

# Procjena rizika prijeloma u bolesnika s kroničnom opstrukcijskom plućnom bolesti

---

**Sušac, Vanja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:008510>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vanja Sušac**

**PROCJENA RIZIKA PRIJELOMA U BOLESNIKA S KRONIČNOM  
OPSTRUKCIJSKOM PLUĆNOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**dr. sc. Suzana Mladinov, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vanja Sušac**

**PROCJENA RIZIKA PRIJELOMA U BOLESNIKA S KRONIČNOM  
OPSTRUKCIJSKOM PLUĆNOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**dr. sc. Suzana Mladinov, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest.....	2
1.1.1. Klinička slika.....	3
1.1.2. Liječenje .....	4
1.1.3. Procjena KOPB-a .....	5
1.2. Pridružene bolesti .....	7
1.2.1. Osteoporoza.....	8
1.3. Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze i prijeloma u KOPB-u.....	9
1.3.1. Sistemska upala i egzacerbacije .....	10
1.3.2. Kortikosteroidi .....	11
1.3.3. Poremećaj plućne funkcije u KOPB-u .....	12
1.4. Alat za procjenu rizika prijeloma .....	12
2. CILJ I HIPOTEZE .....	14
2.1. Cilj istraživanja.....	15
2.2. Hipoteze istraživanja .....	15
3. ISPITANICI I METODE .....	16
3.1. Opis istraživanja .....	17
3.2. Ispitanici .....	17
3.3. Metode .....	18
3.3.1. Anketni upitnik.....	18
3.3.2. Spirometrija.....	18
3.3.3. Alat procjene rizika za prijelom .....	19
3.3.4. Statistička analiza .....	19
4. REZULTATI.....	20
4.2. Osnovna obilježja ispitanika.....	21
4.1. Obilježja KOPB-a u ispitanika .....	25
4.2. Nalazi procjene rizika prijeloma.....	29
5. RASPRAVA .....	32
6. ZAKLJUČCI.....	36
7. LITERATURA .....	38
8. SAŽETAK .....	44

9. SUMMARY.....	46
10. ŽIVOTOPIS.....	48
11. DODATCI.....	50

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se mentorici dr. sc. Suzani Mladinov, dr. med. na pomoći prilikom izrade diplomskog rada.*

*Hvala majci i ocu što su me prihvatili kao dar i hvala im na svemu što su učinili za mene. Posebno hvala mojoj sestri Andrei jer je moj nepresušni izvor ljubavi i inspiracije. Hvala na beskrajnom strpljenju, ljubavi i savjetima.*

*Hvala svim dragim prijateljima koji su obogatili moj život, a posebno hvala Jopi.*

*Najveće hvala Ocu koji me je stvorio i ne napušta me nikada!*

## POPIS KRATICA

BMD – engl. *bone mineral density*, mineralna gustoća kosti

BMI – engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase

CAT – engl. *COPD Assessment Test*, test za procjenu KOPB-a

CRP – C-reaktivni protein

FEF25-75 – forsirani ekspiracijski protok između 25% i 75% izdahnutog vitalnog kapaciteta

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FRAX – engl. *fracture risk assessment tool*, instrument procjene rizika za prijelom

FVC – engl. *forced vital capacity*, forsirani vitalni kapacitet

GINA – engl. *Global initiative for asthma*, „Globalna inicijativa za astmu”

GIO – engl. *glucocorticoids induced osteoporosis*, kortikosteroidima inducirana osteoporoza

GOLD – engl. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, „Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest”

ICS – engl. *inhaled corticosteroid*, inhalacijski kortikosteroid

IL – interleukin

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LAMA – engl. *long-acting muscarinic antagonist*, dugodjelujući antikolinergik

LABA – engl. *long-acting  $\beta_2$ -agonist*, dugodjelujući agonist  $\beta_2$  –adrenergičkih receptora

LTOT – engl. *long-term oxygen therapy*, dugotrajno liječenje kisikom

mMRC – engl. *modified Medical Research Council*

OPG – osteoprotegerin

PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u perifernoj arterijskoj krvi

PY – engl. *pack-year*, pušačka kutija-godina

RANK – engl. *receptor activator of nuclear factor-κB*, receptor za aktivaciju nuklearnog faktora κB

RANKL – engl. *receptor activator of nuclear factor-κB ligand*, ligand receptora za aktivaciju nuklearnog faktora κB

SD – standardna devijacija

SaO<sub>2</sub> – saturacija hemoglobina periferne arterijske krvi kisikom

SAMA – engl. *short-acting muscarinic antagonist*, kratkodjelujući antikolinergik

SABA – engl. *short-acting β<sub>2</sub>-agonist*, kratkodjelujući agonist β<sub>2</sub>-adrenergičkih receptora

T-score – T-vrijednost

TNF-α – engl. *tumor necrosis factor-α*, čimbenik tumorske nekroze-α



## **1. UVOD**

## 1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je multisistemska, upalna bolest koja se manifestira trajnim dišnim simptomima i ograničenjem protoka zraka u dišnim putovima, koje nije potpuno reverzibilno, obično je progresivno, a posljedica je poremećaja dišnih putova i/ili alveola najčešće uzrokovanih značajnom izloženošću štetnim česticama i plinovima (1). Zbog velike heterogenosti u kliničkoj prezentaciji i zbog brojnih patoloških mehanizama koji sudjeluju u njezinu nastanku, prikladnije ju je smatrati sindromom (2-5).

Istraživanje *Global Burden of Disease* navodi da je KOPB 2019. godine zauzeo treće mjesto među vodećim uzrocima smrti od kroničnih bolesti u svijetu, dostigavši taj prag otprilike 10 godina ranije od predviđenog (1, 6). Danas KOPB još uvijek zauzima treće mjesto vodećih uzroka smrti od kroničnih bolesti u ukupnoj svjetskoj prevalenciji (1). U odraslih osoba starijih od 40 godina, prevalencija se procjenjuje na 10 % (6-8). Zbog velike i rastuće učestalosti, progresivnog tijeka, smanjene kvalitete života, smanjene radne sposobnosti, rane invalidnosti i povećane smrtnosti, „Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest” (GOLD) ističe golemo socioekonomsko značenje KOPB-a (9).

Pušenje je i dalje glavni rizični čimbenik za razvoj KOPB-a, a rizik pojave bolesti raste proporcionalno intenzitetu pušenja, koji se izražava preko pušačkih kutija-godina (engl. *pack-year*, PY) (10, 11). Međutim, neke epidemiološke studije su pokazale da otprilike 30% oboljelih od KOPB-a nikada nije pušilo, stoga se u obzir moraju uzeti i drugi čimbenici rizika (12). Drugi rizični čimbenici povezani uz nastanak ove bolesti su izloženost dimu od izgaranja bioloških goriva, profesionalna izloženosti organskoj i anorganskoj prašini, izloženost raznim kemijskim materijalima, preboljena plućna tuberkuloza, nedostatak  $\alpha$ 1-antitripsina, preosjetljivost dišnih putova, loš socioekonomski status i loša prehrana (13).

Poremećeni upalni odgovor pluća na udisanje štetnih čestica i plinova i poremećeni proces cijeljenja u KOPB-u uzrokuju strukturne promjene koje se sastoje od oštećenja plućnog parenhima i bolesti malih dišnih putova s pojačanom sekrecijom sluzi, oštećenjem mukocilijarnog klirensa i remodeliranjem (14, 15).

Funkcionalne posljedice ovih promjena uključuju ograničenje protoka zraka u dišnim putovima, hiperinflaciju i nejednoliku ventilaciju, a u uznapredovalim stadijima često dolazi do poremećene izmjene plinova te posljedične hipoksemije i hiperkapnije (16). Opstrukcija protoka zraka u izdisaju ključna je u postavljanju dijagnoze KOPB-a, a uzrokovana je

fiksnom opstrukcijom dišnih puteva, povećanim otporom te smanjenom elastičnošću pluća (17).

Dijagnoza KOPB-a se postavlja utvrđivanjem bronhalne opstrukcije, procjenom njezine težine i reverzibilnosti uz pomoć spirometrije s bronhodilatacijskim testom. *Post*-bronhodilatacijskim omjerom forsiranog izdisajnog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), tzv. *Tiffeneau*-ovim indeksom (FEV1/FVC) <70%, potvrđuje se opstrukcija protoka zraka u dišnim putovima u izdisaju, a prema *post*-bronhodilatacijskom FEV1 se određuje težina bronhalne opstrukcije (18).

Osim spirometrije, za dijagnostiku, procjenu težine bolesti i praćenje bolesnika koriste se difuzijski kapacitet za ugljični monoksid, slikovne pretrage (RTG, CT), plinska analiza arterijske krvi i acidobazni status, rutinske laboratorijske pretrage, razina  $\alpha$ 1–antitripsina u serumu, itd. Spirometrijsko testiranje trebalo bi napraviti svima koji dugo kašlju, iskašljavaju i dugogodišnji su pušači jer rano otkrivena bolest i na vrijeme započeto liječenje poboljšavaju kvalitetu života, usporavaju pad plućne funkcije i odgađaju pojavu akutnih egzacerbacija, a neke intervencije imaju i povoljan učinak na smrtnost od KOPB-a (19).

### **1.1.1. Klinička slika**

Simptomi KOPB-a počinju polako, napreduju godinama i dugo ostaju neprepoznati. Produktivni kašalj prvi je znak bolesti, a kronična, progresivna zaduha najizraženiji je simptom KOPB-a (10, 16). U osoba koje nastave pušiti, simptomi obično brzo napreduju (20). U nekih pacijenata mogu biti prisutni umor, gubitak teka i tjelesne mase (vjerojatno zbog zaduhe tijekom jela), u nekih debljanje (zbog ograničenja aktivnosti) te depresija. Ovi simptomi značajan su prognostički pokazatelj, a mogu biti i prvi pokazatelj neke druge pridružene bolesti (npr. karcinoma pluća ili tuberkuloze) (21).

U kliničkom tijeku KOPB-a izmjenjuju se stabilne faze bolesti i akutna pogoršanja (egzacerbacije) (22). Prema GOLD-u egzacerbacija je definirana kao naglo, novonastalo pogoršanje simptoma: zaduhe, kašlja i/ili iskašljavanja, koje je izvan okvira dnevnih varijacija te zahtijeva promjenu u farmakološkom liječenju (1). Egzacerbacije ubrzavaju napredovanje bolesti i pridonose povećanom riziku od nepovoljnih kliničkih ishoda poput posjeta hitnoj službi, hospitalizacija i smrti. Blage egzacerbacije se manifestiraju blagim pogoršanjem zaduhe i kašlja. Umjerene egzacerbacije očituju se umjereno izraženom zaduhom uz pojačani

kašalj i često obilno iskašljavanje, a teške egzacerbacije prezentiraju se izrazitom progresijom zaduhe u mirovanju uz ubrzano i plitko disanje, a ponekad i pomutnju svijesti (19).

Osim egzacerbacija, komplikacije koje se još mogu pojaviti u sklopu primarne bolesti su: policitemija, zatajenje disanje, zatajenje desne strane srca, pneumotoraks i rak pluća (23).

### 1.1.2. Liječenje

Cilj liječenja KOPB-a je kontrolom simptoma poboljšati funkcijski kapacitet pluća i opće zdravstveno stanje bolesnika, smanjiti učestalost egzacerbacija koje uzrokuju povećani nastanak komorbiditeta, usporiti pad plućne funkcije i spriječiti preranu smrt (24). Temelj simptomatskog liječenja su inhalacijski bronhodilatatori: kratko- i dugodjelujući  $\beta$ 2-agonisti, muskarinski antagonisti i teofilin koji se izbjegava zbog potencijalne toksičnosti i ograničene djelotvornosti (25). U težim oblicima KOPB-a bronhodilatacijskoj terapiji se dodaju protuupalni lijekovi, poglavito inhalacijski kortikosteroidi ICS (engl. *inhaled corticosteroids*) (16).

Inhalacijski kortikosteroidi u kombinaciji s bronhodilatatorima usporavaju propadanje plućne funkcije i poboljšavaju kvalitetu života u umjereno teškom i teškom KOPB-u (26). U akutnim egzacerbacijama često se koriste oralni i/ili sistemski kortikosteroidi čija kratkotrajna primjena također ima pozitivne učinke na smanjenje duljine trajanja egzacerbacija i hospitalizacija, poboljšanje plućne funkcije, te smanjenje rizika za nastanak novih egzacerbacija (27). Prije uvođenja inhalacijskih kortikosteroida u kroničnu terapiju, liječnik mora odrediti kriterije (28). Kriteriji koji snažno podupiru uvođenje inhalacijskih kortikosteroida u terapiju su: egzacerbacija koja je zahtijevala hospitalizaciju prethodne godine, više od jedne umjerene do teške egzacerbacije u prethodnoj godini, broj eozinofila  $> 300/\mu\text{l}$  periferne krvi te astma u anamnezi (10). Kriteriji protiv uvođenja ICS-a uključuju ponavljane pneumonije, broj eozinofila  $< 100/\mu\text{l}$  periferne krvi i tuberkulozu u anamnezi (10).

Osim do sada navedene terapije, u bolesnika s trajno niskim razinama kisika u krvi (parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi,  $\text{PaO}_2 < 7,3 \text{ kPa}$  ili saturacija hemoglobina periferne arterijske krvi kisikom,  $\text{SaO}_2 < 88\%$  i  $\text{PaO}_2 7,3\text{-}8,0 \text{ kPa}$  ili  $\text{SaO}_2 < 89\%$  ako postoji plućna hipertenzija i/ili periferni edemi koji ukazuju na kongestivno zatajivanje srca ili policitemiju) indicirana je trajna terapija kisikom (*LTOT*, engl. *Long Term Oxygen Therapy*) (16). Dugotrajna primjena kisika ima brojne povoljne učinke, osim na hemodinamske pokazatelje i

hematološke nalaze, dokazano poboljšava podnošenje napora, plućnu mehaniku i mentalno bolesnikovo stanje te smanjuje smrtnost (16).

Osnova liječenja egzacerbacija je intenziviranje doze i učestalosti primjene inhalacijskih bronhodilatatora, sustavna primjena kortikosteroida i/ili antibiotika, terapija kisikom te primjena potpore disanju, ako je potrebno. Blage egzacerbacije zbrinjavaju se dodatnom upotrebom kratkodjelujućih inhalacijskih bronhodilatatora, umjereno teške egzacerbacije se osim kratkodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorima liječe oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima u slučaju kliničke sumnje na bakterijsku ili miješanu infekciju, a teške egzacerbacije najčešće zahtijevaju posjet hitnoj službi i/ili bolničko liječenje (1).

### **1.1.3. Procjena KOPB-a**

Kombinirana procjena oboljelih od KOPB-a prvenstveno je ustanovljena kako bi liječnicima olakšala izbor terapije, a u njezinu procjenu ulazili su stupanj bronhalne opstrukcije, priroda i intenzitet simptoma te anamneza umjerenih i teških egzacerbacija u prethodnoj godini dana (10).

Stupanj bronhalne opstrukcije izražava se kao postotak predviđene vrijednosti FEV<sub>1</sub>, koji je donedavno bio glavni kriterij za procjenu težine KOPB-a, za praćenje progresije bolesti te za odluku o liječenju (Tablica 1). Ovisno o FEV<sub>1</sub>, KOPB dijelimo u 4 skupine: 1. blagi KOPB definiran je vrijednošću FEV<sub>1</sub>  $\geq 80\%$  pred. (predviđenog za dob, spol, visinu i rasu), 2. umjereni KOPB s FEV<sub>1</sub> 50-79% pred., 3. teški KOPB s FEV<sub>1</sub> 30-49% pred. i 4. vrlo teški KOPB s FEV<sub>1</sub>  $< 30\%$ . Razina bronhalne opstrukcije dobar je prediktor mortaliteta na razini populacije, međutim na individualnoj razini ona gubi preciznost. Stoga se u revidiranim smjernicama GOLD-a spirometrijski nalaz interpretira odvojeno od kombinirane procjene KOPB-a koja se sada temelji samo na težini simptoma i anamnezi akutnih egzacerbacija u prethodnoj godini dana (10).

Budući da je KOPB kompleksna bolest s brojnim kliničkim manifestacijama, GOLD je već 2011. godine uveo dva načina procjene simptoma. U svrhu sveobuhvatne procjene simptoma koristi se test za procjenu KOPB-a CAT (engl. *COPD Assessment Test*), a u svrhu procjene zaduhe modificirana skala zaduhe mMRC (engl. *modified Medical Research Council*) (29, 30). CAT se sastoji od osam pitanja koja se odnose na kašalj, iskašljavanje, stezanje u prsnom košu, zaduhu, ograničenja u kućanskim poslovima, sigurnost bolesnika

izvan kuće s obzirom na postojanje plućne bolesti, kvalitetu sna i osjećaj energije. Bolesnik procjenjuje težinu simptoma na skali procjene od 0 do 5, a ukupni rezultat može biti u rasponu od 0 do 40 (30). Skala zaduhe mMRC kreće se od 0 do 4. Nula je zaduha samo pri većem naporu, jedan zaduha u žurbi ili na blagoj uzbrdici, dva je stajanje pri hodu po ravnom zbog pomanjkanja zraka, tri je ostajanje bez zraka nakon nekoliko minuta hoda ili 100 m, a četiri je ostajanje bez zraka kod najmanjih aktivnosti (npr. odijevanje) (31).

U kombiniranu procjenu KOPB-a ulaze i anamnestički podatci o umjerenim ili teškim egzacerbacijama u prethodnoj godini. U skupinu visokog rizika za pojavu akutnih egzacerbacija svrstavaju se bolesnici koji su imali dvije ili više akutnih egzacerbacija u prethodnoj godini dana ili samo jednu koja je zahtijevala hospitalizaciju, a u skupinu niskog rizika oni koji su imali jednu ili uopće nisu imali egzacerbaciju u prethodnoj godini dana.

Naposljetku se temeljem CAT testa ili mMRC skale, te temeljem učestalosti umjerenih i teških egzacerbacija u prethodnoj godini dana, oboljeli od KOPB-a razvrstavaju u četiri skupine: A, B, C ili D (Tablica 2).

**Tablica 1.** Klasifikacija težine bronhalne opstrukcije u KOPB-u (prema *post-bronhodilatacijskom* FEV1)

	FEV1/FVC < 0,7	FEV1 (% pred.*)
<b>GOLD 1</b>	Blagi	≥ 80
<b>GOLD 2</b>	Umjereni	50-79
<b>GOLD 3</b>	Teški	30-49
<b>GOLD 4</b>	Vrlo teški	< 30
<b>*pred. = predviđenog za dob, spol, visinu i rasu</b>		

**Tablica 2.** Podjela pacijenata u grupe A, B, C i D prema težini simptoma i broju umjerenih i teških egzacerbacija u prethodnoj godini dana.

**Broj umjerenih i teških  
egzacerbacija u prethodnoj  
godini**

<b>≥2 ili ≥1 bolnički liječena</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>0-1</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
	mMRC < 2 CAT < 10	mMRC ≥2 CAT ≥10
	<b>Procjena simptoma</b>	

## 1.2. Pridružene bolesti

Danas se KOPB vrlo rijetko pojavljuje kao izolirana, samostalna bolest. Uglavnom je dio kompleksnog, multisistemskog sindroma s brojnim pridruženim bolestima (komorbiditetima) (32). Kasno dijagnosticiranje bolesti, pušenje, ponavljane egzacerbacije, fizička neaktivnost, starija životna dob, genetska predispozicija, ali i interakcija lijekova u terapiji KOPB-a predisponiraju nastanku pridruženih bolesti, koje su u većine oboljelih glavni uzrok smrti (33, 34).

U patogenetskom smislu, sistemska upala, hipoksija i oksidacijski stres, također doprinose razvoju pojedinih komorbiditeta. U bolesnika s KOPB-om najzastupljenije pridružene bolesti su: rak pluća, bronhiektazije, kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, metabolički sindrom, slabost skeletnih mišića, anksioznost, depresija te kognitivna disfunkcija (35). Generalno gledajući, sve te pridružene bolesti imaju značajan upliv na zdravstveni ishod, broj i duljinu hospitalizacija kao i na mortalitet u bolesnika s KOPB-om (36).

U ovom radu osvrnut ćemo se na osteoporozu i povećani rizik za prijelom kosti. Ukupna prevalencija osteoporoze u bolesnika s KOPB-om iznosi 38% (37). Osim što neupitno smanjuje kvalitetu života, osteoporoza povećava rizik prijeloma, a prva manifestacija bolesti često je kompresivni prijelom kralješka (7, 38, 39). Presječna studija na 85 pacijenata s KOPB-om (92% muškarci, srednje dobi 75 godina) pokazala je u 35% pacijenata jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka (40).

Danas postoje brojni testovi (npr. FRAX, Qfracture) pomoću kojih se, temeljem kliničkih i osobnih podataka, jednostavno može procijeniti desetogodišnji rizik za osteoporotski prijelom i prijelom kuka (41). Usprkos svim prethodnim saznanjima, osteoporoza pridružena KOPB-u, dugo vremena ostaje neprepoznata i neliječena (41).

### 1.2.1. Osteoporoza

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju, od koje boluje otprilike 200 milijuna ljudi širom svijeta (42). Karakterizira ju smanjenje koštane mase, poremećena mikroarhitektonika koštanog tkiva te posljedična krhkost i povećana lomljivost kostiju (16).

Rizik od prijeloma ovisi o čvrstoći kosti koja ovisi o mineralnoj gustoći i kakvoći kosti (43).

Denzitometrija (zlatni standard za dijagnozu osteoporoze) je pretraga pomoću koje se mjeri mineralna gustoća kosti BMD (engl. *Bone Mineral Density*), a koja se izražava kao *T-score*. To je vrijednost koja označava razliku između mineralne gustoće kosti ispitanika i prosječne vršne mineralne gustoće kosti mlade, zdrave populacije, izražena u standardnim devijacijama (SD). Svjetska zdravstvena organizacija definirala je osteoporozu kao *T-score* manji od -2,5 SD (43).

Gubitak koštane mase proces je koji započne puno ranije nego klinički simptomi, a prvi znak bolesti često bude prijelom kosti, značajno smanjenje tjelesne visine i pogrbljeno držanje. Najčešći prijelomi vezani uz osteoporozu su prijelom vrata bedrene kosti i prijelom kralješka (43). Pravodobnim liječenjem može se spriječiti ovaj ishod. Stoga je rana identifikacija visokorizičnih bolesnika važan korak prema pravodobnom liječenju (44).

Liječenje osteoporoze uključuje opće mjere i farmakološko liječenje. Općim mjerama je cilj poboljšati kvalitetu života te prevenirati padove i prijelome, što se pokušava postići poboljšanjem prehrane, dovoljnim unosom kalcija i vitamina D te povećanjem tjelesne aktivnosti (16). Farmakološko liječenje se temelji na dvjema skupinama lijekova,



antiresorpcijski i anabolički lijekovi (45). Antiresorpcijski lijekovi (pr. bisfosfonati, hormonsko nadomjesno liječenje, denosumab, kalcitonin) suprimiraju djelovanje osteoklasta i na taj način smanjuju razgradnju kosti, dok osteoanabolici (pr. teriparatid) potiču izgradnju nove kosti.

### **1.3. Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze i prijeloma u KOPB-u**

Uobičajeni rizični čimbenici za razvoj osteoporoze u općoj populaciji su: ženski spol, starija dob, nizak indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), prethodni padovi i/ili prijelomi, imobilizacija, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, konzumacija alkohola ( $\geq 3$  jedinice alkohola na dan) te kortikosteroidna terapija (7, 46).

Osim prethodno navedenih čimbenika rizika, specifični čimbenici rizika zaslužni za razvoj osteoporoze i prijeloma vezani uz KOPB su: sistemska upala, teška bronhalna opstrukcija, ponavljane egzacerbacije, terapija kisikom, terapija kortikosteroidima i prisutnost pridruženih bolesti (7, 25).

Tijekom posljednjeg desetljeća postalo je jasno da osteoporoza i prijelomi nisu povezani samo s najtežim oblikom KOPB-a, ni samo s oboljelima koji su često na terapiji oralnim kortikosteroidima, već se javljaju i u velikog dijela onih s blagom do umjerenom opstrukcijom protoka zraka, te u oboljelih koji nemaju kortikosteroide u terapiji (47-49).

Iako utjecaj trajne terapije kisikom u razvoju osteoporoze i prijeloma nije dovoljno istražen ni objašnjen, u istraživanju Ogura-Tomomatsu i suradnika dokazana je poveznica trajne terapije kisikom LTOT ( $\geq 2$  godine), s razvojem osteoporoze i prijelomom kralješka (40). Čimbenici vezani uz stil života, a odgovorni za povećani rizik nastanka prijeloma i osteoporoze u bolesnika s KOPB-om su: pušenje, smanjena tjelesna aktivnost, niža tjelesna masa, manjak vitamina D i kalcija.

Pušenje ovisno o količini utječe na slabljenje skeletnih mišića i smanjenje koštane gustoće, osim toga povećava rizik za prijelom i produljuje proces cijeljenja kosti (42).

Tjelesna neaktivnost zbog smanjenja mehaničkog opterećenja na kost i slabljenja skeletnih mišića povećava rizik za prijelom i smanjuje koštanu gustoću (50).

Pacijenti koji boluju od kroničnih bolesti, među ostalima i pacijenti s KOPB-om, često imaju manjak kalcija i vitamina D. Manjak vitamina D smanjuje crijevnu apsorpciju kalcija, a povezan je i s mišićnom slabosti i čestim padovima, koji povećavaju rizik za prijelom kosti (50).

Pridružene bolesti još su jedan čimbenik rizika za razvoj prijeloma i osteoporoze. Njihov učinak je indirektan, smanjenjem tjelesne aktivnosti i tjelesne mase, povećanjem razine sistemske upale te manjkom vitamina D i kalcija utječu na smanjenje mineralne gustoće kosti, a tako i na povećanje rizika za prijelom i razvoj osteoporoze.

### 1.3.1. Sistemska upala i egzacerbacije

Sistemska upala u KOPB-u ima ključnu ulogu u razvoju lokalnih i sistemskih komplikacija. To su većinom kardiovaskularne bolesti, kaheksija, gubitak mišićne i koštane mase, progresija bolesti te karcinom pluća, ujedno i vodeći uzroci smrti u ovih bolesnika (9).

Još uvijek nije jasno “podrijetlo” sistemske upale u KOPB-u. Ne zna se je li posljedica prelijevanja upalnih medijatora i reaktivnih kisikovih radikala iz pluća u sustavnu cirkulaciju ili se pak radi o paralelnom procesu, eventualno u sklopu nekog od komorbiditeta (51).

Jedan od putova uključenih u patogenezu osteoporoze je OPG/RANK/RANKL put (26). Osteociti i osteoblasti na svojoj membrani ispoljavaju ligand receptora za aktivaciju nuklearnog faktora  $\kappa$ B RANKL (engl. *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*) koji se veže na receptor za aktivaciju nuklearnog faktora  $\kappa$ B RANK (engl. *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B*). RANK se nalazi na nezrelim osteoklastima, te pri interakciji s RANKL-om aktivira diferencijaciju osteoklasta i njihovu funkciju. Osteoblasti proizvode i izlučuju osteoprotegerin (OPG). OPG ima sličnu strukturu RANK-u pa se ponaša kao lažni receptor za RANKL te tako blokira interakciju RANK/RANKL i posljedično osteoklastogenezu. U sistemske upale povećana je proizvodnja i sekrecija upalnih citokina koji ravnotežu OPG/RANK/RANKL osi usmjeruju prema RANKL-u što rezultira povećanom resorpcijom i poremećenom čvrstoćom kosti (42).

U općoj populaciji dokazana je povezanost osteoporoze i povišenih proteina akutne faze upale (C-reaktivnog proteina (CRP) i fibrinogena) (52). Brojne studije dokazale su povišenu razinu CRP-a u bolesnika sa stabilnim oblikom KOPB-a, te porast sistemske upale tijekom akutnih egzacerbacija, što govori u prilog perzistentne upale koja može utjecati na pojavu osteoporoze (53, 54). Upalne stanice, eksprimiranjem RANKL-a stimuliraju diferencijaciju i aktivnost osteoklasta, te stvaranjem brojnih citokina (faktora nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 (IL-1) i interleukina 6 (IL-6)) aktiviraju resorpciju kosti (25, 55). Temeljem navedenog može se zaključiti da upala ima veliki utjecaj na razvoj osteoporoze, međutim njezinu preciznu ulogu i doprinos riziku za prijelom, tek treba utvrditi (55).

Prethodno je navedeno da umjerene i teške egzacerbacije zahtijevaju liječenje oralnim i/ili sistemskim kortikosteroidima. Osim toga, u tim stanjima je zabilježen rast biljega upale i pogoršanje plućne funkcije. Prethodno navedeni čimbenici ubrzavaju gubitak koštane gustoće i povećavaju rizik od prijeloma i osteoporoze. Kiyokawa i suradnici su dokazali da je mineralna gustoća torakalnih kralježaka bila značajno niža u pacijenata koji su imali egzacerbacije, u odnosu na one bez egzacerbacija u razdoblju od dvije godine (BMD mg/ml na godinu: -3,8 u odnosu na -0,30) (22).

### **1.3.2. Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi induciraju nastanak sarkopenije – stanja koje je karakterizirano smanjenjem mišićne snage i povećanjem rizika od padova. Oni povećavaju bubrežno izlučivanje kalcija i smanjuju apsorpciju crijevnog kalcija te tako dovode do negativne ravnoteže kalcija, posljedične aktivacije osteoklasta i resorpcije kosti. Osim toga, kortikosteroidi smanjuju proizvodnju hormona rasta i spolnih hormona te i na taj način potaknu resorpciju i smanjeno stvaranje kosti (39).

Osteoporoza inducirana kortikosteroidima (GIO engl. *glucocorticoids induced osteoporosis*) nastaje ovisno o dozi i duljini trajanja terapije (56). Istraživanje Chee i suradnika je pokazalo da je rizik za razvoj osteoporoze u pacijenata s KOPB-om koji uzimaju umjerene doze inhalacijskih kortikosteroida i nemaju komorbiditete koji bi mogli potaknuti gubitak koštane mase, zanemariv (57). Međutim, pacijenti koji uzimaju visoke doze inhalacijskih kortikosteroida, te povremeno dodatne doze sistemskih kortikosteroida u akutnim egzacerbacijama, smatraju se posebno ranjivom skupinom za razvoj kortikosteroidima inducirane osteoporoze (43). Gonzalez i suradnici su u istraživanju slučajeva i kontrola na velikoj populaciji dokazali da je dugotrajno izlaganje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida povezano s umjerenim, ali značajnim povećanjem rizika za prijelom kuka ili gornjeg ekstremiteta (58). Iako se još uvijek smatra da je sistemska bioraspodjelivost inhalacijskih kortikosteroida minimalna, pokazalo se da u velikog broja pacijenata koji ih koriste, a posebno u onih koji uzimaju visoke doze, tome nije tako (43).

Za razliku od inhalacijskih kortikosteroida, utjecaj sistemskih kortikosteroida na razvoj osteoporoze višestruko je dokazan (56). Učinak koji imaju na smanjenje gustoće kosti i povećanje rizika prijeloma ovisan je o dozi, iako je povećani rizik zabilježen čak i pri vrlo niskim dozama (7, 56). U meta analizi Van Staa i suradnici su ustvrdili da postoji jaka

poveznica ne samo između kumulativne doze sistemskih kortikosteroida i gubitka koštane gustoće već i između dnevne doze (>5mg prednizona) i rizika za prijelom (59). Budući da kontinuirano korištenje sistemskih kortikosteroida ima puno veći utjecaj na razvoj prijeloma pokušava se izbjegavati. Dugotrajno sporadično korištenje sistemskih kortikosteroida 2 puta povećava rizik razvoja prijeloma u usporedbi s 6 puta povećanim rizikom u pacijenata koji su na kontinuiranoj terapiji sistemskim kortikosteroidima (25).

### **1.3.3. Poremećaj plućne funkcije u KOPB-u**

Povezanost osteoporoze i funkcije pluća u KOPB-u opsežno je istražena. Razne studije istraživale su vezu između višeg stupnja bronhalne opstrukcije u KOPB-u i smanjenja koštane gustoće koja je ujedno i glavni čimbenik rizika za prijelom (60).

Točan razlog povećanog rizika pojave osteoporoze i prijeloma u pacijenata s poremećenom plućnom funkcijom nije poznat. Najvjerojatnije međusobnom interakcijom dolazi do pogoršanja obje pojave, stoga se povezanost poremećene plućne funkcije i osteoporoze mora oprezno interpretirati (53). Dokazano je da hiperkapnija i hipoksemija, česte pojave u bolesnika s teškim KOPB-om, imaju značajan utjecaj na metabolizam kosti i predisponiraju razvoj osteoporoze (59). Svaki prijelom kralješka povezan je s padom vitalnog kapaciteta pluća za 9% (41). Costa i suradnici su pokazali da je prevalencija prijeloma kralježaka, sukladno s literaturom, povećana u pacijenata s KOPB-om (57,8%) (60). Unatoč tome prijelomi nisu bili povezani s težinom bolesti (60). Studija rađena na 99 pacijenata s KOPB-om također nije povezala broj prijeloma kralježaka s FEV1, dob je bila jedini čimbenik značajno povezan s prijelomima (6).

### **1.4. Alat za procjenu rizika prijeloma**

FRAX® je instrument procjene rizika prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) primjenjiv na ljude u dobi između 40 i 90 godina (Dodatak 3). Budući da izračun dobiven FRAX-om ovisi o epidemiološkim podacima o prijelomima kuka i velikim osteoporotičnim prijelomima u pojedinoj populaciji, specifičan je za svaku državu. Danas je dostupan za primjenu u 57 zemalja svijeta, među ostalima i u Hrvatskoj. Čimbenici rizika uključeni u FRAX su: dob, spol, tjelesna masa, tjelesna visina, prethodni prijelom, roditeljski prijelom

kuka, pušački status, unos alkohola ( $\geq 3$  jedinice dnevno), korištenje oralnih kortikosteroida, prisutnost reumatoidnog artritisa i sekundarne osteoporoze, te koštana gustoća kosti (ako je taj podatak dostupan).

Primjenom FRAX-a može se predvidjeti 10-godišnji rizik od velikih osteoporotskih prijeloma u bolesnika (kralježnice, podlaktice, kuka ili proksimalnog dijela nadlaktice) ili zasebno prijeloma kuka. Prema smjernicama, farmakološko liječenje treba razmotriti u osoba koje imaju visok rizik prijeloma što je pomoću FRAX-a određeno kao 10-godišnji rizik za prijelom kuka  $\geq 3\%$  ili za veliki osteoporotski prijelom  $\geq 20\%$  (61). FRAX kao i većina alata za procjenu rizika prijeloma ima svoja ograničenja. U pacijenata s kortikosteroidima induciranom osteoporozom umanjuje rizik za prijelom jer u obzir uzima samo trenutno korištenje oralnih kortikosteroida, a ne i kumulativnu dozu i duljinu trajanja terapije (56). Osim toga FRAX ne uzima u obzir KOPB, smanjenu fizičku aktivnost i povećani rizik od pada što je sve povezano s osteoporozom i prijelomima (7).

## **2. CILJ I HIPOTEZE**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti rizik prijeloma u pacijenata oboljelih od KOPB-a.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

1. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih osteoporotskih prijeloma izračunat pomoću alata FRAX veći je u pacijenata oboljelih od KOPB-a s povećanim rizikom od akutnih egzacerbacija u odnosu na pacijente koji su prethodne godine imali najviše 1 umjerenu ili tešku akutnu egzacerbaciju koja nije zahtijevala hospitalizaciju.

2. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih osteoporotskih prijeloma izračunat pomoću alata FRAX veći je u pacijenata oboljelih od KOPB-a koji uzimaju veću dnevnu dozu inhalacijskih kortikosteroida u odnosu na one s nižom dozom ili bez terapije inhalacijskim kortikosteroidima.

3. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih osteoporotskih prijeloma izračunat pomoću alata FRAX veći je u pacijenata oboljelih od KOPB-a s težim stupnjem bronhalne opstrukcije (skupine 3 i 4 po GOLD-u) u odnosu na pacijente s blažim stupnjem bronhalne opstrukcije (skupine 1 i 2 po GOLD-u).

### **3. ISPITANICI I METODE**



### 3.1. Opis istraživanja

Zamolba Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za provedbu ovog istraživanja odobrena je rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-21-02. Istraživanje je provedeno u Klinici za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split, u skladu s Helsinškom deklaracijom, na 35 ispitanika, oboljelih od KOPB-a koji je dijagnosticiran i klasificiran prema „Globalnoj strategiji za dijagnostiku, liječenje i prevenciju kronične opstruktivske plućne bolesti“ (GOLD).

Podaci su prikupljeni tijekom travnja i svibnja 2021. godine, anketiranjem i uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika. Dio uključenih ispitanika anketiran je za vrijeme redovnih pregleda u Polikliničkoj službi Klinike, dio tokom hospitalizacije na Klinici za plućne bolesti KBC-a, dok je ostatak pacijenata anketiran telefonskim pozivom.

Zbog trenutne epidemiološke situacije, bilo je otežano prikupiti veći broj ispitanika. Redovni pregledi pacijenata s KOPB-om, u Polikliničkoj službi Klinike za plućne bolesti, bili su odgođeni pa su neki od pacijenta mogli biti ispitani samo telefonskim pozivom.

### 3.2. Ispitanici

Ukupno je u istraživanje uključeno 35 ispitanika. Svima je dijagnoza KOPB-a prethodno utvrđena spirometrijom, odnosno omjerom *post*-bronhodilatacijskog FEV1/FVC <70%. Ispitanici su, prema vrijednosti *post*-bronhodilatacijskog FEV1, bili podijeljeni u skupine:

1. GOLD 1  $\geq 80\%$  pred.
2. GOLD 2 50-79% pred.
3. GOLD 3 30-49% pred.
4. GOLD 4 <30% ili <50% pred. ako je istovremeno prisutna i kronična respiracijska insuficijencija ili znaci kroničnog plućnog srca.

Učinjena je i kombinirana procjena KOPB-a pomoću testa za procjenu KOPB-a (CAT) i broja akutnih umjerenih i teških egzacerbacija u prethodnoj godini. Pomoću ove procjene ispitanici su podijeljeni u A, B, C i D skupine:

1. A skupina – CAT <10 i  $\leq 1$  akutna egzacerbacija koja nije hospitalno liječena
2. B skupina – CAT  $\geq 10$  i  $\leq 1$  akutna egzacerbacija koja nije hospitalno liječena
3. C skupina – CAT <10 i  $\geq 2$  akutne egzacerbacije ili jedna hospitalno liječena
4. D skupina – CAT  $\geq 10$  i  $\geq 2$  akutne egzacerbacije ili jedna hospitalno liječena

### **3.3. Metode**

#### **3.3.1. Anketni upitnik**

Istraživanje je bilo započeto ispunjavanjem anketnog upitnika (Dodatak 1). Anketni upitnik sastojao se od tri dijela. U prvom dijelu upitnika bila su pitanja o socio-demografskim podacima, antropometrijskim obilježjima, navikama, pridruženim bolestima i o terapiji ispitanika. U drugom dijelu upitnika cilj je bio ispitati specifične podatke vezane uz KOPB: kada je bolest dijagnosticirana, detaljnije o liječenju, o akutnim pogoršanjima u prethodnoj godini i njihovom zbrinjavanju, a trećim dijelom rizične faktore za razvoj osteoporoze, obiteljsku anamnezu prijeloma/osteoporoze, te osobnu anamnezu težih padova i prijeloma.

Temeljem podataka o tjelesnoj masi i visini izračunali smo indeks tjelesne mase (BMI). Nakon što smo utvrdili pušački status procijenjenili smo izloženost duhanskom dimu pomoću pušačkih kutija-godina (engl. *pack-year*, PY=broj godina pušenja x broj popušenih cigareta na dan/20). U pacijenata u kojih je to bilo moguće (hospitalizirani, na redovnom pregledu) izmjerili smo arterijski krvni tlak, a ostalima smo te vrijednosti ispitali anamnestički. Na kraju, svi su ispitanici ispunili test za procjenu KOPB-a CAT, koji sadrži osam kratkih i jednostavnih pitanja s ukupnim rezultatom raspona 0-40 (Dodatak 2) (62).

#### **3.3.2. Spirometrija**

Iz medicinske dokumentacije pacijenata hospitaliziranih u Klinici za plućne bolesti KBC-a Split te dokumentacije pacijenata pregledanih u Polikliničkoj službi Klinike, izdvojili smo spirometrije. Budući da se dijagnoza KOPB-a, a i podjela prema GOLD-u po stupnju bronhalne opstrukcije, vrši pomoću *post*-bronhodilatacijskih vrijednosti, iz spirometrija smo izdvojili sljedeće parametre:

- FVC – forsirani vitalni kapacitet (najveći volumen zraka koji se brzo i snažno izdahne nakon maksimalnog udaha),
- FEV1 – forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (najveći volumen zraka koji se forsirano izdahne u prvoj sekundi izdaha nakon maksimalnog udaha),
- FEV1/FVC – *Tiffeneau*-ov indeks i
- FEF25-75 – forsirani ekspiracijski protok između 25% i 75% izdahnutog vitalnog kapaciteta.

### 3.3.3. Alat procjene rizika za prijelom

U ovom istraživanju FRAX modelom prilagođenim za populaciju Hrvatske, dobili smo podatke o 10-godišnjoj vjerojatnosti prijeloma kuka te 10-godišnjoj vjerojatnosti velikog osteoporotskog prijeloma (kralježnice, podlaktice, ramena ili kuka).

U procjenu rizika nismo uključili podatak o mineralnoj gustoći kosti jer u većine pacijenata taj podatak nije bio dostupan.

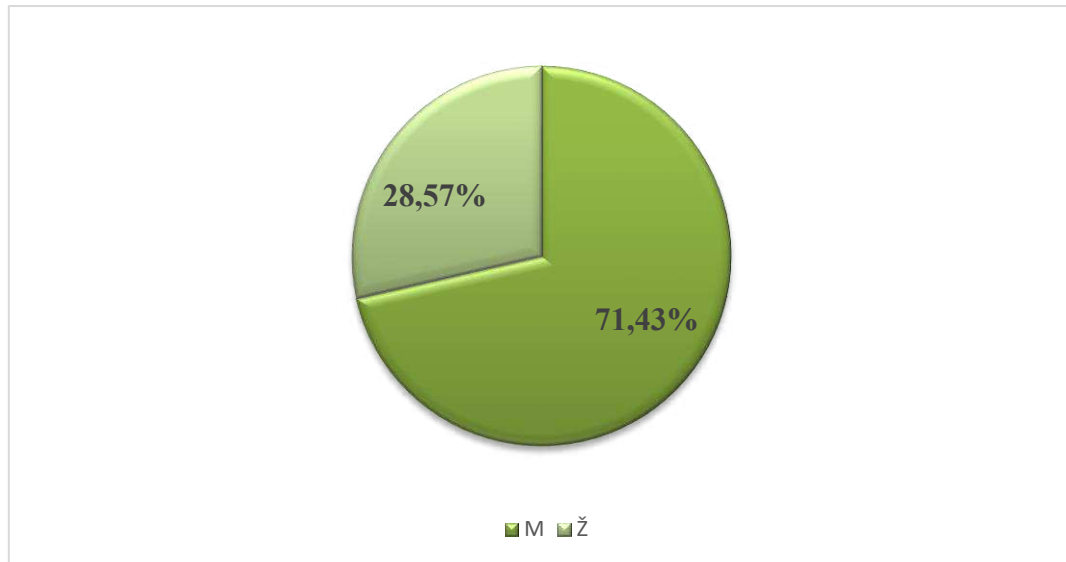
### 3.3.4. Statistička analiza

Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA 12 (*TIBCO Software Inc., Palo Alto, California*), a statističku značajnost ispitali smo pri graničnoj razini značajnosti  $P < 0,050$ . U radu su bile korištene metode grafičkog i tabličnog prikazivanja kojima je predstavljena struktura promatranih pacijenata. Brojčane vrijednosti izrazili smo medijanom i interkvartilnim rasponom te srednjom vrijednošću i standardnim devijacijama. Hipoteze smo ispitali Mann-Whitney U testom.

## **4. REZULTATI**

#### 4.2. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo 35 ispitanika koji boluju od KOPB-a. Od ukupnog broja ispitanika bilo je 25 muškaraca i 10 žena ( $P=0,011$ ) (Slika 1).



**Slika 1.** Ispitanici prema spolu

Srednja životna dob promatranih ispitanica ( $N=10$ ) bila je 68 godina ( $IQR=63-75$ ) sa srednjom vrijednosti visine 162 cm ( $IQR=160-165$ ), tjelesne mase 70 kg ( $IQR=69-79$ ) i indeksa tjelesne mase (BMI) 26  $kg/m^2$  ( $IQR=26-32$ ) (Tablica 3).

**Tablica 3.** Osnovna obilježja ispitanica

	$N_{\text{♀}}$	Medijan	IQR
Dob (godine)	10	68	(63-75)
Tjelesna visina (cm)	10	162	(160-165)
Tjelesna masa (kg)	10	70	(69-79)
BMI ( $kg/m^2$ )	10	26	(26-32)

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

Kratice:  $N_{\text{♀}}$ =broj ispitanica, IQR=interkvartilni raspon, BMI=indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*).

Srednja životna dob muških ispitanika (N=25) iznosila je 71 godinu (IQR=67-79), srednja vrijednost tjelesne visine bila je 175 cm (IQR=172-180), tjelesne mase 80 kg (IQR=70-95), a indeksa tjelesne mase 26 kg/m<sup>2</sup> (IQR=23-30) (Tablica 4).

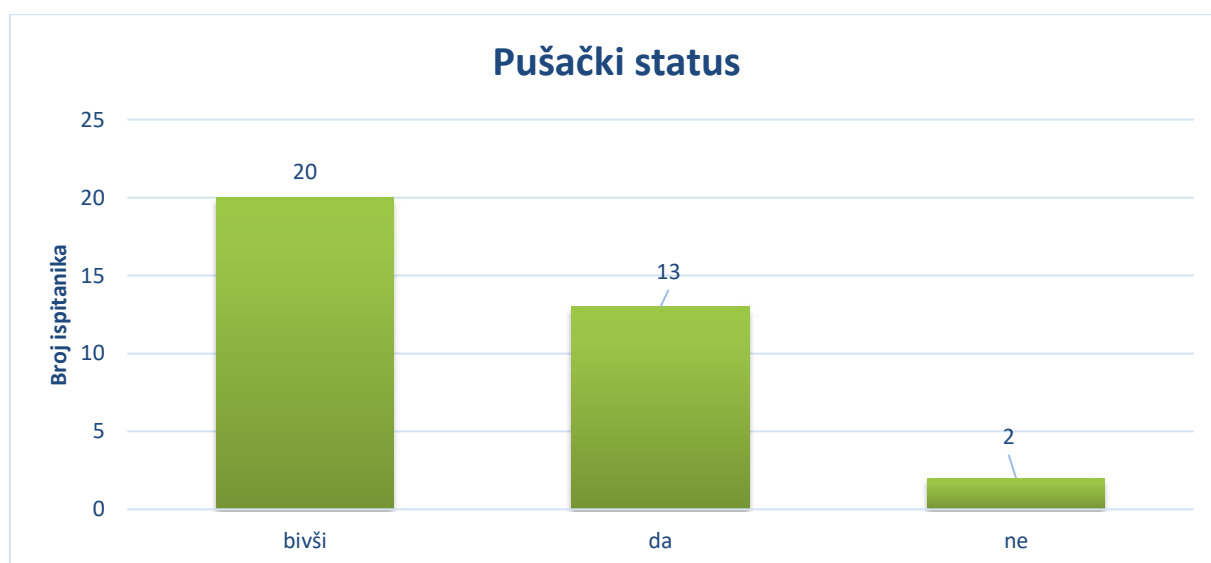
**Tablica 4.** Osnovna obilježja ispitanika

	N♂	Medijan	IQR
Dob (godine)	25	71	(67-79)
Tjelesna visina (cm)	25	175	(172-180)
Tjelesna masa (kg)	25	80	(70-95)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25	26	(23-30)

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

Kratice: N♂=broj ispitanika, IQR=interkvartilni raspon, BMI=indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*).

Od ukupnog broja ispitanika 20 je bilo bivših pušača, 13 pušača, a nepušača su bila 2 ( $\chi^2=14,11$ ;  $P=0,001$ ) (Slika 2). Intenzitet pušenja izračunali smo bivšim i trenutnim pušačima te je srednja vrijednost pušačkih kutija-godina iznosila 60 (IQR=40-90). Većina ispitanika (N=20) navela je da ne konzumira alkohol, 11 je navelo da konzumira  $\leq 3$  jedinice alkohola dnevno, a samo 4 ispitanika navela su da konzumiraju  $\geq 3$  jedinice alkohola dnevno ( $\chi^2=11,03$ ;  $P=0,004$ ).



**Slika 2.** Ispitanici prema pušačkom statusu

U Tablici 5 naveli smo srednju vrijednosti i standardnu devijaciju sistoličkog i dijastoličkog tlaka te parametara iz spirometrije. Srednja vrijednost FVC-a iznosila je 72,19% (SD=18,87), FEV1 55,88% (SD=22,53), *Tiffeneauov*-og indeksa 57,01% (SD=9,50) i FEF25-75 28,39% s prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 17,84.

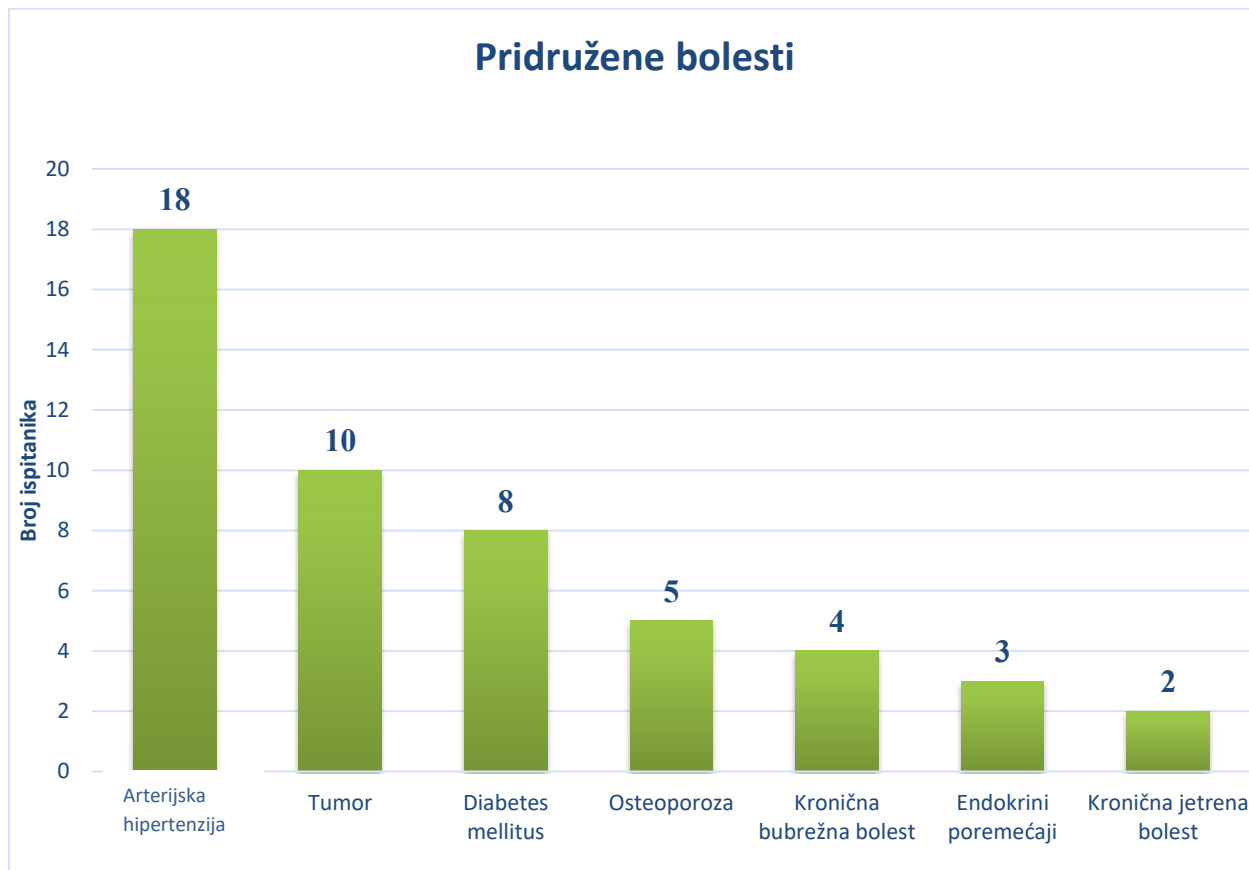
**Tablica 5.** Arterijski krvni tlak i spirometrija ispitanika

	N	M	SD
Sistolički krvni tlak (mmHg)	35	132,43	16,79
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	35	75,71	9,57
FVC (% pred.)	35	72,19	18,87
FEV1 (% pred.)	35	55,88	22,53
Tiffeneauov indeks (%)	35	57,01	9,50
FEF25-75 (% pred.)	35	28,39	17,84

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija.

Kratice: N=broj ispitanika, M=srednja vrijednost (engl. *mean*), SD=standardna devijacija, FVC=forsirani vitalni kapacitet (engl. *forced vital capacity*), FEV1=forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi, FEF25-75=forsirani ekspiracijski protok (engl. *forced expiratory flow*) između 25% i 75% FVC-a.

Među promatranim ispitanicima njih 25 (71,43%) je imalo pridružene bolesti, a većina ih je imala prosječno dvije (IQR=1-3) (Slika 3). Najzastupljenija pridružena bolest bila je arterijska hipertenzija, prisutna u 18 (51,43%) promatranih ispitanika.

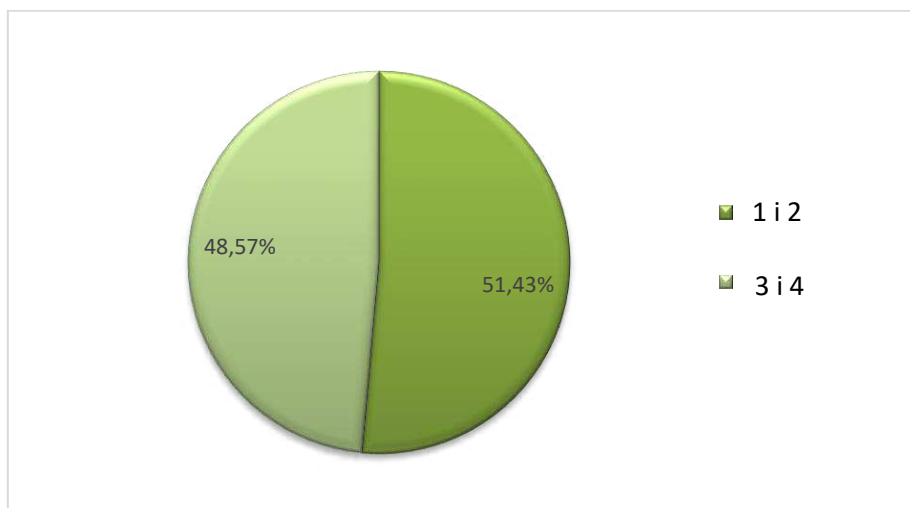


**Slika 3.** Pridružene bolesti u ispitanika s KOPB-om



#### 4.1. Obilježja KOPB-a u ispitanika

U ovom je istraživanju bilo 18 ispitanika s blagim i umjerenim stupnjem bronhalne opstrukcije (GOLD skupina 1 i 2), dok je 17 ispitanika imalo teški ili vrlo teški stupanj bronhalne opstrukcije (GOLD skupina 3 i 4) ( $P=0,866$ ) (Slika 4).



**Slika 4.** Ispitanici prema stupnju bronhalne opstrukcije po GOLD-u

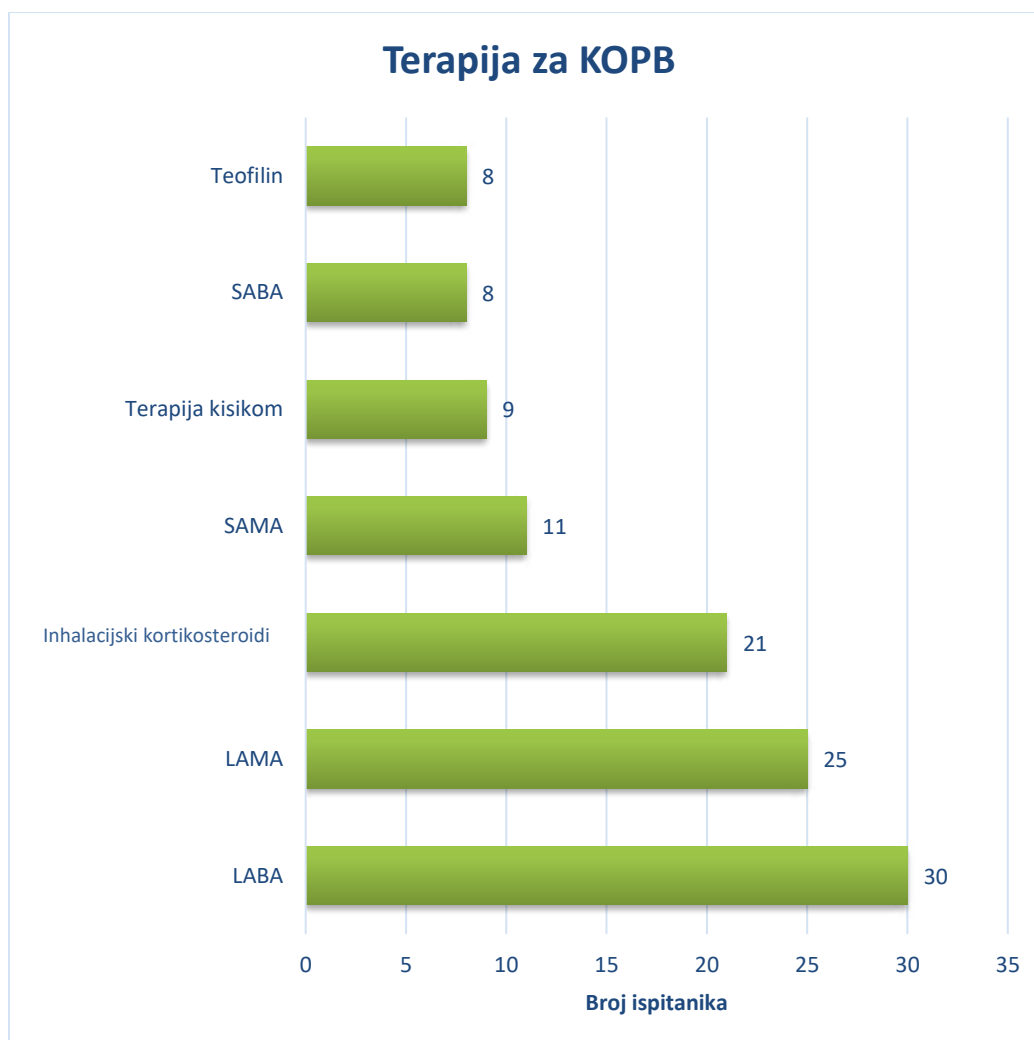
U prethodnoj godini 14 ispitanika imalo je jednu ili više akutnih egzacerbacija, dok u 21 ispitanika akutne egzacerbacije nisu zabilježene ( $P=0,237$ ) (Slika 5). Od 14 ispitanika u kojih su zabilježene akutne egzacerbacije njih 8 je imalo visoki rizik za razvoj egzacerbacija dok su ostali bili u skupini niskog rizika zajedno s ispitanicima koji nisu imali akutnih egzacerbacija u prethodnoj godini.

Prema kombiniranoj procjeni KOPB-a u istraživanoj skupini, ispitanici su bili podijeljeni u 3 grupe. Nijedan ispitanik nije pripao grupi C, grupi A pripalo je njih 8 (23%), grupi B 19 (54%) i grupi D 8 ispitanika (23%).



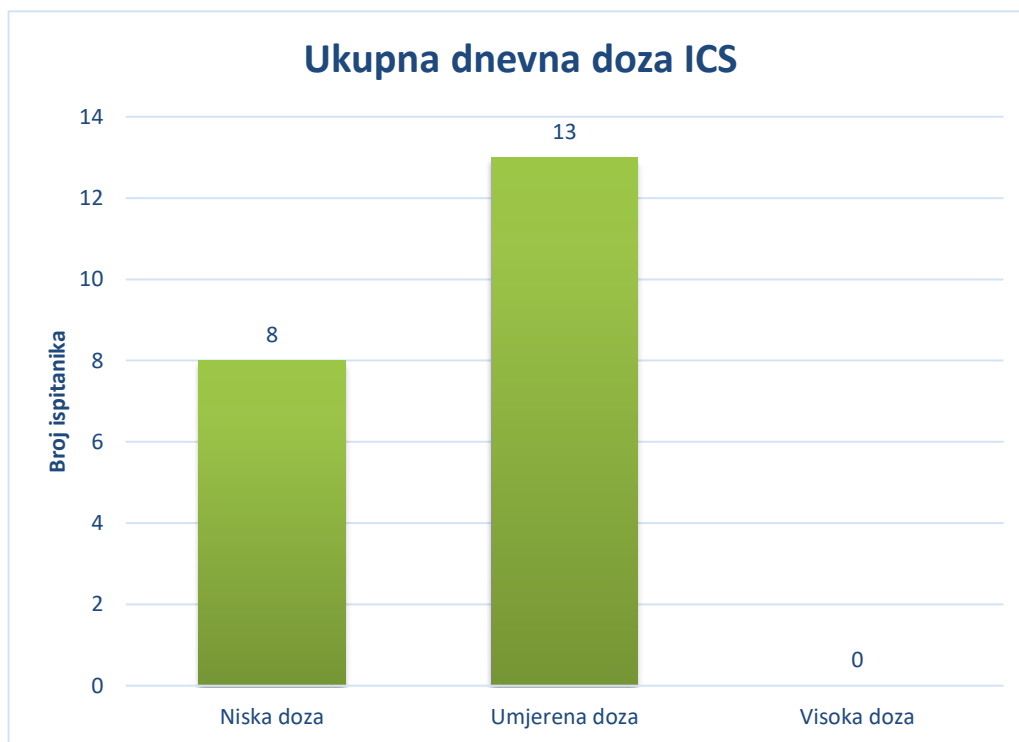
**Slika 5.** Ispitanici prema prisutnosti akutnih egzacerbacija u prethodnoj godini dana

Najveći broj ispitanika, njih 30, koristilo je dugodjelujuće  $\beta$ 2-agoniste, dugodjelujuće antikolinergike koristilo je njih 25, 11 ih je uzimalo kratkodjelujuće antikolinergike, a najmanji broj ispitanika koristio je kratkodjelujuće  $\beta$ 2-agoniste, teofilin i kisik. Od ukupnog broja ispitanika, 21 ih je koristio inhalacijske kortikosteroide ( $\chi^2= 9,00$ ;  $P=0,003$ ) (Slika 6).



**Slika 6.** Terapija za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest u ispitanika. Kratice: SABA=kratkodjelujući  $\beta$ 2-agonisti, SAMA=kratkodjelujući antikolinergici, LAMA=dugodjelujući antikolinergici, LABA=dugodjelujući antikolinergici.

Dnevna doza inhalacijskih kortikosteroida može biti niska, srednja i visoka, a ovisi o lijeku i vrsti inhalatora (inhalator suhog praha, inhalator odmjerene doze). Od ukupnog broja ispitanika koji su u terapiji imali inhalacijske kortikosteroide, 8 ispitanika je uzimalo nisku dozu, a 13 ih je uzimalo umjerenu ukupnu dnevnu dozu inhalacijskih kortikosteroida. Nije bilo ispitanika koji su uzimali visoku dozu inhalacijskih kortikosteroida (Slika 7).



**Slika 7.** Ukupna dnevna doza inhalacijskih kortikosteroida u ispitanika

## 4.2. Nalazi procjene rizika prijeloma

Prema rezultatima FRAX-a u 8 pacijenata koji su imali visoki rizik za razvoj akutnih egzacerbacija ustanovljen je visoki rizik za prijelom kuka 3,30% (1,80%-5,70%), ali ne i za veliki osteoporotski prijelom 7,50% (3,40%-9,80%). U skupini pacijenata s niskim rizikom za razvoj akutnih egzacerbacija nije procijenjen povećani rizik za prijelom kuka (2,10%) i veliki osteoporotski prijelom (5,10%).

Nije ustanovljena statistički značajna razlika između pacijenata u skupini visokog rizika za razvoj akutnih egzacerbacija u odnosu na skupinu pacijenata s niskim rizikom u vrijednostima FRAX-a za velike osteoporotske prijelome ( $P=0,398$ ) i u vrijednostima FRAX-a za prijelom kuka ( $P=0,420$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Usporedba rizika prijeloma u pacijenata s KOPB-om, procijenjena FRAX-om prema riziku za razvoj akutnih egzacerbacija

	Rizik za razvoj akutnih egzacerbacija				<i>P</i> *
	Nizak rizik (N=27)		Visok rizik (N=8)		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
FRAX (%)	5,10	(3,40-9,80)	7,50	(3,40-9,80)	0,398
FRAX kuk (%)	2,10	(1,00-4,60)	3,30	(1,80-5,70)	0,420

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

\*Mann-Whitney U test;

Kratice: N=broj ispitanika, IQR=interkvartilni raspon, FRAX=instrument procjene rizika za prijelom (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*).

Prema rezultatima FRAX-a ustanovljen je visoki rizik za prijelom kuka u skupini pacijenata s KOPB-om koji su koristili nisku 5,45% i umjerenu 3,60% dozu inhalacijskih kortikosteroida. U skupini koja nije koristila inhalacijske kortikosteroide rizik za prijelom kuka nije bio povećan 1.95%. Visoki rizik za veliki osteoporotski prijelom nije ustanovljen ni u jednoj skupini.

Nije ustanovljena statistički značajna razlika između tri skupine pacijenata u vrijednostima FRAX-a za velike osteoporotske prijelome ( $P=0,328$ ) ni u vrijednostima FRAX-a za prijelom kuka ( $P=0,410$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Usporedba rizika prijeloma u pacijenata s KOPB-om, dobivena FRAX-om prema dnevnoj dozi inhalacijskih kortikosteroida

	Ne koristi lijek (N=14)		Niska doza (N=8)		Umjerena doza (N=13)		<i>P</i> *
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
FRAX (%)	5,35	(4,40-7,30)	9,90	(8,30-12,50)	7,30	(5,90-11,00)	0,328
FRAX kuk (%)	1,95	(1,60-3,30)	5,45	(8,00-8,45)	3,60	(1,90-4,60)	0,410

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

\*Mann-Whitney U test;

Kratice: N=broj ispitanika, IQR=interkvartilni raspon, FRAX=instrument procjene rizika za prijelom (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*).

Prema rezultatima FRAX-a nije ustanovljen visoki rizik za prijelom kuka u skupini 1 i 2 po GOLD-u (2,10%) ni u skupini 3 i 4 u kojoj je rizik za prijelom kuka iznosio 2,60%. Isto tako ni u jednoj skupini nije ustanovljen visoki rizik za veliki osteoporotski prijelom 6,05% i 5,50%.

Nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama u vrijednosti FRAX-a za velike osteoporotske prijelome ( $P=0,644$ ) ni u vrijednosti FRAX-a za prijelom kuka ( $P=0,363$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Usporedba rizika prijeloma u pacijenata s KOPB-om, dobivena FRAX-om prema stupnju bronhalne opstrukcije

	Stupanj bronhalne opstrukcije po GOLD-u				<i>P</i> *
	GOLD 1 i 2 (N=18)		GOLD 3 i 4 (N=17)		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
FRAX (%)	6,05	(2,90-9,80)	5,50	(4,60-9,60)	0,644
FRAX kuk (%)	2,10	(1,00-4,00)	2,60	(1,00-4,00)	0,363

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

\*Mann-Whitney U test;

Kratice: N=broj ispitanika, IQR=interkvartilni raspon, FRAX=instrument procjene rizika za prijelom (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*).

## **5. RASPRAVA**



Cilj ovog istraživanja je bio procijeniti rizik prijeloma u pacijenata s kroničnom opstrukcijskom plućnom bolesti s obzirom na specifične čimbenike rizika vezane uz bolest, a povezane s razvojem osteoporoze i prijeloma. Specifični rizični čimbenici koje smo promatrali bili su pojavnost umjerenih i/ili teških egzacerbacija u prethodnoj godini dana, ukupna dnevna doza inhalacijskih kortikosteroida koju pacijenti koriste i stupanj bronhalne opstrukcije.

Budući da mineralna gustoća kosti mjerena denzitometrijom (zlatnim standardom za dijagnozu osteoporoze) nije uvijek povezana s čvrstoćom kosti kao ni s rizikom prijeloma, kako bi poboljšala procjenu rizika prijeloma Svjetska zdravstvena organizacija oblikovala je 2008. godine alat za procjenu rizika prijeloma FRAX (63). U ovom istraživanju pomoću FRAX-a smo procijenili desetogodišnji rizik za veliki osteoporotski prijelom i prijelom kuka u svih ispitanika. Pacijente s visokim rizikom prijeloma definirani smo 10-godišnjim rizikom za prijelom kuka  $\geq 3\%$  ili rizikom za veliki osteoporotski prijelom  $\geq 20\%$  (61).

Na temelju anamnestičkih podataka ispitanika odredili smo broj i težinu akutnih egzacerbacija u prethodnoj godini dana te smo sukladno s tim podijelili pacijente u dvije skupine. U jednoj skupini bili su pacijenti niskog rizika za razvoj akutnih egzacerbacija: to su oni koji su imali jednu ili uopće nisu imali egzacerbaciju u prethodnoj godini dana, a u drugoj skupini bili su pacijenti s visokim rizikom za razvoj akutnih egzacerbacija. Potonje su pacijenti koji su u prethodnoj godini dana imali 2 ili više umjerenih ili teških egzacerbacija ili samo jednu koja je završila hospitalizacijom. Pacijenti iz skupine visokog rizika bili su u više navrata u prethodnoj godini dana liječeni sistemskim kortikosteroidima, čiji smo utjecaj na mineralnu gustoću kosti i prijelome naveli u uvodu. Poznato je da rizik prijeloma raste odmah nakon uvođenja oralne kortikosteroidne terapije, međutim isto tako odmah pada nakon prekidanja iste (7). U ovom istraživanju ustanovili smo visoki rizik za prijelom kuka u skupini pacijenata s visokim rizikom za razvoj akutnih egzacerbacija u odnosu na skupinu pacijenata s niskim rizikom. Razlika između prethodno navedenih skupina nije se pokazala statistički značajnom. Razlog tomu najvjerojatnije je bio mali broj ispitanika te nevjerodostojni anamnestički podatci o zbrinjavanju bolesnika pri egzacerbacijama na temelju kojih su svrstavani u skupine. Osim toga klasifikacija prema korištenju resursa zdravstvene zaštite ima značajna ograničenja, u značajnoj mjeri je subjektivna i ovisi o liječnikovoj procjeni, znanju i praksi te dostupnim resursima. U prospektivnoj studiji Kiyokawa i suradnici su dokazali značajne promjene mineralne gustoće kosti u pacijenata s akutnim egzacerbacijama u odnosu na one bez njih ( $\Delta\text{BMD}$  mg/ml/godina: -3,78 u odnosu na 0,30,  $P=0,01$ ), što je ukazalo na povećani rizik prijeloma (22).

Od 35 ispitanika u istraživanju, čak 21 je u terapiji imao inhalacijske kortikosteroide. Uvođenje inhalacijskih kortikosteroida u terapiju pacijenata s KOPB-om precizno je određeno kriterijima, međutim u stvarnosti, njihova upotreba često nije opravdana. Velika presječna studija naglasila je učestaliju uporabu inhalacijskih kortikosteroida u pacijenata s niskim rizikom za razvoj egzacerbacija (58). U ovom istraživanju smo uz pomoć GINA smjernica za liječenje astme (engl. *Global initiative for asthma*) podijelili pacijente u tri skupine ovisno o dnevnoj dozi inhalacijskih kortikosteroida koju uzimaju. U prvoj skupini bili su pacijenti koji ne uzimaju inhalacijske kortikosteroide, u drugoj skupini su bili oni koji uzimaju nisku dozu, a u trećoj pacijenti koji uzimaju umjerenu dnevnu dozu inhalacijskih kortikosteroida. U skupini pacijenata koji su uzimali nisku dozu i u skupini pacijenata koji su uzimali umjerenu dnevnu dozu inhalacijskih kortikosteroida ustanovljen je visoki rizik za prijelom kuka, ali ne i za veliki osteoporotski prijelom. U skupini koja nije koristila inhalacijske kortikosteroide rizik za prijelom nije bio povećan. Međutim, razlika među skupinama ni u ovom slučaju nije bila statistički značajna. Osim toga u našem istraživanju pacijenti koji su koristili nisku dozu inhalacijskih kortikosteroida imali su veći rizik za prijelom kuka i veliki osteoporotski prijelom u odnosu na pacijente koji su koristili umjerenu dozu. Razlog tome mogao bi biti to što je 50% ispitanika unutar skupine koja je uzimala nisku dozu inhalacijskih kortikosteroida bilo ženskog spola, 50% je bilo pušača, a 2 od njih 8 imalo je spontani prijelom u anamnezi. Svi prethodno navedeni parametri bitno utječu na povećanje rizika za prijelom koji smo izrazili pomoću FRAX-a. Bitno je naglasiti ograničenosti FRAX-a pri procjeni rizika prijeloma povezanih s kortikosteroidima. FRAX alat u procjenu uzima samo trenutno korištenje oralnih kortikosteroida ne i inhalacijskih. Također pri procjeni rizika u obzir ne uzima dnevnu dozu, kumulativnu dozu kao ni trajanje terapije kortikosteroidima.

U ovom istraživanju pokušali smo povezati viši stupanj bronhalne opstrukcije i rizik prijeloma. Pacijente smo prema stupnju bronhalne opstrukcije podijelili u dvije skupine. U prvoj su bili pacijenti koji po stupnju bronhalne opstrukcije spadaju u skupine 1 i 2 po GOLD-u, u drugoj oni koji po GOLD-u spadaju u skupine 3 i 4. Nismo izračunali povećani rizik velikog osteoporotskog prijeloma ili prijeloma kuka ni u jednoj skupini, kao ni statistički značajnu razliku među njima. U istraživanju Costae i suradnika potvrđena je visoka prevalencija vertebralnih prijeloma (57,8%) u pacijenata s KOPB-om koja je bila u skladu s dotadašnjom literaturom, međutim unatoč visokoj prevalenciji prijeloma nije dokazana njihova povezanost s težinom bronhalne opstrukcije ili prognozom KOPB-a (60).

Nedostatci ovog istraživanja bili su: mali broj ispitanika, nevjerodostojnost podataka zbog načina njihova prikupljanja te ograničenja FRAX alata. Ograničenja ovog alata u

pacijenata s KOPB-om su ta što u procjenu nisu uključeni čimbenici rizika za prijelom poput smanjenja tjelesne aktivnosti koje je često uzrokovano dispnejom. Nadalje u procjenu nije uvršten povećani rizik od pada koji je prisutan zbog smanjenja mišićne mase u pacijenta s KOPB-om. Također ni broj pušačkih godina nije uključen u procjenu rizika, a otprije je poznato da je pušenje ovisno o dozi povezano s nižom koštanom gustoćom, a time i povećanim rizikom za prijelom kosti (25). U FRAX se ne unose podatci o dnevnoj i kumulativnoj dozi oralnih kortikosteroida kao ni podatak o duljini trajanja terapije oralnim kortikosteroidima. Inhalacijski kortikosteroidi za razliku od oralnih, nisu uopće uključeni u FRAX-ovu procjenu rizika za prijelom što je veliki minus za pacijente s KOPB-om budući da je to najčešći način primjene kortikosteroida u ovih bolesnika. Još jedan nedostatak ovog alata je zanemarivanje raznih pridruženih bolesti koje utječu na pojavu osteoporoze kao što su kronična bubrežna bolest, kronična jetrena, kronične bolesti crijeva ili poremećaji koji dovode do malapsorpcije.

## **6. ZAKLJUČCI**

Ovim istraživanjem nisu potvrđene postavljene hipoteze.

1. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih osteoporotskih prijeloma izračunat pomoću alata FRAX nije bio statistički značajno veći u pacijenata oboljelih od KOPB-a s visokim rizikom od akutnih egzacerbacija u odnosu na pacijente koji su prethodne godine imali najviše 1 umjerenu ili tešku akutnu egzacerbaciju koja nije zahtijevala hospitalizaciju.

2. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih osteoporotskih prijeloma izračunat pomoću alata FRAX nije bio statistički značajno veći u pacijenata oboljelih od KOPB-a koji uzimaju veću dnevnu dozu inhalacijskih kortikosteroida u odnosu na one s nižom dozom ili bez terapije inhalacijskim kortikosteroidima.

3. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih osteoporotskih prijeloma, izračunat pomoću alata FRAX nije bio statistički značajno veći u pacijenata oboljelih od KOPB-a s težim stupnjem bronhalne opstrukcije (skupine 3 i 4 po GOLD-u) u odnosu na one s blažim stupnjem bronhalne opstrukcije (skupine 1 i 2 po GOLD-u).

## **7. LITERATURA**

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR i sur. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53:1900164.
2. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA i sur. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;122.
3. Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1248-56.
4. Cosio M, Saetta M, Agusti A. Immunological aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2445-54.
5. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res.* 2018; 4:00132-2017.
6. GBD 2015 Chronic respiratory disease collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5:e30.
7. Romme EAPM, Geusens P, Lems WF, Rutten EPA, Smeenk FWJM, van den Bergh JPW i sur. Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-step approach. *Respir Res.* 2015;16:1-8.
8. Antoljak N. Kronična opstruktivna plućna bolest i astma. *HČJZ* 2011;28.
9. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005;128:2099-107.
10. Kronična opstruktivna plućna bolest. U: Ivančević Ž, Bergovec M, Tonic A, Štimac D, Silobrčić V, Šimunić M, Sardelić , urednici. *Harrison-Principi interne medicine (džepni priručnik)*. 3. hrvatsko izdanje. Split. Placebo; 2007. str. 718-22.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Internet]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD, 2021. [citirano 25. lipnja 2021.] Dostupno na: <http://www.goldcopd.org>
12. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374:733-43.

13. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D i sur. COPD as a lung disease with systemic consequences-clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5:235-56.
14. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435-59.
15. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16-27.
16. Pavičić F, Tudorić N. Kronična opstruktivna plućna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vučelić B, urednici. *Interna medicina*. 4. izdanje. Zagreb: NL; 2008. 662-6.
17. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease. U: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, urednici. *Harrison's principles of internal medicine*. 19 izdanje. New York: McGraw-Hill; 2019. str. 1700-8.
18. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. *Davidson's principles and practice of medicine*. 23 izdanje. London: Elsevier; 2018. str. 546-78.
19. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM i sur. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
20. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovac M, Silobrčić V. *MSD Priručnik dijagnostike i terapije*. 18 izdanje. Split: Placebo; 2000.
21. 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;147:1151-6.
22. Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T i sur. Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. *COPD*. 2012;9:235-42.
23. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. *Oxford handbook of clinical medicine*. 10 izdanje. New York: Oxford University Press; 2017. str.184-5.
24. Mapel DW, Dalal AA, Johnson P, Becker L, Goolsby Hunter AG. A clinical study of COPD severity assessment by primary care physicians and their patients compared with spirometry. *Am J Med*. 2015;128:629-37.
25. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:365-80.
26. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:5-21.



27. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T i sur. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.
28. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:798-803.
29. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R i sur. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*. 2010;36:531-9.
30. Smolčić V, Petrak O, Rožman A. Test za procjenu KOPB-A (CAT) u plućnoj rehabilitaciji – naša iskustva. *Liječnički Vjesnik*. 2016;138:328-35.
31. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, Chan MC, Hsu JY, Hang LW i sur. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities, and medical resources utilization in COPD patients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118:429-3.
32. Agusti A. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med*. 2005;99:670-82.
33. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70060-7.
34. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245-57.
35. Mkorombindo T, Dransfield MT. Inhaled Corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: benefits and risks. *Clin Chest Med*. 2020;41:475-84.
36. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: clusters, phenotypes and outcomes. *Italian Journal of Medicine*. 2012; 6:276-84.
37. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019;156:1092-110.
38. Gjertsen JE, Baste V, Fevang JM, Furnes O, Engesaeter LB. Quality of life following hip fractures: results from the Norwegian hip fracture register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:265.
39. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: adult and pediatric E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015. str. 11-177.

40. Ogura-Tomomatsu H, Asano K, Tomomatsu K, Miyata J, Ohmori N, Kodama M I sur. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. *COPD*. 2012;9:332-7.
41. Akyea RK, McKeever TM, Gibson J, Scullion JE, Bolton CE. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9:e024951.
42. Kumarathas I, Harsløf T, Andersen CU, Langdahl B, Hilberg O, Bjermer L I sur. The risk of osteoporosis in patients with asthma. *Eur Clin Respir J*. 2020;7:1763612.
43. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
44. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
45. Giljević Z, Kraljević I. 3. hrvatski kongres o osteoporozi - Smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze (temeljene na EBM). *Medix*. 2005;11:36.
46. Ozcakir S, Sigirli D, Ursavas A, Uzaslan E. COPD and osteoporosis: associated factors in patients treated with inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2441-8.
47. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V i sur. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med*. 1996; 91:14-8.
48. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD i sur. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1286-93.
49. Zeng X, Liu D, Zhao X, Chao L, Li Y, Li H i sur. Association of bone mineral density with lung function in a Chinese general population: the Xinxiang rural cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019;19:239.
50. Kokturk N, Baha A, Oh YM, Young Ju J, Jones PW. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J*. 2018;12:382-97.
51. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16-27.
52. De Pablo P, Cooper MS, Buckley CD. Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2624-31.

53. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR i sur. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128:1995-2004.
54. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS i sur. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006;61:23-8.
55. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:637-48.
56. Hayat S, Magrey MN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: insights for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2020;87:417-26.
57. Chee C, Sellahewa L, Pappachan JM. Inhaled corticosteroids, and bone health. *Open Respir Med J*. 2014;8:85-92.
58. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture. *Chest*. 2018;39:253-9.
59. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777-87.
60. Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Hoffman Jonasson T, Aguiar Moreira C, Boguszewski CL, Cunha Borges JL i sur. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos Int*. 2018; 29:2537-43.
61. National osteoporosis foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington (DC): National Osteoporosis Foundation; 2010. str. 1.
62. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
63. Regan E, Jaramillo J. It's the fracture that matters-bone disease in COPD patients. *COPD*. 2012;9:319-21.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj ovoga rada bio je procijeniti rizik prijeloma u pacijenata s kroničnom opstruktivskom plućnom bolesti (KOPB) s obzirom na specifične čimbenike rizika vezane uz bolest, a povezane s razvojem osteoporoze i prijeloma.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno u Klinici za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split tijekom travnja i svibnja 2021. godine. Sudjelovalo je 35 ispitanika oboljelih od KOPB-a. Podatci su prikupljeni anketnim upitnicima i uvidom u medicinsku dokumentaciju. Za svakog ispitanika izračunat je desetogodišnji rizik za prijelome pomoću alata FRAX. Pacijenti su uspoređivani po skupinama ovisno o broju akutnih egzacerbacija u prethodnoj godini dana, ukupnoj dnevnoj dozi inhalacijskih kortikosteroida i stupnju bronhalne opstrukcije prema GOLD-u.

**Rezultati:** Usporedbom pacijenata koji su imali visok rizik za razvoj akutnih egzacerbacija s onima niskog rizika nije dobivena statistički značajna razlika rizika prijeloma kuka  $P=0,420$  i velikog osteoporotskog prijeloma  $P=0,398$ . Iako je rizik za prijelom kuka u skupinama pacijenata koji su uzimali nisku i umjerenu dozu inhalacijskih kortikosteroida bio povećan (5,45% i 3,60%) u odnosu na skupinu bez terapije inhalacijskim kortikosteroidima, nije pronađena statistička značajna razlika u povećanju rizika među skupinama za prijelom kuka ili veliki osteoporotski prijelom ( $P=0,410$  i  $P=0,328$ ). Pacijenti koji su prema GOLD-u bili u skupini 3 i 4 nisu imali statistički značajno povećan rizik za prijelom kuka i veliki osteoporotski prijelom u odnosu na pacijente iz skupine 1 i 2 po GOLD-u ( $P=0,363$  i  $P=0,644$ ).

**Zaključci:** Istraživanje je pokazalo da većina pacijenata s KOPB-om ima visoki rizik za prijelom kuka, ali ne i za veliki osteoporotski prijelom. Nije dokazan statistički značajno viši rizik prijeloma u pacijenata s visokim rizikom za razvoj akutnih egzacerbacija u odnosu na one s niskim rizikom. Također nije dokazan statistički značajno viši rizik prijeloma u onih koji uzimaju višu dnevnu dozu inhalacijskih kortikosteroida u odnosu na one s nižom dnevnom dozom ili na one bez inhalacijskih kortikosteroida u terapiji. Nije dokazan povećan rizik prijeloma u pacijenata s višim stupnjem bronhalne opstrukcije (skupine 3 i 4 po GOLD-u) u odnosu na one s nižim stupnjem (skupine 1 i 2 po GOLD-u). Da bi mogli donijeti ispravne zaključke potrebna su daljna istraživanja s većim brojem ispitanika.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Fracture risk assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Objectives:** The aim of this study was to assess fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to specific risk factors related to the disease, and responsible for the development of osteoporosis and fractures.

**Subjects and methods:** The research was conducted at the Clinic for Lung Diseases of the University Hospital of Split during April and May 2021. 35 patients with COPD were included in this study. The data were collected by survey questionnaires and by examining medical documentation. Ten year fracture risk was calculated for each patient using the FRAX tool. Patients were compared by groups depending on the number of acute exacerbations in the previous year, the total daily dose of inhaled corticosteroids and the grade of airflow limitation classified by GOLD.

**Results:** No statistically significant difference in hip fracture risk  $P=0.420$  and major osteoporotic risk fracture  $P=0.398$  was found comparing patients who had been at high risk for development of acute exacerbations with those at low risk. Although the risk for hip fracture in groups of patients on low and moderate dose of inhaled corticosteroids was increased (5.45% and 3.60%) in relation to group without inhaled corticosteroids, statistically there was no significant difference between groups for hip or major osteoporotic risk fracture ( $P=0.410$  and  $P=0.328$ ). Patients in GOLD groups 3 and 4 didn't have a statistically significantly increased risk for hip fracture and major osteoporotic fracture compared to patients in GOLD groups 1 and 2 ( $P=0.363$  and  $P=0.644$ ).

**Conclusions:** This research has shown that most COPD patients have a high risk for hip fracture, but not for a major osteoporotic fracture. However, a statistically significantly greater risk wasn't found in patients with high risk for development of acute exacerbations compared to low risk patients. Furthermore greater risk wasn't found in patients on higher daily doses of inhaled corticosteroids opposite to those on low doses or those who didn't take any inhaled corticosteroids. No increased risk of fractures was found in patients with higher (GOLD groups 3 and 4) compared to those with lower grade of airflow limitation (GOLD groups 1 and 2). Further research with a larger number of subjects is necessary to draw correct conclusion.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Vanja Sušac

Datum rođenja: 22. ožujka 1997. godine

Mjesto rođenja: Metković, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Sv. spas 1, 21000 Split

Elektronska pošta: vanja.susac1@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2003. – 2011. Osnovna škola Vladimira Nazora, Ploče

2011. – 2014. Opća gimnazija fra Andrije Kačića Miošića, Ploče

2014. – 2015. V. gimnazija Vladimir Nazor, Split

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno poznavanje engleskog, talijanskog i njemačkog jezika

Poznavanje rada na računalu

Razvijene organizacijske vještine te rad u timu

## **STUDENTSKE AKTIVNOSTI**

Demonstratorica pri katedri za Kliničke vještine 2020./2021. godine

## **11. DODATCI**

## Dodatak 1. Anketni upitnik

### UPITNIK ZA DIPLOMSKI RAD

Procjena rizika prijeloma u bolesnika s KOPB-om u Klinici za plućne bolesti KBC-a Split

Ovaj upitnik je dio istraživanja o procjeni rizika prijeloma u bolesnika s KOPB-om. Upitnik je anonimn, a podatci će se koristiti isključivo u svrhu diplomskog rada. Molimo Vas da odgovarate iskreno kako bi dobiveni rezultati bili vjerodostojni.

Dob \_\_\_\_\_

Spol: M    Ž

Visina \_\_\_\_\_

Težina \_\_\_\_\_

U sljedećim pitanjima zaokružite odgovor koji se odnosi na Vas:

1. Gdje živite?

kuća

stan

starački dom

2. Pušite li?

DA

NE

Bivši pušač

3. Ako je odgovor DA ili bivši pušač, označite koliko ste pušili/pušite:

<10 cigareta dnevno

10-20 cigareta dnevno

>20 cigareta dnevno

4. Koliko godina pušite/pušili ste? (ako ste bivši pušač prije koliko ste prestali) \_\_\_\_\_

5. Pijete li alkoholna pića?

DA

NE

6. Ako je odgovor DA, koliko? (1 jedinica (j)-čaha piva, čaha vina, 1 žestica)

0j/dan

≤ 3j/dan

≥ 3j/dan

7. Bolujete li od:

Dijabetes tip1/tip2

Arterijska hipertenzija

Astma

Angina pectoris

Kronična bubrežna bolest

Kronična jetrena bolest

Parkinsonova bolest

Demencija

Reumatoidni artritis/lupus

Tumor

Malapsorpcije (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, celijakija, sindrom slijepe vijuge)

Endokrini poremećaji

Epilepsija

Druge bolesti:

8. Jeste li imali neko od ovih stanja:

Moždani udar

Infarkt miokarda

9. Kada su vam se pojavili prvi simptomi KOPB-a (kašalj, zaduha)? \_\_\_\_\_

10. Kada vam je liječnik postavio dijagnozu KOPB-a? \_\_\_\_\_

11. Koliko ste pogoršanja KOPB-a imali u prethodnoj godini dana?

\_\_\_\_\_

12. Jeste li liječeni kortikosteroidima u pogoršanjima?

DA NE

Ako je odgovor DA u kojoj dozi i koliko dugo? \_\_\_\_\_

13. Koju terapiju za KOPB uzimate?

\_\_\_\_\_

14. Ako uzimate kortikosteroide, koliko često i u kojoj dozi ih koristite?

\_\_\_\_\_

15. Ako koristite kisik u terapiji, koliko sati na dan vam je potrebna terapija istim?

\_\_\_\_\_

16. Koje još lijekove koristite?

\_\_\_\_\_

17. Je li tko od vaših roditelja ima/imao osteoporozu/ prijelom kuka?

DA

NE

18. Ako je odgovor DA, tko:

otac

majka

19. Jeste li vi ikada teže pali?

DA

NE

20. Jeste li ikada imali prijelom kosti?

DA

NE

**Dodatak 2.** CAT upitnik (engl. *COPD Assessment Test*)

Nikad ne kašljem	0	1	2	3	4	5	Stalno kašljem	
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima	0	1	2	3	4	5	Moja su pluća u cijelosti puna sekreta (sluzi)	
Uopće ne osjećam stezanje u prsnom košu	0	1	2	3	4	5	Osjećam jako stezanje u prsnom košu	
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama ne nedostaje mi zraka	0	1	2	3	4	5	Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama jako mi nedostaje zraka	
Nisam ograničen/a u obavljanju bilo kojih kućanskih poslova	0	1	2	3	4	5	Vrlo sam ograničen/a u obavljanju kućanskih aktivnosti	
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	0	1	2	3	4	5	Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti	
Čvrsto spavam	0	1	2	3	4	5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti	
Imam puno energije	0	1	2	3	4	5	Uopće nemam energije	
UKUPNO:								

### **Dodatak 3.** FRAX alat (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*)

1. Dob (između 40 i 90 godina) ili datum rođenja  
Dob:                      Datum i godina rođenja:
  
2. Spol:                      Muški spol      Ženski spol
3. Tjelesna masa:
4. Tjelesna visina:
5. Prethodni prijelomi    DA    NE
6. Prijelomi kuka u roditelja    DA    NE
7. Pušač    DA    NE
8. Glukokortikoidi    DA    NE
9. Reumatoidni artritis    DA    NE
10. Sekundarna osteoporoza    DA    NE
11. Alkohol: 3 ili više jedinica pića dnevno    DA    NE
12. Mineralna gustoća vrata bedrene kosti