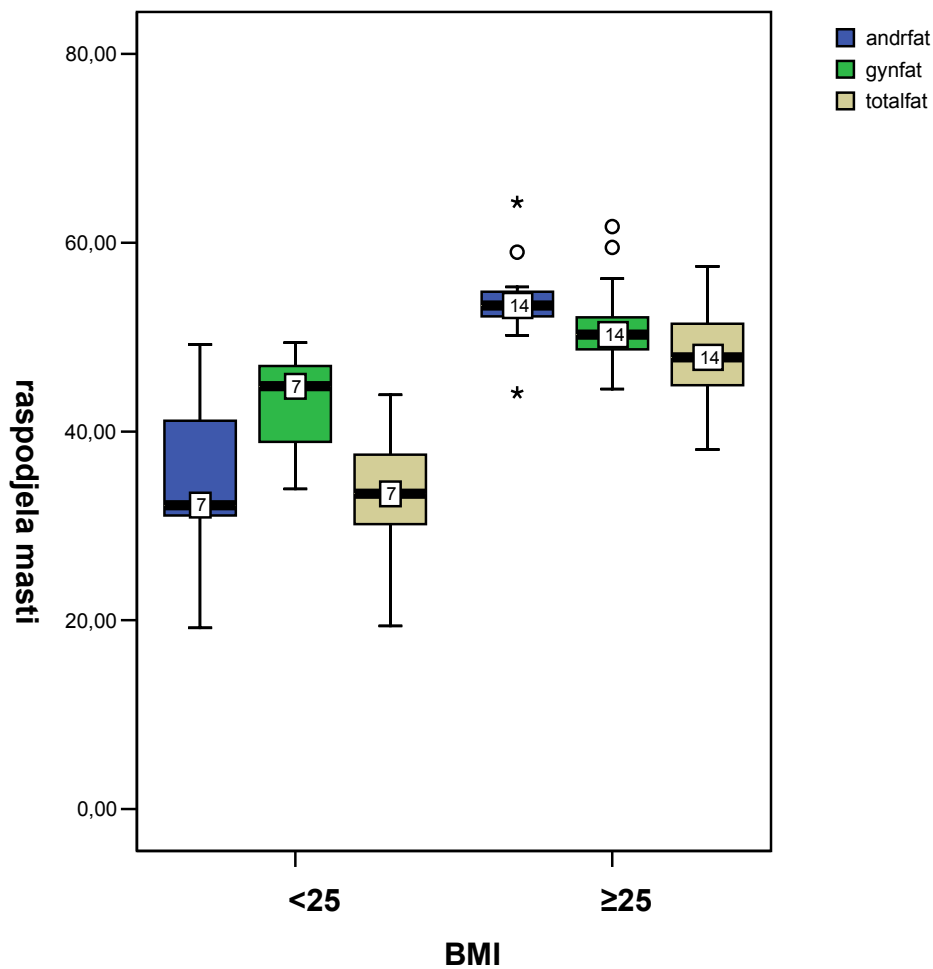
Parametar	Žene BMI <25kg/m ² medijan; raspon; N	Žene BMI ≥25 kg/m ² medijan; raspon; N	p=
SMMI (kg/m ²)	5,57 (4,80-8,96) N=8	6,52 (5,55-8,06) N=13	0,030
SFMI (kg/m ²)	3,75 (1,34-4,56) N=8	6,395 (3,99-10,65) N=14	<0,001
ETFM	0,98 (0,68-1,38) N=8	0,81 (0,60-1,05) N=14	0,070
BMD L1-L4 (g/cm ²)	0,991 (0,738-1,314) N=7	1,003 (0,887-1,52) N=15	0,332
T L1-L4	-1,6 (-3,70do+1,10) N=7	-1,50 (-2,40do+2,80) N=15	0,332
Z L1-L4	0,20 (-2,10do+1,50) N=7	-0,60 (-2,50do+3,40) N=15	1,000
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,725 (0,657-1,023) N=7	0,844 (0,711-1,09) N=15	0,078
T vrat bedrene kosti	-2,1 (-2,70do+0,40) N=7	-1,1 (-2,2do+0,9) N=15	0,066
Z vrat bedrene kosti	-0,6 (-1,80do+0,90) N=7	-0,2 (-1,70do+1,70) N=15	0,368
BMD trohanter (g/cm ²)	0,602 (0,511-0,894) N=7	0,78 (0,63-1,038) N=15	0,005
T trohanter	-1,7 (-2,5do+0,90) N=7	-0,1 (-1,5do+2,30) N=15	0,005
Z trohanter	-1,1 (-1,5do+0,90) N=7	0,20 (-1,90do+2,00) N=15	0,026
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,755 (0,666-1,162) N=7	0,94 (0,83-1,184) N=15	0,014
T kuk ukupno	-2,0 (-2,80do+1,30) N=7	-0,50 (-1,40do+1,50) N=15	0,014
Z kuk ukupno	-0,90 (-1,70do+1,70) N=7	0,00 (-1,50do+2,00) N=15	0,066



*p= 0,027

Slika 4.5.1.

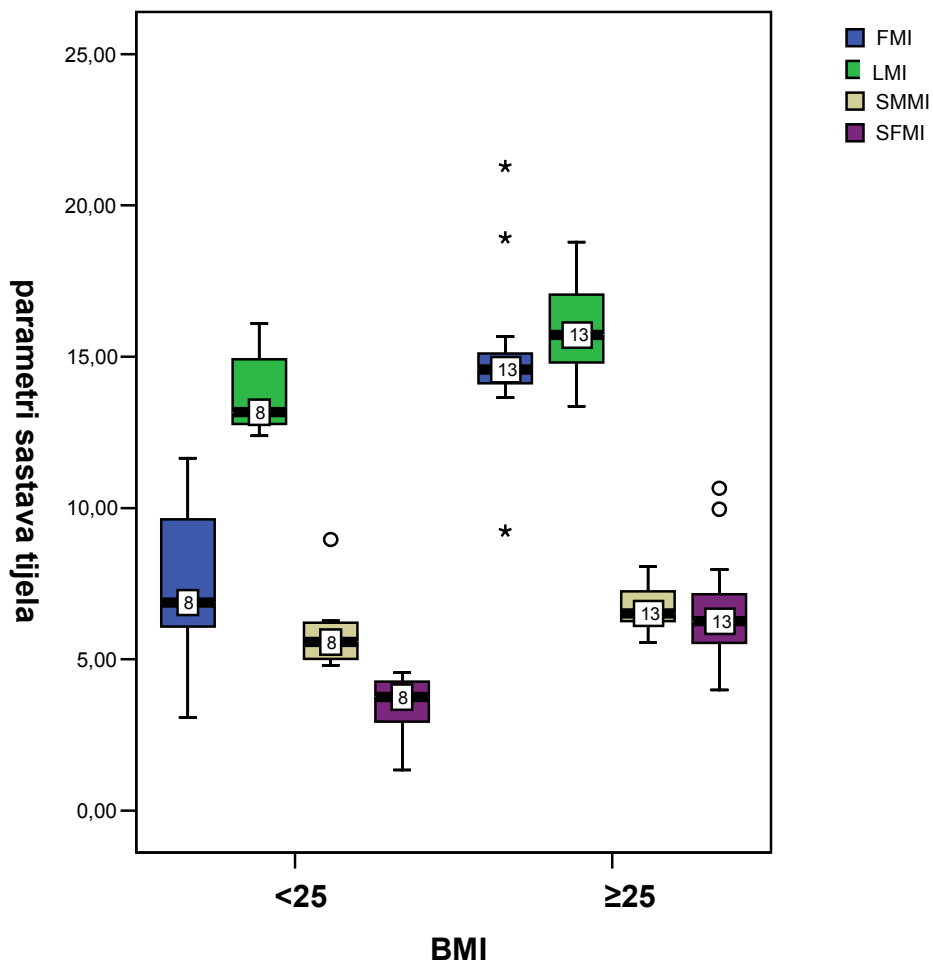
Prikaz dobi (godine) za žene s BMI <25 te BMI ≥25 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*andrfat $p < 0,001$
 gynfat $p = 0,001$
 totalfat $p < 0,001$

Slika 4.5.2.

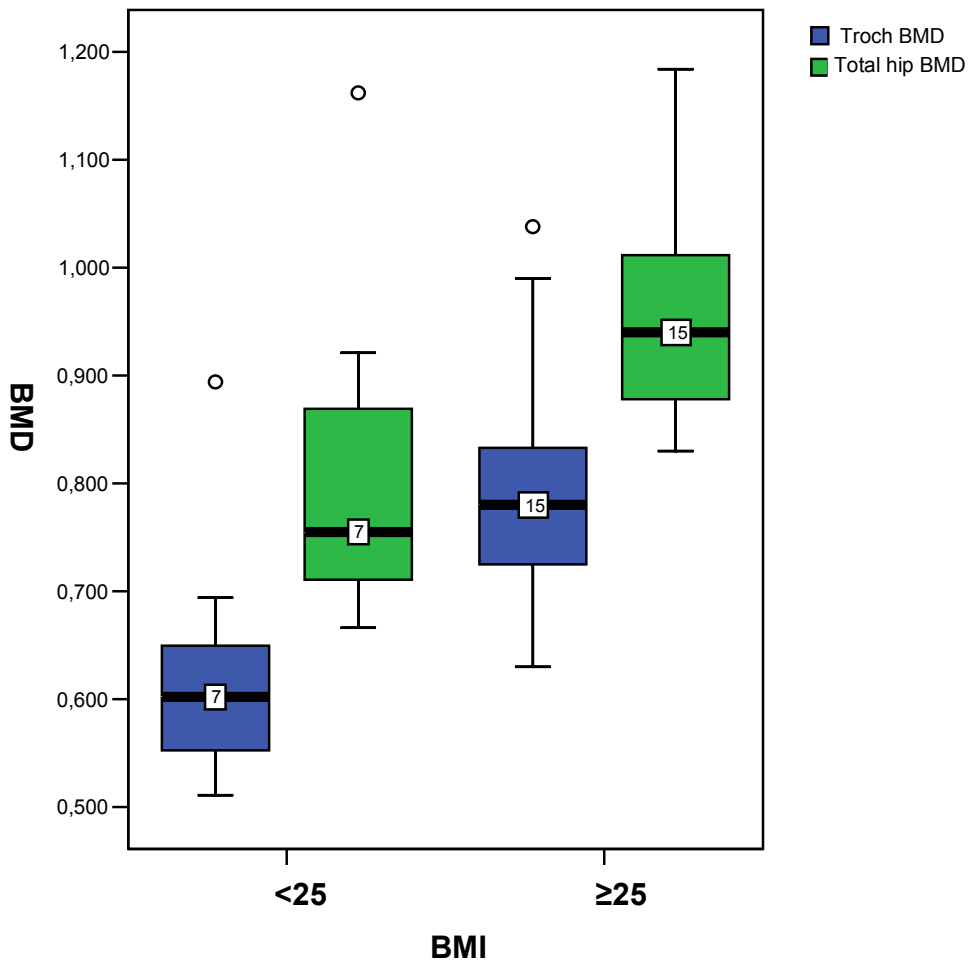
Prikaz parametara raspodjele masti: androidne (andrfat), ginoidne (gynfat) i ukupne (totalfat) (%) za žene s BMI <25 te BMI ≥ 25 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*FMI $p < 0,001$
 LMI $p = 0,040$
 SMMI $p = 0,030$
 SFMI $p < 0,001$

Slika 4.5.3.

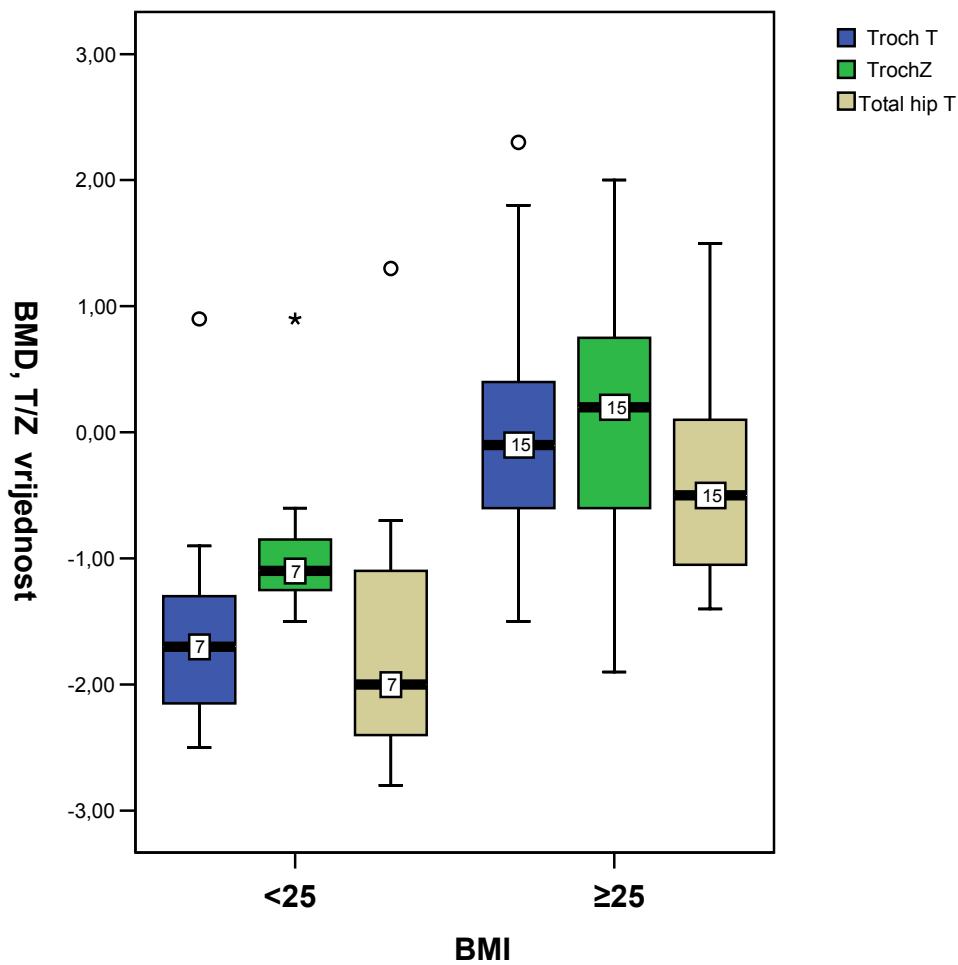
Prikaz parametara sastava tijela: FMI, LMI, SMMI i SFMI (kg/m^2) za žene s BMI <25 te BMI ≥ 25 (kg/m^2). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*Troch BMD p= 0,005
 Total hip BMD p= 0,014

Slika 4.5.4.

Prikaz BMD (g/cm²) za područje trohantera (Troch) i kuk ukupno (total hip) za žene s BMI <25 te BMI ≥25 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*Troch T p= 0,005
Troch Z p= 0,026
Total hip T p= 0,014

Slika 4.5.5.

Prikaz T- i/ili Z vrijednosti BMD-a za područje trohantera (Troch) i kuka ukupno (total hip) za žene s BMI <25 te BMI ≥25 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.

4.6. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema LMI za žene

Deskriptivna statistika za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u žena s očuvanim LMI (≥ 15 kg/m²) i sniženim LMI (< 15 kg/m²) prikazana je medijanom, rasponom te brojem ispitanika uz oznake statističke značajnosti razlike.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema LMI primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Rezultati su prikazani na Tablici 4.6.

U skupini žena bile su podudarne podskupine s očuvanim i sniženim LMI. Statistički značajna razlika između bolesnica s KOPB-om s očuvanim i sniženim LMI postojala je za BMI ($p=0,004$), težinu KOPB-a ($p=0,027$), indekse sastava tijela- FMI ($p=0,026$), SMMI ($p=0,007$), ETFM ($p=0,035$) te T-vrijednost vrata bedrene kosti ($p=0,049$) (Slika 4.6.1- 4).

U bolesnica s većim LMI bio je veći BMI, indeksi sastava tijela tjelesne masti i krtog tkiva i ETFM. KOPB je u tih bolesnica bio blažeg stupnja, a T- vrijednost vrata bedrene kosti ukazivala je na bolju koštanu masu.

Na temelju medijana za T-vrijednost mjerenih lokacija koštanog statusa nije bilo moguće jednoznačno ustanoviti postojanje osteopenije ili osteoporozе za sve lokacije za bilo koju od dvije proučavane skupine.

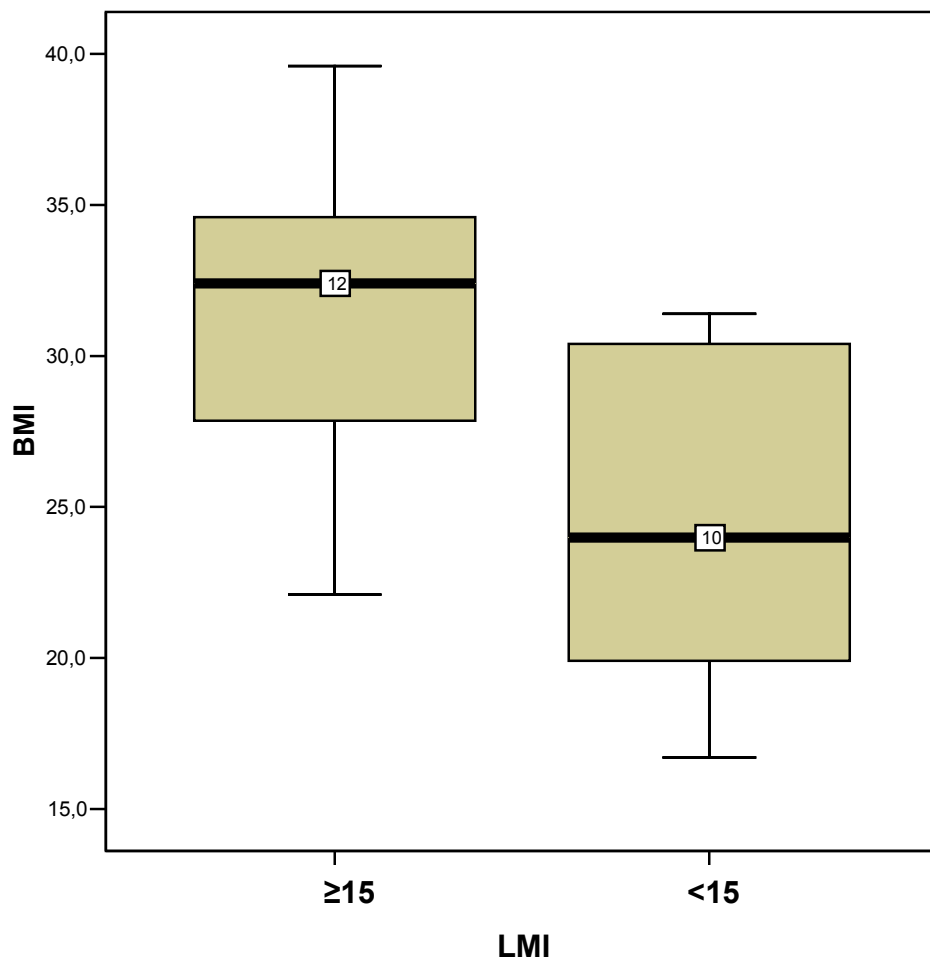
Tablica 4.6.

Rezultati za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno za žene s očuvanim LMI ($\geq 15 \text{ kg/m}^2$) i sniženim LMI ($< 15 \text{ kg/m}^2$).

Parametar	Žene LMI $\geq 15 \text{ kg/m}^2$ medijan; raspon; N	Žene LMI $< 15 \text{ kg/m}^2$ medijan; raspon; N	p=
Dob (godine)	61,10 (53-72) N=12	58,40 (45-76) N=11	0,316
BMI (kg/m^2)	32,40 22,1-39,6 N=12	23,985 16,7-31,4 N=10	0,004
GOLD (1-4)	2 (1-4) N=12	3 (2-4) N=11	0,027
TNF (pg/mL)	0,00 (0-0) N=11	0,00 (0-37) N=4	0,489
IL6 (pg/mL)	2,81 (0,00-14,96) N=11	10,57 (0,00-29,70) N=4	0,571
Adiponektin (ng/mL)	0,91 (0,48-1,32) N=8	1,25 (0,56-2,009) N=8	0,105
Leptin (ng/mL)	20,835 (0,90-82,65) N=8	12,66 (4,04-37,82) N=8	0,645
25OHD (nmol/L)	23,50 (10-47) N=8	38,50 (10-78) N=8	0,328
androidna mast (%)	53,00 (32,20-64,30) N=11	48,00 (19,20-59,00) N=10	0,197
ginoidna mast (%)	49,80 (37,90-61,70) N=11	48,30 (33,90-59,50) N=10	0,705
totalna mast (%)	44,90 (28,00-57,50) N=11	42,20 (19,40-52,00) N=10	0,605
FMI (kg/m^2)	14,57 (6,04-21,29) N=13	8,37 (3,08-15,66) N=12	0,026
SMMI (kg/m^2)	6,925 (6,15-8,06) N=13	5,895 (4,80-14,96) N=12	0,007
SFMI (kg/m^2)	5,92 (2,81-10,65) N=13	4,09 (1,34-7,15) N=12	0,052

Tablica 4.6. nastavak

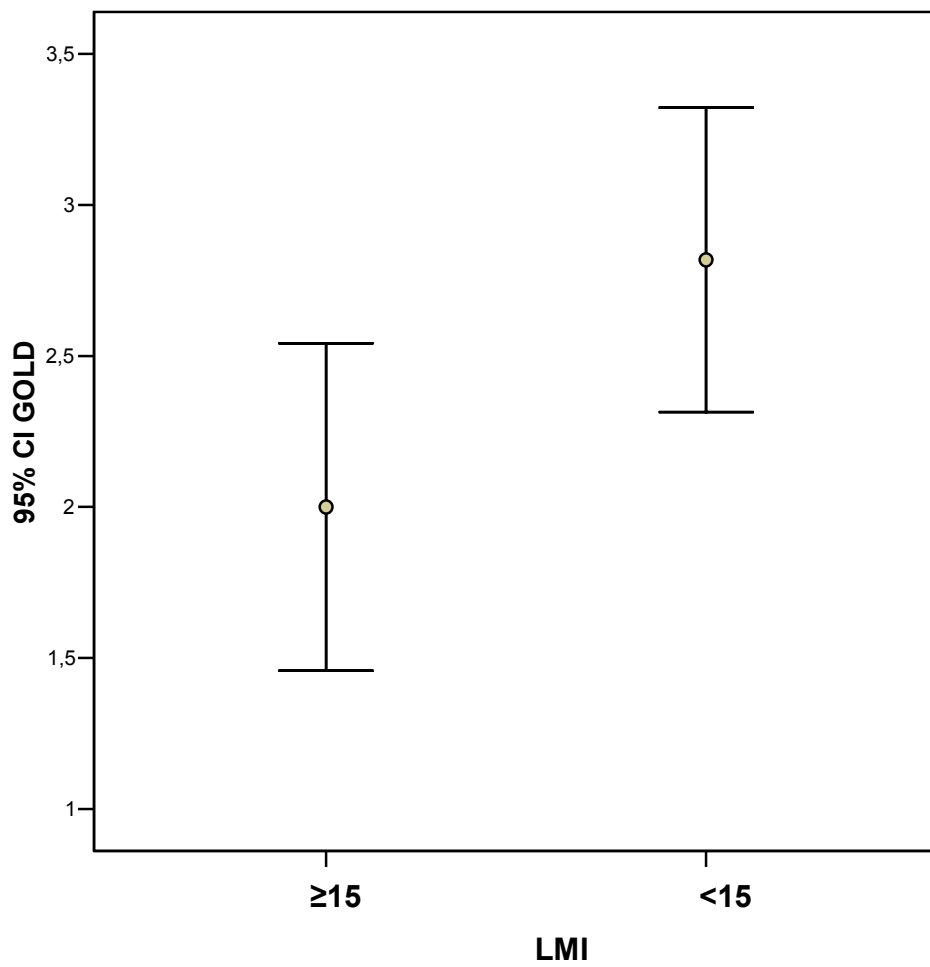
Parametar	Žene LMI ≥ 15 kg/m ² medijan; raspon; N	Žene LMI < 15 kg/m ² medijan; raspon; N	p=
ETFM	0,77 (0,60-1,05) N=13	0,855 (0,70-1,38) N=12	0,035
BMD L1-L4 (g/cm ²)	0,976 (0,738-1,52) N=12	1,003 (0,771-1,463) N=9	0,808
T L1-L4	-1,7 (-3,70do+2,80) N=12	-1,5 (-3,40do+2,40) N=9	0,754
Z L1-L4	-1,10; (-2,50do+3,40) N=12	0,20 (-2,10do+2,60) N=9	0,247
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,8665 (0,68-1,09) N=12	0,730 (0,657-1,057) N=9	0,058
T vrat bedrene kosti	-0,95 (-2,5do+0,90) N=12	-2,1 (-2,70do+0,60) N=9	0,049
Z vrat bedrene kosti	-0,2 (-1,20do+1,7) N=12	-0,6 (-1,80do+1,00) N=9	0,247
BMD trohanter (g/cm ²)	0,792 (0,543-0,990) N=12	0,694 (0,511-1,038) N=9	0,082
T trohanter	0,00 (-2,0do+1,80) N=12	-0,90 (-2,5do+2,30) N=9	0,069
Z trohanter	0,05 (-1,90do+1,90) N=12	-0,9 (-1,5 do +2,0) N=9	0,310
BMD kuk ukupo (g/cm ²)	0,9735 (0,666-1,170) N=12	0,844 (0,682-1,184) N=9	0,095
T kuk ukupno	-0,20 (-2,80do+1,40) N=12	-1,30 (-2,60do+1,50) N=9	0,082
Z kuk ukupno	0,10 (-1,50do+2,00) N=12	-0,80 (-1,70do+1,70) N=9	0,219



* $p = 0,004$

Slika 4.6.1.

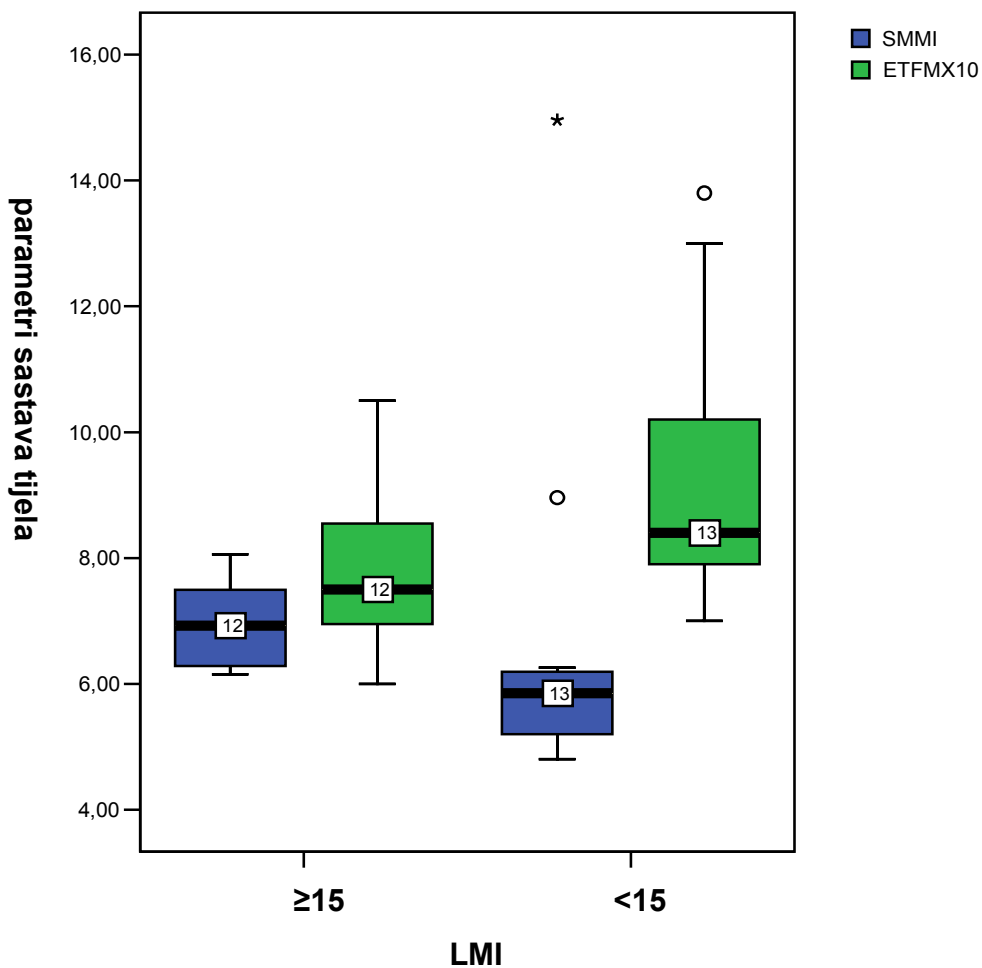
Prikaz BMI (kg/m^2) za žene s LMI ≥ 15 i sniženim LMI < 15 (kg/m^2). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*p= 0,027

Slika 4.6.2.

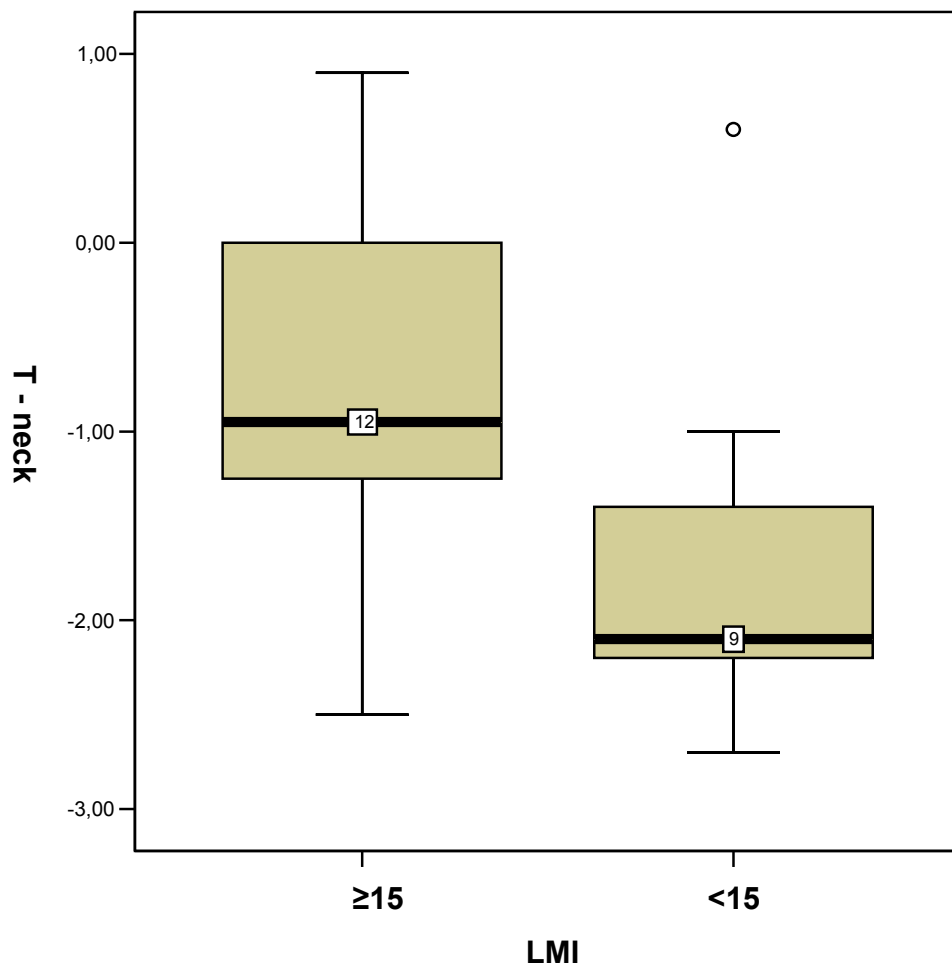
Prikaz težine KOPB-a po GOLD-u za žene s LMI ≥ 15 i LMI < 15 (kg/m^2). Rezultati su prikazani grafikonom s oznakom medijana i krajnjim vrijednostima.



*SMMI p= 0,007
 ETFM p= 0,035

Slika 4.6.3.

Prikaz indeksa sastava tijela SMMI (kg/m²) i ETFM (ETFMx10 - za potrebe zajedničkog grafičkog prikaza su rezultati pomnoženi s 10) za žene s LMI ≥15 i LMI <15 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.



*p= 0,049

Slika 4.6.4.

Prikaz T vrijednosti BMD-a za vrat bedrene kosti (neck T) za žene s LMI ≥ 15 i LMI < 15 (kg/m²). Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.

4.7. Analiza razlika između mjerenih i izračunatih parametara prema težini KOPB-a za žene

Deskriptivna statistika za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno u žena s blažim i težim stadijem KOPB-a prikazana je medijanom, rasponom te brojem ispitanika uz oznake statističke značajnosti razlike. Grupa 1 uključila je bolesnice po GOLD klasifikaciji stadija 1 i 2, a grupa 2 bolesnice stadija 3 i 4.

Podaci za mjerene i izračunate parametre su analizirani obzirom na postojanje razlika prema težini KOPB-a primjenom neparametrijskog Mann-Whitney U testa.

Rezultati su prikazani na Tablici 4.7.

Tri četvrtine bolesnica imalo je blaži oblik KOPB-a, a jedna četvrtina teži po GOLD klasifikaciji. Statistički značajna razlika između skupina bolesnica s lakšim i težim stadijem KOPB-a postojala je samo za LMI ($p=0,015$) (Slika 4.7.1.), tj. krta masa je bila veća u bolesnica s blažim oblikom bolesti.

Kod bolesnica s KOPB-om stadija 3 i 4 na svim mjerenim lokacijama gustoće koštane mase postojala je osteopenija uvidom u medijan T-vrijednosti (-1,1 do -2,15).

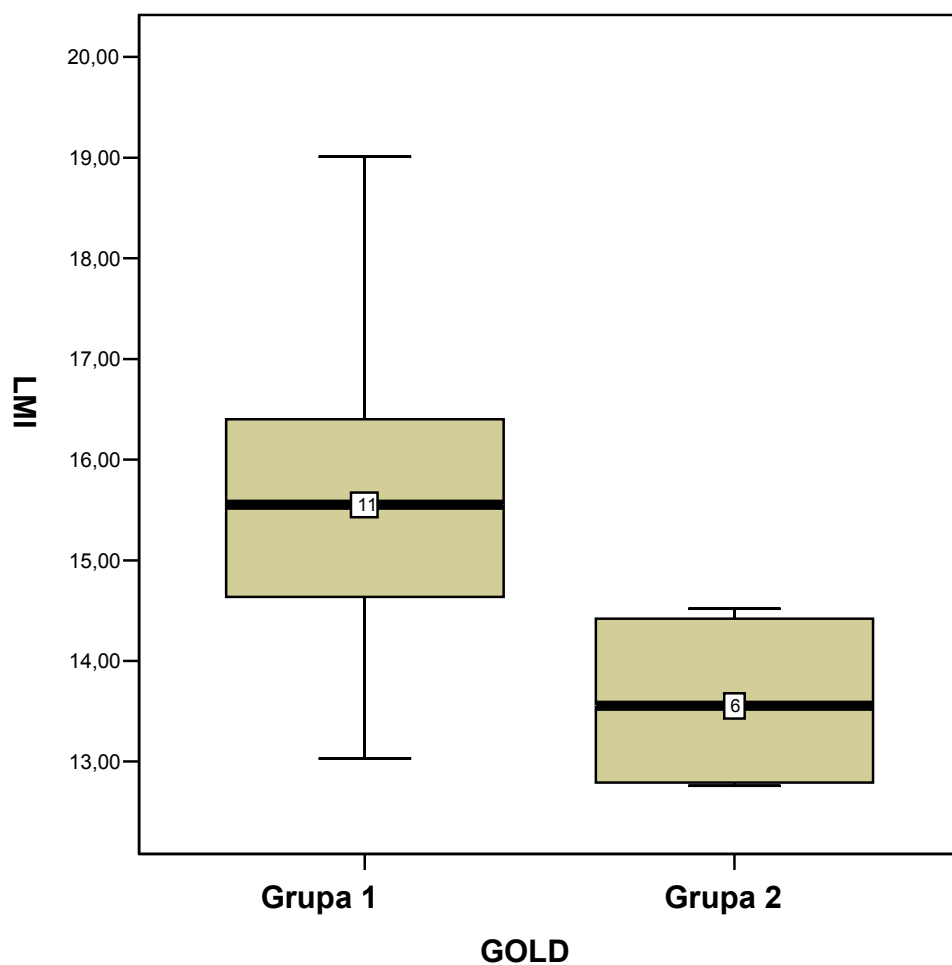
Tablica 4.7.

Rezultati za kliničke i biokemijske parametre, za mjerene udjele i raspored masnog tkiva te parametre sastava tijela, te za gustoću koštane mase, T i Z vrijednost na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti, trohanteru i kuku ukupno za žene s blažim (grupa 1 = GOLD 1 i 2) i težim (grupa 2 = GOLD 3 i 4) stadijem KOPB-a.

Parametar	Žene GOLD 1 i 2 medijan; raspon; N	Žene GOLD 3 i 4 medijan; raspon; N	p=
Dob (godine)	61,90 (50-76) N=14	58,40 (45-66) N=5	0,156
BMI (kg/m ²)	28,125 (22,1-36,2) N=12	25,15 (16,7-31,4) N=4	0,446
TNF (pg/mL)	0,00 (0,00-0,00) N=10	18,74 (0-37) N=2	0,364
IL6 (pg/mL)	7,395 (0,00-31,99) N=10	14,85 (0,00-29,70) N=2	0,909
Adiponektin (ng/mL)	1,135 (0,48-10,00) N=12	1,06 (0,56-2,00) N=5	0,506
Leptin (ng/mL)	20,835 (0,90-82,65) N=12	12,30 (5,79-37,82) N=5	0,959
25OHD (nmol/L)	23,50 (8-47) N=12	38,00 (11-78) N=5	0,234
androidna mast (%)	50,60 (32,20-64,30) N=9	41,95 (19,20-54,30) N=4	0,503
ginoidna mast (%)	49,40 (37,90-61,70) N=9	50,50 (33,90-59,50) N=4	1,000
totalna mast (%)	44,50 (28-57) N=9	41,9 (19,4-52) N=4	0,604
FMI (kg/m ²)	13,65 (6,04-21,29) N=11	6,90 (3,08-15,66) N=6	0,301
LMI (kg/m ²)	15,55 (13,03-19,01) N=11	13,55 (12,76-14,52) N=6	0,015
SMMI (kg/m ²)	6,29 (5,20-8,96) N=11	5,93 (4,80-14,96) N=6	0,149

Tablica 4.7. nastavak

Parametar	Žene GOLD 1 i 2 medijan; raspon; N	Žene GOLD 3 i 4 medijan; raspon; N	p=
SFMI (kg/m ²)	5,50 (2,81-10,65) N=11	3,135 (1,34-7,15) N=6	0,256
ETFM	0,73 (0,68-1,30) N=11	0,855 (0,76-1,10) N=6	0,149
BMD L1-L4 (g/cm ²)	0,996 (0,738-1,314) N=13	1,05 (0,991-1,463) N=4	0,296
T L1-L4	-1,5 (-3,70do+2,50) N=13	-1,1 (-1,60do+2,40) N=4	0,549
Z L1-L4	-0,50 (-2,50do+1,50) N=13	0,55 (-1,10do+2,60) N=4	0,163
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,483 (0,635-1,023) N=13	0,718 (0,657-1,057) N=4	0,703
T vrat bedrene kosti	-1,10 (-2,90do+2,70) N=13	-2,15 (-2,70do+0,60) N=4	0,477
Z vrat bedrene kosti	-0,30 (-1,80do+0,90) N=13	-0,90 (-1,70do+1,00) N=4	0,624
BMD trohanter (g/cm ²)	0,764 (0,543-0,953) N=12	0,6525 (0,511-1,038) N=4	0,684
T Trohanter	-0,20 (-2,20do+1,50) N=12	-1,25 (-2,50do+2,30) N=4	0,599
Z Trohanter	-0,20 (-1,50do+1,30) N=12	-1,00 (-1,10do+2,00) N=4	0,684
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,922 (0,666-1,162) N=13	0,8305 (0,682-1,184) N=4	0,703
T kuk ukupno	-0,60 (-2,80do+2,00) N=13	-1,40 (-2,60do+1,50) N=4	0,477
Z kuk ukupno	-0,50 (-1,70do+1,70) N=13	-0,85 (-1,00 do +1,70) N=4	0,624



* $p= 0,015$

Slika 4.7.1.

Prikaz indeksa sastava tijela LMI (kg/m^2) za žene s blažim (grupa 1=GOLD 1 i 2) i težim (grupa 2=GOLD 3 i 4) stadijem KOPB-a. Rezultati su prikazani grafikonom okvira s ručicama (engl. box-plot) s oznakom medijana i kvartila, vrijednostima koje odstupaju i oznakom veličine uzorka.

4.8. Korelacije za muškarce s KOPB-om

Ispitivane korelacije između mjerenih i izračunatih parametara izražene su Spearmanovim ro testom, statističkom značajnosti i brojem ispitanika (N) kod muškaraca s KOPB-om.

Statistički značajne korelacije označene su u Tablici 4.8.

Statistički značajne i pozitivne korelacije postojale su za parove parametara indeksa sastava tijela međusobno, s BMI, procjenom tipova postotka masti (androidna, ginoidna, totalna), te s rezultatima mjerenja BMD.

Za koncentraciju adiponektina postojala je statistički značajna i negativna korelacija FMI, BMI, androidnom i totalnom masti, te BMD i T-vrijednosti kuka ukupno, ali i statistički značajna pozitivna korelacija s ETFM.

BMI je statistički značajno i pozitivno korelirao s postocima sadržaja masti (androidnom, ginoidnom i totalno masti u tijelu) te s većinom rezultata denzitometrije za sve mjerene lokacije.

Tipovi sadržaja masti u tijelu korelirali su statistički značajno i pozitivno uglavnom na podudaran način međusobno i s većim dijelom rezultata denzitometrije za sve mjerene lokacije. Za parametar ETFM bile su samo su dvije pozitivne statistički značajne korelacije, ona s koncentracijom adiponektina i sa SFMI.

Životna dob je korelirala statistički značajno i pozitivno s koncentracijom TNF- α , te negativno s denzitometrijskim parametrima vrata i trohantera bedrene kosti (BMD i T-vrijednost) te onima za kuk ukupno (BMD i T-vrijednost).

Za koncentraciju leptina postojala je statistički značajna i pozitivna korelacija s indeksima sastava tijela FMI i SFMI, BMI, postocima sadržaja masti (androidnom, ginoidnom i totalno masti u tijelu), te rezultatima denzitometrije T-vrijednost trohantera, BMD i T -vrijednost kuka ukupno. Visoka pozitivna korelacija i stupanj značajnosti postojala je između parova denzitometrijskih parametara.

Za biokemijske parametre koncentracije 25-OH D, IL-6 i TNF- α (osim navedenog) nije bilo statistički značajnih korelacija.

Neke statistički značajne korelacije prikazane su na Slikama 4.8.1-4.

Tablica 4.8.

Korelacije između parova parametara za muškarce s KOPB-om

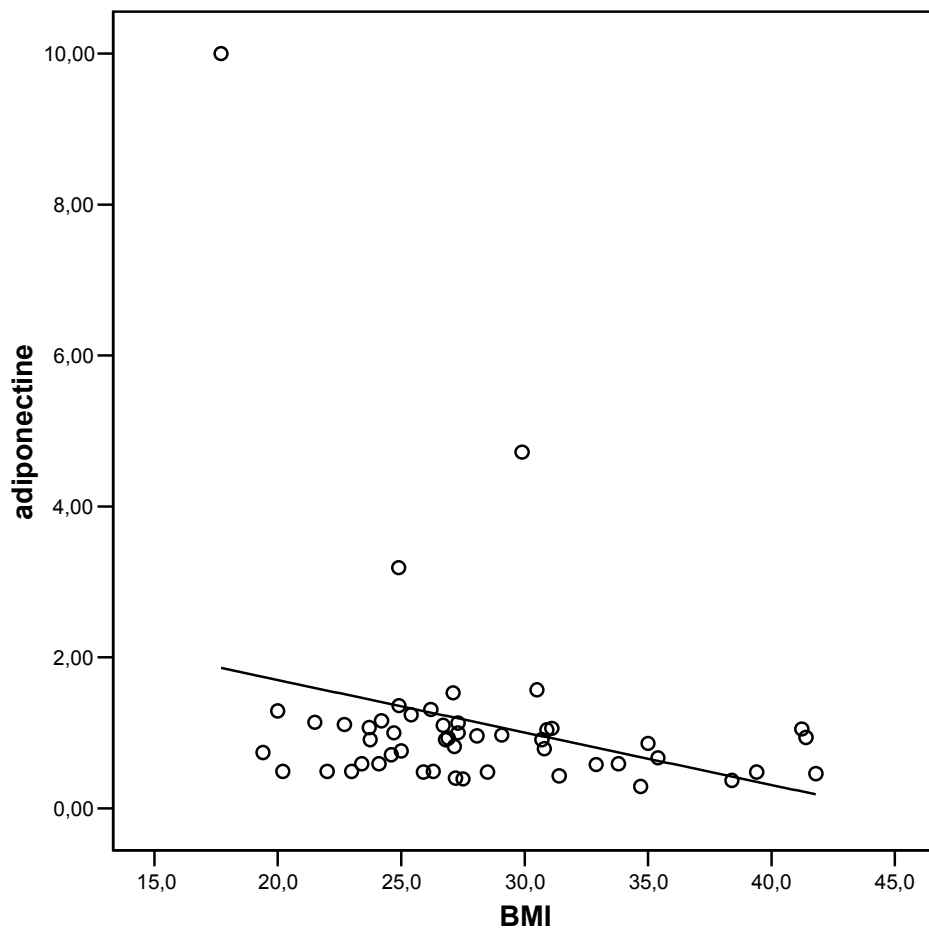
Parametar	FMI (kg/m ²)	LMI	SMMI	SFMI	ETFM	25-OHD	Adiponektin	Leptin	Dob	BMI	TNF- α	IL-6	Androidna mast	Ginoidna mast	Totalna mast
LMI (kg/m ²)	0,478 p<0,001 (72)														
SMMI (kg/m ²)	0,274 p=0,020 (72)	0,735 p<0,001 (72)													
SFMI (kg/m ²)	0,931 p<0,001 (72)	0,408 p<0,001 (72)	0,256 p=0,030 (72)												
ETFM	-0,016 p=0,892 (72)	-0,118 p=0,324 (72)	0,064 p=0,594 (72)	0,274 p=0,020 (72)											
25-OHD (nmol/L)	-0,050 p=0,731 (50)	0,178 p=0,217 (50)	0,160 p=0,269 (50)	-0,105 p=0,468 (50)	-0,129 p=0,372 (50)										
Adiponektin (ng/mL)	-0,312 p=0,035 (46)	-0,181 p=0,228 (46)	0,049 p=0,747 (46)	-0,192 p=0,201 (46)	0,345 p=0,019 (46)	-0,059 p=0,673 (53)									
Leptin (ng/mL)	0,810 p<0,001 (46)	0,267 p=0,073 (46)	0,171 p=0,256 (46)	0,742 p<0,001 (46)	0,007 p=0,962 (46)	-0,045 p=0,749 (53)	-0,177 p=0,205 (53)								
Dob (godine)	-0,120 p=0,365 (59)	-0,148 p=0,262 (59)	-0,067 p=0,617 (59)	-0,105 p=0,429 (59)	-0,061 p=0,648 (59)	-0,271 p=0,079 (43)	0,210 p=0,187 (41)	-0,232 p=0,145 (41)							
BMI (kg/m ²)	0,936 p<0,001 (66)	0,617 p<0,001 (66)	0,408 p=0,001 (66)	0,863 p<0,001 (66)	-0,067 p=0,591 (66)	-0,011 p=0,939 (52)	-0,278 p=0,048 (51)	0,715 p<0,001 (51)	-0,214 p=0,092 (63)						
TNF- α (pg/mL)	0,170 p=0,300 (39)	0,235 p=0,149 (39)	0,249 p=0,126 (39)	0,196 p=0,232 (39)	0,185 p=0,259 (39)	0,159 p=0,370 (34)	-0,010 p=0,954 (34)	0,087 p=0,624 (34)	0,365 p=0,026 (37)	-0,013 p=0,933 (46)					
IL-6 (pg/mL)	-0,115 p=0,487 (39)	-0,085 p=0,606 (39)	-0,115 p=0,487 (39)	-0,053 p=0,750 (39)	0,077 p=0,643 (39)	0,038 p=0,832 (34)	0,036 p=0,841 (34)	-0,161 p=0,365 (34)	0,130 p=0,442 (37)	-0,083 p=0,577 (46)	0,054 p=0,714 (49)				
Androidna mast (%)	0,858 p<0,001 (65)	0,210 p=0,093 (65)	-0,021 p=0,867 (65)	0,734 p<0,001 (65)	-0,226 p=0,070 (65)	-0,014 p=0,931 (44)	-0,385 p=0,011 (43)	0,782 p<0,001 (43)	-0,120 p=0,380 (56)	0,748 p<0,001 (64)	0,142 p=0,388 (39)	-0,055 p=0,740 (65)			
Ginoidna mast (%)	0,828 p<0,001 (65)	0,109 p=0,386 (65)	-0,018 p=0,888 (65)	0,903 p<0,001 (65)	0,221 p=0,076 (65)	-0,130 p=0,399 (44)	-0,176 p=0,259 (43)	0,745 p<0,001 (43)	-0,093 p=0,495 (56)	0,729 p<0,001 (64)	0,165 p=0,316 (39)	0,005 p=0,975 (65)	0,750 p<0,001 (65)		
Totalna mast	0,951 p<0,001	0,264 p=0,034	0,038 p=0,766	0,895 p<0,001	-0,030 p=0,810	-0,075 p=0,631	-0,325 p=0,033	0,774 p<0,001	-0,125 p=0,360	0,848 p<0,001	0,147 p=0,370	-0,074 p=0,654	0,914 p<0,001	0,892 p<0,001	

Tablica 4.8. nastavak

(%)	(65)	(65)	(65)	(65)	(65)	(65)	(43)	(56)	(64)	(39)	(39)	(65)	(65)
BMD	0,420	0,289	0,256	0,380	-0,208	0,039	0,176	-0,053	0,378	0,130	-0,232	0,336	0,380
L1-L4	p=0,001	p=0,023	p=0,042	p=0,005	p=0,104	p=0,791	p=0,238	p=0,688	p=0,002	p=0,410	p=0,139	p=0,009	p=0,003
(g/cm ²)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
T	0,414	0,287	0,268	0,374	-0,215	0,053	0,184	-0,052	0,377	0,134	-0,243	0,327	0,374
L1-L4	p=0,001	p=0,024	p=0,035	p=0,003	p=0,093	p=0,718	p=0,215	p=0,695	p=0,002	p=0,398	p=0,121	p=0,011	p=0,003
(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
Z	0,220	0,152	0,188	0,192	-0,191	0,012	0,029	0,108	0,164	0,188	-0,181	0,174	0,199
L1-L4	p=0,085	p=0,239	p=0,144	p=0,135	p=0,137	p=0,936	p=0,844	p=0,412	p=0,185	p=0,232	p=0,251	p=0,184	p=0,128
(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
BMD vrat	0,414	0,491	0,403	0,390	-0,076	0,155	0,266	-0,477	0,450	0,110	0,019	0,264	0,334
bedrene	p=0,001	p<0,001	p=0,001	p=0,002	p=0,560	p=0,297	p=0,074	p<0,001	p<0,001	p=0,487	p=0,906	p=0,006	p=0,010
kosti	(61)	(61)	(61)	(61)	(61)	(47)	(47)	(59)	(66)	(42)	(42)	(59)	(59)
T vrat	0,413	0,488	0,407	0,388	-0,083	0,165	0,212	-0,457	0,458	0,117	0,007	0,263	0,332
bedrene	p=0,001	p<0,001	p=0,001	p=0,002	p=0,523	p=0,262	p=0,152	p<0,001	p<0,001	p=0,461	p=0,965	p=0,042	p=0,010
kosti	(62)	(62)	p=(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
Z vrat	0,166	0,348	0,371	0,179	-0,061	0,165	-0,031	-0,173	0,221	0,243	0,129	0,070	0,087
bedrene	p=0,198	p=0,006	p=0,003	p=0,163	p=0,638	p=0,263	p=0,834	p=0,187	p=0,072	p=0,121	p=0,416	p=0,593	p=0,508
kosti	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
BMD	0,495	0,497	0,539	0,474	-0,050	0,120	0,287	-0,316	0,549	0,044	-0,126	0,360	0,403
trohanter	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,705	p=0,421	p=0,053	p=0,014	p<0,001	p=0,785	p=0,433	p=0,002	p=0,002
(g/cm ²)	(61)	(61)	(62)	(62)	(61)	(47)	(46)	(60)	(67)	(41)	(41)	(59)	(59)
T	0,488	0,489	0,541	0,462	-0,053	0,154	0,320	-0,320	0,549	0,048	-0,081	0,362	0,396
trohanter	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,680	p=0,297	p=0,028	p=0,013	p<0,001	p=0,761	p=0,612	p=0,004	p=0,002
(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
Z	0,301	0,387	0,503	0,279	-0,076	0,163	0,167	-0,138	0,364	0,067	-0,021	0,206	0,229
trohanter	p=0,017	p=0,002	p<0,001	p=0,028	p=0,558	p=0,267	p=0,263	p=0,294	p=0,002	p=0,672	p=0,895	p=0,114	p=0,078
(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
BMD	0,497	0,526	0,519	0,443	-0,122	0,123	0,362	-0,412	0,551	0,113	0,010	0,313	0,390
kuk ukupno	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,347	p=0,404	p=0,012	p=0,001	p<0,001	p=0,475	p=0,949	p=0,015	p=0,002
(g/cm ²)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
T	0,514	0,541	0,525	0,470	-0,104	0,132	0,361	-0,408	0,569	0,106	-0,002	0,334	0,405
kuk ukupno	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,421	p=0,373	p=0,013	p=0,001	p<0,001	p=0,504	p=0,990	p=0,009	p=0,001
(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)
Z	0,377	0,469	0,505	0,352	-0,117	0,063	0,228	-0,176	0,422	0,173	0,098	0,238	0,273
kuk ukupno	p=0,003	p<0,001	p<0,001	p=0,005	p=0,366	p=0,573	p=0,124	p=0,179	p<0,001	p=0,272	p=0,537	p=0,018	p=0,035
(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(62)	(48)	(47)	(60)	(67)	(42)	(42)	(60)	(60)

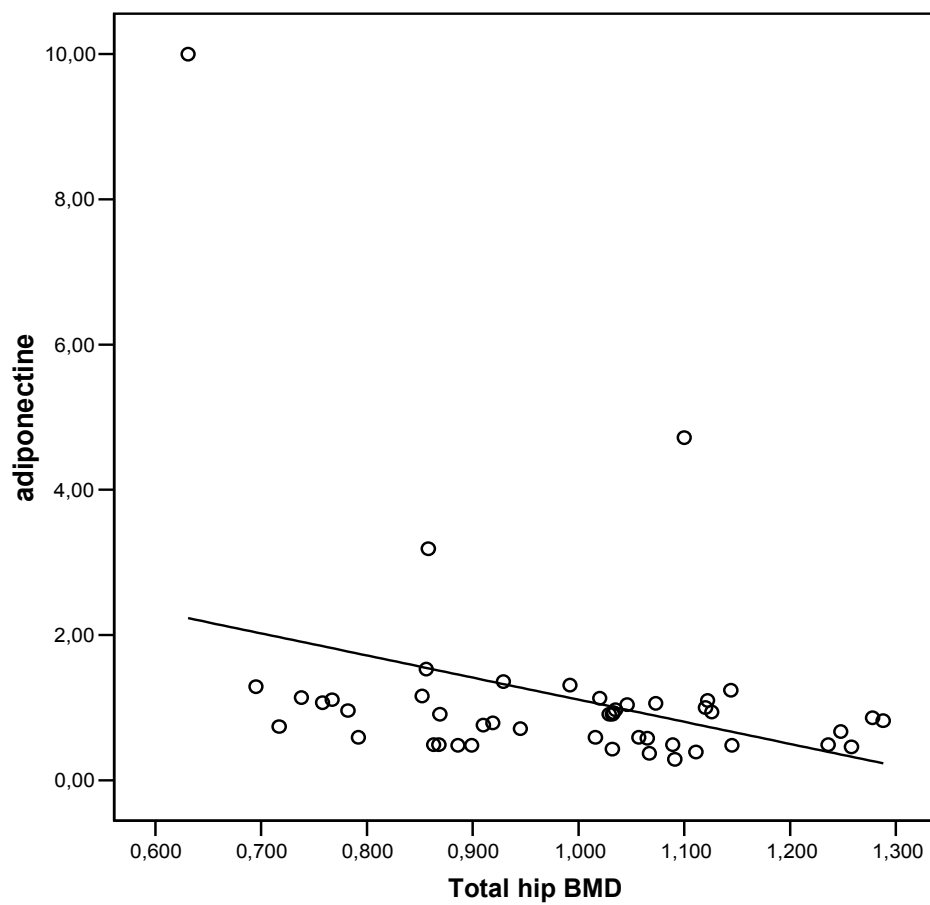
Tablica 4.8. nastavak

Parametar	BMD L1-L4	T L1-L4	Z L1-L4	BMD vrat bedrene kosti	T vrat bedrene kosti	Z vrat bedrene kosti	BMD trohanter	T trohanter	Z trohanter	BMD kuk ukupno	T kuk ukupno
T L1-L4	0,996 p<0,001 (69)										
Z L1-L4	0,948 p<0,001 (69)	0,952 p<0,001 (69)									
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,583 p<0,001 (69)	0,579 p<0,001 (68)	0,426 p<0,001 (68)								
T vrat bedrene kosti	0,593 p<0,001 (69)	0,589 p<0,001 (69)	0,436 p<0,001 (69)	0,997 p<0,001 (68)							
Z vrat bedrene kosti	0,573 p<0,001 (69)	0,570 p<0,001 (69)	0,511 p<0,001 (69)	0,880 p<0,001 (68)	0,888 p<0,001 (69)						
BMD trohanter (g/cm ²)	0,723 p<0,001 (69)	0,721 p<0,001 (68)	0,598 p<0,001 (68)	0,768 p<0,001 (67)	0,802 p<0,001 (69)	0,712 p<0,001 (68)					
T Trohanter	0,713 p<0,001 (69)	0,712 p<0,001 (69)	0,590 p<0,001 (69)	0,773 p<0,001 (69)	0,790 p<0,001 (69)	0,711 p<0,001 (69)	0,998 p<0,001 (68)				
Z Trohanter	0,673 p<0,001 (69)	0,677 p<0,001 (69)	0,633 p<0,001 (69)	0,667 p<0,001 (69)	0,682 p<0,001 (69)	0,702 p<0,001 (69)	0,942 p<0,001 (68)	0,947 p<0,001 (69)			
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,673 p<0,001 (69)	0,670 p<0,001 (69)	0,523 p<0,001 (69)	0,862 p<0,001 (69)	0,877 p<0,001 (69)	0,766 p<0,001 (69)	0,921 p<0,001 (68)	0,922 p<0,001 (69)	0,836 p<0,001 (69)		
T kuk ukupno	0,675 p<0,001 (69)	0,672 p<0,001 (69)	0,523 p<0,001 (69)	0,875 p<0,001 (69)	0,889 p<0,001 (69)	0,776 p<0,001 (69)	0,934 p<0,001 (68)	0,935 p<0,001 (69)	0,844 p<0,001 (69)	0,987 p<0,001 (69)	
Z kuk ukupno	0,703 p<0,001 (69)	0,700 p<0,001 (69)	0,624 p<0,001 (69)	0,809 p<0,001 (69)	0,820 p<0,001 (69)	0,812 p<0,001 (69)	0,909 p<0,001 (68)	0,912 p<0,001 (69)	0,912 p<0,001 (69)	0,939 p<0,001 (69)	



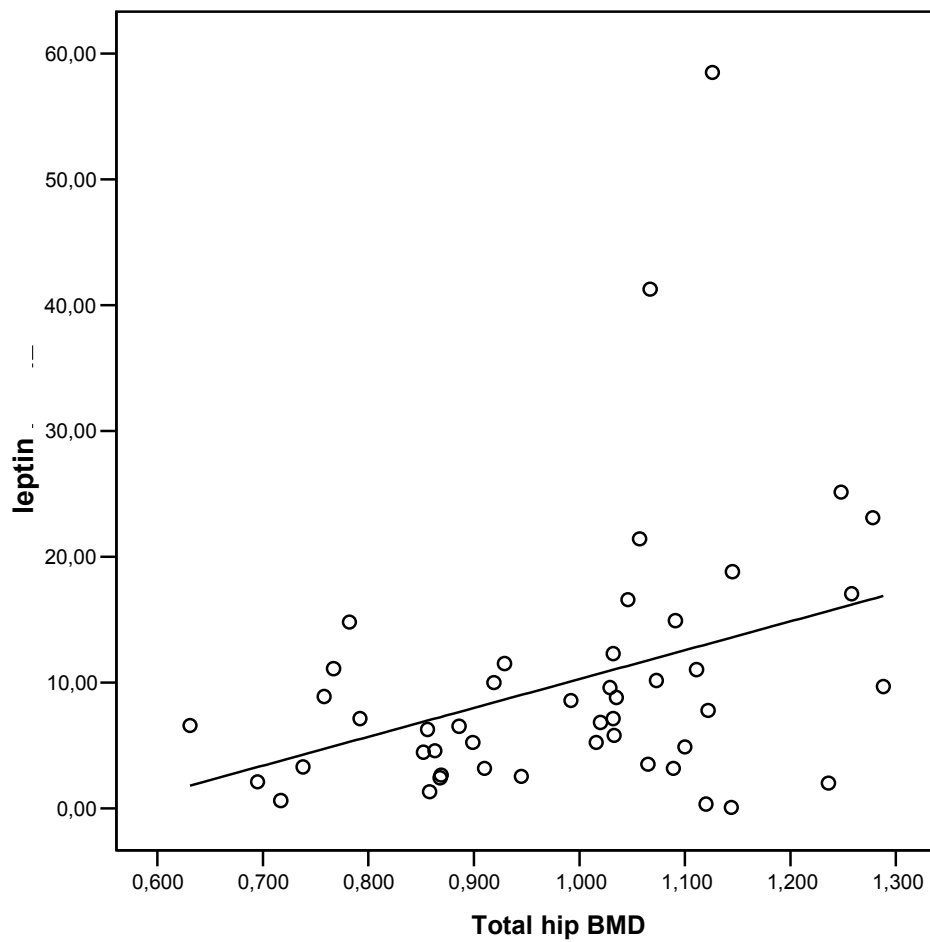
Slika 4.8.1.

Prikaz korelacije BMI (kg/m²) i koncentracije adipnektina (ng/mL) za muškarce s KOPB-om.



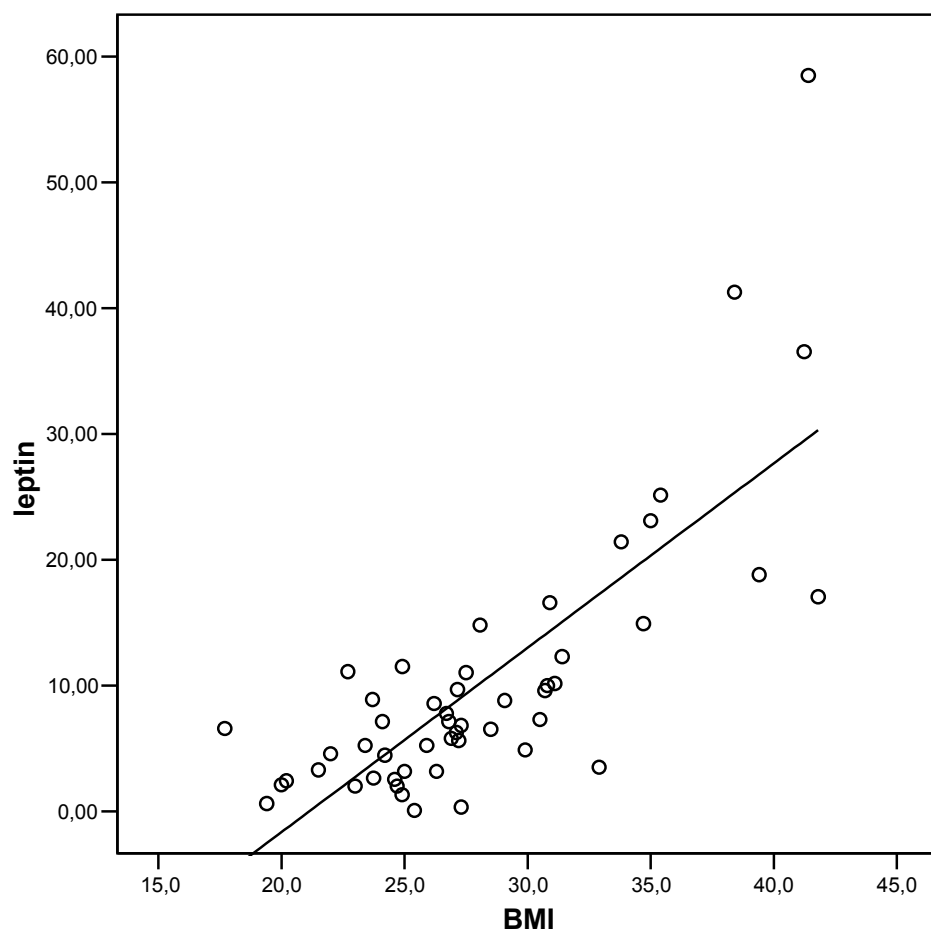
Slika 4.8.2.

Prikaz korelacije BMD za ukupni kuk (total hip BMD) (g/cm^2) i koncentraciju adiponektina (ng/mL) za muškarce s KOPB-om.



Slika 4.8.3.

Prikaz korelacije BMD ukupnog kuka (total hip BMD) (g/cm^2) i koncentracije leptina (ng/mL) za muškarce s KOPB-om.



Slika 4.8.4.

Prikaz korelacije BMI (kg/m²) i koncentracije leptina (ng/mL) za muškarce s KOPB-om.

4.9. Korelacije za žene s KOPB-om

Ispitivane korelacije između mjerenih i izračunatih parametara izražene su Spearmanovim ro testom, statističkom značajnosti i brojem ispitanika (N) kod žena s KOPB-om.

Statistički značajne korelacije označene su u Tablici 4.9.

Statistički značajna pozitivna korelacija postojala je između parova parametara sastava tijela FMI, LMI, SMMI, SFMI, raspodjele masti (androidna, ginoidna) i ukupne masti u tijelu, BMI, te parametara rezultata denzitometrije za vrat i trohanter bedrene kosti (BMD i T-vrijednost) te kuka ukupno (BMD i T-vrijednost).

ETFM je statistički značajno i negativno korelirao s LMI i denzitometrijskim rezultatima BMD slabinske kralježnice, vrata i trohantera bedrene kosti te kuka ukupno, ali i s T- i Z-vrijednosti za trohanter i kuka ukupno.

Koncentracija leptina je korelirala statistički značajno i pozitivno s koncentracijom IL-6, BMI, raspodjelom masti (androidna i ginoidna) i ukupnom masti, te denzitometrijskim parametrima BMD, T- i Z-vrijednost za trohanter i kuka ukupno.

BMI je korelirao statistički značajno i pozitivno s raspodjelom masti (androidna, ginoidna) i ukupnom masti, te s nekim denzitometrijskim rezultatima (Z-vrijednost za slabinsku kralježnicu, T-vrijednost vrata bedrene kosti, BMD i T-vrijednost trohantera, BMD i T-vrijednost kuka ukupno).

Parametri raspodjele masti (androidna, ginoidna) i ukupne masti korelirali su statistički značajno i pozitivno uzajamno ili i s nekim rezultatima denzitometrije za sve mjerene lokacije. Androidna mast korelirala je statistički značajno i pozitivno s BMD i T-vrijednosti trohantera i kuka ukupno. Ginoidna mast korelirala je statistički značajno i pozitivno s BMD i T-vrijednosti za slabinsku kralježnicu i kuk ukupno, te za trohanter (BMD, T- i Z-skor). Ukupni sadržaj masti u tijelu korelirao je statistički značajno i pozitivno s BMD i T-vrijednosti slabinske kralježnice, T-vrijednosti vrata bedrene kosti, te za trohanter i kuk ukupno (BMD, T- i Z-vrijednost).

Rezultati denzitometrije uglavnom su korelirali međusobno statistički značajno i pozitivno. Za biokemijske parametre koncentracije 25-OH D, adiponektina i TNF- α nije bila nađena statistički značajna korelacija kao niti za životnu dob bolesnika.

Neke statistički značajne korelacije prikazane su na Slikama 4.9.1-4.

Tablica 4.9.

Korelacije između parova parametara za žene s KOPB-om

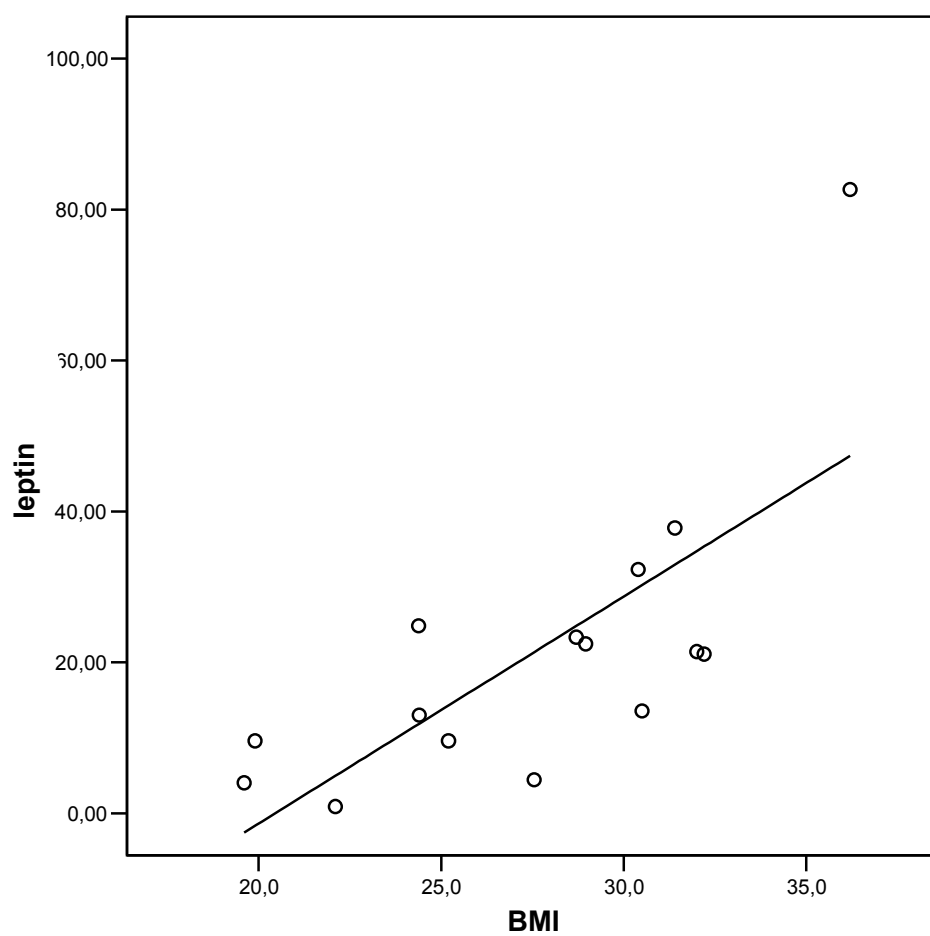
Parametar	FMI (kg/m ²)	LMI	SMMI	SFMI	ETFM	25-OHD	Adiponektin	Leptin	Dob	BMI	TNF- α	IL-6	Androidna mast	Ginoidna mast	Totalna mast
LMI (kg/m ²)	0,667 p<0,001 (26)														
SMMI (kg/m ²)	0,454 p=0,023 (25)	0,712 p<0,001 (25)													
SFMI (kg/m ²)	970 p<0,001 (26)	0,633 p=0,001 (26)	0,448 p=0,250 (25)												
ETFM	-0,251 p=0,217 (26)	-0,408 p=0,039 (26)	-0,269 p=0,193 (25)	-0,110 p=0,593 (26)											
25-OHD (nmol/L)	0,033 p=0,899 (17)	-0,036 p=0,892 (17)	0,305 p=0,234 (17)	-0,059 p=0,822 (17)	-0,399 p=0,133 (17)										
Adiponektin (ng/mL)	-0,078 p=0,773 (16)	-0,406 p=0,119 (16)	-0,483 p=0,058 (16)	-0,004 p=0,987 (16)	0,310 p=0,243 (16)	-0,417 p=0,085 (18)									
Leptin (ng/mL)	0,873 p<0,001 (16)	0,372 p=0,156 (16)	0,230 p=0,392 (16)	0,887 p<0,001 (16)	-0,220 p=0,414 (16)	0,046 p=0,857 (18)	-0,057 p=0,821 (18)								
Dob (godine)	0,249 p=0,252 (23)	0,147 p=0,504 (23)	-0,120 p=0,594 (22)	0,227 p=0,297 (23)	-0,070 p=0,750 (23)	-0,482 p=0,059 (16)	0,165 p=0,540 (16)	0,053 p=0,845 (16)							
BMI (kg/m ²)	0,912 p<0,001 (22)	0,825 p<0,001 (22)	0,704 p<0,001 (21)	0,869 p<0,001 (22)	-0,363 p=0,097 (22)	0,230 p=0,410 (15)	-0,292 p=0,290 (15)	0,668 p=0,006 (15)	0,217 p=0,297 (25)						
TNF- α (pg/mL)	0,371 p=0,173 (15)	-0,309 p=0,262 (15)	-0,310 p=0,281 (14)	0,309 p=0,262 (15)	0,248 p=0,373 (15)	-0,251 p=0,457 (11)	0,301 p=0,368 (11)	0,501 p=0,116 (11)	-0,070 p=0,782 (18)	0,070 p=0,782 (18)					
IL-6 (pg/mL)	0,196 p=0,484 (15)	-0,285 p=0,304 (15)	-0,195 p=0,505 (14)	0,124 p=0,689 (15)	-0,351 p=0,199 (15)	0,213 p=0,530 (11)	-0,295 p=0,378 (11)	0,612 p=0,045 (11)	0,021 p=0,934 (18)	0,028 p=0,913 (18)	0,355 p=0,125 (20)				
Androidna mast (%)	0,866 p<0,001 (21)	0,548 p=0,010 (21)	0,454 p=0,044 (20)	0,912 p<0,001 (21)	-0,289 p=0,204 (21)	0,162 p=0,615 (12)	0,116 p=0,721 (12)	0,897 p<0,001 (12)	0,284 p=0,226 (20)	0,809 p<0,001 (21)	0,241 p=0,407 (14)	0,176 p=0,547 (14)			
Ginoidna mast (%)	0,825 p<0,001 (21)	0,353 p=0,116 (21)	0,338 p=0,145 (20)	0,858 p<0,001 (21)	-0,270 p=0,237 (21)	0,077 p=0,811 (12)	0,182 p=0,571 (12)	0,970 p<0,001 (12)	0,059 p=0,803 (20)	0,678 p=0,001 (21)	0,447 p=0,109 (14)	0,336 p=0,241 (14)	0,836 p<0,001 (21)		
Totalna mast (%)	0,865 p<0,001 (21)	0,348 p=0,122 (21)	0,278 p=0,239 (20)	0,865 p<0,001 (21)	-0,314 p=0,166 (21)	0,187 p=0,561 (12)	-0,014 p=0,965 (12)	0,947 p<0,001 (12)	0,270 p=0,250 (20)	0,689 p=0,001 (21)	0,448 p=0,108 (14)	0,402 p=0,154 (14)	0,882 p<0,001 (21)	0,917 p<0,001 (21)	

Tablica 4.9. nastavak

BMD L1-L4 (g/cm ²)	0,361 p=0,108 (21)	0,073 p=0,752 (21)	-0,003 p=0,990 (20)	0,286 p=0,209 (21)	-0,466 p=0,033 (21)	0,077 p=0,793 (14)	0,206 p=0,481 (14)	0,647 p=0,012 (14)	-0,001 p=0,997 (23)	0,258 p=0,247 (22)	0,000 p=1,000 (17)	0,005 p=0,985 (17)	0,357 p=0,122 (20)	0,598 p=0,005 (20)	0,519 p=0,019 (20)
T L1-L4	0,346 p=0,124 (21)	0,057 p=0,808 (21)	-0,021 p=0,930 (20)	0,272 p=0,233 (21)	-0,471 p=0,031 (21)	0,113 p=0,700 (14)	0,222 p=0,445 (14)	0,627 p=0,016 (14)	0,123 p=0,577 (23)	0,244 p=0,274 (22)	-0,026 p=0,922 (17)	-0,001 p=0,996 (17)	0,356 p=0,124 (20)	0,586 p=0,007 (20)	0,519 p=0,019 (20)
Z	0,070 p=0,765 (21)	-0,194 p=0,401 (21)	-0,321 p=0,167 (20)	-0,006 p=0,978 (21)	-0,317 p=0,162 (21)	0,117 p=0,690 (14)	0,283 p=0,327 (14)	0,504 p=0,066 (14)	0,241 p=0,267 (23)	-0,061 p=0,787 (22)	-0,102 p=0,697 (17)	0,027 p=0,919 (17)	0,055 p=0,818 (20)	0,296 p=0,206 (20)	0,261 p=0,267 (20)
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,470 p=0,032 (21)	0,469 p=0,032 (21)	0,311 p=0,182 (20)	0,371 p=0,097 (21)	-0,571 p=0,007 (21)	0,309 p=0,282 (14)	-0,290 p=0,315 (14)	0,482 p=0,081 (14)	-0,190 p=0,384 (23)	0,510 p=0,015 (22)	-0,306 p=0,232 (17)	-0,154 p=0,556 (17)	0,379 p=0,099 (20)	0,420 p=0,066 (20)	0,442 p=0,051 (20)
T vrat bedrene kosti	0,469 p=0,032 (21)	0,469 p=0,032 (21)	0,311 p=0,181 (20)	0,368 p=0,100 (21)	-0,579 p=0,006 (21)	0,290 p=0,314 (14)	-0,296 p=0,305 (14)	0,477 p=0,084 (14)	-0,018 p=0,934 (23)	0,507 p=0,016 (22)	-0,307 p=0,230 (17)	-0,149 p=0,569 (17)	0,377 p=0,101 (20)	0,418 p=0,067 (20)	0,447 p=0,048 (20)
Z vrat bedrene kosti	0,204 p=0,376 (21)	0,202 p=0,380 (21)	-0,032 p=0,895 (20)	0,096 p=0,678 (21)	-0,512 p=0,018 (21)	0,159 p=0,586 (14)	-0,155 p=0,597 (14)	0,441 p=0,114 (14)	0,251 p=0,248 (23)	0,200 p=0,373 (22)	-0,411 p=0,101 (17)	-0,006 p=0,981 (17)	0,188 p=0,428 (20)	0,195 p=0,409 (20)	0,300 p=0,198 (20)
BMD trohanter (g/cm ²)	0,589 p=0,005 (21)	0,459 p=0,036 (21)	0,326 p=0,161 (20)	0,513 p=0,017 (21)	-0,504 p=0,020 (21)	0,236 p=0,416 (14)	-0,223 p=0,443 (14)	0,752 p=0,002 (14)	0,058 p=0,798 (22)	0,554 p=0,007 (22)	-0,077 p=0,770 (17)	-0,100 p=0,701 (17)	0,510 p=0,022 (20)	0,607 p=0,005 (20)	0,657 p=0,002 (20)
T trohanter	0,597 p=0,004 (21)	0,467 p=0,033 (21)	0,342 p=0,140 (20)	0,517 p=0,016 (21)	-0,509 p=0,018 (21)	0,210 p=0,470 (14)	-0,254 p=0,382 (14)	0,754 p=0,002 (14)	0,060 p=0,792 (22)	0,552 p=0,008 (22)	-0,051 p=0,845 (17)	-0,056 p=0,831 (17)	0,511 p=0,021 (20)	0,600 p=0,005 (20)	0,659 p=0,002 (20)
Z trohanter	0,428 p=0,053 (21)	0,232 p=0,310 (21)	0,055 p=0,818 (20)	0,341 p=0,131 (21)	-0,497 p=0,022 (21)	0,309 p=0,282 (14)	-0,144 p=0,623 (14)	0,730 p=0,003 (14)	0,319 p=0,147 (22)	0,342 p=0,119 (22)	-0,205 p=0,431 (17)	0,018 p=0,946 (17)	0,382 p=0,097 (20)	0,499 p=0,025 (20)	0,592 p=0,006 (20)
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,530 p=0,013 (21)	0,438 p=0,047 (21)	0,311 p=0,182 (20)	0,443 p=0,044 (21)	-0,603 p=0,004 (21)	0,301 p=0,296 (14)	-0,365 p=0,200 (14)	0,647 p=0,012 (14)	-0,089 p=0,686 (23)	0,520 p=0,013 (22)	-0,153 p=0,557 (17)	-0,009 p=0,973 (17)	0,475 p=0,034 (20)	0,574 p=0,008 (20)	0,613 p=0,004 (20)
T kuk ukupno	0,541 p=0,011 (21)	0,448 p=0,042 (21)	0,318 p=0,172 (20)	0,447 p=0,042 (21)	-0,608 p=0,003 (21)	0,299 p=0,300 (14)	-0,369 p=0,194 (14)	0,637 p=0,014 (14)	0,036 p=0,870 (23)	0,528 p=0,011 (22)	-0,154 p=0,556 (17)	0,011 p=0,965 (17)	0,468 p=0,037 (20)	0,570 p=0,009 (20)	0,609 p=0,004 (20)
Z kuk ukupno	0,365 p=0,103 (21)	0,267 p=0,242 (21)	0,065 p=0,786 (20)	0,267 p=0,242 (21)	-0,607 p=0,004 (21)	0,359 p=0,207 (14)	-0,132 p=0,653 (14)	0,594 p=0,025 (14)	0,153 p=0,487 (23)	0,351 p=0,110 (22)	-0,281 p=0,274 (17)	-0,027 p=0,919 (17)	0,370 p=0,108 (20)	0,432 p=0,057 (20)	0,534 p=0,015 (20)

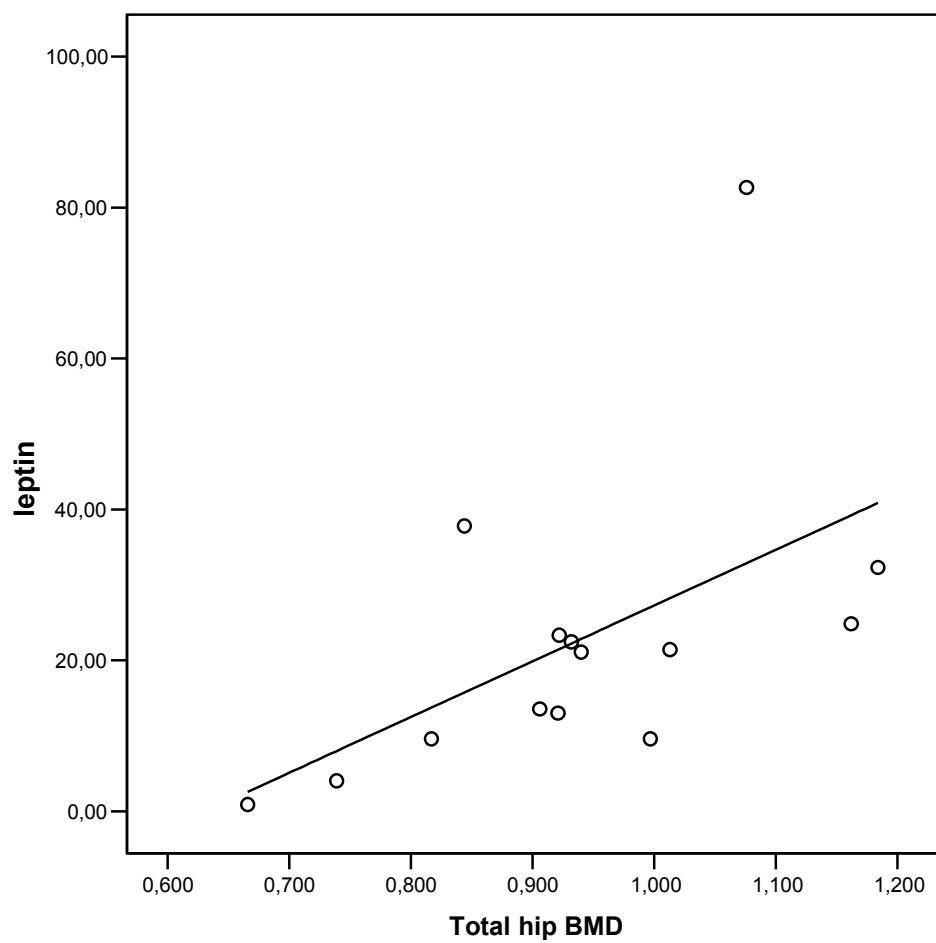
Tablica 4.9. nastavak

Parametar	BMD L1-L4	T L1-L4	Z L1-L4	BMD vrat bedrene kosti	T vrat bedrene kosti	Z vrat bedrene kosti	BMD trohanter	T trohanter	Z Trohanter	BMD kuk ukupno	T kuk ukupno
T L1-L4	0,849 p<0,001 (24)										
Z L1-L4	0,847 p<0,001 (24)	0,826 p<0,001 (24)									
BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,655 p=0,001 (24)	0,495 p=0,014 (24)	0,338 p=0,106 (24)								
T vrat bedrene kosti	0,496 p=0,014 (24)	0,680 p<0,001 (24)	0,327 p=0,118 (24)	0,797 p<0,001 (24)							
Z vrat bedrene kosti	0,586 p=0,003 (24)	0,533 p=0,007 (24)	0,550 p=0,005 (24)	0,792 p<0,001 (24)	0,727 p<0,001 (24)						
BMD trohanter (g/cm ²)	0,656 p=0,001 (23)	0,661 p=0,001 (23)	0,435 p=0,038 (23)	0,856 p<0,001 (23)	0,865 p<0,001 (23)	0,746 p<0,001 (23)					
T trohanter	0,636 p=0,001 (23)	0,641 p=0,001 (23)	0,408 p=0,053 (23)	0,854 p<0,001 (23)	0,864 p<0,001 (23)	0,743 p<0,001 (23)	0,997 p<0,001 (23)				
Z trohanter	0,654 p=0,001 (23)	0,671 p<0,001 (23)	0,610 p=0,002 (23)	0,706 p<0,001 (23)	0,720 p<0,001 (23)	0,811 p<0,001 (23)	0,915 p<0,001 (23)	0,909 p<0,001 (23)			
BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,718 p<0,001 (24)	0,600 p=0,002 (24)	0,431 p=0,036 (24)	0,930 p<0,001 (24)	0,790 p<0,001 (24)	0,773 p<0,001 (24)	0,969 p<0,001 (23)	0,968 p<0,001 (23)	0,863 p<0,001 (23)		
T kuk ukupno	0,554 p=0,005 (24)	0,733 p<0,001 (24)	0,402 p=0,051 (24)	0,740 p<0,001 (24)	0,947 p<0,001 (24)	0,701 p<0,001 (24)	0,966 p<0,001 (23)	0,966 p<0,001 (23)	0,860 p<0,001 (23)	0,850 p<0,001 (24)	
Z kuk ukupno	0,702 p<0,001 (24)	0,679 p<0,001 (24)	0,605 p=0,002 (24)	0,822 p<0,001 (24)	0,790 p<0,001 (24)	0,889 p<0,001 (24)	0,910 p<0,001 (23)	0,898 p<0,001 (23)	0,943 p<0,001 (23)	0,910 p<0,001 (24)	0,849 p<0,001 (24)



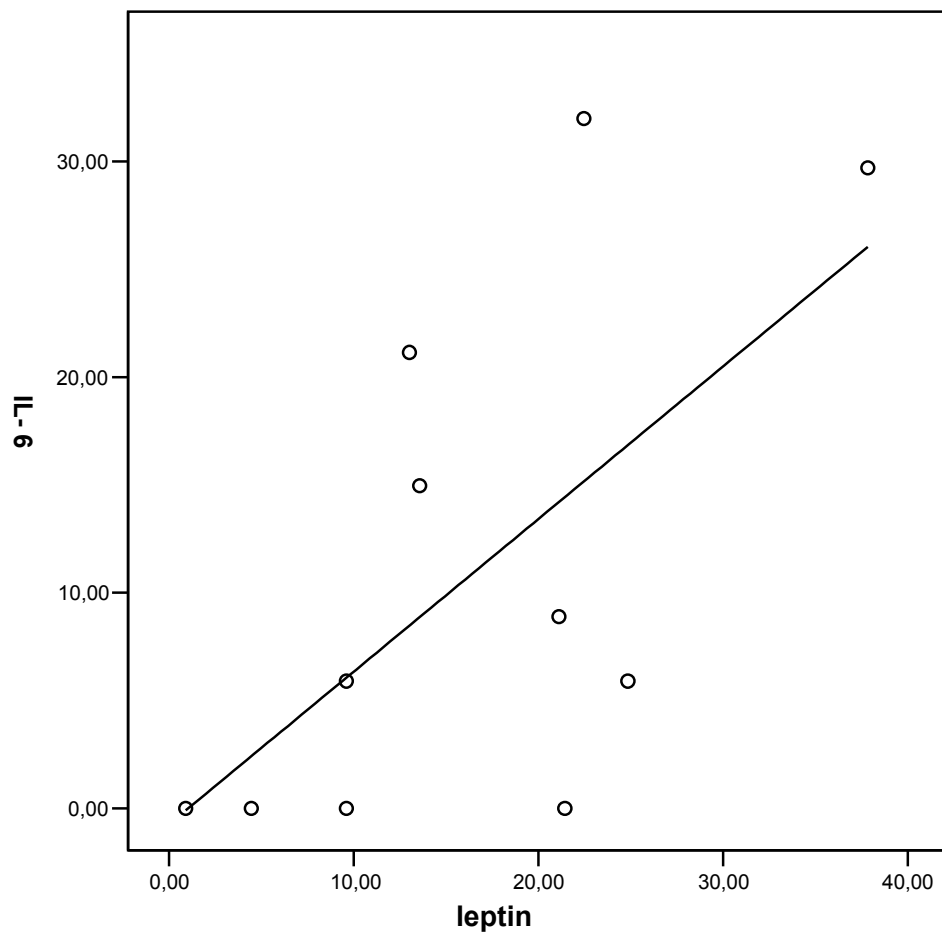
Slika 4.9.1.

Prikaz korelacije BMI (kg/m²) i koncentracije leptina (ng/mL) za žene s KOPB-om.



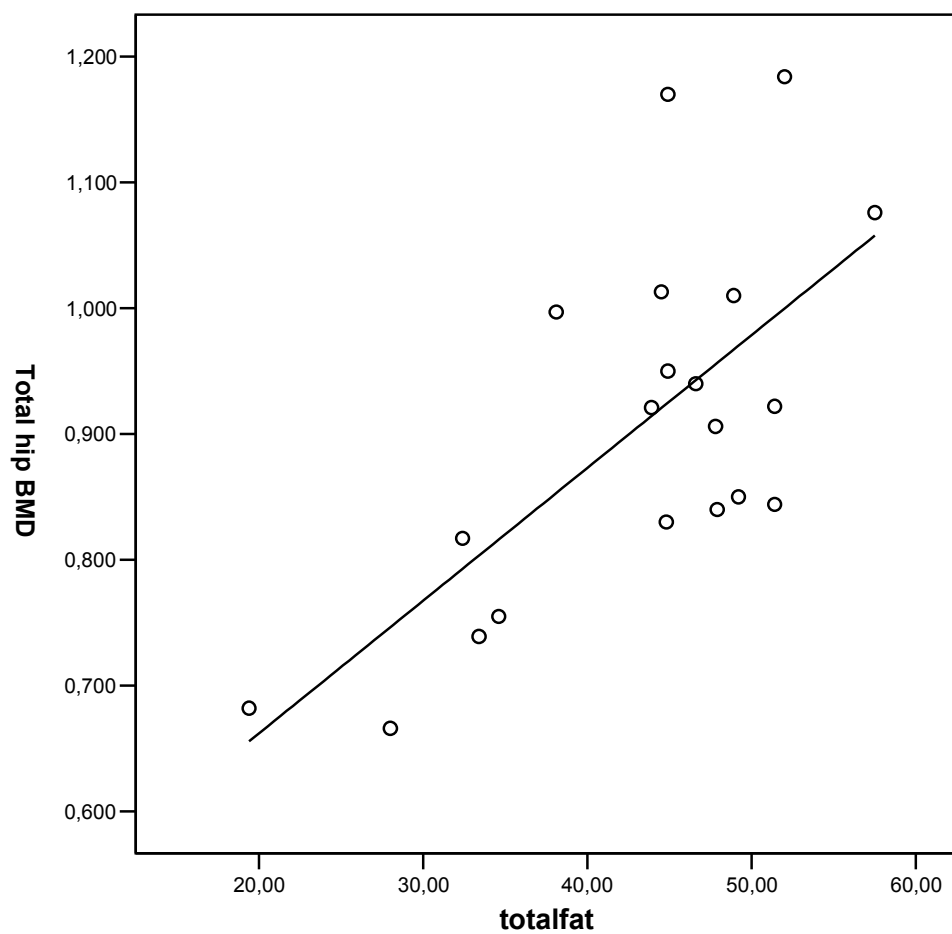
Slika 4.9.2.

Prikaz korelacije BMD-a za kuk ukupno (total hip BMD) (g/cm²) i koncentracije leptina (ng/mL) za žene s KOPB-om.



Slika 4.9.3.

Prikaz korelacije koncentracije IL-6 (pg/mL) i leptina (ng/mL) za žene s KOPB-om.



Slika 4.9.4.

Prikaz korelacije parametra ukupne masti (total fat) (%) i mineralne gustoće kosti za kuk ukupno (total hip BMD) (g/cm²) za žene s KOPB-om.

5. RASPRAVA

Složenost kliničkih manifestacija KOPB-a uslijed uzajamnih interakcija više patogenetskih čimbenika je potaklo mnoge istraživače na daljnja ispitivanja i praćenja ovih bolesnika. Neprijeporno je da su primarna plućna bolest i posljedični upalni procesi te sustavna upala odgovorni za mnoge manifestacije i komplikacije KOPB-a. Bolje razumijevanje etiopatogeneze i raznolikosti ovog stanja je rezultirala razvojem različitih oblika liječenja (149). Jedan od istraživanih oblika kliničkih posljedica je promjena sastava tijela i pothranjenost te je dokazano da je važno smanjenje aktivnosti upalnih procesa koji do njih dovode (149). Uznapredovalo stanje KOPB-a je medicinski vrlo složena bolest, vrlo često udružena s drugim stanjima, kao što je hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest i srčano zatajenje. Prevalencija komorbiditeta je vrlo raznolika u postojećoj literaturi. Opsežne epidemiološke studije su uspjele dokazati nezavisan nepovoljan učinak komorbiditeta s KOPB-om (150). Svim ovim komorbiditetnim stanjima je zajednička etiopatogeneza i učinak na opće stanje i prognozu ovih bolesnika. Bolesti udružene s KOPB-a značajno utječu na ishod liječenja i mogućnosti rehabilitacije te kliničkog poboljšanja ovih bolesnika (151).

Rezultati našeg istraživanja sastava tijela u bolesnika s KOPB-om su pokazali da se prekomjerna tjelesna težina (na temelju BMI) nalazila u dvije trećine ispitanika. U muškaraca je bilo 13% ispitanika sa smanjenom LM, a u žena skoro polovica. Osobitosti ove skupine bolesnika s KOPB-om prema sastavu tijela bila je da su oni pretežno prekomjernog BMI u oba spola, ali su se po LM i težini bolesti spolovi razlikovali. Prema težini bolesti bilo je u muškaraca podjednako onih s blažim i težim oblikom KOPB-a, a u žena je prevladavao blaži stadij bolesti (GOLD 1 i 2). Tumačenje ovih nalaza treba razmatrati u svjetlu postojećih razlika veličine skupina muških i ženskih bolesnika s KOPB-om.

Izvanplućne manifestacije KOPB-a između ostalog uključuju poremećaj funkcije mišićja, generalizirano propadanje (engl. wasting) i osteoporozu. Sistemska upala se očituje na mnogim organskim sustavima, sastavu tijela i tjelesnoj masi. Poremećaj mišićne funkcije je posljedica smanjene fizičke aktivnosti, malnutricije, miopatije skeletnih mišića i smanjene koncentracije hormona s anaboličkim učinkom (152).

Rezultati ispitivanja osobitosti sastava tijela na našem uzorku bolesnika s KOPB-om su pokazala da se karakteristike ove skupina ispitanika podudaraju s onima opće populacije. Veća tjelesna masa bila je povezana s većim sadržajem FM i LM, te boljim osobitostima koštanog statusa. Te karakteristike su više bile zastupljene u starijih žena. Koncentracija leptina je pozitivno korelirala u oba spola s BMI i sastavom tijela obzirom na FM i LM. Osobitost ovog stanja (KOPB) je da je blaži oblik bolesti ($FEV_1 > 50\%$) u muškaraca bio povezan s boljim koštanim statusom, a u žena s većom LM. Samo je u muškaraca postojala negativna korelacija adiponektina s BMI i FMI, te koštanim statusom za kuk ukupno.

Promjene sastava tijela i ukupne tjelesne mase također su karakteristični za KOPB. Pretilost je pojava uočena u mnogim bolestima respiratornog sustava. U nekim bolestima je dio etiopatogeneze plućne bolesti, primjerice OSAHS i hipoventilacijski sindrom. Pretilost u bolesnika s KOPB-om je učestala i ima prognostičko značenje, ali mehanizam povezanosti i učinka na plućnu bolest nije u potpunosti razjašnjen (153). Učestalost prekomjerne tjelesne težine na temelju BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) bila je znatna u ovoj skupini bolesnika. Prekomjernu tjelesnu težinu imalo je 2/3 svih ispitanika. Povećana tjelesna masa povezana je sa smanjenim FEV1 i FVC, ukupnim kapacitetom pluća i drugim pokazateljima plućne funkcije (153). U prekomjerno teških osoba smanjena je rastezljivost prsnog koša, a posljedica je mehaničkog učinka masnog tkiva na dijafragmu i stijenk u prsnog koša. Pretilost povećava mišićni rad pri disanju uslijed smanjene rastezljivosti i smanjene snage respiratornih mišića. Sastav tijela se ne procjenjuje (mjeri) u rutinskoj kliničkoj praksi zdravstvene skrbi bolesnika s KOPB-om. U pravilu, se osim dijagnostike plućnog sustava, izračunava BMI sa svrhom optimiziranja tjelesne mase u sklopu postupaka liječenja. Postoji obilje literature o promjenama sastava tijela i pretilosti u KOPB-u, a što ukazuje upravo na važnost ovog zdravstvenog problema i mogućnosti pristupa liječenju. Nepovoljni i karakteristični čimbenici promjene sastava odnosno raspodjele FM i LM su ključni u ovom stanju (154). Ova istraživanja ukazuju da pretilost utječe bitno na kliničku sliku bolesnika s KOPB-om, te čini terapijski problem u postizanju optimalne tjelesne mase u okviru rehabilitacijskog postupka (155). Prognostički je upravo promjena tjelesne mase važna, budući da je prognoza u bolesnika sa smanjenom tjelesnom masom (i kaheksijom) lošija od onih s prekomjernom tjelesnom masom. Sniženi BMI je poznato loš i nezavisan prognostički čimbenik u ovih bolesnika, dok poboljšanje tjelesne mase dovodi do bolje prognoze bolesti (15, 156).

Gubitak tjelesne mase je posljedica povećane energetske potrebe i nedostatnog unosa hranom, ali može biti i nejasnog uzroka (103). Densitometrija je već dva desetljeća uvriježena i klinički pristupačna metoda dokazivanja sastava tijela, a ne samo mjerenja gustoće kosti (157). Analiza ispitivanih parametara u ovom istraživanju između skupina bolesnika sa smanjenim/normalnim i onih s prekomjernim BMI su pokazali da su koncentracija leptina, raspodjela i sadržaj masti (androidna, ginoidna, totalna), indeksi sastava tijela (FMI, LMI, SMMI, SFMI), rezultati mjerenja koštane mase i odgovarajuće T i Z vrijednosti veće u prekomjerno teških i pretilih bolesnika. Istraživanja obzirom na smanjenu mišićnu masu u bolesnika s KOPB-om pokazala su povezanost mišićne mase tj. gubitak mišićja upravo sa smanjenom koštanom masom. Ova povezanost se odnosi na čimbenike mišićne mase pretežno, u odnosu na BMI i ukupnu tjelesnu masu (122). Budući da je pothranjenost loš prognostički čimbenik u bolesnika s KOPB-om, provedena su istraživanja liječenja pojačanom prehranom. U procjeni stanja ovih bolesnika uobičajeno je klinički koristiti tjelesnu težinu (masu) i BMI, ali može se pretpostaviti da bi procjena LM bila korisnija. Primjena aktivnih nutritivnih dodataka u pothranjenih bolesnika s KOPB-om popravlja tjelesnu težinu, poboljšava funkciju respiratorne muskulature i tjelesne sposobnosti, ali dugoročan ishod nije još poznat. Razmatraju se mogućnosti primjene androgena ili oreksogenih tvari radi povećanja krte tjelesne mase. Za sada se ne može sa sigurnošću ustvrditi da pojačani kalorijski unos sa ili bez anaboličnih steroida i oreksogenih tvari omogućuje bolje preživljenje ili druge koristi u ovih bolesnika pa još nema jasnog stava struke po tom pitanju (158).

Većina ovih rezultata, a koji se odnose na karakteristike većeg udjela i raspodjele masti u bolesnika s KOPB-om i s BMI za prekomjerno teške i pretile osobe, bila je očekivana i također podudarna s onima u zdravoj populaciji. Koštana masa za sve lokacije mjerenja bila je također bolja u prekomjerno teških i pretilih bolesnika. U ispitivanoj populaciji bolesnica također su bile nađene sve ove karakteristike sastava tijela, s dodatkom da su prekomjerno teške i pretile bolesnice bile starije.

Nepovoljni učinci prekomjerne tjelesne težine i debljine su poznati i imaju višestruki učinak na mnoge organske sustave. Povezanost debljine i plućnih bolesti je u manjoj mjeri prepoznata, ali je veza dokazana primjerice za OSAHS, aspiracijsku pneumoniju, hipoventilacijski sindrom, plućnu emboliju, kronični bronhitis i astmu. Mehanizam i etiopatogeneze povezanosti adipoziteta i plućnih bolesti je temeljen na ograničenju mehaničkih svojstava pluća, a to je plućni volumen,

smanjena rastezljivost stijenke prsnog koša i ograničena učinkovitost respiratorne muskulature (113).

Povećan BMI u bolesnika s KOPB-om se u više studija pokazao kao povoljan čimbenik ishoda, a rehabilitacija tih bolesnika je uspješnija nego onih koji nisu prekomjerno teški ili pretili. To se može činiti kontradiktornim, budući da pretilost smanjuje funkciju ventilacije pluća i kapacitet hodanja je smanjen (151).

Karakteristike sastava tijela specifičnih za spol tj. veći udio LM i veća koštana masa za sve mjerene lokacije, u muškaraca u odnosu na žene odgovaraju u bolesnika s KOPB-om onima za zdravu populaciju. U ovom istraživanju su osobitosti masnog tkiva, ukupna mast i pokazatelji raspodjele masti (androidna, ginoidna), indeksi udjela masti u tijelu (FMI i SFMI) prema očekivanjima bili veći u žena nego u muškaraca. Sukladno je u žena koncentracija leptina također bila veća. Ovaj rezultat dobiven u ovom istraživanju je podudaran s onima drugih istraživača te ukazuje da ova kronična plućna bolest koja zahvaća većinu organskih sustava ipak ne utječe na spolno vezane osobitosti sastava tijela.

U procjeni osobitosti ispitivanih parametara između bolesnika s KOPB-om sa očuvanim i smanjenim LMI nađeno je da su u muškaraca osobitosti koštane mase bolje, a također su BMI i indeksi sastava tijela (FMI, SMMI) bili veći. U bolesnica s KOPB-om i očuvanim LMI samo je T-vrijednost BMD-a vrata bedrene kosti bio veći, ali prema očekivanju su BMI i indeksi sastava tijela (FMI, SMMI, SFMI) te ETFM bili veći.

Naši bolesnici oba spola s očuvanim LMI su imali blaži stupanj KOPB-a. U ovom uzorku ispitanika s KOPB-om potvrđena je od ranije poznata činjenica o povoljnom učinku očuvane i dobro razvijene mišićne mase na koštani sustav. Ova povezanost je bila slabije izražena u skupini bolesnica s KOPB-om, a što je moguće posljedica manjeg uzorka. Također je potrebno istaknuti da je postojala razlika u udjelu bolesnika s očuvanom i smanjenom LMI ovisno o spolu, u muških bolesnika bilo je oko 13% sa smanjenom LMI, a u žena je odnos onih s očuvanom i smanjenom bio podjednak. Poremećaj mišićne funkcije, otežano kretanje uslijed dispneje, miopatija uzrokovana liječenjem kortikosteroidima, te čimbenici metaboličkog poremećaj stvaraju uvjete za *circulus vitiosus* s ozbiljnim posljedicama upravo u teških bolesnika. Smanjena mišićna masa uslijed osnovne bolesti, ali i starenjem (= sarkopenija), uzrokom su smanjene mišićne snage (159, 160). Mišićna masa i mišićna snaga važni su za zdravlje koštanog sustava, pa je poremećaj ovih osobitosti mišićnog sustava važan i nepovoljan prediktor osnovne bolesti. Poznata je povezanost

sarkopenije i mišićne slabosti s rizikom pada i koštanih prijeloma uslijed smanjene elastičnosti i pokretljivosti, osobito u starijih osoba. U bolesnika s KOPB-om uzajamni i zajednički učinak osnovne bolesti sa smanjenom mišićnom masom i drugim osnovnim etiopatogenetskim čimbenicima uz promjene što prate stariju dob nepovoljno utječu na koštani sustav i dodatni su rizični čimbenici osteoporoze, osteoporotičnih prijeloma i lošije prognoze (122).

Sustavna upala koja nastaje uslijed primarne plućne bolesti i prekomjernog lučenja proupalnih čimbenika (engl. spill-over; citokini: IL-6, IL-1 β , TNF- α) smatraju se uzrokom komorbiditeta ovog stanja. Poznato je da osim zahvaćenosti pluća, istovremeno se može razviti mišićna slabost i kaheksija, zatajenje srca, osteoporoza, metabolički sindrom i šećerna bolest, normocitna anemija, te depresija. Mišićna slabost i poremećaj funkcije mišića znatno doprinose općem lošem stanju ovih bolesnika, ali je zajednička i s mnogim kroničnim bolestima koje obilježava katabolizam bjelančevina. Posljedice smanjene mišićne mase i atrofije nepovoljno utječu na opći kapacitet podnošljivosti tjelesnog napora, ali i na respiratorne funkcije. Sustavna upala pogoršava ovo stanje smanjene mišićne i tjelesne mase (161).

Težina KOPB-a je izravno povezana s izvanplućnim manifestacijama i komorbiditetima. U ovom istraživanju bilo je podjednak broj bolesnika s blažim i težim oblicima KOPB-a, ali u bolesnika je bilo tri puta više onih s blažim nego onih s težim oblikom. U bolesnika s blažim oblikom KOPB-a pratio se bolji status koštane mase slabinske kralježnice i Z-vrijednosti vrata bedrene kosti. U bolesnika s blažim oblikom KOPB-a bio je veći LMI.

Ispitivanje korelacija omogućuje uvid u biološke povezanosti parametara odnosno može ukazivati na razlike ustanovljenih statističkih povezanosti za ispitivane skupine. U muškaraca i žena s KOPB-om statistički značajne i pozitivne korelacije pokazale su da je u bolesnika veće tjelesne mase, većeg sadržaja masti i krte mase, postojao i bolji status koštane mase. Ovo su povezanosti koje su dokazane u postojećoj literaturi, ali ne samo za bolesnike s KOPB-om već i za druge skupine kao i za zdrave osobe. Uočene su očekivane korelacije ispitivanih koncentracija adiponektina s parametrima sastava tijela, i to: adiponektin je korelirao statistički značajno i negativno, a leptin pozitivno s BMI, te parametrima sadržaja i raspodjele masnog tkiva. Koncentracija leptina je statistički značajno pozitivno korelira s denzitometrijskim parametrima kuka ukupno i T-vrijednosti trohantera. U ovom ispitivanom uzorku relativno uskog dobnog

raspona bila je ipak uočena negativna korelacija životne dobi koja je korelirala statistički značajno i pozitivno s $\text{TNF-}\alpha$, te negativno s denzitometrijskim parametrima vrata i trohantera bedrene kosti i kuka ukupno. U žena s KOPB-om i podudarno rezultatima u muškaraca, koncentracija leptina je statistički značajno i pozitivno korelira s indeksom tjelesne mase i parametrima ukupne i raspodjele tjelesne masti, nekim denzitometrijskim parametrima, ali i s IL-6. Ne manje važan je učinak upalnih čimbenika koji se luče u masnom tkivu. Primjerice upalni procesi u plućima potiču pojačano lučenje upalnih čimbenika u masnom tkivu kao što su leptin i IL-6 i drugi. Uzajamni učinak debljine tj. masnog tkiva i upalnih procesa pluća nije u potpunosti razjašnjen (113). Koncentracija leptina može biti snižena u bolesnika s KOPB-om smanjene tjelesne mase (65). KOPB i prateća pretilost obilježava sustavna upala koja je prouzročena težinom plućne bolesti, stupnjem hipoksije uzrokovane adipozitetom i hipoksije uslijed smanjenih plućnih funkcija (114). Poznato je da leptin potiče upalu i lučenje upalnih čimbenika, te da je njegova koncentracija povišena u osoba s većom tjelesnom masom. Pri egzacerbaciji KOPB-a pojačano je lučenje leptina, a što se povezuje s lučenjem IL-6 i $\text{TNF-}\alpha$ (162). Visceralna debljina je uzrokom pojačanog lučenja proupalnog citokina IL-6, a što se povezuje s lošom prognozom i smrtnošću ovih bolesnika (40). Pri oporavku nakon egzacerbacije osnovne bolesti pojačava se lučenje adiponektina (163). Trenutačni stav struke je da su upalna promjena u plućima i preplavlivanje ostalih tkiva upalnim medijatorima (engl. „spill-over“) ključni događaji sustavne upale u KOPB-u, ali također da su pluća i masno tkivo izvorom stvaranja i lučenja povećanih količina upalnih bjelančevina koji se preklapaju u nekih bolesnika (114). Premda istraživači nisu pokazali statističku povezanost adipokina i nekih drugih čimbenika upale, može se razmatrati i pretpostaviti da je vrlo vjerojatno osteoporoza i smanjena koštana masa posljedica etiopatogenetskog mehanizma učinka adipokina na koštano tkivo (164). Važnost adipokina u bolesnika s KOPB-om je nađena u istraživanjima (165). Yoshikawe i Kanazawe su pokazali da su niske koncentracije adipokina odgovorne za poremećaj prometa stanične vode i posljedičnog smanjenja staničnog volumena i staničnog skvrčavanja, što ima posljedice na mnoge funkcije organizma (166).

Osteoporoza u KOPB-u je uzrokovana , smanjenom fizičkom aktivnošću, starijom životnom dobi, sustavnom upalom, sniženom razinom vitamina D, smanjenom mišićnom masom, primjenom kortikosteroida i mnogim drugim čimbenicima (122). Gubitak koštane i mišićne

mase te nastanak kaheksije u ovih bolesnika povezuju se s pojačanim lučenjem čimbenika kronične upale, upalnim citokinima. Sustavna istraživanja pojavnosti osteoporoze i osteopenije u bolesnika s KOPB-om su pokazala da je ona veća u ovih bolesnika u odnosu na zdravu populaciju. Osteoporoza i snižena koštana masa imaju veliku pojavnost u KOPB-u, čak i u blažim oblicima bolesti (14, 167). U žena je osobito velika učestalost osteoporoze, ali su prijelomi podjednako zastupljeni. Prijelomi kralježnice i posljedični razvoj kifoze su otežavajući faktori za već oslabljenu plućnu funkciju. Rizični čimbenici osteoporoze su starija životna dob, pušenje duhana, loša prehrana, smanjeni BMI i visoke doze kortikosteroida u liječenju. Smatra se da je i sama bolest, uslijed opće upale štetna za integritet koštanog sustava. Upalni citokini su čimbenici poticanja osteoklastne razgradnje te je vjerojatno pojačana koštana razgradnja jedan od čimbenika nastanka osteoporoze (161). Postoje istraživanja primjene alendronata u bolesnika s astmom i unatoč znatnom iskustvu antiresorpcijskog liječenja osteoporoze u menopauzi, liječenje osteoporoze u KOPB-u nije dostatno istraženo (168). Dugotrajno liječenje bolesnika s KOPB-om ima nepovoljan učinak na koštani sustav. Primjerice, bronhodilatatori vjerojatno nemaju bitnog učinka na kost, ali peroralni kortikosteroidi rezultiraju pojačanom koštanom razgradnjom i smanjenom izgradnjom kosti s izrazitim povećanjem rizika za prijelom. Kortikosteroidi koji se inhaliraju također uzrokuju povećani gubitak kosti i rizik prijeloma. Meta-analize kliničkih ispitivanja su pokazala da tumačenje dobivenih rezultata otežava zajednički učinak kortikosteroida i težine osnovne bolesti. U liječenju i rehabilitaciji bolesnika s KOPB-om se ističe važnost promjena životnih navika i restriktivno propisivanje kortikosteroida (169). Rizični čimbenici smanjene koštane mase još su smanjena tjelesna masa i smanjena fizička aktivnost, te hipogonadizam (170). Prijelomi su negativne odrednice morbiditeta i mortaliteta. Osteopenija je učestala u muškaraca s KOPB-om (čak 78%), a osteoporoza se nađe u 40%. U bolesnika s osteoporozom je plućna bolest također bila teža, ali i tjelesna masa je bila manja i koncentracije leptina niže. Važno je istaknuti da je tjelesna masa dokazana kao prediktor osteoporoze, a što je i iskustvo istraživanja zdrave populacije (164). U naših muških ispitanika s prosječnom životnom dobi od 60-ak godina je učestalost osteoporoze za slabinsku kralježnicu bila 13%, a osteopenije 20%, a za vrat bedrene kosti 17% osteoporoze i 24% osteopenije. U žena je učestalost bila veća, ali je i uzorak bolesnica bio manji, te je učestalost osteoporoze za slabinsku kralježnicu i vrat bedrene kosti bila 12%, a osteopenije 42%, dok za područje vrata bedrene kosti je učestalost osteopenije 29%. Razlika između muškaraca i žena s KOPB-om je osobito bila izražena za

osteopeniju slabinske kralježnice, koja je dvostruko više zastupljena u žena u ovom istraživanju. Osteoporoza je učestala i nalazi se čak u 60% bolesnika s KOPB-om starijih od 50 godina (171,122). Učestalost osteoporoze je zabilježena u nekim istraživanjima čak u 69%, a osteopenije 67% (127). Povezanost osteoporoze u bolesnika s KOPB-om je dokazana za pokazatelje sastava tijela, stupanj težine bolesti i liječenja kortikosteroidima (127). Prediktori osteoporoze su muški spol, sniženi FEV1, BMI i LMI (124, 172, 123). Zanimljivo da je samo Scanlon (173) u svojem istraživanju pokazao da je ženski spol prediktor osteoporoze u KOPB-u, a što je uobičajeno u zdravih osoba. Smatra se da je odgovorni mehanizam povećane učestalosti osteoporoze u KOPB-u prisutnost sistemske upale, smanjena fizička aktivnost te drugi metabolički proteolitički procesi (174, 175, 176, 177). Jedan od mogućih razloga je u smanjenoj koštanoj izgradnji, a koja je posljedica smanjenog kretanja ovih bolesnika te smanjenog mehaničkog opterećenja na koštani sustav. Važna je i povezanost koncentracije 25-OH D i pokazatelja plućne funkcije (143). Prijelomi koji nastaju kao posljedica osteoporoze dodatno smanjuju kvalitetu života bolesnika (122). Ovom stanju također nepovoljno doprinosi i hipovitaminoza D dokazana u nekim studijama (178, 179, 180), a hipovitaminoza D je postojala općenito i u naših bolesnika.

U zaključku ovog istraživanja se pokazalo da je u dvije trećine KOPB bolesnika prevladavala osobitost prekomjerne tjelesne težine i pretilost s odgovarajućim i očekivanim pratećim karakteristikama sastava tijela (udjeli FM i LM), te je u ovih bolesnika također i koštana masa bila bolja. Hipovitaminoza D je bila prisutna u skoro svih bolesnika. U bolesnika oba spola s blažim stadijem KOPB-a je također bio očuvan LMI, a u muškaraca je i koštana masa bila bolja. Koncentracija leptina je pozitivno korelirala s tjelesnom masom i parametrima raspodjele masnog tkiva, te nekim denzitometrijskim parametrima u oba spola. Osobitost ovog stanja (KOPB-a) je da je blaži oblik bolesti u muškaraca povezan s boljim koštanim statusom, a u žena s većim LMI. Samo u muškaraca postoji negativna korelacija koncentracije adiponektina s BMI i indeksima masnog tkiva, te koštanim statusom kuka. Učestalost osteoporoze i osteopenije je uglavnom podudarna u oba spola, nešto manja nego što se uočava u literaturnim podacima, ali je učestalost za područje slabinske kralježnice bilo znatno veće u žena nego u muškaraca u ovom istraživanju. Sukladno suvremenim saznanjima struke, KOPB je stanje koje osim pluća zahvaća, većinu organskih sustava s ozbiljnim i teškim posljedicama po mišićni i koštani sustav, a uslijed upalnog stanja pluća i sustavne upale.

6. ZAKLJUČCI

Istraživanje provedeno u bolesnika s KOPB-om (79 muškaraca i 29 žena) sa ciljem proučavanja osobitosti sastava tijela (udjela masnog i krtog tkiva), humoralnih čimbenika upale, statusa D vitamina i koštane mase omogućilo je postavljanje sljedećih zaključaka:

U muškaraca s KOPB-om je krta tjelesna masa statistički značajno veća (LMI, SMMI) kao i pokazatelji mineralne gustoće kosti nego u ispitivanoj skupini žena.

U žena s KOPB-om veća je koncentracija leptina, imaju više ukupne masti kao i učestaliju raspodjelu masti po oba tipa (androidna, ginoidna) te viši indeks udjela masti u tijelu (FMI i SFMI) u odnosu na muškarce.

Prekomjerni BMI ima dvije trećine ispitanika oba spola.

U oba spola bolesnika s KOPB-om koji su prekomjerno teški i pretili indeksi sastava tijela (FMI, LMI, SMMI, SFMI) i raspodjela/udio masti (androidna, ginoidna i totalna mast), te mineralna gustoća kosti su veći u odnosu na bolesnike normalne ili snižene tjelesne težine.

U muškaraca s KOPB-om s prekomjernom težinom i pretilošću veća je koncentracija leptina nego u onih s normalnim i sniženim BMI.

U muških bolesnika je samo oko 13% sa smanjenim LMI, a u žena je odnos onih s normalnom i smanjenim podjednak. U oba spola očuvani LMI povezan je s blažim stupnjem KOPB-a i većim BMI, višim indeksima sastava tijela (FMI, SMMI), te boljim koštanim statusom u usporedbi s bolesnicima sniženog LMI.

U muškaraca s blažim KOPB-om bolji je status koštane mase slabinske kralježnice, dok je u žena s blažim oblikom KOPB-a veći LMI. Težina KOPB-a se u ovoj skupini pokazala različitom u odnosu na ispitivane parametre, te je u muškaraca s težim oblikom bolesti lošiji koštani status prvenstveno kralježnice, a u žena je LMI manji.

U muškaraca s KOPB-om statistički značajne i pozitivne korelacije postoje (međusobno) za ispitivane parametre sastava tijela (krte mase te sadržaj i raspodjela masti), BMI i

denzitometrijskih parametara, ukazujući da u bolesnika veće tjelesne mase, većeg sadržaja masti i krte mase, postoji i bolji status koštane mase.

Adiponektin korelira statistički značajno i negativno, a leptin pozitivno s indeksom tjelesne mase, te parametrima sadržaja i raspodjele masnog tkiva.

Leptin još statistički značajno pozitivno korelira s denzitometrijskim parametrima kuka ukupno i T- vrijednosti trohantera.

Životna dob korelira statistički značajno i pozitivno s TNF- α , te negativno s denzitometrijskim parametrima vrata i trohantera bedrene kosti te onima za kuk ukupno.

U žena s KOPB-om također postoje statistički značajne i pozitivne korelacije (međusobno) za ispitivane parametre sastava tijela (LMI, te sadržaj i raspodjela masti), BMI i denzitometrijskih parametara. Bolesnice veće tjelesne mase, većeg sadržaja masti i LM, imaju bolji status koštane mase. Podudarno rezultatima u muškaraca, leptin statistički značajno i pozitivno korelira s BMI i parametrima ukupne i raspodjele tjelesne masti, nekim denzitometrijskim parametrima, ali i s IL-6.

Rezultati istraživanja sastava tijela u ove skupine bolesnika s KOPB-om pokazuju da su dvije trećine bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom (tj. BMI), u muškaraca je samo oko 13% sa smanjenom krtom masom, dok ih je u žena skoro polovica. Prema težini bolesti je u muškaraca podjednako onih s blažim i težim oblikom KOPB-a, a u žena su prevladavali blaži oblici. Osobitosti ove skupine bolesnika s KOPB-om prema sastavu tijela je da su pretežno prekomjernog BMI u oba spola, ali se po LMI i težini KOPB-a spolovi razlikuju. Tumačenje ovih nalaza treba razmatrati u svjetlu postojećih razlika veličine skupina muških i ženskih ispitanika.

Rezultati ispitivanja osobitosti sastava tijela su pokazala da se karakteristike ove skupine bolesnika s KOPB-om podudaraju s onima opće populacije te da je veća tjelesna masa povezana s većim sadržajem masti i LM, te boljim osobitostima koštanog statusa. Te su karakteristike više zastupljene u starijih žena. Leptin pozitivno korelira u oba spola s BMI i sastavom tijela obzirom na masno i krto tkivo. Osobitost ovog stanja (KOPB) je da je blaži oblik bolesti u muškaraca povezan s boljim koštanim statusom, a u žena s većom LM. Samo u muškaraca postoji negativna korelacija adiponektina s BMI i indeksima masnog tkiva, te s koštanim statusom kuka.

7. SAŽETAK

Uvod: Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) čini vrlo kompleksnu sistemsku bolest. Debljina i kaheksija su dvije krajnosti metaboličkog poremećaja koje su karakteristične za KOPB, a povezuju se sa sistemskom upalom.

Masno tkivo stvara i oslobađa proupalne i protuupalne čimbenike uključujući IL-6, TNF- α , leptin, adiponektin koji imaju važnu ulogu u regulaciji sastava tijela.

Ispitanici i metode: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati postojanje razlika u sastavu tijela (udio masnog i krtog tkiva) kod bolesnika s KOPB-om ovisno o težini bolesti i povezanost s koncentracijom humoralnih čimbenike upale (TNF- α , IL-6), adipokina (adiponektin, leptin), statusa D vitamina (25-OH D) i koštanog sustava. Ispitivanje je uključilo 108 ispitanika s KOPB-om oba spola kojima je udio masnog, krtog tkiva i koštane mase određivan DEXA metodom.

Rezultati: U trećine bolesnika s KOPB-om nađena je prekomjerna tjelesna težina i pretilost s posljedičnim učinkom na osobitosti sastava tijela (udjeli masnog i krtog tkiva) uz bolju koštanu masu. Hipovitaminoza D je prisutna u skoro svih bolesnika. U bolesnika oba spola s blažim stadijem KOPB-a također je bila očuvana krta tjelesna masa, a u muškaraca ujedno i koštana masa bila bolja. Leptin pozitivno korelira s tjelesnom masom i parametrima raspodjele masnog tkiva, te nekim denzitometrijskim parametrima koštane mase u oba spola. U muškaraca je blaži oblik bolesti povezan s boljim koštanim statusom, a u žena s većom krtom masom. Samo u muškaraca postoji negativna korelacija adiponektina s BMI i indeksima masnog tkiva, te koštanim statusom kuka. Učestalost osteoporoze i osteopenije je uglavnom podudaran u oba spola, ali je učestalost smanjene koštane mase za područje slabinske kralježnice znatno veća u žena nego u muškaraca u ovom istraživanju.

Zaključak: KOPB je stanje koje zahvaća osim pluća, većinu organskih sustava s ozbiljnim i teškim posljedicama po mišićni i koštani sustav, a uslijed upalnog stanja pluća i sustavne upale. Poznavanje i razumijevanje povezanosti osnovne bolesti i promijenjenog sastava tijela ovih bolesnika je od velike važnosti za medicinsku skrb i prognozu ovih bolesnika.

Ključne riječi: KOPB, kompozicija tijela, sistemski upala, adipokini

8. SUMMARY

Title: Proportion of body fat and lean mass in patients with chronic obstructive disease and metabolic role of humoral factors

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a very complex systemic disease. Obesity and cachexia are the two extremes of metabolic disorders that are characteristic for COPD and associated with systemic inflammation. Adipose tissue produces and releases a proinflammatory and anti-inflammatory factors, including IL-6, TNF- α , leptin, adiponectin, which play an important role in the regulation of body composition.

The aim of this study was to investigate differences in body composition (ratio of fat and lean mass) in patients with COPD depending on the severity of the disease and correlation with the concentration of humoral factors of inflammation (TNF- α , IL-6), adipokines (adiponectin, leptin), the status of vitamin D (25-OH D) and skeletal system.

In the study 108 patients with COPD were included. The proportion of fat, lean mass and bone mineral density were determined by DEXA.

Results: Thirty percent of COPD patients were found to be overweight and obese with a consequential effects on the characteristics of body composition (fat and lean tissues) and increased bone mass density. Hypovitaminosis D is present in almost all patients. Patients of both sexes with mild-stage COPD preserved lean body mass, while in men bone mass was also better. Leptin is positively correlated with body mass, parameters of body fat distribution and some densitometric parameters of bone mass in both sexes. In men a milder form of the disease is associated with better bone status and in women with the better lean mass. Only in men there is a negative correlation of adiponectin with BMI and indexes of body fat and hip bone status. The incidence of osteoporosis and osteopenia is generally identical in both sexes, but the prevalence of reduced bone mass in the lumbar spine area is significantly higher in women than in men.

Conclusion: COPD is a condition that affects lungs and also other organ systems with serious effects on muscular and skeletal system due to systemic inflammatory conditions. Knowing and understanding the relations of the underlying disease and altered body composition of these patients is of great importance to medical care and prognosis of these patients.

Key words: COPD, body composition, systemic inflammation, adipokines

LITERATURA

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-555.
2. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1334-56.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1256–76.
4. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest.* 2008;133:1451-62.
5. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews.* 2008;9:367-377.
6. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:449-453.
7. Profita M, Giorgi RD, Sala A et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy.* 2005;60:1361-9.
8. Chung KF. Inflammatory mediators in chronic obstructive inflammatory disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4:619-25.
9. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin- 8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:530-4.
10. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006;176:1293-1299.
11. Schneider KM, O'Donnell BE, Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health Qual Life Outcome.* 2009;7:82.

12. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* . 2013;187:728–735.
13. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-239.
14. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and flucitasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-789.
15. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856-61.
16. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sorensen TI, Lange P. Body mass, fat free body mass, and prgnosis 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;173:79-83.
17. Franssen ME, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):131-141.
18. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59(7):574-80.
19. Augusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know (but should). *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:522-525.
20. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1218-1224.
21. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007;131:1557-156.
22. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 27:343(4):269-80. Review.

23. Di Stefano A, Caramori G, Ricciardolo FL, Capelli A, Adcock IM, Donner CF. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1156–1167.
24. Barczyk A, Pierzchala W, Kon OM, Cosio B, Adcock IM, Barnes PJ. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1484–1492.
25. Paats MS, Bergen IM, Hoogsteden HC, van der Eerden MM, Hendriks RW. Systemic CD4+ and CD8+ T-cell cytokine profiles correlate with GOLD stage in stable COPD. *Eur Respir J*. 2012;40:330–337.
26. Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I, et al. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Exp Immunol*. 2009;157:316–324.
27. Caramori G, Di Stefano A, Casolari P, et al. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Chem*. 2013;20:4317–4349.
28. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev*. 2004;56:515–548.
29. Caramori G, Casolari P, Adcock I. Role of transcription factors in the pathogenesis of asthma and COPD. *Cell Commun Adhes*. 2013;20:21–40.
30. Larsson K. Aspects on pathophysiological mechanisms in COPD. *J Intern Med*. 2007;262(3):311-40. Review
31. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699-709.
32. Hacievliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, et al. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006;100:846-854.
33. El-Shimy WS, El-Dib AS, Nagy HM, Sabry W. A study of IL-6, IL-8 and TNF alfa as inflammatory markers in COPD patients. *Egypt J Bronchol*. 2014; 8(2):91-99.

34. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J; EPI-SCAN Steering Committee. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res.* 2010;11:63.
35. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265:621-36.
36. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev.* 2005; 33 (3):114–9.
37. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-37.
38. Lyson K, McCann SM. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology.* 1991;54:262-6.
39. Teoh HT, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation.* 1995;92(9):11347-53.
40. van den Borst B, Gosker HR, Koster A, Yu B, Kritchevsky SB, Liu Y, Meibohm B, Rice TB, Shlipak M, Yende S, Harris TB, Schols AM. Health, aging, and body composition (Health ABC) Study. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):516-26.
41. Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, Corrêa C, Corrêa CR, Godoy I. Three-year follow-up of interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2013;14(1):24.
42. Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Danilack VA, Garshick E. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. *Chest.* 2014;145(3):542-50.
43. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:647–62.
44. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007;56(4):1010-3.
45. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:801-809.
46. Watz H, Waschki B, Kristen A, Muller KC, Kretschmar B, Meyer T, Holz O, Magnussen H. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and

- associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136:1039-1046.
47. Lafontan M. Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;45:119-146.
 48. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112:1821-1830.
 49. Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, Park KK, Chang YC, Lee IK. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;63:135-142.
 50. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005;257:167-175.
 51. Vassilakopoulos T, Zakyntinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces proinflammatory cytokines and stimulates the HPA axis in humans. *Am J Physiol*. 1999;277(4 Pt 2):R1013-9.
 52. Aleksandrova NP. Cytokines and resistive breathing. *Fiziol Cheloveka*. 2012; 38(2):119-129. Russian.
 53. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, Goeddel DV, Gray PW. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res*. 1985;13 (17):6361-73.
 54. Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell*. 1998;53 (1):45-53.
 55. Tang P, Hung MC, Klostergaard J. Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry*. 1996;35 (25):8216-25.
 56. Eagan TM, Gabazza EC, D'Alessandro-Gabazza C, Gil-Bernabe P, Aoki S, Hardie JA, Bakke PS, Wagner PD. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir Res*. 2012;13:48.
 57. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Lepopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-432.

58. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagava N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T et al. Non-adipose tissue production of leptin:leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3(9):1029-1033.
59. Verny JH, Drummen NE, van Suylen RJ, Cloots RH, Moller GM, Bracke KR, Zuyderduyn S, Dentener MA, Brusselle GG, Hiemstra PS et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax* 2009;64(1):26-32.
60. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, La Guardia M, Gerbino S, Profita M, Gjomarkaj M. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):230-237.
61. Dunbar JC, Hu J, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997;46(12) 2040-2043.
62. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Fukazava Y, Kishioka S. Leptin enhances CC chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384(3):311-315.
63. Bruno A, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Giammenco S, Gjomarkaj M, Bonsignore G, Bousquet J, Vignola AM. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients. *Eur Respir. J* 2005;26(3):398-405.
64. Nair P, Radford K, Fanat A, Janssen LJ, Peters-Golden M, Cox PG. The effect of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39(4):475-481.
65. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1215-1219.
66. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, Yamaki M, Tomike H. A novel pathophysiologic phenomenon in cachectic patient with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low –frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(6):1314-1319.
67. Schools AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to pro-inflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(4):1220-1226.
68. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Shols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations

- of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(4):1239-1245.
69. Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S, Hadjioannu A, Anastasakou E, Rasidakis A, Bakakos P. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2009; 9:11.
 70. Broekhuizen R, Verny JH, Schools AM, Dentener MA, Wouters EF. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med.* 2005; 99(1):70-74.
 71. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, Mathias RA, Neptune ER, Tankersley C, Grant AV, Connett J, Beaty TH, Wise RA et al . Leptin receptor polymorphism and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2009 ; 34(1):103-110.
 72. Naveed B, Weiden MD, Kwon S, Gracely EJ, Comfort AL, Ferrier, Kasturiarachchi KJ, Cohen HW, Aldrich TK, Rom WN et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: A nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):392-399.
 73. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003; 278(11):9073-9085.
 74. Daniele A, de Rosa A, de Cristofaro M, Monaco ML, Masullo M, Porcile C, Capasso M, Tedeschi G, Oriani G, di Constanzo A. Decreased concentration of adiponectin together with a selective reduction of its high molecular weight oligomers is involved in metabolic complications of myotonic dystrophy type 1. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(6):969-975.
 75. Daniele A, Cammarata R, Pasanisi F, Finelli C, Salvatori G, Calcagno G, Bracale R, Laburna G, Nardelli C, Buono P et al. Molecular analysis of the adiponectin gene in severely obese patients from southern Italy. *Ann Nutr Metab.* 2008; 53(3-4):155-61.
 76. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* 2007;13(3):332-339.
 77. Buechler C, Wanninger J, Neumeirer M. Adiponectin receptor binding proteins - Recent advances in elucidating adiponectin signaling pathways. *FEBS Lett.* 2010; 584(20):4280-4286.

78. Nigro E, Scudiero O, Sarnataro D, Mazzarella G, Sofia M, Binaco A, Daniele A. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TFA and IL-1b toxicity through AdipoR 1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(6):1145-1153.
79. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi, Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(8):2476-2481.
80. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahishi M, Nakamura T, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100(25):2473-2476.
81. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma 2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(5):R1220-25.
82. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(2):630-635.
83. Summer R, Fiack CA, Ikeda Y, Sato K, Dwyer D, Ouchi N, Fine A, Farber HW, Walsh K. Adiponectin deficiency: A model of pulmonary hypertension associated with pulmonary vascular disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009; 297(3):L432-8.
84. Miller M, Pham A, Cho JY, Rosenthal P, Broide DH. Adiponectin deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am j Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;299(6):L834-42.
85. Kirdar S, Serter M, Ceylan E, Sener AG, Kavak T, Kardag F. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Clin Lab Investig.* 2009; 69(2):219-224.
86. Daniele A, De Rosa A, Nigro E, Scudiero O, Capasso, Massullo M, de Laurentiis G, Oriani G, Sofia M, Bianco A. Adiponectin oligomerization state and adiponectin receptors airway expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(3):563-569.
87. Miller A, Strauss BJ, Mol S, Kyoong A, Holmes PH, Finlay P, Bardin PG, Guy P. Dual-energy X-ray absorptiometry is the method of choice to assess body composition in COPD. *Respirology.* 2009;14(3):411-8.

88. Petridou ET, Mitsiades N, Gialamas S, Angelopoulos M, Skalkidou A, Dessypris N, His A, Lazaris N, Polyzos A, Syrigos C et al. Circulating adiponectin levels and expression of adiponectin receptors in relation to lung cancer: two case-control studies. *Oncology*. 2007;73(3-4):261-269.
89. Cui E, Deng A, Wang X, Wang B, Mao W, Feng XR, Hua F. The role of adiponectin (ADIPOQ) gene polymorphism in the susceptibility and prognosis of non-small cell lung cancer. *Biochem Cell Biol*. 2011;89(3):308-313.
90. Yuan Y, Jiang H, Kuang J, Hou X, Feng Y, Su Z. Genetic variation in ADIPOQ gene are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012;7(11):e50848.
91. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–1881.
92. Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176 :753–760.
93. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest*. 2002;121:370–376.
94. Watson L, Vonk JM, Löfdahl CG, et al. European respiratory society study on chronic obstructive pulmonary disease, predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study. *Respir Med*. 2006;100:746–753.
95. Hallin UK, Koivisto-Hursti E, Lindberg C, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2006;100:561–56.
96. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(10):1005–1012.
97. Schools AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1791–1797.

98. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health intermittent positive-pressure breathing trial. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:1435–1438.
99. Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1991;46(10):695–699.
100. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, et al. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000;21:665–677.
101. Miller M, Cho JY, Pham A, Ramsdell J, Broide DH. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* 2009;182(1): 684-691. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD.* 2008;5:133–13821.
102. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD.* 2008;5:133–138.
103. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1151–1156.
104. Rutten EP, Breyer MK, Spruit MA, et al. Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 2010;29: 756–760.
105. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Lamers RJ, et al. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 1999;18:275-80.
106. Annemie MWJ, Schols AM, Broekhuizen R, Weling–Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53-9.
107. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care.* 1996;19(12):1388-1392.
108. Liu X., Ji Y, Chen J, Li S, Luo F. Circulating visfatin in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition.* 2009;25(4):373-378.
109. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF alfa production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:633-637.

110. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;176:1293-1299.
111. ten Hacken NHT. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(8):663-667.
112. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schools AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63(12):1110-1117.
113. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *J Appl Physiol*. 2010;108(3):722-728.
114. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:585989. doi:10.1155/2010/585989. Epub 2010 Apr 20.
115. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine*. 2006;29(1):81-90.
116. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-783.
117. Sood A. Obesity, adipokines and lung disease. *J Appl Physiol*. 2010;108(3):744-53.
118. Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petresen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med*. 2007;101(1):177-185.
119. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, Smeenk FW, Martens EJ, Lunde R, Wouters EF; CIRO Network. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component. *Respir Med*. 2009;103(8):1143-1151.
120. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity to osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:69-71.
121. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 1998;8(3):261-7.
122. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 22; Suppl. 46, 64s-75s.
123. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, et al. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int*. 2007;18:1197-1202.

124. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1286-1293.
125. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000;94(11):1079–1084.
126. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest.* 1999;116(6):1616–1624.
127. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:209-218.
128. Silva DR, Coelho AC. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: A cross-sectional study. *Respir Care.* 2011;56(7):961-968.
129. Reid IR. Obesity and osteoporosis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2006;67:125–129.
130. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503:20–27.
131. Pobeha P, Ukropec J, Skyba P, Ukropcova B, Joppa P, et al. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone.* 2011;48:1008–1014.
132. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin act on human marrow stromal cell to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999;140:1630-1638.
133. Reid ID. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int.* 2008;19:595-606.
134. Grethen E, Hil KM, Jones R, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase and sclerostin relationship in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1655-1662.
135. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, et al. Cutting edge: 1,25 – dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909-2912.
136. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–1773.

137. Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG, Yates KA, Proske RJ, McDermott AM. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res.* 2005;30:385-394.
138. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:9541-9546.
139. Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 2008;29:376–387.
140. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:93–101.
141. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324:23–33.
142. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002;8:174–179.
143. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005;128:3792–3798.
144. Kim SH, Baek MS, Yoon DS, Park JS, Yoon BW, Oh BS, Park J, Kim HJ. Vitamin D inhibits expression and activity of matrix metalloproteinase in human lung fibroblasts (HFL-1) cells. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014 ;77(2):73-80.
145. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:976–980.
146. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999–2006.
147. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281.
148. Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2807–13.

149. Anderson D, MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. *Int J COPD*. 2009;4: 321-335.
150. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549-555.
151. Garrod R, Malerba M, Crisafulli E. Novelties in pulmonary rehabilitation. Determinants of success. *Eur Respir J*. 2011;38:1215-1218.
152. Andreassen H, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur Respir J*. 2003;22: Suppl 46, 2s-4s.
153. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, et al. Airflow limitation in morbid obese, non-smoking men. *Ann Intern Med*. 1990;11:828-832.
154. van den Borst B, Gosker HR, Schols AM. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):8-13.
155. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;176:1293-1299.
156. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2002;20:539-544.
157. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Heidendal GAK, Wouters EFM. Dual –energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1298-1303.
158. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:519-523.
159. Evans WJ. What is sarcopenia? *J gerontol*. 1995;50A:5-8.
160. Sandler RB. Muscle strength assessments and the prevention of osteoporosis. A hypothesis. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(12):1192-1197.
161. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33:1165-1185.
162. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*. 2001;7(8):941-946.

163. Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations. Associations with inflammatory biomarkers. *Respiratory Medicine*. 2010;104: 40-41.
164. Vondracek SF, Voelkel NF, McDermott MT, Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2009; 4: 267-277.
165. Korsic M, Kusec V. Serum leptin and skeletal differences between obese and non-obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Obes Facts*. 2014;7(6):399-407.
166. Yoshikawa T, Kanazawa H. Association of plasma adiponectin levels with cellular hydration state measured using bioelectrical impedance analysis in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:515-21.
167. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den BA, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation*. 2005;111: 996-1005.
168. Lau EM, Chan YH, Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone*. 2001;29:506-510.
169. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J COPD*. 2009;4:365-380.
170. Walsch LJJ, Lewis SA, Wong CA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:691-695.
171. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest*. 2002;12:609-620.
172. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med*. 2008; 102: 651-657
173. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, et al. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;170:1302-1309.
174. Balasubramanian VP, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:106-112.
175. Kardos P, Keenan J. Tackling COPD: a multicomponent disease driven by inflammation. *Med Gen Med*. 2006; 8:54.
176. Roth M. Pathogenesis of COPD. Part III. Inflammation in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:375-380.

177. Yawn BP, Kaplan A. Comorbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation? *Prim Care Resp J.* 2008;17:199-205.
178. Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. *PLoS One.* 2012;7(6):e38934.
179. Shane E, Siulverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med.* 1996;101:262-269.
180. Riancho JA, Gonzalez macias J, Del Arco C, Amado JA, Freijanes J, Anton MA. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1987;42:962-966.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11. studenog 1970. godine u Zagrebu gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1995.godine. Obavezni pripravnički staž u trajanju od dvije godine odradila sam u KBC Zagreb. Od 1997. do 1999. god. radila sam kao znanstveni novak na Klinici za neurologiju KBC Zagreb. 2004. godine položila sam specijalistički ispit iz interne medicine i od tada radim na Klinici za plućne bolesti Jordanovac. Subspecijalistički ispit iz pulmologije položila sam 2007. godine. U listopadu 2014.god. stiječem naslov primariususa. Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Pulmološkog društva HLZ, Hrvatskog torakalnog društva. Aktivno sam sudjelovala na više domaćih i međunarodnih kongresa.