

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Marković

**Utjecaj stresne hiperglikemije na bolnički
ishod akutne egzacerbacije kronične
opstruktivne plućne bolesti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Marković

**Utjecaj stresne hiperglikemije na bolnički
ishod akutne egzacerbacije kronične
opstruktivne plućne bolesti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena na Odsjeku pulmologije Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana.

Voditelj rada: izv.prof.dr.sc. Marko Jakopović

Zahvaljujem svom mentoru izv. prof.dr. Marku Jakopoviću na podršci, upornosti i usmjeravanju tijekom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem svom suprugu Mladenu i cijeloj obitelji na bezuvjetnom strpljenju, pomoći i ljubavi bez čega ovo ne bi bilo moguće. Posebno zahvaljujem svom malom genijalcu Igoru.

Ovu disertaciju posvećujem svom sinu Jakovu; neka mu uloženi rad i trud budu inspiracija u godinama koje su pred njim.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB)	1
1.1. 1. <i>Definicija KOPB-a</i>	1
1.1.2. <i>Etiologija KOPB-a</i>	2
1.1.3. <i>Epidemiološki značaj KOPB-a</i>	3
1.1.4. <i>Patogeneza KOPB-a</i>	4
1.1.5. <i>Patofiziologija KOPB-a</i>	7
1.1.6. <i>Dijagnoza i klinička klasifikacija</i>	8
1.1.7. <i>Komorbiditeti i sistemske posljedice KOPB-a</i>	11
1.1.8. <i>Liječenje stabilnog KOPB-a</i>	12
1.2. AKUTNA EGZACERBACIJA KOPB-a (AEKOPB)	15
1.2.1. <i>Definicija AEKOPB-a</i>	15
1.2.2. <i>Klinička slika i klasifikacija</i>	15
1.2.3. <i>Rizični čimbenici za nastanak AEKOPB</i>	16
1.2.4. <i>Etiologija AEKOPB-a</i>	17
1.2.5. <i>Patogeneza AEKOPB-a</i>	18
1.2.6. <i>Liječenje AEKOPB-a</i>	19
1.3. STRESNA HIPERGLIKEMIJA	21
1.3.1. <i>Definicija</i>	21
1.3.2. <i>Mehanizam nastanka stresne hiperglikemije</i>	21
1.3.3. <i>Povezanost s ishodima akutnih bolesti</i>	24

1.4. HIPERGLIKEMIJA INDUCIRANA KORTIKOSTEROIDIMA	25
1.4.1. <i>Mehanizam nastanka</i>	26
1.4.2. <i>Utjecaj kortikosteroida na glikemiju u KOPB bolesnika</i>	27
1.5. SVRHA RADA	30
2. HIPOTEZA	32
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	33
4. ISPITANICI I METODE	34
4.1. <i>Uzorak ispitanika</i>	34
4.2. <i>Plan i metode istraživanja</i>	34
4.3. <i>Statistička obrada podataka</i>	38
5. REZULTATI	39
6. RASPRAVA	60
6.1. <i>Ograničenja istraživanja</i>	71
7. ZAKLJUČAK	72
8. SAŽETAK	74
9. SUMMARY	75
10. LITERATURA	77
11. ŽIVOTOPIS	95

POPIS OZNAKA I KRATICA

ADA - Američko dijabetološko društvo, prema engl. American Diabetic Association

AEKOPB - akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti

BMI - indeks tjelesne težine (engl. Body Mass Index)

CAT - prema engl. COPD Assesment test

CRP - C reaktivni protein

EKG - elektrokardiogram

FA - fibrilacija atrija

FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FRC - funkcinalni rezidualni kapacitet

FVC - forsirani vitalni kapacitet

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

GLUT4 - glukozni transportni protein, prema engl. Glucose Transporter Type 4

GOLD - Globalna inicijativa za KOPB (engl. the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

GUK - glukoza u krvi

HADS - bolnička skala anksioznosti i depresije, prema engl. Hospital Anxiety and Depression Scale

HbA1C - glikozilirani hemoglobin A1C

HPA os - hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os

H2O2 - vodikov peroksid

ICS - inhalacijski kortikosteroidi , prema engl. Inhalation Corticosteroids

IL - interleukin

IFN- γ - interferon gama

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

LABA - dugodjelujući beta-2 agonist

LAMA - dugodjelujući antikolinergik

LTB4 - leukotrijen B4

MKB-10 - međunarodna klasifikacija bolesti - 10. revizija

mMRC - modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (od engl. modified Medical Research Council)

MMP - matriksna metaloproteinaza

MRSA - meticilin-rezistentni zlatni stafilokok

NO - dušikov oksid

NIV - neinvazivna ventilacija

pCO₂ - parcijalni tlak ugljičnog dioksida

pO₂ - parcijalni tlak kisika

RTG - rentgenogram

SABA - kratkodjelujući beta-2 agonist, prema engl. Short Acting Beta -2 agonist

SAMA - kratkodjelujući antikolinergik, prema engl.

SaO₂ - saturacija arterijske krvi kisikom

TNF- α - čimbenik nekroze tumora- α

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. the World Health Organization)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST

1.1. 1. DEFINICIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je bolest koju karakterizira perzistentno i progresivno smanjenje protoka zraka kroz dišne puteve, a povezano je s neprimjerenim upalnim odgovorom pluća na štetne čestice ili plinove (1). To perzistentno smanjenje protoka zraka uzrokovano je kroničnim upalnim procesima koji uzrokuju strukturalne promjene koje sužavaju male dišne puteve (opstruktivni bronhiolitis) i uništavaju plućni parenhim (emfizem). Stupanj strukturalnih promjena je individualan i javlja se kod bolesnika u različitim omjerima (2). Mnoge ranije definicije KOPB-a naglašavale su da bolest obuhvaća dva entiteta - „emfizem“ i „kronični bronhitis“ što je izostavljeno iz definicije smjernica relevantne stručne grupe Globalne inicijative za opstruktivne plućne bolesti (GOLD, prema engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Emfizem, tj. patološka destrukcija površine alveola predstavlja patološki termin, a kod oboljelih od KOPB-a samo je jedna od strukturalnih abnormalnosti koje se javljaju. S druge strane, kronični bronhitis definiran produktivnim kašljem najmanje 3 mjeseca tijekom 2 godine, klinički je termin koji obuhvaća samo jedan dio oboljelih od KOPB-a (3). KOPB je kronična progresivna bolest obilježena periodima stabilnosti i akutnih pogoršanja (egzacerbacija) koje za posljedicu imaju propadanje plućne funkcije. Progresivni tijek bolesti kompliciran je nastankom sistemskih posljedica i komorbiditeta jer patofiziološke i patoanatomske promjene u KOPB-u vode u oštećenje funkcije različitih organskih sustava, stoga danas KOPB shvaćamo kao složenu multisistemsku i multikomponentnu bolest koja započinje oštećenjem morfologije pluća (4).

1.1.2. ETIOLOGIJA KOPB-A

Bolest se javlja kao posljedica dugotrajne izloženosti toksičnim česticama ili plinovima (prvenstveno cigaretnom dimu), ali danas je jasno da i genetika, hiperreaktivnost dišnih puteva i usporen plućni rast tijekom djetinjstva imaju značajan utjecaj na razvoj KOPB-a (5). U nastanku KOPB-a navode se brojni etiološki čimbenici, od duhanskog dima ili dima od izgaranja bioloških goriva koji potječe od kuhanja ili grijanja, posebno u nerazvijenim zemljama, preko profesionalne izloženosti organskoj i neorganskoj prašini, kemijske izloženosti raznim materijalima, do preboljene plućne tuberkuloze i čestih infekcija donjih dišnih putova u djetinjstvu, kronične astme, lošeg socijalno-ekonomskog statusa, niskog obrazovnog dostignuća i loše prehrane (6).

Pušenje je uvjerljivo najveći rizični čimbenik, iako se bolest može javiti i u pasivnih pušača (7). Pojedinci koji su konstantno izloženi pasivnom pušenju (više od 40 sati tjedno) u periodu dužem od 5 godina, imaju 48 % veću vjerojatnost oboljeti od KOPB-a u odnosu na neeksponirane pojedince (8). Međutim, samo 15 do 20 % teških aktivnih pušača razvit će KOPB (9). To znači da su, osim okolišnih, važni i genetski čimbenici. Jedan od dobro poznatih čimbenika rizika je manjak α 1-antitripsina. Ipak, budući da je to nasljedno stanje vrlo rijetko, samo mali dio slučajeva nastaje kao njegova posljedica. Manjak α 1-antitripsina uzrokuje emfizem u nepušača, a u pušača utječe na sklonost bolesti (10).

1.1.2. EPIDEMIOLOŠKI ZNAČAJ KOPB-a

KOPB je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu zbog čega predstavlja gorući javnozdravstveni i ekonomski problem (11). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) preko 300 milijuna ljudi na globalnom nivou boluje od KOPB-a, što čini 4-10% ukupne svjetske populacije (12). Prvenstveno se javlja u aktivnih ili bivših pušača starijih od 40 godina, dominantno u muškaraca iako je pobolijevanje žena od KOPB-a u značajnom porastu (13).

U svijetu je KOPB trenutno četvrti najčešći uzrok kroničnog pobolijevanja i smrtnosti, a prema studiji Svjetske banke i Svjetske zdravstvene organizacije, predviđa se da će 2020. godine zauzimati treće mjesto po općem zdravstvenom značaju u svijetu zbog kontinuirane izloženosti rizičnim čimbenicima i sve starijoj populaciji (14,15).

U 2012. godini je od KOPB-a u svijetu umrlo više od 3 milijuna ljudi, a u slijedećih 20 godina pretpostavlja se da će broj umrlih rasti do 4,5 milijuna (16). Iz navedenog je jasno da KOPB predstavlja veliki javnozdravstveni izazov, uzevši u obzir da se bolest može prevenirati i liječiti.

U Hrvatskoj se procjenjuje da boluje oko 400 000 ljudi (gotovo 10 % stanovništva). U posljednjih 10 godina prosječno 1 600 osoba godišnje umire od KOPB-a. Prema objavljenim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2010. godini te su bolesti u Hrvatskoj bile na petom mjestu s 51.442 otpusta (7,6%) i prosječnom dužinom liječenja od 9 dana. U istoj godini kronične bolesti pluća (dijagnoze J40-J47, MKB-10) bile su na sedmom mjestu uzroka smrtnosti s 1525 umrlih ili 3%, dok je 2017. broj umrlih iznosio 1684, tj. 3,2 % (17).

1.1.3. PATOGENEZA KOPB-a

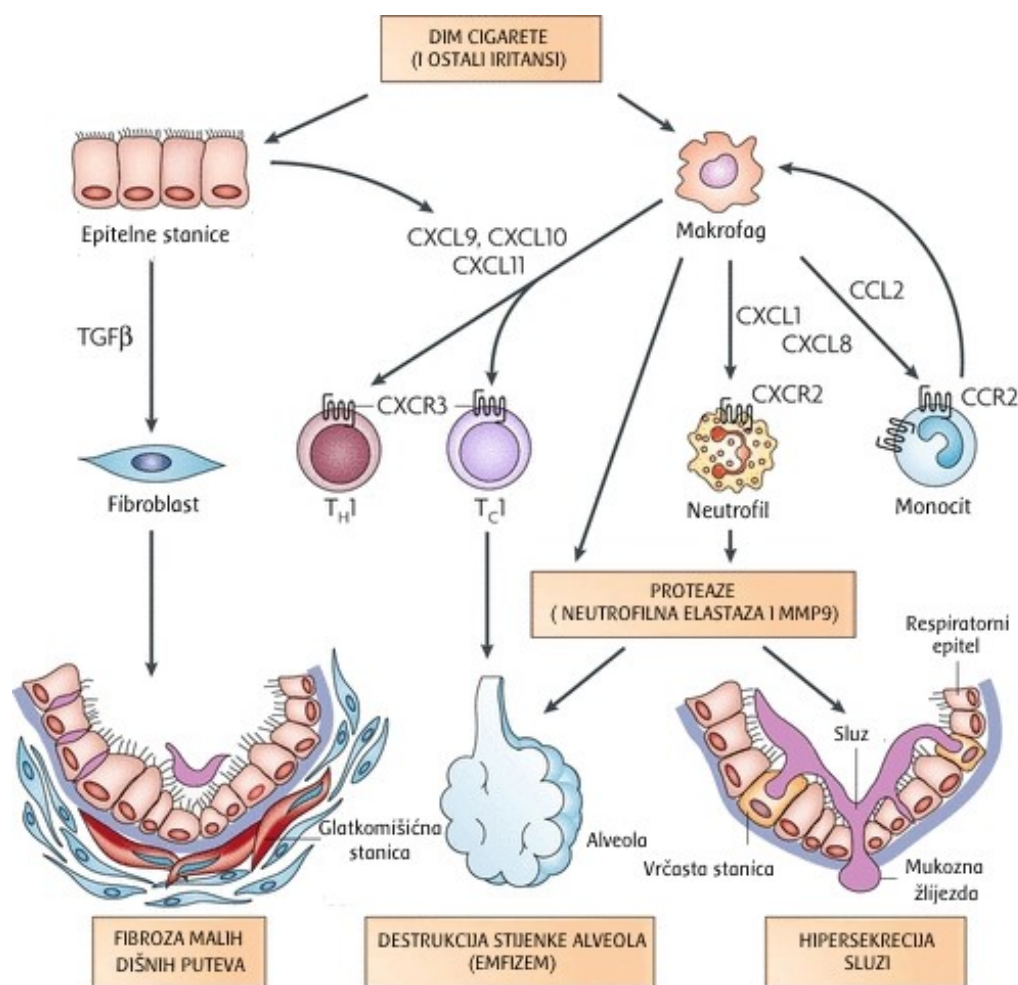
Glavno obilježje KOPB-a je kronična upala. Kao posljedica djelovanja štetnih plinova, prvenstveno cigaretnog dima, u plućima se odvija kronični upalni odgovor koji inducira destrukciju parenhima (emfizem) i i fibrozu malih dišnih puteva. Istovremeno je u tih bolesnika prisutna i sistemska upala kao posljedica oksidativnog stresa, povišene razine proupalnih citokina, reaktanata akutne upale i aktiviranih upalnih stanica u sistemske cirkulaciji (18,19).

KOPB je karakteriziran povišenim brojem makrofaga, aktivnih neutrofila i limfocita u perifernim dišnim putevima, plućnom parenhimu i krvnim žilama; uključujući Tc1, Th1, Th17 i ILC3 stanice (20). U nekih se pacijenata mogu naći i povišen broj eozinofila, Th2 ili ILC2 stanica, posebice gdje postoji preklapanje bolesti s astmom (21).

Višestruko povećan broj neutrofila rezultira povećanom sintezom i sekrecijom proteolitičkih enzima i reaktivnih molekula kisika koji uzrokuju povećanu permeabilnost krvnih žila, hipersekreciju sluzi i bronhokonstrikciju (22). Povećani broj neutrofila nađen je u sputumu i bronhoalveolarnom lavatu oboljelih od KOPB-a, a svako akutno pogoršanje KOPB-a karakterizirano je dodatnim porastom neutrofila u bronhoalveolarnom lavatu (23). Tijekom egzacerbacija KOPB-a dolazi do dominantno neutrofilnog upalnog odgovora i porasta koncentracije IL-6, IL-8, TNF-alfa, mijeloperoksidaze, neutrofilne elastaze i leukotriena B4 u sputumu, što je znak snažne upale (24). Simptomi egzacerbacije KOPB-a, pogoršanje dispneje, kašalj i pojačana sekrecija posljedica su djelovanja proupalnih citokina, u prvom redu IL-6 (25). Razina TNF alfa i njegovih solubilnih receptora značajno je povišena u serumu bolesnika s KOPB-om i u korelaciji je s težinom hipoksemije (26). Povećani broj makrofaga prisutan je u velikim i malim dišnim putovima KOPB bolesnika. Vjerojatno je da makrofazi oslobađanjem medijatora kao što su faktor nekroze tumora (TNF, prema engl. Tumor Necrosis Factor), interleukin-8 (IL-8) i leukotrien B4 (LTB4) potiču neutrofilnu upalu (27). U plućima KOPB-bolesnika postoji povećan broj citotoksičnih T-limfocita (CD8+ T limfocita). Jedan od načina na koji citotoksični T-limfociti mogu doprinijeti razvoju KOPB-a je oslobađanje perforina, granzima-B i TNF- α koji uzrokuju citolizu i apoptozu alveolarnih epitelnih stanica i na taj način mogu biti odgovorni za održavanje upale (28).

Epitelne stanice dišnih putova i alveola vjerojatno su značajan izvor upalnih medijatora u KOPB-u. Aktivirane upalne stanice KOPB-a oslobađaju razne medijatore upale. Također, neravnoteža između proteinaza i antiproteinaza može rezultirati razvojem plućne destrukcije. Ona nastaje zbog genetskog nedostatka antiproteaza (α -1-antitripsina) ili povećanog stvaranja proteaza (29). Povećano stvaranje proteaza pak nastaje kao posljedica upale inducirane izlaganjem iritansima. One uključuju neutrofilnu elastazu, neutrofilni katepsin G, neutrofilnu proteinazu 3, katepsine iz makrofaga i matriks metaloproteinaze. Te su proteinaze sposobne razgraditi sve tri vezivne komponente alveolarnog zida (30). Oksidativni stres nastaje izravnim djelovanjem reaktivnih tvari iz duhanskog dima i neizravno u sklopu upalne reakcije. U dimu cigarete nalazi se preko 6000 supstanci koje sadrže slobodne radikale i druge oksidanse (31). Stvara se velika koncentracija slobodnih kisikovih radikala sa sposobnošću oksidacije lipida, proteina i DNA što dovodi do njihove disfunkcije (32). Biljezi oksidativnog stresa, dušikov oksid (NO) i vodikov peroksid (H_2O_2) prisutni su u dišnim putevima oboljelih od KOPB-a, te se njihova koncentracija može odrediti u urinu i izdah (33). NO i H_2O_2 predstavljaju direktne biljege upalnog procesa, a oslobađaju ih leukociti i epitelne stanice.

Patogeneza KOPB-a stoga je izrazito kompleksna i još uvijek nedovoljno razjašnjena, ali su istraživanja pokazala da jačina opisanog upalnog procesa direktno korelira s težinom bolesti (34).



Slika 1. Patogeneza KOPB-a (preuzeto i modificirano prema: Barnes P. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nature Reviews Immunology 2008, 8:183–192)

1.1.4. PATOFIZIOLOGIJA KOPB-a

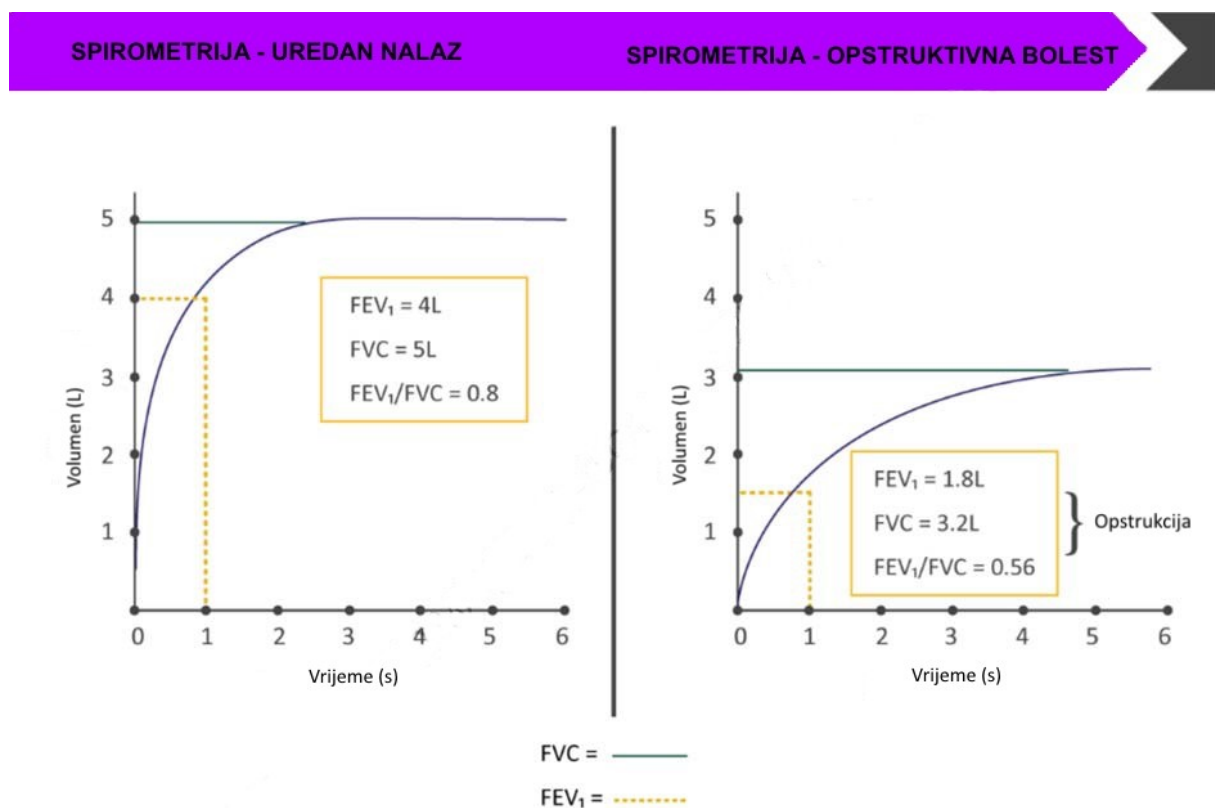
Patofiziološke promjene karakteristične za bolest uključuju hipersekreciju sluzi, cilijarnu disfunkciju, opstrukcij protoka zraka, plućnu hiperinflaciju, poremećaj izmjene plinova, plućnu hipertenziju i plućno srce (35). Promjene se obično zbivaju navedenim redom.

Ograničavanje protoka zraka u dišnim putovima u ekspiraciji inicijalno se događa samo u tjelesnom naporu, ali kasnije i u mirovanju. Kako se razvija ograničenje protoka zraka, pražnjenje pluća je usporeno, a intervali između inspiracija ne dopuštaju potpunu ekspiraciju i relaksaciju volumena respiratornog sustava. To vodi dinamičkoj plućnoj hiperinflaciji (36). Povećanje FRC-a (funkcionalnog rezidualnog kapaciteta) može oštetiti funkciju i koordinaciju respiratorne muskulature, iako se čini da je kontraktilnost dijafragme očuvana, ako se uzima u obzir plućni volumen. Te se promjene događaju s napredovanjem bolesti, ali gotovo uvijek prvo tijekom tjelesnog napora. Tada povećana metabolička stimulacija ventilacije zahtijeva veći rad ventilacijske pumpe za održavanje izmjene plinova (37). U uznapredovalom KOPB-u periferna opstrukcija dišnih putova, destrukcija plućnog parenhima i abnormalnosti plućnih krvnih žila smanjuju kapacitet pluća za izmjenu dišnih plinova i dovode do hipoksemije, a daljnjim napretkom bolesti i hiperkapnije (38). Reducirana ventilacija zbog gubitka elastičnih svojstava emfizematoznog pluća, zajedno s gubitkom kapilara i generaliziranom nehomogenosti ventilacije zbog mjestimičnih promjena dovode do ventilacijsko perfuzijskog nesrazmjera što rezultira hipoksemijom. Kronična hiperkapnija obično je odraz disfunkcije inspiratornih mišića i alveolarne hipoventilacije (39,40).

Plućna hipertenzija se javlja u uznapredovalim stadijima bolesti, a posljedica je hipoksije i vazokonstrukcije malih plućnih arterija koje se strukturno mijenjaju zadebljavajući intimalni sloj i glatko mišićje (41). Napredovanjem plućne hipertenzije kompenzatorno dolazi do hipertrofije desne klijetke i, u konačnici, nastanka desnostranog srčanog zatajenja (42). Kako se upalni proces odvija u dišnim putevima, tako zahvaća i krvožilni plućni sustav pa se početne promjene mogu verificirati već i u blažih oblika KOPB-a (43).

1.1.5. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA KOPB-a

Klinička sumnja na KOPB postavlja se kod prisutnosti simptoma zaduhe, kroničnog kašlja sa ili bez iskašljavanja te anamneze izloženosti rizičnim čimbenicima, tipično u pušača starijih od 40 godina (44). Zaduha je perzistentna i obilježena progresivnošću i pogoršanjem u tjelesnom naporu. Zlatni dijagnostički standard je spirometrija kojom se prate dva osnovna parametra: forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi FEV₁ (engl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second –FEV₁*) i forsirani vitalni kapacitet FVC (engl. *Forced Vital Capacity*). Omjer FEV₁ i FVC nakon primjene bronhodilatatora manji od 0.70 ukazuje na trajnu opstrukciju protoka zraka kroz dišne putove što je glavno patofiziološko obilježje KOPB-a (45, Slika 2.). Taj kriterij je vrlo jednostavan, neovisan o referentnim vrijednostima i primjenjivan u gotovo svim kliničkim istraživanjima.



Slika 2 . Spirometrijska krivulja u zdravog pojedinca i kod KOPB bolesnika (modificirano prema GOLD izvješću, 2015.)

Nakon postavljene dijagnoze KOPB-a procjenjuje se stupanj bolesti, tj. stupanj ograničenja protoka zraka prema nalazu spirometrije, težina simptoma i njihov utjecaj na ukupan zdravstveni status bolesnika, komorbiditeti te rizik neželjenih događaja kao što su egzacerbacije i hospitalizacije (46).

Težina ograničenja protoka zraka klasificira se u stupnjeve GOLD 1 do 4 kao blaga, srednje teška, teška i vrlo teška prema vrijednostima FEV1 uz $FEV1/FVC < 0,7$ (Slika 3.).

FEV1 je vrlo važan parametar i prediktor značajnih kliničkih ishoda kao što je mortalitet ili hospitalizacija, ali na individualnom nivou nije dovoljan za odluku o terapiji. Upravo zato se u svakodnevnoj kliničkoj praksi u određivanju medikamentozne terapije koristi shema ABCD koja naglašava važnost procjene težine simptoma i rizika egzacerbacija (47).

Procjena bronhoopstrukcije	Procjena simptoma/ rizika od egzacerbacija														
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FEV1 (% očekivanog)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GOLD 1</td> <td>≥80</td> </tr> <tr> <td>GOLD 2</td> <td>50-79</td> </tr> <tr> <td>GOLD 3</td> <td>30-49</td> </tr> <tr> <td>GOLD 4</td> <td><30</td> </tr> </tbody> </table>		FEV1 (% očekivanog)	GOLD 1	≥80	GOLD 2	50-79	GOLD 3	30-49	GOLD 4	<30	<p>Povijest egzacerbacija</p> <p>≥ 2 ili ≥ 1 (uz hospitalizaciju)</p> <p>1 (bez hospitalizacije)</p> <p>ili 0</p> <table border="1"> <tr> <td>C</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>B</td> </tr> </table> <p>mMRC 0-1 mMRC ≥ 2 CAT < 10 CAT ≥ 10</p> <p>Simptomi</p>	C	D	A	B
	FEV1 (% očekivanog)														
GOLD 1	≥80														
GOLD 2	50-79														
GOLD 3	30-49														
GOLD 4	<30														
C	D														
A	B														

Slika 3 . GOLD klasifikacija KOPB-a prema vrijednostima FEV1 (GOLD 1-4) i ABCD alat koji procjenjuje simptome i rizik od egzacerbacija

Procjena simptoma i rizika od egzacerbacija klasificirana je prema GOLD-u u četiri razreda od A do D (Tablica 2.), prema čemu se u konačnici i donosi odluka o terapiji.

Skupina A predstavlja bolesnike niskog rizika s manje izraženim simptomima. Obično se radi o bolesnicima koji prema spirometrijskim značajkama pripadaju skupinama GOLD 1 ili 2, s do jednom egzacerbacijom godišnje te niskim intenzitetom simptoma (mMRC stupanj 0 - 1, CAT učinak < 10). Skupinu B čine bolesnici niskog rizika s izraženijim simptomima. Radi se o bolesnicima koji prema spirometrijskim značajkama pripadaju skupinama GOLD 1 ili 2, s do jednom egzacerbacijom godišnje te CAT učinkom ≥ 10 ili mMRC stupnjem ≥ 2 . Skupinu C čine bolesnici visokog rizika s manje izraženim simptomima. Radi se o bolesnicima koji se prema spirometrijskim značajkama svrstavaju u GOLD 3 ili 4 skupinu, s 1 više od 2 egzacerbacije godišnje (ili jednom hospitalizacijom zbog egzacerbacije), CAT učinkom < 10 ili mMRC stupnjem 0 - 1.

Zaduha se procjenjuje pomoću nekoliko upitnika kao što mMRC upitnik (prema engl. *Modified British Medical Research Council*) koji se široko primjenjuje zbog svoje jednostavnosti i dobre korelacije s ostalim parametrima zdravstvenog statusa i budućim rizikom pogoršanja bolesti (48, Tablica 2.).

STUPANJ	VELIČINA ZADUHE U ODNOSU NA AKTIVNOST
mMRC 0	Osjećam zaduhu za vrijeme napornog vježbanja
mMRC 1	Osjećam kratkoću daha kod žurbe ili uspinjanja uz blagu uzbrdicu
mMRC 2	Sporije hodam od svojih vršnjaka zbog zaduhe, ili moram stati kada hodam po ravnom vlastitim tempom
mMRC 3	Moram stati zbog zaduhe nakon prehodanih 100 m ili nakon nekoliko minuta hoda po ravnom
mMRC 4	Osjećam preveliku zaduhu da izađem iz kuće ili tijekom oblačenja i svlačenja

Tablica 1. Skala zaduhe mMRC (prema engl. Modified Medical Research Council)

Kako zaduha nije jedini simptom KOPB-a, vremenom su prihvaćeni i drugi upitnici za procjenu stanja bolesti, kao što su Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) koji su se pokazali prekompleksni za svakodnevnu upotrebu. Zbog potrebe za jednostavnijim upitnikom koji bi bio sveobuhvatan u procjeni bolesti, u kliničkoj praksi češće se koristi COPD Assessment test (CAT) koji daje uvid u opće zdravstveno stanje, a dobro korelira sa SGRQ (49).

1.1.6. KOMORBIDITETI I SISTEMSKE POSLJEDICE KOPB-a

Nakon dijagnoze i kliničke evaluacije bolesti, iznimno je važno u bolesnika procijeniti komorbiditete obzirom da se KOPB javlja istovremeno s mnogim drugim kroničnim bolestima, ali i sam uzrokuje brojne sistemske posljedice. Procjenjuje se da gotovo 80% bolesnika s KOPB-om boluje od barem jedne pridružene kronične bolesti (50). Brojni su dokazi kako komorbiditeti imaju značajan negativan učinak na kvalitetu života, duljinu hospitalizacije, težinu egzacerbacije i mortalitet u KOPB bolesnika.

Među komorbiditetima su najvažniji kardiovaskularni i to arterijska hipertenzija, ishemična bolest srca i kongestivno srčano zatajenje, jer direktno utječu na preživljenje bolesnika, a odgovorni za više od trećine svih smrti u bolesnika s KOPB-om (51). Podaci ne začuđuju obzirom na iste rizične čimbenike (starija dob, pušenje, neaktivnost, alkohol). Patofiziološki mehanizam koji je u podlozi vaskularnih promjena prvenstveno je endotelna disfunkcija i koagulopatija (52). Sistemska upala, posljedica pušenja, dovodi do zadebljanja stijenki arteriola, oštećenja endotela, te smanjuje sposobnost vazodilatacije (53). Posljedica toga jest plućna hipertenzija i disfunkcija desne klijetke. Dokazana je povezanost oštećenja plućne funkcije i kardiovaskularnih komplikacija (54). Za svako smanjenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) od 10 %, ukupna smrtnost raste za 14 %, a smrtnost od kardiovaskularnih komplikacija za 28 % (55). Ostali značajni komorbiditeti su metabolički sindrom, depresija, osteoporoza, plućna embolija i karcinom pluća (56). Prevalencija KOPB-a među oboljelima od karcinoma pluća kreće se od 40 do 70%, ovisno o studiji (57).

Sistemske posljedice KOPB-a prisutne su već u ranim stadijima bolesti. Istraživanja su pokazala da se znatna malnutricija može zapaziti već u bolesnika s blagim do umjerenim KOPB-om, te da pridonosi ubrzanom propadanju plućne funkcije

(58). Disfunkcija perifernih mišića značajna je sistemska posljedica KOPB-a. Miopatija nastaje kao posljedica više čimbenika: terapije kortikosteroidima, upale i hipoksemije (59).

Gubitak mišićne mase ima za posljedicu gubitak tjelesne težine i loš je prognostički faktor u bolesnika s KOPB-om. Dovodi do smanjivanja tjelesne aktivnosti bolesnika i utječe na smanjenje kvalitete života, te vodi do socijalne izolacije (60).

Bolesnici s KOPB-om imaju i povećan rizik od osteoporoze zbog dobi, ograničenja fizičke aktivnosti, niskog indeksa tjelesne mase, pušenja, hipogonadizma, malnutricije i kortikosteroidne terapije (61).

1.1.7. LIJEČENJE STABILNOG KOPB-a

U liječenju KOPB-a koristimo smjernice Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) koje se revidiraju svake godine, a uključuju farmakološke i nefarmakološke mjere koje ovise o težini bolesti. Cilj liječenja je kontrola simptoma, smanjenje broja i težine egzacerbacije i poboljšanje kvalitete života (62).

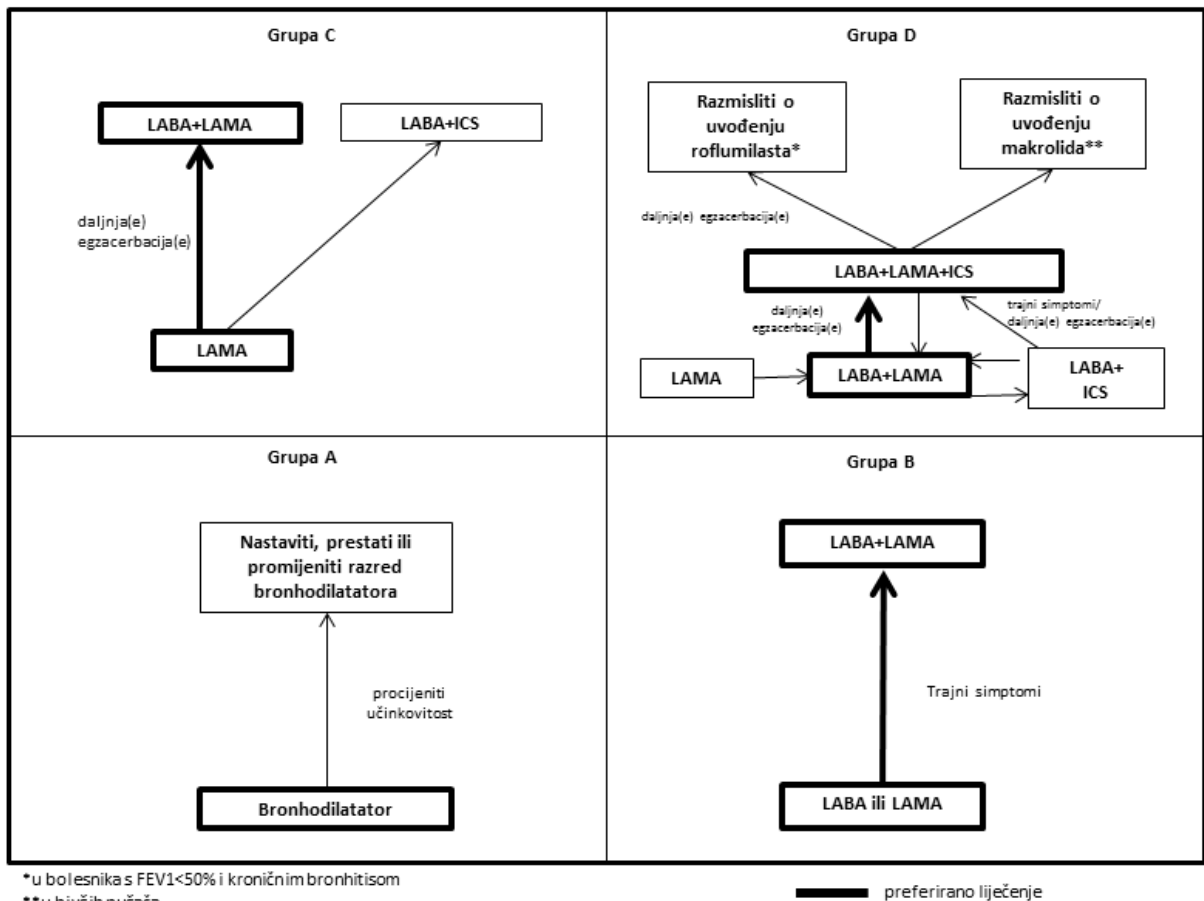
Nefarmakološke mjere uključuju: 1. prestanak pušenja, 2. smanjenje ostalih čimbenika rizika, 3. cijepljenje (influenca, pneumokok), 4. terapija kisikom i 5. plućnu rehabilitaciju. Kirurško liječenje KOPB-a primjenjuje se u bolesnika s uznapredovalom bolešću, a podrazumijeva redukciju volumena pluća ili transplantaciju pluća (63).

U stabilnom KOPB-u farmakoterapija se primjenjuje da bi se olakšali simptomi, smanjila učestalost i težina akutnih egzacerbacija, smanjila progresija bolesti i smrtnosti te poboljšala i povećala tolerancija fizičkih opterećenja (64). Prema dostupnoj literaturi, nema dokaza da bilo koji lijek za KOPB utječe na dugoročni gubitak plućne funkcije (65). Inhalatorna terapija najefikasniji je način isporuke lijeka za liječenje KOPB-a. Odabir lijeka prvi je korak u odabiru inhalatorne terapije na što se nadovezuje odabir tipa inhalera i edukacija bolesnika.

Farmakološko liječenje uključuje bronhodilatatore – β 2-agoniste: kratkodjelujući (SABA, prema engl Short Acting Beta -2 agonist) – salbutamol, terbutalin, fenoterol i

dugodjelujući (LABA, prema engl-. Long Acting Beta-2 agonist) – salmeterol, formoterol i indakaterol te antikolinergike: kratkodjelujući (SAMA) – ipratropij, oksitropij i dugodjelujuće (LAMA) – tiotropij, umeklidinij. Iako upala dišnih puteva u KOPB-u slabije reagira na steroide, inhalacijski kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji s β 2-agonistima dugog djelovanja primjenjuju se kod umjereno teškog i teškog oblika bolesti (flutikazon, budezonid, beklometazon). Ostali lijekovi uključuju antagoniste fosfodiesteraze-4, roflumilast i makrolide.

Prema aktualnoj klasifikaciji postoje četiri kategorije bolesti (A – D) s preporučenim protokolom liječenja za svaku kategoriju, dopuštajući individualizirani pristup svakom bolesniku ovisno o čimbenicima rizika za razvoj komplikacija (Tablica 3). Svim bolesnicima Grupe A treba ponuditi kratkodjelujući (SABA ili SAMA) ili dugodjelujući bronhodilatator (LABA ili LAMA). Kod bolesnika Grupe B, početna terapija trebala bi uključivati dugodjelujući bronhodilatator (LABA ili LAMA). Ukoliko unatoč monoterapiji postoji trajna zaduha, bolesnicima se treba propisati kombinacija dvaju dugodjelujućih bronhodilatatora (LABA/LAMA). Ukoliko se bolesnici Grupe B inicijalno prezentiraju jakom zaduhom, može im se odmah propisati LABA/LAMA. Potrebno je naglasiti kako se prema novim GOLD smjernicama iz 2017. godine preporučuje ukidanje dvojne bronhodilatacijske terapije i povratak na monoterapiju ukoliko dvojna terapija nije postigla smanjenje simptoma (1). Početno liječenje bolesnika Grupe C treba započeti monoterapijom i to po mogućnosti s LAMA. Kod bolesnika s trajnim simptomima, terapija se može smanjiti u LAMA/LABA ili ICS/LABA, no smjernice preferiraju LAMA/LABA zbog povišenog rizika za upalu pluća prilikom korištenja ICS-a kod nekih bolesnika. Bolesnike u Grupi D potrebno je započeti liječiti s LABA/LAMA. Kod bolesnika s anamnezom ili nalazima koji govore u prilog astme ili sindroma preklapanja astme i KOPB-a inicijalno liječenje trebalo bi biti ICS/LABA. Ukoliko bolesnik Grupe D, koji uzima LABA/LAMA, razvije egzacerbaciju bolesti, terapija se može povisiti u trojnu inhalacijsku terapiju, tj. LABA/LAMA/ICS. Ukoliko i nakon ovakve mjere bolesnik s naglašenom bronhitičnom komponentom razvije egzacerbaciju, može se u terapiju dodati roflumilast ili makrolid. Međutim, smjernice dozvoljavaju i isključenje ICS-a iz terapije (1).



Tablica 2. Algoritam farmakološkog liječenja prema GOLD stupnju (1). Ovisno o prethodnom svrstavanju u određenu GOLD skupinu, kod bolesnika je utvrđen preferirani tijek liječenja (deblje linije) koji ovisi o učinkovitosti kontrole simptoma i javljanju egzacerbacija.

1.2. AKUTNA EGZACERBACIJA KOPB-a

1.2.1. DEFINICIJA

Jedna od glavnih i najvažnijih značajki KOPB-a su egzacerbacije, tj. akutna pogoršanja respiratornih simptoma koja zahtjevaju drugačiju medikamentoznu terapiju (66). Takva pogoršanja respiratornih tegoba koja zahtijevaju liječničku intervenciju iznimno su važna jer značajno smanjuju kvalitetu života bolesnika, trajno pogoršavaju plućnu funkciju, povezane su s povišenim mortalitetom te predstavljaju značajan socioekonomski trošak (67). Intrahospitalni mortalitet bolesnika s hiperkapnijom i acidozom doseže od 10% pa čak do 40% za mehanički ventilirane bolesnike (68). Dugoročna prognoza nakon hospitalizacije zbog egzacerbacije je vrlo loša sa 5-godišnjom stopom mortaliteta od 50% (69).

1.2.2. KLINIČKA SLIKA I KLASIFIKACIJA

Egzacerbacije su najčešće povezane s pogoršanjem upalnog odgovora, povećanim stvaranjem mukusa i poremećajem izmjene plinova što skupno dovodi do pogoršanja zaduhe, ključnog simptoma egzacerbacije (70). Ostali simptomi su kašalj, pojačano iskašljavanje i piskanje u prsima, stoga ih je važno diferencirati od komplikacija komorbiditeta poput ishemijske bolesti srca, srčanog popuštanja ili pneumonije.

Prema GOLD dokumentu , egzacerbacije možemo klasificirati na :

BLAGE – liječene kratkodjelujućim bronhodilatatorima (SABA)

UMJERENE – liječene SABA-om i antibiotikom i/ili oralnim kortikosteroidima

TEŠKE – zahtjevaju hospitalizaciju ili posjet Hitnoj službi

Obzirom na heterogenu kliničku prezentaciju bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a, težina egzacerbacije se inicijalno procjenjuje temeljem kliničkih simptoma i klasificira prema stupnju respiratornog zatajenja: 0 – nema respiratornog zatajenja, 1 – akutno

respiratorno zatajenje koje životno ne ugrožava, 2 – akutno respiratorno zatajenje koje ugrožava život (71).

Danas se još uvijek dijagnoza akutne egzacerbacije KOPB-a postavlja isključivo na kliničkoj prezentaciji bolesnika u smislu akutizacije zaduhe, kašlja i iskašljavanja van uobičajenih dnevnih varijacija (72).

Prema aktualnim smjernicama Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest tijekom akutne egzacerbacije KOPB-a liječnicima se preporučuje još nekoliko parametara u procjeni težine egzacerbacije: acidobazni status, RTG srca i pluća, EKG i kompletna krvna slika. Među indikacijama za hospitalizaciju takovih bolesnika navode se značajno pogoršanje postojećih simptoma, pojava novih simptoma (poput cijanoze i perifernih edema), izostanak kliničkog poboljšanja na primjenjenu medikamentoznu terapiju, prisutnost ozbiljnih komorbiditeta i starija životna dob (73). Brojne su studije pokazale kako je intrahospitalni mortalitet takvih bolesnika određen nepromjenjivim čimbenicima kao što su starija životna dob, muški spol, prisutnost komorbiditeta, ali i FEV1 te acidobazni status (74-76).

1.2.3. RIZIČNI ČIMBENICI

Rizik od nastanka egzacerbacija KOPB-a korelira s brojnim čimbenicima kao što su podmakla životna dob, sveukupno trajanje KOPB-a, produktivni kašalj s purulentnim iskašljajem, prethodna primjena antibiotske terapije, hospitalizacija zbog KOPB-a u prethodnoj godini te jedna ili više popratnih bolesti (dijabetes, kongestivno popuštanje srca ili ishemijska bolest srca) (77,78). Pogoršanje protoka zraka u dišnim putovima (mjereno forsiranim ekspiracijskim volumenom u prvoj sekundi - FEV1) povezano je s povećanim rizikom od nastanka egzacerbacija, premda pojedinačne vrijednosti opstrukcije protoka zraka u dišnim putovima ne mogu predvidjeti mogući rizik od egzacerbacije KOPB-a (79). U studiji ECLIPSA, u 2180 bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om koji su praćeni tijekom 3 godine, kao najbolji pojedinačni prediktor egzacerbacija pokazao se broj prethodno preboljelih egzacerbacija, bez obzira na stupanj težine KOPB-a (80).

Procjena rizika od egzacerbacija po smjernicama GOLD uzima kombinaciju individualnih vrijednosti FEV1 i broja egzacerbacija u proteklih 12 mjeseci:

- Nizak rizik: Tipični stadij GOLD 1 ili 2 (blaga do umjerena opstrukcija dišnih putova) i/ili 0 do 1 egzacerbacija na godinu
- Visok rizik: Tipični stadij GOLD 3 ili 4 (teška ili vrlo teška opstrukcija dišnih putova) i/ili ≥ 2 egzacerbacije na godinu

Dodatni čimbenici rizika od egzacerbacija mogu biti gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), kao i stupanj plućne hipertenzije (81). Budući da česte egzacerbacije ubrzavaju progresivnu dinamiku bolesti, uobičajeno definiranu padom FEV1 ovisnim o dobi (82), predložen je poseban termin učestalih egzacerbatora kao jedna od nekoliko klinički različitih fenotipskih karakteristika ove heterogene bolesti, koji ima prognostičke i terapijske implikacije na dugotrajni tijek bolesti (83). Identificiranje bolesnika koji imaju učestale egzacerbacije klinički je važno, jer su sada dostupne efikasne terapijske mjere koje reduciraju učestalost egzacerbacija i modificiraju tijek bolesti.

1.2.4. ETIOLOGIJA

Respiracijske infekcije glavni su rizični čimbenik egzacerbacija KOPB-a, premda i brojna druga stanja i okolnosti, uključujući industrijska onečišćenja zraka, alergene, kongestivno popuštanje srca, plućni embolizam i pretjerano uzimanje sedativa također utječu (84). Ipak, infektivne je etiologije oko 75% egzacerbacija, dok je preostala četvrtina neinfektivna (neidentificirana) (85). Virusne i bakterijske infekcije su najčešće. Od bakterija najčešće se izolira *H. influenzae*, nakon kojega slijede *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* i *P. aeruginosa*, dok su atipične bakterije relativno rijetki uzročnici (86). Detekcija virusa bazirana na serologiji i PCR-metodama upućuje na to da su rinovirusi najčešće povezani s egzacerbacijama KOPB-a (87).

Česti su uzročnici egzacerbacija i druge grupe virusa kao što su influenza, parainfluenca, korona i adenovirusi (88). U novije doba važnu povezanost s egzacerbacijama KOPB-a pokazuju respiratorni sincicijski virus i humani metapneumovirus (89). Identifikacija virusa ne mora nužno značiti da je taj virus

uzročnik egzacerbacije, jer se u oko 15% asimptomatskih bolesnika sa stabilnim KOPB-om nalaze virusi (90). Izuzetak je virus influenzae koji u zaražene osobe nije nikad asimptomatski. Virusna infekcija epitelnih stanica dišnih putova potiče inflamatorni proces koji oštećuje epitel, stimulira muskarinske receptore i potiče oslobađanje inflamatornih medijatora kao što su citokini i kemokini (91).

Bakterijske infekcije potiču do polovine egzacerbacija KOPB-a. Uz najčešće izolirane bakterije *H. influenzae*, *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae*, u pacijenata s teškim stupnjem KOPB-a još se učestalo nalaze *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae* (92). Atipične bakterije *Chlamydia pn.*, *Mycoplasma pn.* i *Legionella sp.* rijetko su uzročnici egzacerbacija (do 5%). Koinfekcija virusom i bakterijom pojačava težinu egzacerbacije i povezana je s većim stupnjem oštećenja plućne funkcije i duljom hospitalizacijom (93).

1.2.5. PATOGENEZA AKUTNE EGZACERBACIJE KOPB-a

Patogeneza egzacerbacije KOPB-a definirana je znatno oštećenim mehanizmom obrane djelovanjem cigaretnog dima na trepetljike bronhalnog epitela i na pojačano stvaranje i drenažu sluzi. Uz to je oštećena funkcija makrofaga i neutrofila, čime se otežava eliminacija mikroorganizama pristiglih u donje dišne putove (94). Stoga se i u bolesnika sa stabilnim KOPB-om mogu nakupiti patogeni mikroorganizmi u značajnim koncentracijama (kolonizacija). Najčešće se nalazi *H. influenzae* difuzno u bronhalnom epitelu, ali također u submukozi, bronhiolima, intersticiju i alveolarnom epitelu (95). Stanice bronhalnog epitela izložene mikroorganizmima započinju inflamatorne procese otpuštanjem proinflamatornog interleukina IL-8, koji ima potentni kemotaktični efekt na influks neutrofila, a i otpuštanjem faktora tumorske nekroze (TNF- α) koji se nalazi u povišenim koncentracijama u sputumu pacijenata s kolonizacijom *H. influenzae* (96).

Bakterijska kolonizacija dišnih putova u KOPB-u utječe na razvoj bolesti u dva moguća puta: kolonizacija po sebi potiče bronhalne inflamatorne procese koji su odgovorni za oštećenje pluća i ubrzano smanjenje plućne funkcije; uz to, kolonizacija je

predisponirajući čimbenik za učestale egzacerbacije, koje opet vode ubrzanom padu plućne funkcije. Tako se stvara začarani krug s kroničnom bronhalnom inflamacijom koja slabi obranu dišnih putova i čini je osjetljivijom na bakterijsku infekciju, a inflamatorna reakcija održava se prisutnošću bakterija tvoreći tako slijed događaja koji se sam perpetuira (97). Stoga uzajamni odnos kolonizacije i egzacerbacije pokazuje kontinuitet događaja, a kliničke studije dokazuju da je produžen interval do sljedeće egzacerbacije u bolesnika u kojih je eradiciran patogen nakon egzacerbacije (98).

1.2.6 LIJEČENJE AKUTNE EGZACERBACIJE KOPB-a

U liječenju egzacerbacije KOPB-a koriste se tri skupine lijekova: bronhodilatatori, antibiotici i kortikosteroidi (99). Iako ne postoje čvrsti dokazi iz randomiziranih kliničkih studija, u početnoj fazi liječenja egzacerbacije preporuka je ponavljano davanje kratkodjelujućih bronhodilatatora te uključivanje dugodjelujućih bronhodilatatora, kao i antikolinergika. Antibiotička terapija u egzacerbaciji KOPB-a i dalje je kontroverzna, a klinički opravdana samo ako bolesnik ima znakove bakterijske infekcije (100). Kortikosteroidi i dalje predstavljaju temelj liječenja egzacerbacija. Podaci kliničkih studija pokazuju da sistemski kortikosteroidi skraćuju vrijeme liječenja, ubrzavaju oporavak, poboljšavaju plućnu funkciju (FEV1) i oksigenaciju (101). Preporučena doza iznosi 40 mg prednizona dnevno tijekom 5 dana (102). Terapija oralnim prednizonom jednako je učinkovita kao intravenska primjena istog (103).

Uzročnik bakterijske infekcije u egzacerbaciji KOPB-a rijetko se može dokazati rutinskim kultivacijama iskašljaja, a molekularne metode identifikacije uzročnika nisu široko zastupljene (104). Bojenje po Gramu i kultivacija iskašljaja daju slične rezultate u stabilnom KOPB-u, kao i u egzacerbaciji bolesti pa se tim pretragama ne može razlikovati prisutnost pravog patogena od kolonizirane flore (105). Zbog navedenih teškoća u analizi i dokazu uzročnika u respiratornim uzorcima odluka je o propisivanju antibiotika empirijska pa su stoga za tretiranje egzacerbacija KOPB-a antibioticima presudni klinički kriteriji. Tako je pojava purulentnog iskašljaja jedna od najjednostavnijih metoda procjene velikog broja bakterija u respiratornim sekretima i potrebe za antibiotičkom terapijom (106). Antibiotička terapija zasniva se na empirijskom pristupu

vodeći računa o: 1) vjerojatnosti bakterijske etiologije egzacerbacije koja se prepoznaje kliničkom prezentacijom i simptomima; 2) prisutnosti rizičnih čimbenika relapsa koji navode na potrebu agresivnije terapije; 3) ozbiljnosti popratne bolesti pluća u koje je izgledna bakterijska infekcija i prisutnost agresivnijih mikroorganizama za vrijeme egzacerbacije; i 4) mogućoj rezistenciji mikroorganizama na antibiotike (107).

Idealni antibiotik u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a trebao bi imati aktivnost protiv najčešćih pretpostavljenih uzročnika (gram + i gram -); biti otporan na bakterijske beta-laktamaze; postizati visoke koncentracije protiv mikroorganizama u respiratornim sekretima; imati baktericidni efekt koji ne povećava inflamatorne procese u dišnim putovima, prihvatljiv profil toksičnosti i jednostavnost primjene. Obično su to peroralni beta-laktami (amoksicilin-klavulanat, cefuroksim), ili makrolidi novije generacije (azitromicin, klaritromicin), ili tetraciklini (doksiciklin), ili trimetoprim-sulfametoksazol (108). Za umjerene i teške egzacerbacije s prisutnim rizičnim čimbenicima u izvanbolničkim uvjetima primjenjuju se beta-laktami (amoksicilin-klavulanat, cefalosporini 3. generacije - cefiksime, ceftibuten), te respiratorni fluorokinoloni (moksifloksacin, levofloksacin) za bolesnike koji su alergični na prvi izbor ili se terapija prvog izbora pokazala neuspješnom (108). Teške egzacerbacije koje zahtijevaju hospitalizaciju ili mehaničku ventilaciju (invazivnu ili neinvazivnu), a uz to su prisutna neka od obilježja kao što su visoka životna dob (>65 godina), izrazito snižen FEV1 ili > 3 egzacerbacije na godinu, antibiotsku terapiju dobivaju parenteralno: beta-laktami (amoksicilin-klavulanat, ceftriakson, cefotaksim) + makrolidi (azitromicin) ili beta-laktami + kinoloni (moksifloksacin, ciprofloksacin). Uobičajeno trajanje antibiotske terapije je 7-10 dana, ovisno o odgovoru na provedenu terapiju (109).

Ostali terapijski postupci podrazumjevaju oksigenoterapiju koja je od kritične važnosti u teškoj egzacerbaciji KOPB-a i ima za cilj saturaciju oksihemoglobina 90-94% (110), s vrijednostima parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi od 60 do 70 mmHg. Primjenjuje se na više načina: nosni kateteri, Venturi maska, maske s rezervoarom i jednosmjernim ventilom. Potrebno je postići adekvatnu oksigenaciju čak ako to vodi i akutnoj hiperkapniji. Za mukolitike nema dokaza o njihovoj učinkovitosti, ali su moguće neželjene reakcije poput bronhospazma (111).

1.3. STRESNA HIPERGLIKEMIJA

1.3.1. DEFINICIJA

Stresna hiperglikemija je definirana kao prolazna hiperglikemija tijekom akutne bolesti i najčešće se odnosi na bolesnike bez ranije poznate šećerne bolesti, iako i dijabetičari mogu razviti stresnu hiperglikemiju (112). Može se javiti u bilo kojeg akutno bolesnog pojedinca, neovisno o bazičnoj toleranciji glukoze. Glavna karakteristika stresne hiperglikemije je da prolazi po završetku akutne bolesti ili stresa uzrokovanog kirurškim zahvatom. Nijedne smjernice ne definiraju specifično stresnu hiperglikemiju, no prema preporukama Američkog dijabetološkog društva (ADA, prema engl. *American Diabetes Association*), u Lancetu su Dungan i suradnici 2009. godine objavili prijedlog nove klasifikacije stresne hiperglikemije: GUK natašte iznad 6,9 mmol/L ili postprandijalno iznad 7,8 mmol/L u hospitaliziranih bez ranije poznate šećerne bolesti te poremećaj glikemije u od ranije poznatih dijabetičara gdje su granične vrijednosti glukoze ostavljene procjeni kliničara (113).

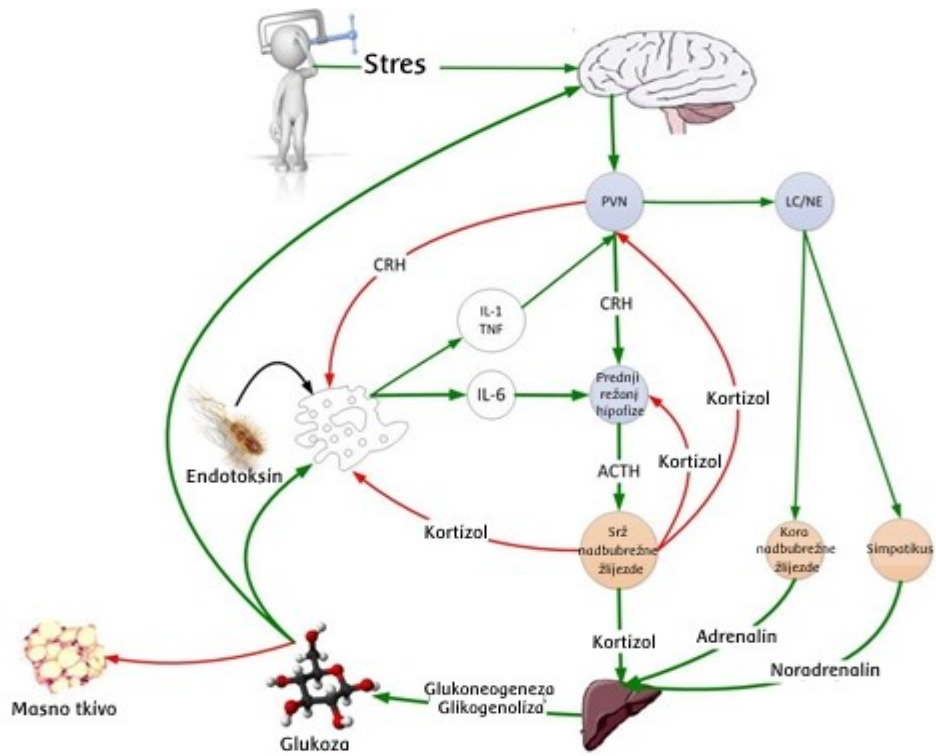
Od 2013. godine, autori preporučuju i upotrebu glikoziliranog hemoglobina A1C (HbA1c) u svih bolesnika sa stresnom hiperglikemijom kako bi se diferencirali pacijenti od neprepoznate šećerne bolesti (114). Stresna se hiperglikemija obično otkriva prilikom rutinskog određivanja glukoze u plazmi kod primitka bolesnika na bolničko liječenje, tako da se upravo vrijednost glikemije prilikom prijema u bolnicu najčešće koristi kao pokazatelj prisutva ili odsustva, odnosno razine stresne hiperglikemije (115).

1.3.2. MEHANIZAM NASTANKA STRESNE HIPERGLIKEMIJE

Stresni odgovor posredovan je osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA os) i simpatičkim sustavom te je ovisan o stupnju stresa (116). Kortizol i kateholamini mogu povišiti svoje otpuštanje i do nekoliko desetaka puta, što je poznato kod najtežih ozljeda ili operativnih zahvata. Povećano otpuštanje stresnih hormona rezultira multiplim učincima (metaboličkim, kardiovaskularnim i imunološkim) kojima je cilj očuvati homeostazu tijekom stresa. HPA os, simpatički sustav i proinflamatorni

citokini (TNF- α , IL-1 i IL-6) sinergističkim djelovanjem induciraju stresnu hiperglikemiju (117). Neuroendokrini odgovor na stres karakteriziran je prekomjernom glukoneogenezom, glikogenolizom i inzulinskom rezistencijom. Stresna hiperglikemija dominantno je uvjetovana povećanim jetrenim otpuštanjem glukoze, više nego poremećenom ekstrakcijom glukoze iz tkiva (118). Metabolički učinak kortizola je takav da povisuje koncentraciju glukoze u krvi aktivacijom glukoneogeneze i inhibicijom preuzimanja glukoze u perifernim tkivima. Adrenalin i noradrenalin pak stimuliraju hepatalnu glukoneogenezu i glikogenolizu. Medijatori upale, kao što su TNF- α , IL-1, IL-6 i C- reaktivni protein induciraju perifernu inzulinsku rezistenciju (Slika 4.). Značajna je uloga i pojačano otpuštanje adipokina iz masnog tkiva koji imaju ključnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije (119).

Stupanj aktivacije stresnog odgovora i težina hiperglikemije direktno koreliraju s težinom stresa. Hart i sur. su svojim istraživanjem pokazali kako upravo hipoksija, hemoragija i sepsa pripadaju najvećim stresorima što rezultira otpuštanjem najvećih količina adrenalina i noradrenalina (120). U bolesnika sa stresnom hiperglikemijom uz prisustvo ili odsustvo ranije navedenih čimbenika na razinu glukoze u plazmi utječu i faktori vezani uz osnovu bolest koji pogoršavaju homeostazu glukoze kod predisponiranih bolesnika. Prestankom djelovanja provocirajućeg događaja, normalizira se razina stresnih hormona, kao i aktivnost vegetativnog živčanog sustava, pada i razina medijatora upale, te se s jedne strane smanjuje ponuda glukoze u plazmi, a s druge strane se zbog smanjenja stupnja inzulinske rezistencije normalizira korištenje glukoze u perifernim organima. Obzirom na brojne nejasnoće vezane uz stresnu hiperglikemiju (još uvijek nema konsenzusa kada se glukoza u venskoj plazmi i kod kojeg provocirajućeg čimbenika mora mjeriti, koliko često se mora pratiti, kada se treba intervenirati, da li je svejedno koja je bolest u podlozi stresne hiperglikemije), njeno mjesto u razvoju poremećaja homeostaze glukoze od normoglikemije preko predijabetesa do dijabetesa još uvijek nije do kraja definirano, tako da se u ovom trenutku stresna hiperglikemija ne spominje u kontekstu ekvivalenta predijabetesa.



Slika 4. Patogeneza nastanka stresne hiperglikemije (preuzeto i modificirano prema Paul E Marik, Rinaldo Bellomo, Critical Care 2013; 17:305)

1.3.3. UTJECAJ STRESNE HIPERGLIKEMIJE NA ISHODE AKUTNIH BOLESTI

Stresna hiperglikemija je vrlo česta kod akutno bolesnih pacijenata. DiNardo i sur. u svom istraživanju tvrde da je čak jedna trećina bolesnika u tercijarnim ustanovama hiperglikemično (121). Opservacijske studije su pokazale da je prevalencija stresne hiperglikemije od 32 do 38% u bolnicama, od čega 16 % bolesnika ima neprepoznatu šećernu bolest (122). Hiperglikemija je još evidentnija u bolesnika u Jedinicama intenzivnog liječenja gdje više od 30% ima barem jednu vrijednost glukoze u krvi iznad 11,1 mmol/L (123). Fluktuacije u koncentraciji glukoze povezane su s povišenim mortalitetom u akutnih bolesnika, neovisno o prosječnim vrijednostima glukoze tijekom hospitalizacije.

Povezanost stresne hiperglikemije i nepovoljnih ishoda bolničkog liječenja nebrojeno je puta dokazana u različitim stanjima, kao što su bolesnici s infarktom miokarda, moždanim udarom, kardiovaskularnim operacijama, pneumonijom i sepsom (124-126). Stresna hiperglikemija povezana je s povećanim mortalitetom i morbiditetom, prolongiranim hospitalizacijama, učestalijim komplikacijama (127).

Sanjuan i sur. su pokazali kako je stresna hiperglikemija u bolesnika s infarktom miokarda snažan prediktor mortaliteta i pojave aritmija (128). Jensen i sur. su na 1308 bolesnika s pneumonijom pokazali kako je stresna hiperglikemija bila prediktor produljene hospitalizacije, višeg intrahospitalnog mortaliteta i intenzivnog liječenja (129).

Među bolesnicima liječenim u Jedinicama intenzivnog liječenja, mortalitet je viši za 30% među onima sa stresnom hiperglikemijom nego u bolesnika s poznatom šećernom bolesti (10%) ili normoglikemijom (11,3%) (130).

Stresna hiperglikemija u akutnoj fazi moždanog udara jasan je prediktor nepovoljnog ishoda u bolesnika bez šećerne bolesti. Bruno i sur. pokazali su kako bolesnici s hiperglikemijom imaju nepovoljne neurološke ishode čak tri mjeseca nakon moždanog udara, bez obzira na težinu moždanog udara, šećernu bolest ili druge vaskularne rizične čimbenike (131).

Nakon tog saznanja brojne su studije ispitivale može li se inzulinskom terapijom i strožom kontrolom glikemije postići dobrobit. Mnoge od njih su pokazale da je intenzivirana kontrola glikemije i adekvatna inzulinska terapija dovela do skraćenja

hospitalizacije i boravka u Jedinicama intenzivnog liječenja, kao i do smanjenja potrebe za antibioticima i transfuzijama krvnih pripravaka (132,133).

1.4. HIPERGLIKEMIJA INDUCIRANA KORTIKOSTEROIDIMA

Kortikosteroidi su lijekovi vrlo široke upotrebe zbog svojih antiinflamatornih i imunosupresivnih svojstava te glavni uzrok hiperglikemije inducirane lijekovima (134). Osim što pogoršavaju hiperglikemiju u bolesnika s poznatom šećernom bolesti, također mogu i uzrokovati šećernu bolest u bolesnika bez prethodno zabilježene hiperglikemije, s incidencijom do čak 46% (135). U određenim populacijama bolesnika uzrok su akutnih komplikacija poput neketotičnog hiperosmolarnog stanja i dijabetičke ketoacidoze. Podaci istraživanja pokazuju da samo oralni kortikosteroidi povisuju rizik od novonastale šećerne bolesti, dok povezanost korištenja inhalacijskih ili topičkih kortikosteroida sa šećernom bolesti nije jasno utvrđena (136).

Identificirani su glavni rizični čimbenici za razvoj šećerne bolesti, a to su: doza i vrsta kortikosteroida, trajanje liječenja, starija životna dob, HbA1C i indeks tjelesne mase BMI (prema engl. Body Mass Index) (137). Također je poznato kako određene skupine bolesnika imaju veći rizik razvoja šećerne bolesti uzrokovane kortikosteroidima, kao što su bolesnice s gestacijskim dijabetesom, bolesnici s obiteljskom anamnezom šećerne bolesti, poremećenom tolerancijom glukoze ili povišenom razinom glikemije natašte (138).

Istraživanja su pokazala da gotovo 50% hospitaliziranih bolesnika koji primaju kortikosteroide razvijaju hiperglikemiju; njih 86% imaju barem jednu zabilježenu epizodu hiperglikemije, dok ih 48% ima prosječne vrijednosti glikemije od 7,7 mmol/L (139). Najčešće se radi o bolesnicima starije životne dobi, s multiplim komorbiditetima i produženim trajanjem kortikosteroidnog liječenja (140).

1.4.1. MEHANIZAM NASTANKA STEROIDNE HIPERGLIKEMIJE

Kortikosteroidi uzrokuju oksidativni stres aktivirajući lipolizu, proteolizu i stvaranje glukoze u jetri. Mehanizam koji je odgovoran za nastanak intolerancije glukoze nakon primjene kortikosteroida sličan je mehanizmu nastanka šećerne bolesti tipa 2, budući da kortikosteroidi uzrokuju inzulinsku rezistenciju, koja se može verificirati kod čak 60 do 80% ovakvih bolesnika (141).

Skeleteni mišići su odgovorni za 80% pohrane postprandijalne glukoze i kao takvi predstavljaju najveću zalihu glikogena u tijelu. Ta pohrana isključivo ovisi o prisutnosti inzulina i dostupnosti transportnog proteina GLUT4 (prema engl. Glucose Transporter Type 4) na staničnoj membrani. Kortikosteroidi induciraju inzulinsku rezistenciju direktnim utjecajem na signalnu kaskadu, i to prvenstveno na GLUT4 transportni protein, te na taj način reduciraju prihvata glukoze u mišićima za 30-50%, kao i sintezu glikogena (142). S druge strane, kortikosteroidi su odgovorni za katabolizam proteina koji dovodi do porasta serumskih aminokiselina koje također ometaju inzulinski put u mišićnim stanicama. Kortikosteroidi djeluju i na proces lipolize što rezultira porastom slobodnih masnih kiselina i triglicerida.

Posljedica toga je akumulacija intramiocelularnih lipida (acetil koenzim A, diacilglicerol i ceramid) koji onemogućuju ulaz i pohranu glukoze u mišićima. U stanju gladovanja, jetra održava euglikemiju putem glukoneogeneze i glikogenolize, a nakon unosa hrane inzulini koji se luče suprotstavljaju se tim procesima. Kortikosteroidi djeluju antagonistički na djelovanje inzulina induciranjem enzima koji potiču glukoneogenezu, lipolizu i proteolizu, povisuju aktivnost mitohondrija, pojačavanjem djelovanja kontraregulatornih hormona poput glukagona i epinefrina (143).

Na razini masnog tkiva kortikosteroidi potiču stvaranje masnih zaliha u unutarnjim organima, smanjujući time periferne rezerve. Direktnim djelovanjem na više adipokina potiču ekspresiju rezistina i adipokinina koji utječu na toleranciju glukoze, smanjuju ekspresiju adiponektina koji je važan za inzulinsku osjetljivost te, u konačnici, stimuliraju ekspresiju leptina (144). Svi navedeni učinci rezultiraju povećanom razinom masnih kiselina u plazmi koje se nakupljaju unutar mišićnih stanica i otežavaju unos glukoze remeteći signalni put inzulina.

Studije su pokazale da kortikosteroidi mijenjaju i funkciju beta stanica gušterače smanjanjem GLUT2 i ekspresije receptora glukokinaze, istovremeno povećavajući aktivnost glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Direktno smanjuju proizvodnju inzulina, a smatra se i da smanjuju staničnu masu indukcijom apoptoze beta stanica (145). Kao posljedica smanjene osjetljivosti na inzulin, beta stanice gušterače povećavaju sekreciju inzulina kako bi održale homeostazu. Hiperglikemija tada nastaje kada to povećanje nije dovoljno da kompenzira inzulinsku rezistenciju.

Jasno je iz navedenog da kortikosteroidi povećavaju inzulinsku rezistenciju održavanjem stanja hiperinzulinemije. Kod zdravih osoba, taj mehanizam je kompenziran povećanom sekrecijom inzulina iz gušterače, dok je kod rizičnih osoba to nedovoljno i rezultira hiperglikemijom.

Učinak kortikosteroida na razinu glukoze u krvi najčešće je prolazan i reverzibilan. Studije su pokazale da kako se smanjuje doza kortikosteroida, prestaje njihov efekt na metabolizam, a hiperglikemija se povlači (146). Istovremeno, nekoliko je autora objavilo kako to ne mora baš uvijek biti tako pa su opisani i dugoročni učinci na funkciju gušterače i razvoj šećerne bolesti (147). Kako se većina slučajeva hiperglikemije razvija unutar 24 sata od prve primjene kortikosteroida, monitoriranje glikemije je važno započeti odmah.

1.4.2. UTJECAJ KORTIKOSTEROIDA NA GLIKEMIJU U KOPB BOLESNIKA

U liječenju akutne egzacerbacije KOPB-a sistemski kortikosteroidi predstavljaju jedan od ključnih lijekova. U usporedbi s placebo, sistemski kortikosteroidi poboljšavaju plućnu funkciju i ishod liječenja, skraćuju hospitalizaciju i rizik relapsa te olakšavaju simptome (148). Iako se do 2013. u svakodnevnoj kliničkoj praksi koristila produžena shema liječenja kortikosteroidima (7-14 dana), Leuppi i sur. su pokazali na 319 bolesnika u randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju kako skraćeno liječenje prednizolonom tijekom 5 dana nije inferiorno dotad ustaljenoj kliničkoj praksi, a značajno smanjuje nuspojave kortikosteroida (149). Meta analiza 12 randomiziranih kontroliranih studija objavljena 2013. potvrdila je iste rezultate: niže doze kortikosteroida (30 do 80 mg prednizona dnevno) imaju jednak efekt kao i davanje viših

doza (>80 mg prednizona dnevno) (150). Shodno tim rezultatima, preporuka GOLD skupine u liječenju akutnih egzacerbacija KOPB-a je oralni prednizolon u dozi 40 mg dnevno tijekom 5 dana, iako još uvijek ne postoji dovoljno čvrstih dokaza vezanih za trajanje liječenja (151). Ekvivalentna doza intravenski primjenjenog metilprednizolona jednako je učinkovita i sigurna (165). Ukupni rizik hiperglikemije u bolesnika liječenih kortikosteroidima tijekom akutne egzacerbacije KOPB-a je povišen (OR, 2.79; 95% CI, 1.86–4.19) (152).

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) koji se koriste u liječenju uznapredovalog KOPB-a imaju puno bolji farmakološki profil od sistemskih, što se objašnjava povoljnijim načinom unosa i ukupno nižim dozama kortikosteroida. Podaci pokazuju da trenutno više od 70% KOPB bolesnika u Sjedinjenim američkim državama i Europi uzima inhalacijske kortikosteroide, iako bi oni trebali biti rezervirani za najteže skupine bolesnika (153). Meta analiza 34 studije u bolesnika koji koriste inhalacijske kortikosteroide nije uspjela dokazati nikakvu povezanost s većim rizikom nastanka hiperglikemije ili šećerne bolesti u oboljelih od KOPB-a (154). Istovremeno, neke su manje studije pokazale upravo suprotno, pa i dalje postoji kontroverza oko sistemskih posljedica ICS-a, posebice u visokim dozama. Neke su studije uspjele dokazati povezanost uzimanja ICS-a s inzulinskom rezistencijom, hiperglikemijom i šećernom bolesti u KOPB bolesnika. Slatore i sur. su u prospektivnom istraživanju na 1698 američkih veterana dokazali utjecaj ICS-a na disglukemiju, ovisno o dozi ICS-a, ali samo u bolesnika koji su već imali dijagnosticiranu šećernu bolest (155). Bolesnici koji su redovno uzimali dvostruku dnevnu dozu od 500 µg flutikazona, imali su ukupan porast koncentracije serumske glukoze od 72,8 mg/dl, što je dovelo do povišenja vrijednosti HbA1C za 2,5%. Studija, međutim, nije našla povezanost uzimanja istih doza ICS-a i hiperglikemije u nedijabetičkih bolesnika s KOPB-om.

Suissa i sur. su proveli kohortno istraživanje koje je uključilo 388 584 ispitanika s astmom i KOPB-om, a s ciljem otkrivanja povezanosti liječenja ICS-om i rizika šećerne bolesti (156). Tijekom 5-godišnjeg perioda praćenja ukupno je 7,8% bolesnika razvilo šećernu bolest. Bolesnici koji su liječeni inhalacijskim kortikosteoridima (beklometazon, budesonid, flutikazon, flunizolid), neovisno o dozi, imali su povišen rizik za nastanak šećerne bolesti za 34%, a rizik je bio veći kod onih liječenih višim dozama ICS-a. U bolesnika koji su primali flutikazon ili ekvivalentne doze > 1000 µg dnevno, rizik je

iznosio 64%. U bolesnika s poznatom šećernom bolesti, terapija ICS-om bila je prediktor progresije bolesti i potrebe za prelaskom na inzulinsku terapiju.

Iako navedene studije sugeriraju povezanost visokih doza ICS-a i rizika razvoja šećerne bolesti, tema je i dalje kontroverzna među istraživačima te zahtjeva daljnja klinička multicentrična randomizirana istraživanja (157). Ono što je u kliničkoj praksi već svakako usvojeno jest da se bolesnike selektivnije uključuje u terapiju ICS-om, pažljivije monitorira i da se prednost daje lijekovima s nižim dozama kortikosteroida.

1.5. SVRHA RADA

U predikciji ishoda akutne egzacerbacije KOPB-a dosadašnja istraživanja su pokazala kako su predskazatelji bolničkog mortaliteta uglavnom nepromjenjivi čimbenici kao što su starija životna dob, muški spol, komorbiditeti, ali i FEV1 i pH arterijske krvi (158). Moguća povezanost stresne hiperglikemije i ishoda akutne egzacerbacije KOPB-a tek ulazi u fokus istraživača unazad nekoliko godina, a na krilima spoznaje da je stresna hiperglikemija jasno povezana s lošijim ishodom u čitavom nizu akutnih stanja, a najviše je istraživana u akutnom infarktu miokarda, pneumoniji, moždanom udaru, traumi i nakon kardiokirurških operacija.

Pregledom dostupne literature, svega je nekoliko studija koje su istraživale utjecaj stresne hiperglikemije na ishod akutne egzacerbacije KOPB-a. Većinom se radilo o retrospektivnim istraživanjima na manjem broju bolesnika u kojima je u obzir uzimana samo jedna izmjerena vrijednost glukoze, bez analize učinka fluktuacije vrijednosti iste ili efekta kortikosteroidne terapije. Prikazani rezultati nisu uspjeli razjasniti eventualni doprinos akutne bolesti, kortikosteroidne terapije ili podliježećeg neprepoznatog dijabetesa.

Svrha ovog istraživanja je da obuhvati veći broj ispitanika bez šećerne bolesti oboljelih od akutne egzacerbacije KOPB-a u kojih će se glikemija sustavno pratiti, a dodatno analizirati prije i nakon primjene kortikosteroidne terapije. Dodatna vrijednost ovog istraživanja je u tome što će se utvrditi povezanost stresne hiperglikemije sa nekoliko specifičnih kliničkih ishoda, što je dosadašnjim istraživanjima nedostajalo. Aktualne GOLD smjernice, kao ni smjernice nacionalnih pulmoloških društava, trenutno nemaju u svojim preporukama određivanje i praćenje glikemije tijekom akutne egzacerbacije KOPB-a. Takvi bolesnici koji zahtjevaju hospitalizaciju najčešće se zbrinjavaju na akutnim pulmološkim odjelima, van jedinica intenzivnog liječenja. U takvom okruženju, glikemija se nesustavno kontrolira, čak i u dijabetičara. Mjerenje glukoze u plazmi je jednostavno, jeftino i svima dostupno, pa se nadamo da bi rezultati ovog istraživanja mogli potaknuti uvođenje određivanja i praćenja glikemije u budućim smjernicama i stimulirati daljnja istraživanja o mogućnosti poboljšanja kliničkog ishoda i smanjenja bolničkog mortaliteta strožom kontrolom glikemije. Obzirom na alarmantno

rastuće brojke oboljelih od KOPB-a, svaki takav prognostički alat koji može poboljšati ishod, utjecati na način liječenja bolesnika i prodonijeti individualizaciji liječenja, predstavlja veliki značaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi i javnozdravstvenom sustavu.

2. HIPOTEZA

Stresna hiperglikemija (prije i nakon kortikosteroidne terapije) je negativan prognostički čimbenik bolničkog ishoda u bolesnika s akutnom egzacerbacijom kronične opstruktivne plućne bolesti.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

OPĆI CILJ: utvrditi utjecaj stresne hiperglikemije (prije i nakon kortikosteroidne terapije) na intrahospitalni ishod (poboljšanje/smrtni ishod) u bolesnika hospitaliziranih zbog egzacerbacije KOPB-a.

SPECIFIČNI CILJEVI: utvrditi povezanost stresne hiperglikemije s kliničkim ishodom:

- trajanjem bolničkog liječenja
- potrebom za mehaničkom ventilacijom
- acidobaznim statusom iz arterijske krvi
- parametrima plućne funkcije (FEV1, FVC) mjerenim spirometrijom
- rezultatima bakteriološke kulture sputuma
- radiološkom prisutnošću pneumoničnog infiltrata
- prisutnim komorbiditetima
- razinom CRP-a

4. ISPITANICI I METODE

4.1. UZORAK ISPITANIKA

U ovo istraživanje uključena su 284 bolesnika hospitalizirana putem hitne internističke ambulante Opće bolnice Zabok zbog akutne egzacerbacije KOPB-a u periodu od 1. svibnja 2014. do 1. lipnja 2015. godine, a nakon potpisivanja informiranog pristanka. Svi bolesnici su tijekom navedenog perioda istraživanja bili samo jednom hospitalizirani, dok su ponavljane hospitalizacije bile kriterij isključivanja.

Analizom snage testa za X2 test i očekivanu veću učestalost neželjenog ishoda u ispitivanoj skupini od 3 puta te očekivanu učestalost neželjenog događaja (smrtnog ishoda) od 13%, razinu značajnosti $\alpha=0,05$ te snagu testa od 90% u istraživanje je potrebno uključiti najmanje 108 ispitanika po skupini, dajući ukupni uzorak od 216 ispitanika. Analiza je provedena kompjuterskim programom G*Power for Windows, verzija 3.1.9.2.

4.2. PLAN I METODE ISTRAŽIVANJA

U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 40 godina bez poznate šećerne bolesti sa simptomima akutne egzacerbacije (pogoršanje zaduhe, kašlja, iskašljavanja) i ranije potvrđenom dijagnozom KOPB-a te bolesnici stariji od 40 godina, anamnezom pušenja i simptomima akutne egzacerbacije KOPB-a u kojih je tijekom hospitalizacije spirometrijski potvrđena dijagnoza novootkrivenog KOPB-a.

Svi ispitanici su standardno obrađeni u hitnoj internističkoj ambulanti (anamneza, status, elektrokardiogram (EKG), rutinske laboratorijske pretrage iz 3 vakumske epruvete venske krvi (kompletna krvna slika, biokemijski i hematološki panel pretraga), uključujući glukozu u venskoj plazmi, acidobazni status iz arterijske krvi, rentgenogram srca i pluća i bakteriološku analizu iskašljaja. Prema vrijednosti glukoze u venskoj plazmi, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o prisutnosti stresne hiperglikemije: onu s vrijednostima glukoze $\geq 6,9$ mmol/L natašte odnosno $\geq 7,8$ mmol/L postprandijalno koji će činiti ispitivanu skupinu te onu s vrijednostima $\leq 6,9$

odnosno 7,8 mmol/L postprandijalno koja će činiti kontrolnu skupinu. U svih bolesnika bilježena je dob, spol, indeks tjelesne mase, opseg struka (u cm), pušenje (pušač-nepušač-bivši pušač), klasifikacija KOPB (prema smjernicama GOLD skupine biti će klasificiran slovom A-D), trajanje KOPB-a izraženo u godinama ili kao novootkriveno, mMRC skala zaduhe, elektrokardiogram, lipidogram, komorbiditeti (kardiovaskularni, depresija), HbA1C, najviša vrijednost CRP-a, parametri plućne funkcije mjereni spirometrijom (FEV1, FVC), bakteriološka analiza iskašljaja, rentgenogram pluća (prisutnost ili odsutnost pneumoničnog infiltrata), acidobazni status iz arterijske krvi kod prijema (pH, pO₂, pCO₂, SaO₂), dužina bolničkog liječenja u danima, potreba za mehaničkom ventilacijom tijekom hospitalizacije (da/ne) i ishod liječenja (poboljšanje ili smrtni ishod). Dijagnoza osnovne bolesti KOPB-a postavljena je spirometrijski na osnovu GOLD kriterija, odnosno postbronhodilatatornog FEV1/FVC ≤ 70%. Većina ispitanika već je imala postavljenu dijagnozu osnovne bolesti, dok je manji broj bio novootkrivenih. Spirometrija se vršila po stabilizaciji kliničkog stanja u dva navrata tijekom hospitalizacije, a u analizu su uzete više vrijednosti FEV1 i FVC. Pretraga je vršena na kalibriranom bolničkom spirometru Schiller - Ganshorn Spiroscout. U studiju su uključeni ispitanici koji na inicijalnom rentgenogramu pluća (RTG) nisu imali radiološke znakove pneumonije, kako bi se diferencirali od kliničke slike akutne egzacerbacije KOPB-a. Svim bolesnicima kojima su klinička slika i ostali nalazi zahtjevali kontrolni RTG pluća tijekom hospitalizacije na kojem je verificirana pneumonija uključeni su u istraživanje.

Sve laboratorijske pretrage učinjene su u Medicinsko biokemijskom laboratoriju Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana.

C-reaktivni protein (CRP) određen je metodom imunoturbidimetrije (reagens Beckman Coulter) na Beckman Coulter analizatoru BC AU 680 i izražen u mg/L. Glukoza, kolesterol i triglicerid (izraženi u mmol/L) određeni su fotometrijskom metodom (reagens Beckman Coulter) na Beckman Coulter analizatoru BC AU 680. HbA1c je određen HPLC metodom (reagens Biorad) na uređaju D-10 Biorad, a izražen je u postotku (%) i mmol/mol. Plinska analiza arterijske krvi sastoji se od uzimanja uzorka iz radijalne arterije te analize u analizatoru RAPIDLAB 1260 SIEMENS. Analizom su dobiveni sljedeći podaci: parcijalni tlak kisika (kPa), parcijalni tlak CO₂ (kPa), pH arterijske krvi, razina bikarbonata HCO₃⁻ (mmol/L), saturacija kisika s O₂(%).

Bakteriološka analiza iskašljaja učinjena je u Laboratoriju za mikrobiološku dijagnostiku Zavoda za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije.

Od komorbiditeta bilježeni su skupno kardiovaskularni kao prisutni/odsutni (arterijska hipertenzija, ishemična bolest srca i kongestivno srčano zatajenje) iz anamneze i/ili učinjenih nalaza, potom depresija i maligna bolest u anamnezi (dijagnoza bilo koje maligne bolesti postavljena nakon dijagnosticiranja KOPB-a koja se u trenutku ispitivanja ne liječi aktivno).

Kao indeks kontrole glikemije unazad tri mjeseca korišten je glikozilirani hemoglobin A1C (HbA1C) koji je iz venske krvi određivan svim ispitanicima kako bi se isključila neprepoznata šećerna bolest, a kao uredne vrijednosti smatrane su one od 4,0 do 6,2 mmol/L za oba spola.

Za skrining depresije kao komorbiditeta korištena je skala samoprocjene HADS (prema engl. Hospital Anxiety and Depression Scale), razvijena od strane Zigmonda i Snaitha 1983. Sastoji se od 7 pitanja koja opisuju depresivne simptome, te od ispitanika zahtjeva da označi izraženost simptoma u prošlom tjednu na Likertovoj skali od 0 do 3, gdje 3 upućuje na veću izraženost simptoma, a 0 na (gotovo) potpuni izostanak simptoma. Rezultati mogu varirati od 0 do 21; ispitanici s rezultatom 0-7 nisu depresivni, 8 do 10 ukazuje na granično stanje, a 11-21 predstavlja depresivnost. Za potrebe istraživanja napravljen je dvosmjerni (engl. backtranslation) prijevod upitnika.

Obje skupine bolesnika standardno su liječene od trenutka prijema bronhodilatatorima, oksigenoterapijom, antibiotikom u slučaju indikacije i metilprednizolonom 40 mg intravenski dnevno, u skladu s aktualnim smjericama i svakodnevnom kliničkom praksom. Metilprednizolon u određenog broja bolesnika izaziva hiperglikemiju, tj. podiže razinu glukoze u krvi nakon 4-6 sati, a ona ostaje povišena do 24 sata. Svim ispitanicima je stoga mjerena glukoza u venskoj plazmi nakon 24 sata te na dan otpusta obzirom na navedenu farmakokinetiku metilprednizolona.

Ovisno o tim vrijednostima svaka je skupina dodatno stratificirana u podskupine ovisno o tome da li je razvila hiperglikemiju nakon terapije kortikosteroidima ili ne:

ISPITIVANA SKUPINA

1. ispitanici sa stresnom hiperglikemijom prije i nakon kortikosteroidne terapije - **grupa A**
2. ispitanici sa stresnom hiperglikemijom i sa urednim vrijednostima glikemije nakon terapije kortikosteroidima - **grupa B**

KONTROLNA SKUPINA

3. ispitanici bez stresne hiperglikemije kod prijema sa hiperglikemijom nakon kortikosteroidne terapije - **grupa C**
4. ispitanici bez stresne hiperglikemije i s urednim vrijednostima glikemije nakon kortikosteroidne terapije - **grupa D**

U sve četiri podskupine analiziran je utjecaj stresne hiperglikemije (prije i nakon kortikosteroidne terapije) na dužinu bolničkog liječenja, intrahospitalni mortalitet te navedene specifične kliničke ishode.

Bolesnici kojima se tijekom bolničkog liječenja nedvojbeno dokazala neprepoznata šećerna bolest (na osnovu praćenja vrijednosti glikemije, HbA1c, te – u dvojbenim slučajevima provedenog 2 –satnog testa opterećenja glukozom) nisu uključeni u istraživanje, ali su podaci prikupljeni, zasebno analizirani i komparirani s ranije objavljenim podacima iz literature.

Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti preuzeti su iz smjernica Američkog dijabetološkog društva (ADA, prema engl. American Diabetes Association), a mora biti zadovoljen bilo koji od navedenih: glukoza u plazmi (GUP) natašte > 7,0 mmol/L ili GUP > 11,1 mmol/L u testu 2-satnim opterećenjem glukozom ili HbA1C > 6,5% ili GUP > 11,1 mmol/L neovisno o vremenu određivanja ako su prisutni simptomi hiperglikemije ili hiperglikemijske krize (171).

Ostali kriteriji isključivanja bili su ponovljena hospitalizacija zbog akutne egzacerbacije KOPB-a u periodu provođenja istraživanja, poznata šećerna bolest tipa 1 i 2, kortikosteroidna terapija primjenjena više od 2 sata prije dolaska u hitnu internističku ambulantu, sindrom preklapanja astme i KOPB-a, bronhiektazije, aktivno liječena maligna bolest, druga akutna bolest koja se verificira tijekom hospitalizacije (plućna embolija, infarkt miokarda, moždani udar).

4.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Podaci su prikazani tablično i grafički. Analizom normalnosti raspodjele (Smirnov-Kolmogorovljevi test) potvrđena je neparametrijska raspodjela te su daljnjoj statističkoj obradi primjenjeni odgovarajući neparametrijski testovi. Razlike između ispitivanih skupina obzirom na promatrane numeričke kontinuirane vrijednosti analizirane su Kruskal-Wallisovim testom (razlika između podskupina) te Mann-Whitney U testom (razlika između skupina i post-hoc analiza nakon Kruskal-Wallisovog testa), te prikazane Box i Whiskerovom plotu unutar kojeg su prikazane vrijednosti medijana, interkvartilnih raspona, minimalnih i maksimalnih vrijednosti te ekstremnih vrijednosti koje se od medijana razlikuju za više od 3 interkvartilna raspona. Razlike u kategorijskim vrijednostima su analizirane χ^2 testom, odnosno Fisher-Freeman-Haltonovim ili Fisherovim egzaktnim testom u slučajevima kada je broj ispitanika po ćeliji bio manji od 10. Sve vrijednosti značajne na univarijatnoj i bivarijatnoj razini stavljene su u binarni logistički regresijski model predikcije pripadnosti skupini koja je imala nepovoljan klinički ishod (smrt). Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima.

Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excel. U analizi se koristila statistička podrška IBM SPSS Statistics verzija 25 (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>).

5. REZULTATI

U istraživanje su uključena 284 bolesnika koja su hospitalizirana zbog akutne egzacerbacije KOPB-a putem hitnog prijema Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana. Od ukupnog broja bolesnika, u njih 12 je dokazana novootkrivena šećerna bolest pa u daljnje istraživanje nisu uključeni. Ukupno je, dakle, istraživanje obuhvatilo 272 ispitanika od kojih je u ispitivanoj skupini bilo 113 (M=79, Ž=34), a kontrolnoj 159 ispitanika (M=102, Ž=57). Dobna i spolna raspodjela bila je vrlo slična među skupinama, kao i pušačka anamneza.

Razlike između ispitivane skupine (vrijednosti glukoze $\geq 6,9$ mmol/L natašte odnosno $\geq 7,8$ mmol/L postprandijalno) i kontrolne skupine (vrijednosti glukoze $< 6,9$ odnosno $< 7,8$ mmol/L postprandijalno) u pojedinim socio-demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama prikazane su u Tablici 3. te na Slikama 5 do 10. U ispitivanoj skupini, u odnosu na kontrolnu skupinu, značajno su češći teži stupnjevi KOPB-a prema GOLD klasifikaciji (P=0,007; Slika 5), fibrilacija atrijska (FA) (P=0,022; Slika 6), potreba za mehaničkom ventilacijom (P=0,002; Slika 7), maligne bolesti (P=0,030; Slika 8) te učestalost pneumonije (P<0,001; Slika 9).

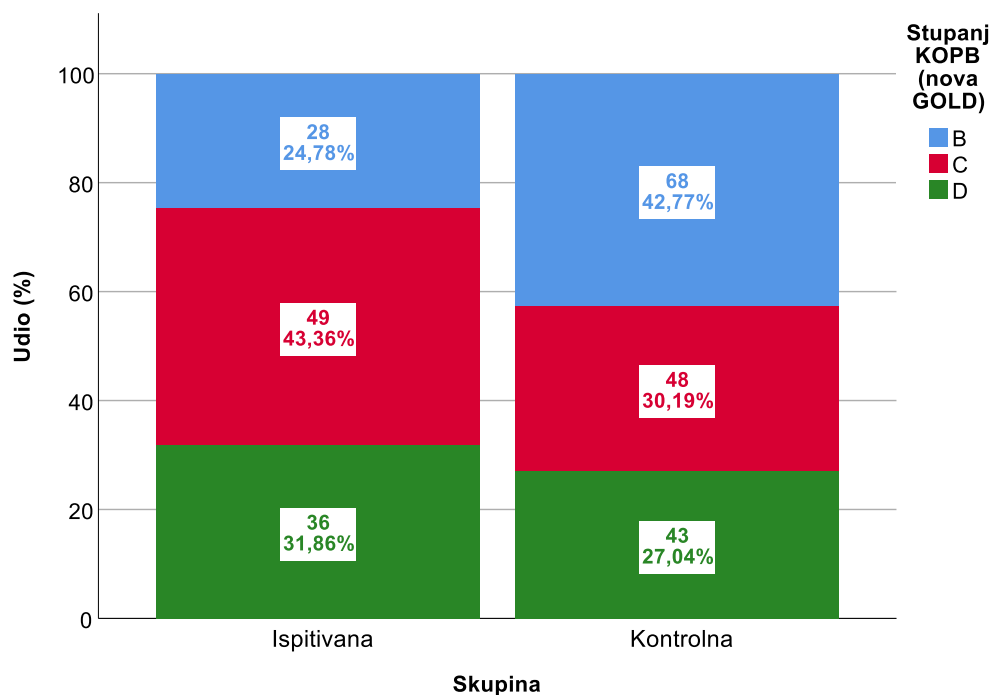
Ako se gleda hipoteza istraživanja koja se odnosi na konačni ishod unutar trajanja bolničkog liječenja, ispitivana skupina je imala 3 puta češći smrtni ishod u odnosu na kontrolnu skupinu: 13,3% naprema 4,4%; P=0,012 (Slika 10).

Tablica 3. Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u pojedinim socio-demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama: X² test

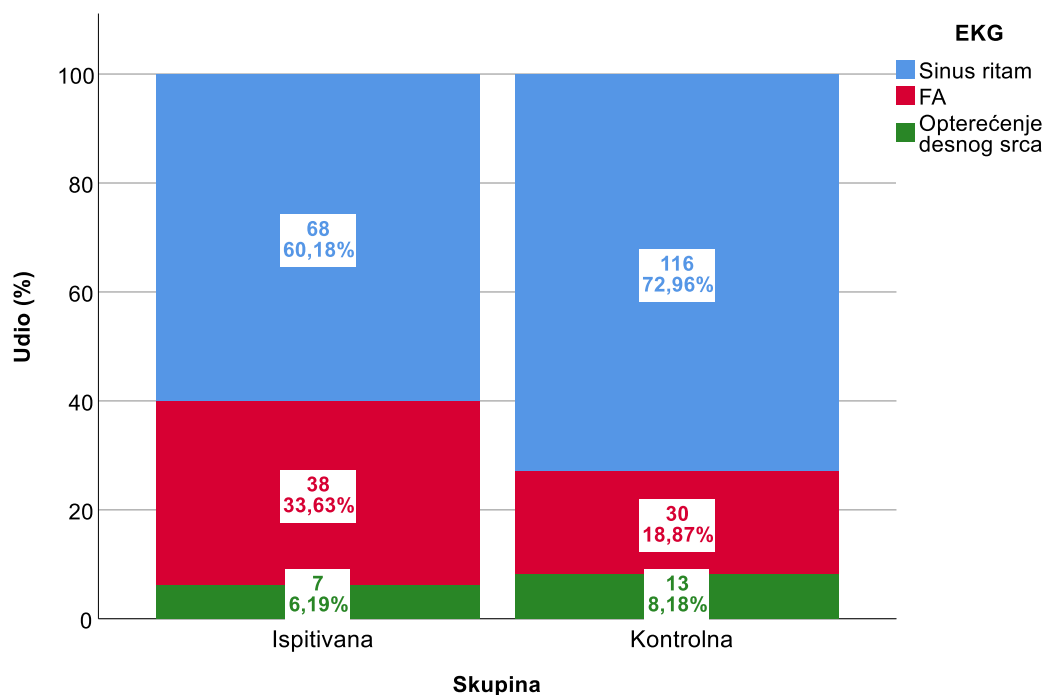
		Skupina				P vrijednost
		Ispitivana		Kontrolna		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	79	69,9%	102	64,2%	0,321
	Ženski	34	30,1%	57	35,8%	
Pušenje	Pušač	45	39,8%	72	45,3%	0,632
	Nepušač	26	23,0%	31	19,5%	
	Bivši pušač	42	37,2%	56	35,2%	
Stupanj KOPB (nova GOLD)	B	28	24,8%	68	42,8%	0,007
	C	49	43,4%	48	30,2%	
	D	36	31,9%	43	27,0%	
mMRC	mMRC 0	9	8,0%	11	6,9%	0,350
	mMRC 1	35	31,0%	35	22,0%	
	mMRC 2	32	28,3%	56	35,2%	
	mMRC 3	32	28,3%	53	33,3%	
	mMRC 4	5	4,4%	4	2,5%	
EKG*	Sinus ritam	68	60,2%	116	73,0%	0,022
	FA	38	33,6%	30	18,9%	
	Opterećenje desnog srca	7	6,2%	13	8,2%	
Respiratorna insuficijencija	Parcijalna	85	75,2%	118	74,7%	0,920
	Globalna	28	24,8%	40	25,3%	
Respirator*	Ne	101	89,4%	156	98,1%	0,002
	Da	12	10,6%	3	1,9%	
Maligna bolest	Ne	95	84,1%	147	92,5%	0,030
	Da	18	15,9%	12	7,5%	
Kardiovaskularni komorbiditeti	Ne	32	28,3%	41	25,8%	0,642
	Da	81	71,7%	118	74,2%	
RTG pluća	Nema pneumonije	80	70,8%	143	89,9%	<0,001
	Pneumonija	33	29,2%	16	10,1%	
Bakteriološka analiza iskašljaja	Bez izolata	96	85,0%	135	84,9%	0,245
	S.pneumoniae	13	11,5%	11	6,9%	
	K. pneumoniae	2	1,8%	2	1,3%	
	H. influenzae	1	0,9%	7	4,4%	
	E. coli	1	0,9%	4	2,5%	
Ishod*	Poboljšanje	98	86,7%	152	95,6%	0,012
	Smrtni ishod	15	13,3%	7	4,4%	

*Fisher-Freeman-Haltonov test

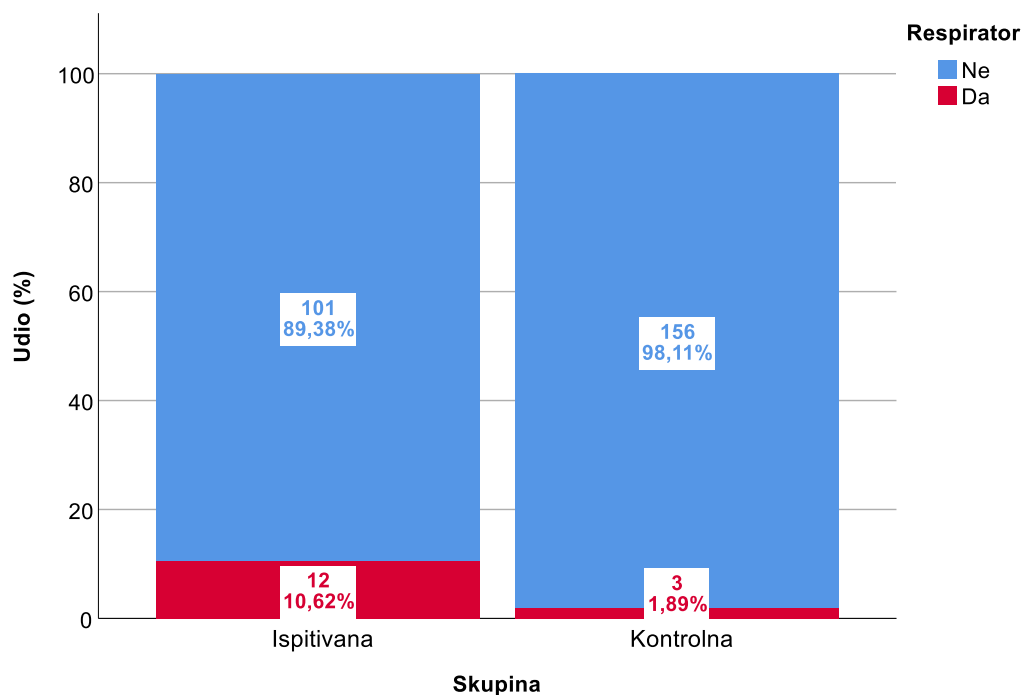
Slika 5. Razlike u stupnju KOPB između ispitivane i kontrolne skupine: P=0,007



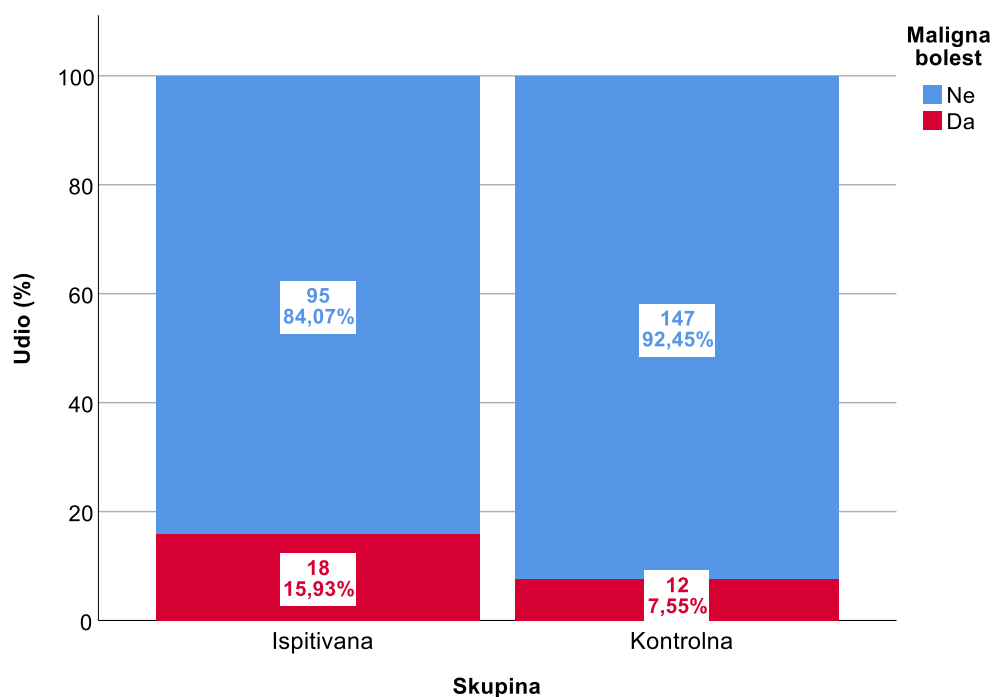
Slika 6. Razlike u nalazu EKG-a između ispitivane i kontrolne skupine: P=0,022



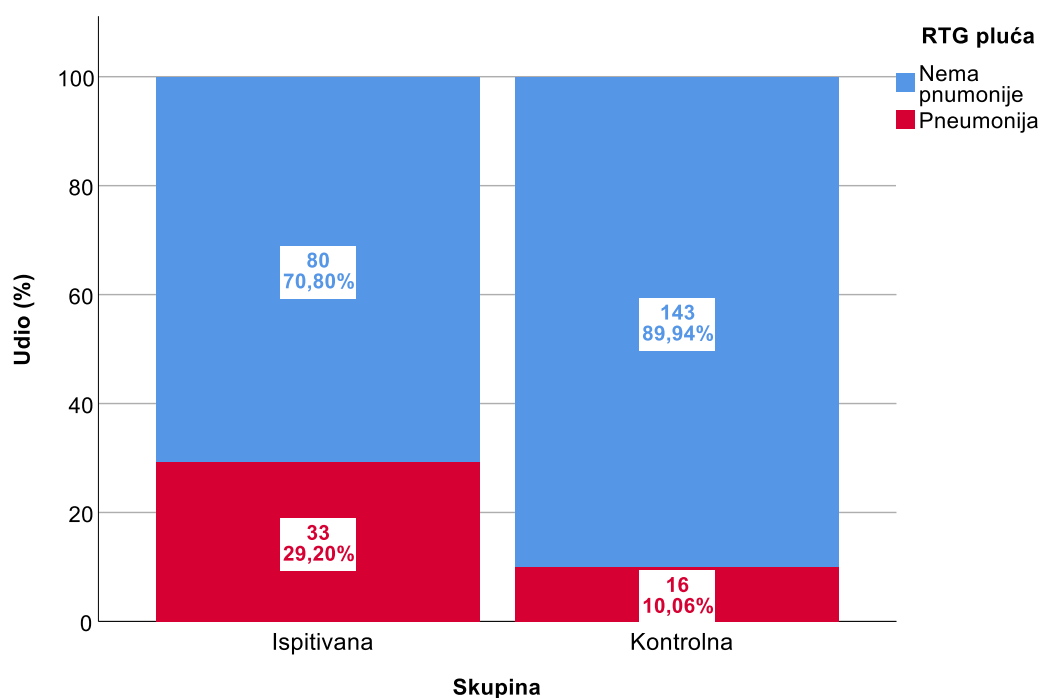
Slika 7. Razlike u korištenju respiratora između ispitivane i kontrolne skupine: P=0,002



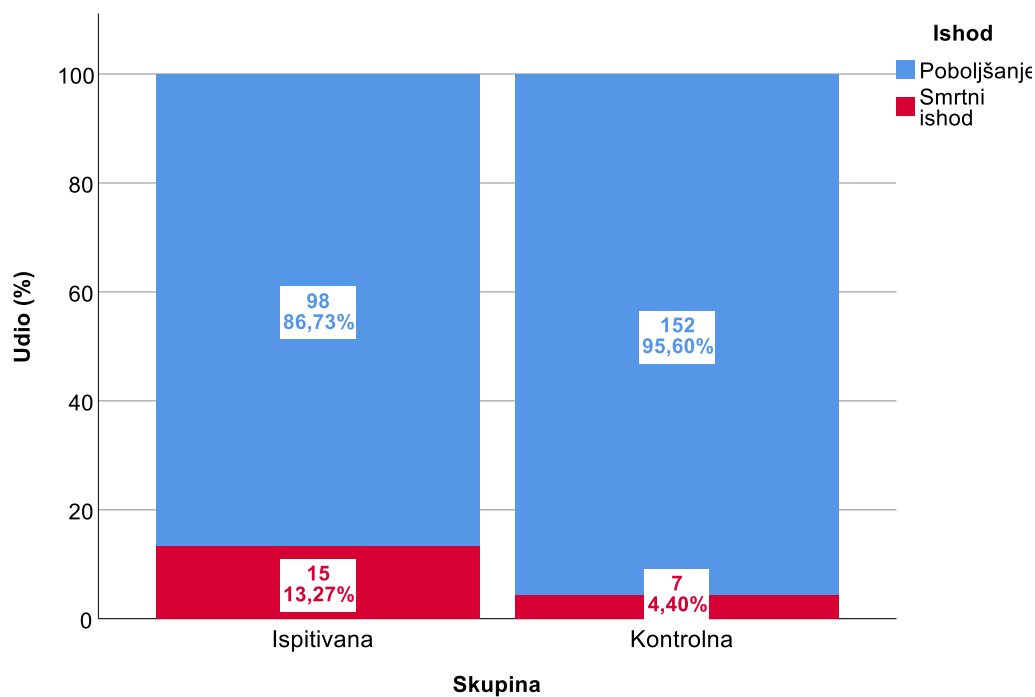
Slika 8. Razlike u učestalosti malignih bolesti između ispitivane i kontrolne skupine: P=0,030



Slika 9. Razlike u učestalosti pneumonije između ispitivane i kontrolne skupine: $P < 0,001$



Slika 10. Utjecaj stresne hiperglikemije (prije i nakon kortikosteroidne terapije) na intrahospitalni ishod (poboljšanje/smrtni ishod) u bolesnika hospitaliziranih zbog egzacerbacije KOPB-a: $P = 0,012$

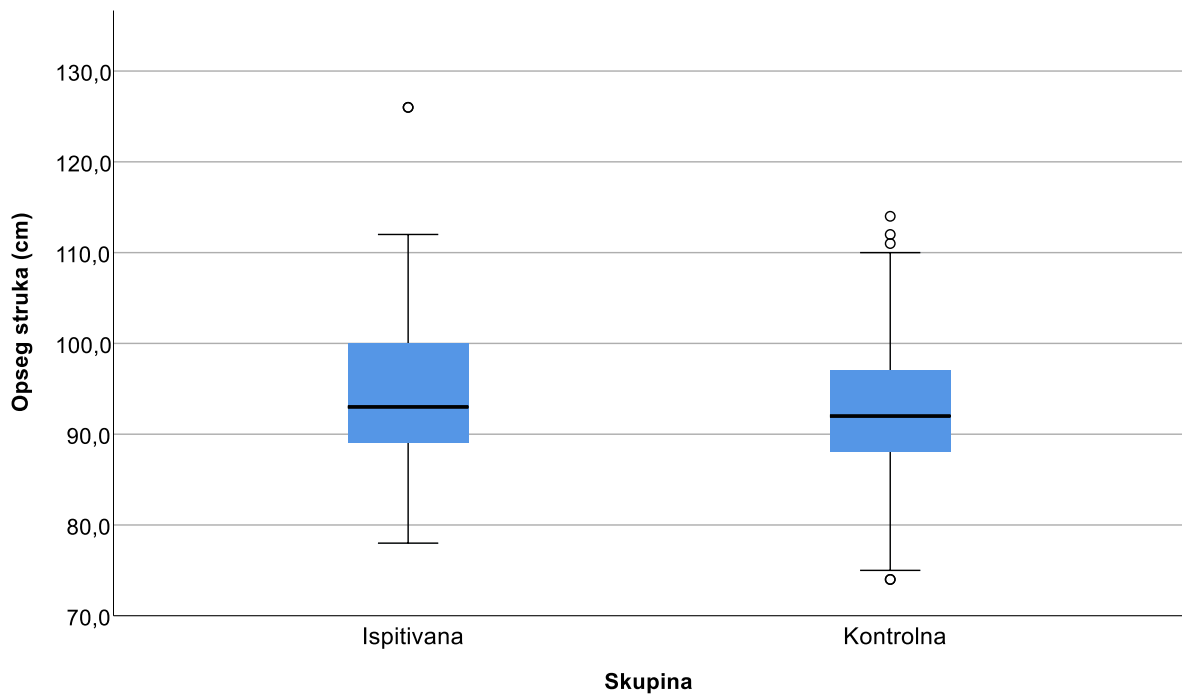


Tablica 4. Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u pojedinim socio-demografskim i kliničkim kvantitativnim varijablama: Mann-Whitney U test

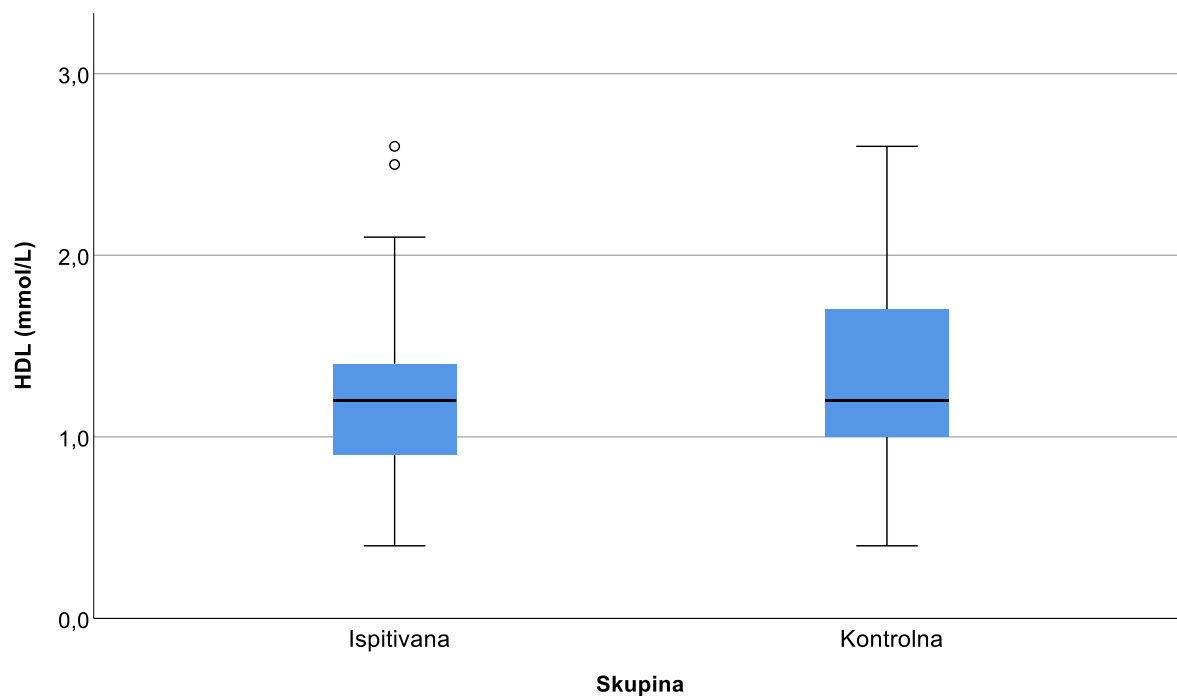
Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
Dob (godine)	Ispitivana Kontrolna	113 159	47,00 45,00	86,00 90,00	66,50 64,00	74,00 73,00	79,00 80,00	0,785
BMI (kg/m ²)	Ispitivana Kontrolna	113 159	18,00 17,00	31,00 31,00	21,00 21,00	24,00 23,00	26,00 25,00	0,175
Opseg struka (cm)	Ispitivana Kontrolna	113 159	78,00 74,00	126,00 114,00	89,00 88,00	93,00 92,00	100,00 97,00	0,022
Broj egzacerbacija	Ispitivana Kontrolna	113 159	0,00 0,00	3,00 3,00	1,00 1,00	1,00 1,00	2,00 1,00	0,233
Trajanje (dani)	Ispitivana Kontrolna	113 159	0,00 0,00	20,00 20,00	2,00 1,00	5,00 4,00	8,00 8,00	0,224
Kolesterol (mmol/L)	Ispitivana Kontrolna	113 159	2,70 2,90	8,60 9,20	4,65 4,30	5,40 4,90	5,90 5,80	0,061
Trigliceridi (mmol/L)	Ispitivana Kontrolna	113 159	0,40 0,50	6,10 3,10	0,90 0,90	1,30 1,30	1,70 1,60	0,387
HDL (mmol/L)	Ispitivana Kontrolna	113 159	0,40 0,40	2,60 2,60	0,85 1,00	1,20 1,20	1,40 1,70	0,003
LDL (mmol/L)	Ispitivana Kontrolna	113 159	0,60 0,60	5,20 5,20	2,05 2,20	2,80 2,80	3,30 3,20	0,778
CRP	Ispitivana Kontrolna	113 159	2,30 2,00	311,00 219,00	55,00 31,00	88,00 52,00	116,50 87,00	<0,001
FEV1	Ispitivana Kontrolna	113 159	22,00 22,00	64,00 67,00	34,00 34,00	41,00 42,00	52,00 51,00	0,957
FVC	Ispitivana Kontrolna	113 159	30,00 30,00	91,00 91,00	55,00 59,00	68,00 69,00	80,00 79,00	0,881
pH	Ispitivana Kontrolna	113 159	7,27 7,20	7,50 7,50	7,38 7,38	7,40 7,40	7,43 7,43	0,769
pCO ₂	Ispitivana Kontrolna	113 159	3,60 3,60	9,01 9,10	4,80 4,90	5,50 5,70	6,19 6,30	0,306
pO ₂	Ispitivana Kontrolna	113 159	4,30 4,30	11,20 11,80	6,81 7,10	7,70 8,20	9,20 9,16	0,473
Saturacija (%)	Ispitivana Kontrolna	113 159	76,00 8,00	94,00 95,00	88,00 88,00	89,00 89,00	90,00 90,00	0,941
Trajanje bolničkog liječenja (dani)	Ispitivana Kontrolna	113 159	5,00 2,00	19,00 23,00	7,00 6,00	9,00 7,00	10,00 8,00	<0,001
HADS score depresije	Ispitivana Kontrolna	111 159	0,00 0,00	23,00 31,00	3,00 3,00	7,00 6,00	11,00 9,00	0,181
GUK (prijem)	Ispitivana Kontrolna	113 159	6,90 3,50	16,40 9,40	8,20 4,90	9,10 5,70	10,40 6,20	<0,001
GUK (nakon 24h)	Ispitivana Kontrolna	113 159	4,60 4,40	17,30 10,30	6,55 5,50	8,60 6,60	10,75 8,10	<0,001
GUK (otпуст)	Ispitivana Kontrolna	113 159	4,60 4,20	7,60 7,30	6,05 5,30	6,50 6,00	6,75 6,30	<0,001

Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u pojedinim socio-demografskim i kliničkim kvantitativnim varijablama prikazane su u Tablici 4 te na Slikama 10 do 13. Ispitivana skupina je imala značajno veće vrijednosti opsega struka ($P=0,022$; Slika 10), CRP-a ($P<0,001$; Slika 11) te im je bilo značajno dulje bolničko liječenje ($P<0,001$; Slika 12). Također, iako su medijani HDL-a bili identični između ispitivane i kontrolne skupine, obzirom na minimalne i maksimalne vrijednosti vrijednosti HDL-a su bile značajno niže u ispitivanoj skupini ($P=0,003$; Slika 13).

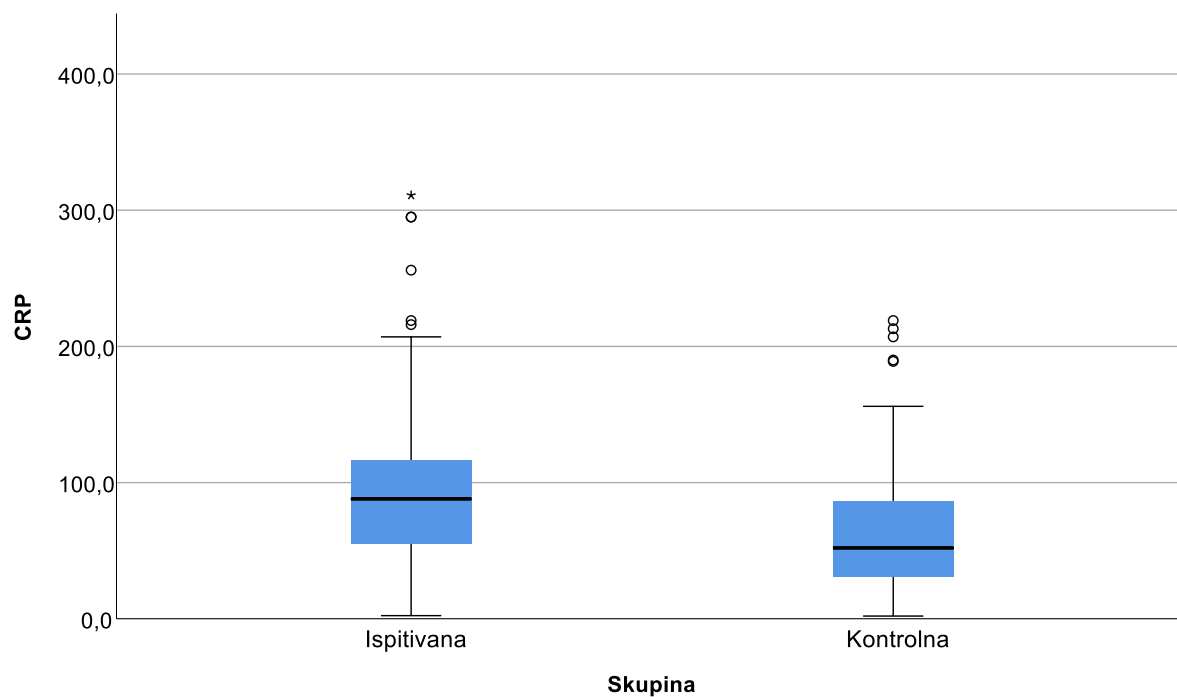
Slika 10. Razlike u vrijednostima opsega struka između ispitivane i kontrolne skupine: $P=0,022$



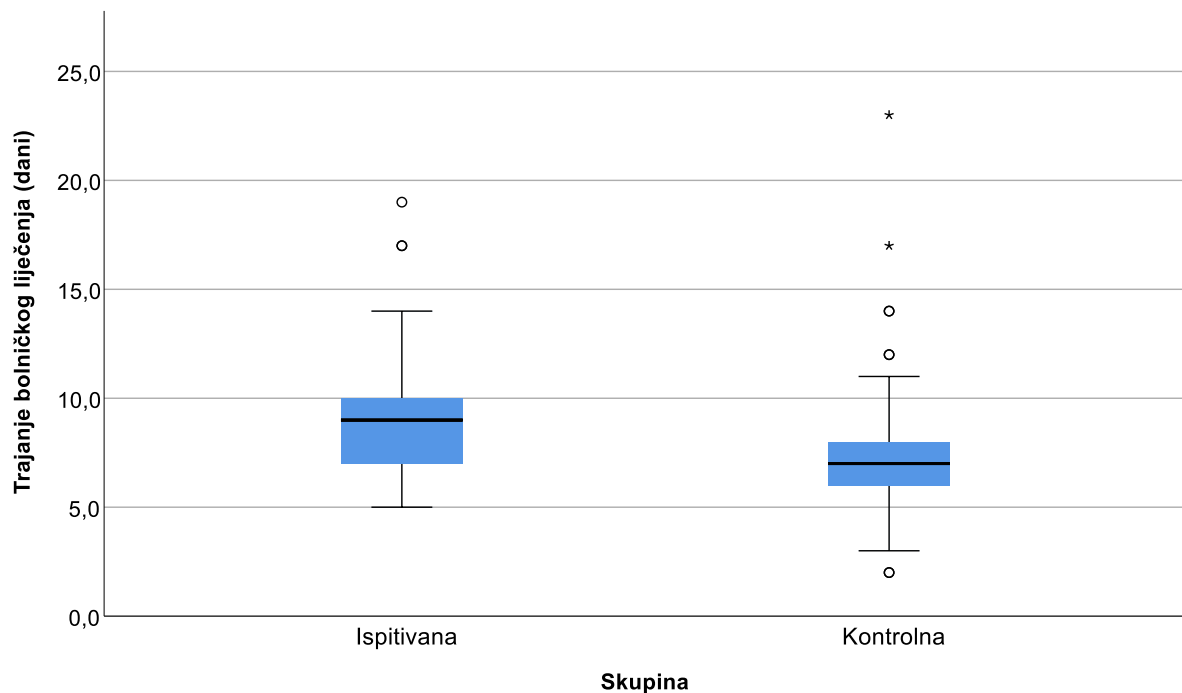
Slika 11. Razlike u vrijednostima HDL-a između ispitivane i kontrolne skupine: $P=0,003$



Slika 12. Razlike u vrijednostima CRP-a između ispitivane i kontrolne skupine: $P<0,001$



Slika 13. Razlike u trajanju bolničkog liječenja između ispitivane i kontrolne skupine: $P < 0,001$



Razlike između pojedinih podskupina u socio-demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama prikazane su u Tablici 5. Podskupine su definirane prema vrijednostima serumske glukoze, odnosno stresne hiperglikemije nakon kortikosteroidne terapije s time da se ispitivana skupina podijelila na podskupine A i B, dok se kontrolna skupina podijelila na skupine C i D. Tablica 6. prikazuje post-hoc analizu pojedinih značajnih razlika iz Tablice 5. kako bi se ustanovilo između kojih dviju podskupina postoji značajna razlika. Podskupine su se međusobno značajno razlikovale u nalazima EKG-a ($P=0,030$; Slika 14), korištenju respiratora ($P=0,007$; Slika 15) te učestalosti pneumonije ($P < 0,001$; Slika 16). Između podskupina A i B nije bilo značajnih razlika u ovim varijablama. Podskupina A u odnosu na skupinu C imala je značajno češći nalaz FA ($P=0,029$) te učestaliju pneumoniju ($P < 0,001$), a u odnosu na podskupinu D samo učestaliju pneumoniju ($P=0,002$). Podskupina B u odnosu na podskupinu C imala je značajno češći nalaz FA ($P=0,002$), češće korištenje respiratora ($P=0,013$) te učestaliju pneumoniju ($P=0,016$). U odnosu na podskupinu D podskupina B je imala češće korištenje respiratora ($P=0,007$). Značajnih razlika između skupina C i D nije bilo.

Tablica 5. Razlike između pojedinih podskupina u socio-demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama: X² test

		Podskupina								P
		A		B		C		D		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	44	75,9 %	36	64,3 %	40	64,5 %	61	63,5 %	0,408
	Ženski	14	24,1 %	20	35,7 %	22	35,5 %	35	36,5 %	
Pušenje	Pušač	21	36,2 %	24	42,9 %	24	38,7 %	48	50,0 %	0,413
	Nepušač	15	25,9 %	12	21,4 %	10	16,1 %	20	20,8 %	
	Bivši pušač	22	37,9 %	20	35,7 %	28	45,2 %	28	29,2 %	
Stupanj KOPB (nova GOLD)	B	14	24,1 %	15	26,8 %	28	45,2 %	39	40,6 %	0,157
	C	26	44,8 %	23	41,1 %	18	29,0 %	30	31,3 %	
	D	18	31,0 %	18	32,1 %	16	25,8 %	27	28,1 %	
mMRC*	mMRC 0	5	8,6%	4	7,1%	3	4,8%	8	8,3%	0,487
	mMRC 1	17	29,3 %	18	32,1 %	16	25,8 %	19	19,8 %	
	mMRC 2	17	29,3 %	15	26,8 %	27	43,5 %	29	30,2 %	
	mMRC 3	17	29,3 %	16	28,6 %	16	25,8 %	36	37,5 %	
	mMRC 4	2	3,4%	3	5,4%	0	0,0%	4	4,2%	
EKG*	Sinus ritam	36	62,1 %	33	58,9 %	51	82,3 %	64	66,7 %	0,030
	FA	17	29,3 %	21	37,5 %	7	11,3 %	23	24,0 %	
	Opterećenj e desnog srca	5	8,6%	2	3,6%	4	6,5%	9	9,4%	
Respiratorna insuficijencija	Parcijalna	44	75,9 %	41	73,2 %	47	75,8 %	71	74,7 %	0,986
	Globalna	14	24,1 %	15	26,8 %	15	24,2 %	24	25,3 %	
Respirator*	Ne	54	93,1 %	48	85,7 %	61	98,4 %	94	97,9 %	0,007
	Da	4	6,9%	8	14,3 %	1	1,6%	2	2,1%	
Maligna bolest*	Ne	49	84,5 %	47	83,9 %	57	91,9 %	89	92,7 %	0,205
	Da	9	15,5 %	9	16,1 %	5	8,1%	7	7,3%	
Kardiovaskularn i komorbiditeti	Ne	17	29,3 %	15	26,8 %	13	21,0 %	28	29,2 %	0,674
	Da	41	70,7 %	41	73,2 %	49	79,0 %	68	70,8 %	
RTG pluća*	Nema pnumonije	38	65,5 %	43	76,8 %	58	93,5 %	84	87,5 %	<0,00 1
	Pneumonija	20	34,5	13	23,2	4	6,5%	12	12,5	

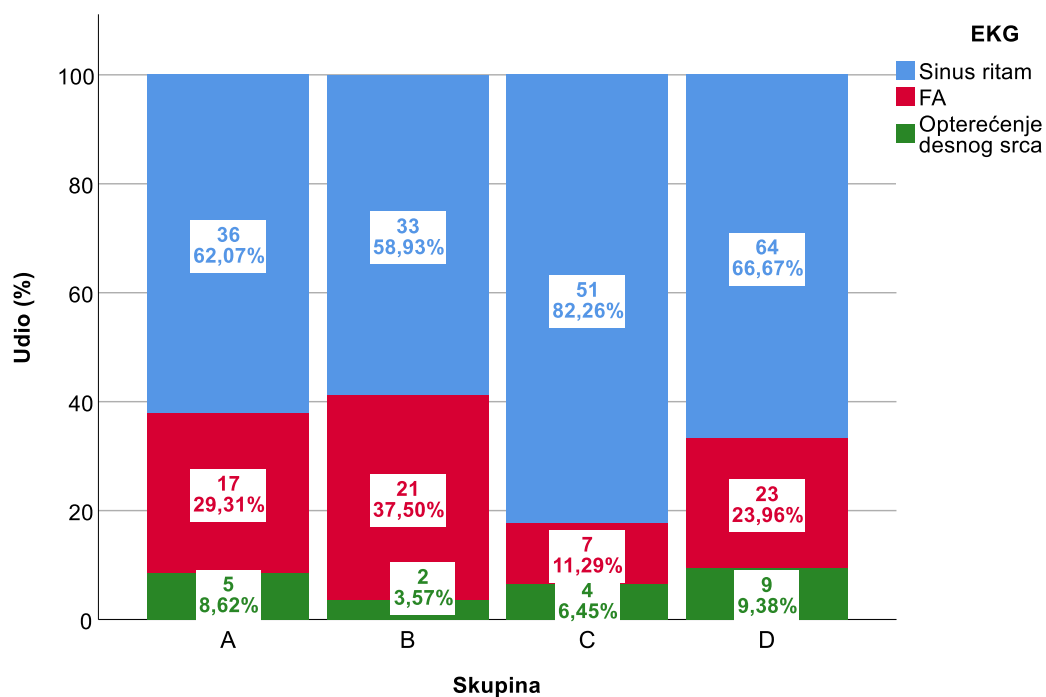
			%		%				%	
Bakteriološka analiza iskašljaja*	Bez izolata	44	75,9 %	52	92,9 %	52	83,9 %	83	86,5 %	0,129
	SP	11	19,0 %	2	3,6%	4	6,5%	7	7,3%	
	KP	1	1,7%	1	1,8%	2	3,2%	0	0,0%	
	HI	1	1,7%	0	0,0%	2	3,2%	5	5,2%	
	EC	1	1,7%	1	1,8%	2	3,2%	1	1,0%	
Ishod*	Poboljšanje	51	87,9 %	48	85,7 %	59	95,2 %	92	95,8 %	0,070
	Smrtni ishod	7	12,1 %	8	14,3 %	3	4,8%	4	4,2%	

*Fisher-Freeman-Haltonov test

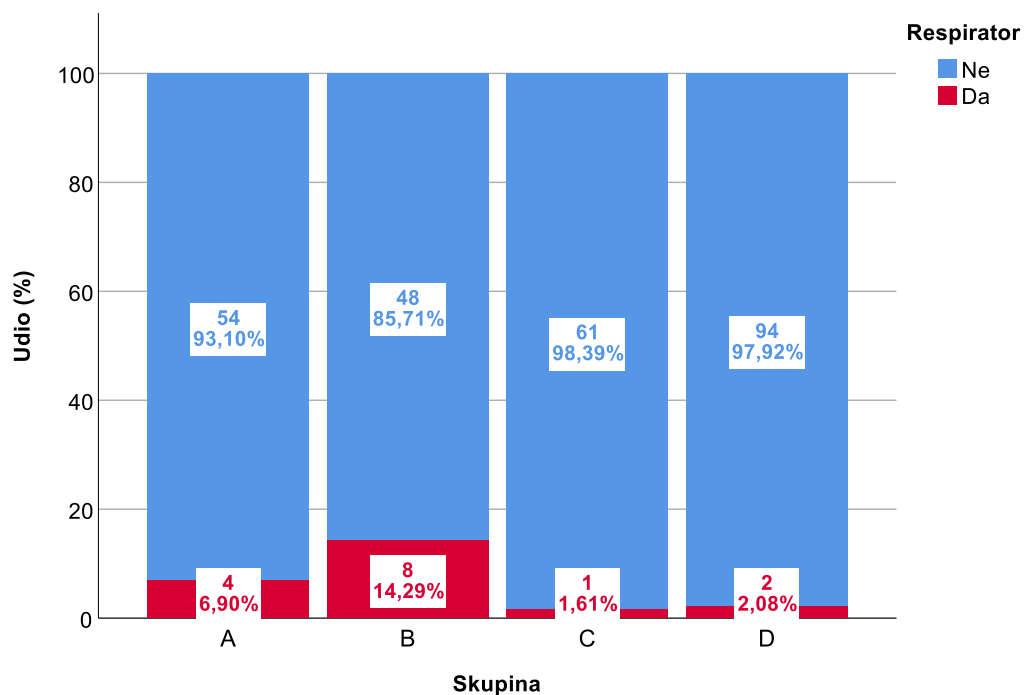
Tablica 6. Post-hoc analiza pojedinih značajnih razlika iz Tablice 3: Fisher-Freeman-Haltonov test

Značajne varijable	P vrijednosti Fisherov test					
	A vs B	A vs C	A vs D	B vs C	B vs D	C vs D
EKG	0,419	0,029	0,758	0,002	0,135	0,085
Respirator	0,234	0,196	0,199	0,013	0,005	1,000
RTG pluća	0,218	<0,001	0,002	0,016	0,112	0,285

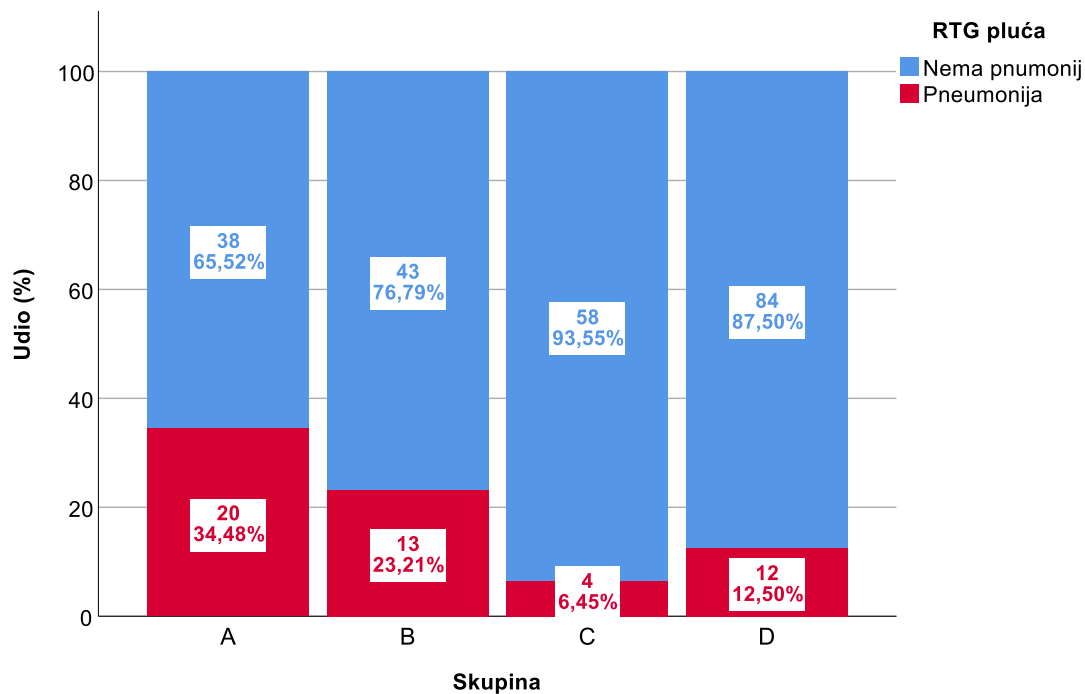
Slika 14. Razlike između pojedinih podskupina u nalazima EKG-a: Fisher-Freeman-Haltonov test, P=0,030



Slika 15. Razlike između pojedinih podskupina u upotrebi respiratora: Fisher-Freeman-Haltonov test, $P=0,007$



Slika 16. Razlike između pojedinih podskupina u učestalosti pneumonije: Fisher-Freeman-Haltonov test, $P<0,001$



Tablica 7. Razlike između pojedinih podskupina u socio-demografskim i kliničkim kvantitativnim varijablama: Kruskal-Wallisov test

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
Dob (godine)	A	58	53,00	86,00	69,00	76,50	80,00	0,190
	B	56	47,00	84,00	64,00	72,50	77,75	
	C	62	45,00	85,00	62,50	71,50	81,00	
	D	96	45,00	90,00	65,25	74,00	80,00	
BMI (kg/m ²)	A	58	18,00	31,00	21,00	23,00	27,00	0,520
	B	56	18,00	31,00	22,00	24,00	26,00	
	C	62	17,00	31,00	22,00	23,00	25,00	
	D	96	17,00	30,00	21,00	23,00	25,00	
Opseg struka (cm)	A	58	82,00	126,00	89,00	93,00	101,25	0,138
	B	56	78,00	111,00	88,25	92,50	100,00	
	C	62	76,00	114,00	87,00	92,00	96,25	
	D	96	74,00	111,00	88,00	92,00	97,75	
Broj egzacerbacija	A	58	0,00	2,00	1,00	1,00	2,00	0,473
	B	56	0,00	3,00	1,00	1,00	2,00	
	C	62	0,00	3,00	1,00	1,00	1,00	
	D	96	0,00	3,00	1,00	1,00	2,00	
Trajanje (dani)	A	58	0,00	20,00	2,00	5,00	8,00	0,385
	B	56	0,00	15,00	3,00	5,50	8,00	
	C	62	0,00	14,00	2,00	5,50	8,00	
	D	96	0,00	20,00	1,00	3,00	9,00	
Kolesterol (mmol/L)	A	58	2,70	7,30	4,70	5,40	6,13	0,196
	B	56	2,70	8,60	4,13	5,35	5,90	
	C	62	2,90	9,20	4,30	4,90	5,80	
	D	96	2,90	8,10	4,30	4,90	5,88	
Trigliceridi (mmol/L)	A	58	0,50	6,10	0,90	1,25	1,80	0,596
	B	56	0,40	3,20	0,90	1,40	1,70	
	C	62	0,50	3,10	0,88	1,30	1,60	
	D	96	0,50	2,90	0,90	1,20	1,60	
HDL (mmol/L)	A	58	0,50	2,10	0,70	1,20	1,40	0,014
	B	56	0,40	2,60	0,90	1,10	1,38	
	C	62	0,50	2,60	1,00	1,30	1,73	
	D	96	0,40	2,60	1,00	1,20	1,60	
LDL (mmol/L)	A	58	0,60	5,20	2,10	2,80	3,20	0,321
	B	56	0,60	5,20	2,00	2,80	3,40	
	C	62	1,50	4,10	2,60	2,90	3,30	
	D	96	0,60	5,20	2,10	2,80	3,10	
CRP	A	58	2,30	311,00	46,75	83,00	120,00	<0,001
	B	56	2,30	295,00	64,00	89,50	103,50	
	C	62	3,00	213,00	31,00	52,00	89,50	
	D	96	2,00	219,00	26,75	52,50	83,00	
FEV1	A	58	26,00	64,00	35,00	43,50	54,00	0,292
	B	56	22,00	64,00	32,00	39,00	51,00	
	C	62	24,00	66,00	35,75	42,00	51,00	
	D	96	22,00	67,00	34,00	42,00	51,75	
FVC	A	58	45,00	90,00	57,50	73,00	81,25	0,308
	B	56	30,00	91,00	52,25	67,00	78,75	
	C	62	45,00	91,00	56,75	69,00	79,00	
	D	96	30,00	91,00	59,00	68,50	79,00	

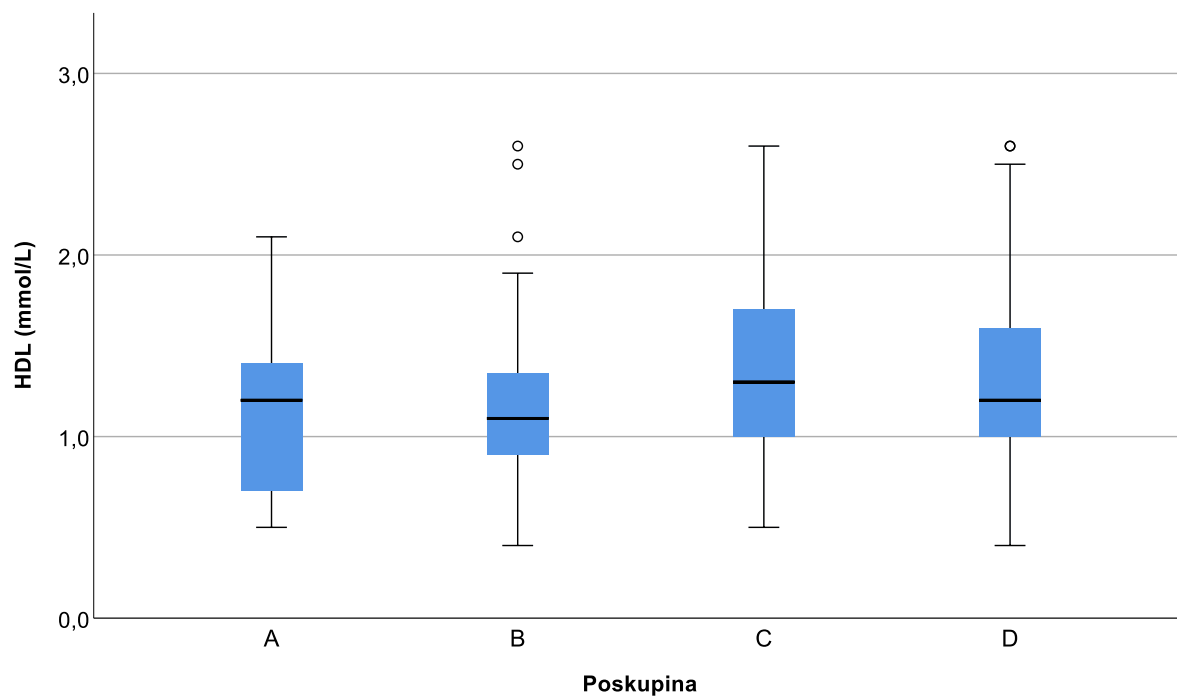
pH	A	58	7,27	7,50	7,37	7,40	7,43	0,747
	B	56	7,27	7,50	7,37	7,40	7,43	
	C	62	7,27	7,50	7,37	7,40	7,43	
	D	96	7,20	7,50	7,38	7,40	7,43	
pCO ₂	A	58	3,70	8,20	4,80	5,35	6,30	0,785
	B	56	3,60	9,01	4,83	5,50	6,19	
	C	62	3,60	9,01	4,90	5,72	6,30	
	D	96	3,60	9,10	4,92	5,50	6,30	
pO ₂	A	58	4,55	11,20	6,95	7,70	9,40	0,960
	B	56	4,30	11,10	6,55	7,70	8,90	
	C	62	4,30	11,40	7,30	8,20	8,80	
	D	96	4,30	11,80	6,51	8,00	9,20	
Saturacija (%)	A	58	76,00	94,00	87,00	89,00	90,00	0,570
	B	56	82,00	93,00	88,00	89,00	91,00	
	C	62	82,00	94,00	88,00	90,00	90,00	
	D	96	8,00	95,00	88,00	89,00	90,00	
Trajanje bolničkog liječenja (dani)	A	58	5,00	19,00	7,75	9,00	10,00	<0,001
	B	56	5,00	17,00	7,00	9,00	10,00	
	C	62	4,00	14,00	6,00	7,00	8,00	
	D	96	2,00	23,00	5,00	7,00	8,00	
HADS score depresije	A	56	0,00	23,00	3,00	8,00	12,00	0,042
	B	56	0,00	20,00	3,00	7,00	9,75	
	C	62	0,00	31,00	3,00	8,00	11,00	
	D	96	0,00	17,00	3,00	5,00	8,00	
GUK (prijem)	A	58	7,00	16,40	8,45	9,40	11,25	<0,001
	B	56	6,90	13,10	7,90	8,80	9,70	
	C	62	3,50	7,00	5,20	6,10	6,33	
	D	96	3,50	6,90	4,90	5,60	6,08	
GUK (nakon 24h)	A	58	7,70	17,30	9,40	10,70	12,60	<0,001
	B	56	4,60	10,30	6,20	6,55	6,80	
	C	62	7,20	10,30	8,00	8,20	8,70	
	D	96	4,40	6,90	5,20	5,80	6,40	
GUK (otпуст)	A	58	5,30	7,60	6,20	6,70	6,90	<0,001
	B	56	4,60	6,80	5,83	6,20	6,50	
	C	62	4,20	7,30	5,88	6,20	6,40	
	D	96	4,20	6,70	5,23	5,70	6,20	

Tablica 8. Post-hoc analiza pojedinih značajnih razlika iz Tablice 5: Mann-Whitney U test

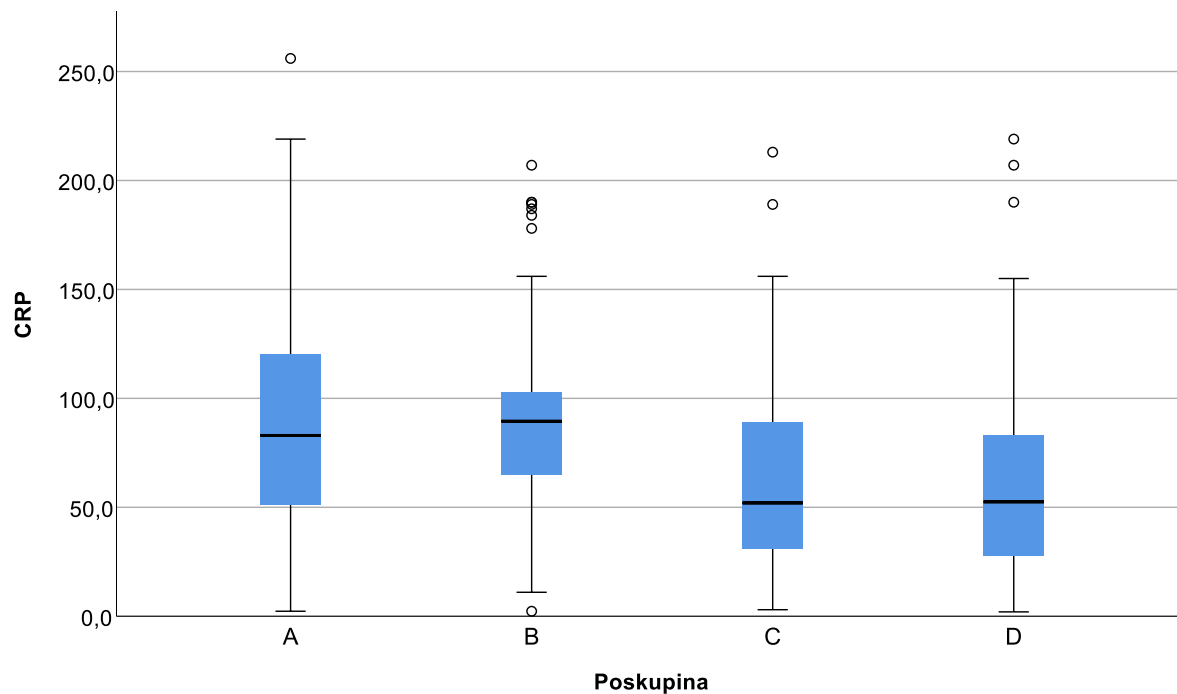
Značajne varijable	P vrijednosti Mann-Whitney test					
	A vs B	A vs C	A vs D	B vs C	B vs D	C vs D
HDL (mmol/L)	0,410	0,040	0,123	0,005	0,016	0,387
CRP	0,516	0,007	0,002	<0,001	<0,001	0,810
Trajanje bolničkog liječenja (dani)	0,701	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,494
HADS score depresije	0,291	0,920	0,018	0,357	0,212	0,017

Razlike između pojedinih podskupina u socio-demografskim i kliničkim kvantitativnim varijablama prikazane su u Tablici 7. Značajne razlike su zabilježene u vrijednostima HDL-a ($P=0,014$; Slika 17), CRP-a ($P<0,001$; Slika 18), trajanju bolničkog liječenja ($P<0,001$; Slika 19) i HADS zbroja ($P=0,042$; Slika 20). Post-hoc analiza pojedinih značajnih razlika iz Tablice 7. prikazana je u Tablici 8. Između A i B podskupine nema značajnih razlika. Podskupina A u odnosu na podskupinu C ima značajno niže vrijednosti HDL-a ($P=0,040$), veće vrijednosti CRP-a ($P=0,007$) te dulje trajanje bolničkog liječenja ($P<0,001$). Podskupina A u odnosu na podskupinu D ima značajno veće vrijednosti CRP-a ($P=0,002$), dulje trajanje bolničkog liječenja ($P<0,001$) te veće vrijednosti HADS zbroja ($P=0,018$ koje prelaze referentnu vrijednost od 7 – medijan vrijednosti je 9). Podskupina B u odnosu na podskupinu C ima značajno niže vrijednosti HDL-a ($P=0,005$), veće vrijednosti CRP-a ($P<0,001$) te dulje trajanje bolničkog liječenja ($P<0,001$). Podskupina B u odnosu na podskupinu D ima značajno niže vrijednosti HDL-a ($P=0,016$), veće vrijednosti CRP-a ($P<0,001$) te dulje trajanje bolničkog liječenja ($P<0,001$). Razlika između podskupina C i D bila je samo u vrijednostima HADS zbroja: skupina C je imala značajno veće vrijednosti u odnosu na skupinu D ($P=0,017$).

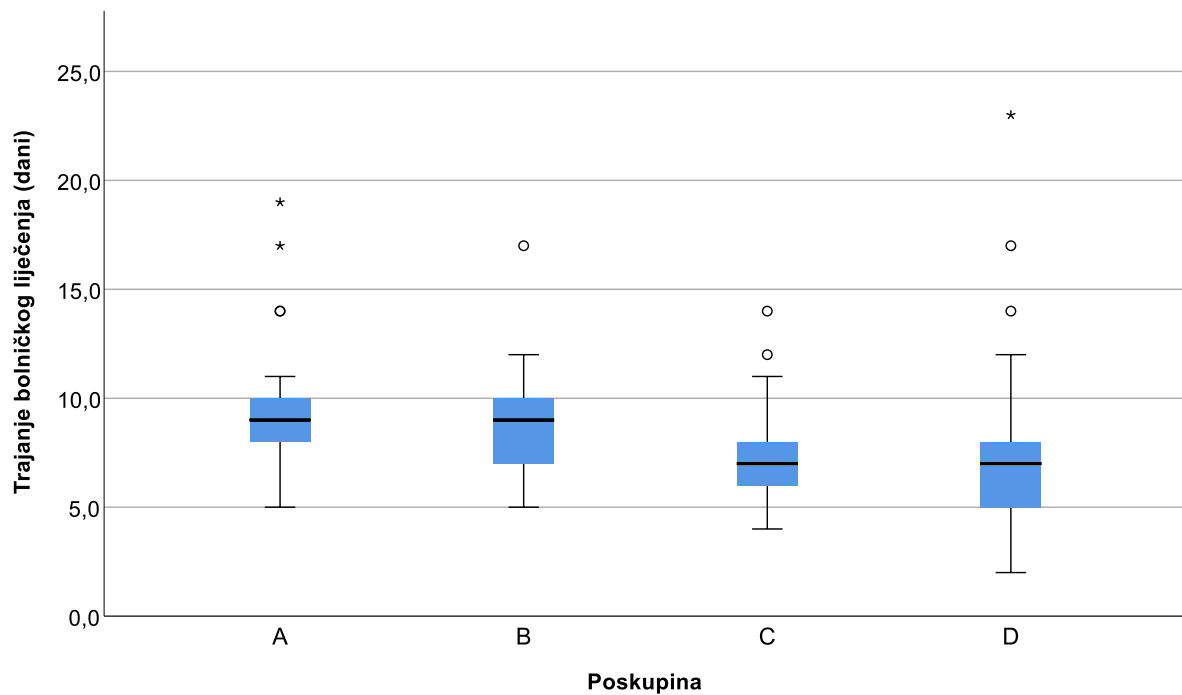
Slika 17. Razlike između pojedinih podskupina u nalazima HDL-a: Kruskal-Wallisov test, $P=0,014$



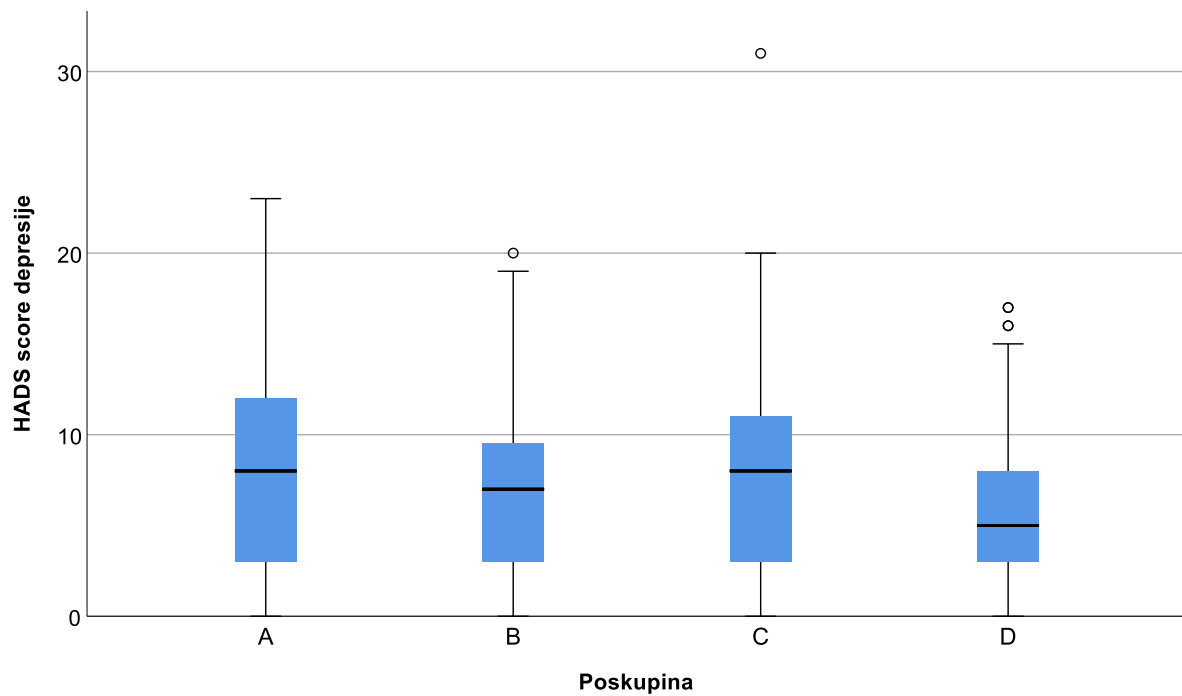
Slika 18. Razlike između pojedinih podskupina u nalazima CRP-a: Kruskal-Wallisov test, $P<0,001$



Slika 19. Razlike između pojedinih podskupina u trajanju bolničkog liječenja: Kruskal-Wallisov test, $P < 0,001$



Slika 20. Razlike između pojedinih podskupina u HADS zbroju: Kruskal-Wallisov test, $P = 0,042$



Tablica 9. Razlike između pojedinih ishoda tijekom bolničkog liječenja obzirom na socio-demografske i kliničke kategorijske varijable: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ishod				P
		Poboljšanje		Smrtni ishod		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	167	66,8%	14	63,6%	0,815
	Ženski	83	33,2%	8	36,4%	
Pušenje	Pušač	112	44,8%	5	22,7%	0,111
	Nepušač	51	20,4%	6	27,3%	
	Bivši pušač	87	34,8%	11	50,0%	
Stupanj KOPB (nova GOLD)	B	89	35,6%	7	31,8%	0,961
	C	89	35,6%	8	36,4%	
	D	72	28,8%	7	31,8%	
mMRC	mMRC 0	19	7,6%	1	4,5%	0,865
	mMRC 1	63	25,2%	7	31,8%	
	mMRC 2	82	32,8%	6	27,3%	
	mMRC 3	78	31,2%	7	31,8%	
	mMRC 4	8	3,2%	1	4,5%	
EKG	Sinus ritam	171	68,4%	13	59,1%	0,326
	FA	62	24,8%	6	27,3%	
	Opterećenje desnog srca	17	6,8%	3	13,6%	
Respiratorna insuficijencija	Parcijalna	186	74,7%	17	77,3%	1,000
	Globalna	63	25,3%	5	22,7%	
Respirator	Ne	240	96,0%	17	77,3%	0,004
	Da	10	4,0%	5	22,7%	
Maligna bolest	Ne	221	88,4%	21	95,5%	0,485
	Da	29	11,6%	1	4,5%	
Kardiovaskularni komorbiditeti	Ne	63	25,2%	10	45,5%	0,051
	Da	187	74,8%	12	54,5%	
RTG pluća	Nema pnumonije	208	83,2%	15	68,2%	0,087
	Pneumonija	42	16,8%	7	31,8%	
Bakteriološka analiza iskašljaja	Bez izolata	214	85,6%	17	77,3%	0,268
	SP	20	8,0%	4	18,2%	
	KP	4	1,6%	0	0,0%	
	HI	8	3,2%	0	0,0%	
	EC	4	1,6%	1	4,5%	

Tablica 9. prikazuje razlike između pojedinih ishoda tijekom bolničkog liječenja obzirom na socio-demografske i kliničke kategorijske varijable. Jedina značajna razlika bila je u korištenju respiratora – ispitanici koji su imali smrtni ishod značajno su češće koristili respirator (P=0,004).

Tablica 10. Razlike između pojedinih ishoda tijekom bolničkog liječenja obzirom na socio-demografske i kliničke kategorijske varijable: Mann-Whitney U test

Skupina		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Poboljšanje	250	45,00	88,00	64,75	74,00	79,00	0,139
	Smrtni ishod	22	57,00	90,00	67,00	77,00	83,00	
BMI (kg/m ²)	Poboljšanje	250	17,00	31,00	21,00	23,00	26,00	0,247
	Smrtni ishod	22	19,00	30,00	20,75	24,50	27,00	
Opseg struka (cm)	Poboljšanje	250	74,00	126,00	88,00	92,00	98,00	0,373
	Smrtni ishod	22	76,00	110,00	89,50	93,00	101,75	
Broj egzacerbacija	Poboljšanje	250	0,00	3,00	1,00	1,00	2,00	0,713
	Smrtni ishod	22	0,00	3,00	1,00	1,00	1,25	
Trajanje (dani)	Poboljšanje	250	0,00	20,00	2,00	5,00	8,00	0,230
	Smrtni ishod	22	0,00	15,00	2,75	5,50	10,00	
Kolesterol (mmol/L)	Poboljšanje	250	2,70	9,20	4,30	5,00	5,90	0,442
	Smrtni ishod	22	3,90	6,40	4,70	5,05	5,90	
Trigliceridi (mmol/L)	Poboljšanje	250	0,40	6,10	0,90	1,30	1,60	0,418
	Smrtni ishod	22	0,50	2,30	0,80	1,20	1,60	
HDL (mmol/L)	Poboljšanje	250	0,40	2,60	0,90	1,20	1,53	0,375
	Smrtni ishod	22	0,50	2,60	0,90	1,20	1,33	
LDL (mmol/L)	Poboljšanje	250	0,60	5,20	2,10	2,80	3,20	0,772
	Smrtni ishod	22	1,70	3,90	2,50	2,80	3,20	
CRP	Poboljšanje	250	2,00	311,00	34,00	66,50	95,00	0,072
	Smrtni ishod	22	7,00	295,00	36,50	86,50	189,25	
FEV1	Poboljšanje	250	22,00	67,00	34,00	41,50	51,25	0,497
	Smrtni ishod	22	22,00	64,00	34,00	43,00	54,50	
FVC	Poboljšanje	250	30,00	91,00	57,75	69,00	79,00	0,469
	Smrtni ishod	22	30,00	90,00	54,25	70,00	85,00	
pH	Poboljšanje	250	7,20	7,50	7,38	7,40	7,43	0,949
	Smrtni ishod	22	7,27	7,50	7,34	7,40	7,43	
pCO ₂	Poboljšanje	250	3,60	9,01	4,90	5,50	6,30	0,167
	Smrtni ishod	22	3,90	9,10	4,79	5,15	5,95	
pO ₂	Poboljšanje	250	4,30	11,80	7,10	7,76	9,17	0,696
	Smrtni ishod	22	4,30	11,20	7,10	7,55	9,43	
Saturacija (%)	Poboljšanje	250	8,00	95,00	88,00	89,00	90,00	0,820
	Smrtni ishod	22	76,00	93,00	88,00	89,00	91,00	
Trajanje bolničkog liječenja (dani)	Poboljšanje	250	2,00	19,00	6,00	7,00	9,00	0,001
	Smrtni ishod	22	6,00	23,00	8,00	9,00	10,00	
HADS score depresije	Poboljšanje	250	0,00	31,00	3,00	6,00	9,25	0,346
	Smrtni ishod	20	0,00	18,00	3,00	5,50	8,00	
GUK (prijem)	Poboljšanje	250	3,50	16,40	5,60	6,35	8,50	0,006
	Smrtni ishod	22	3,70	13,10	6,20	9,65	11,25	
GUK (nakon 24h)	Poboljšanje	250	4,40	15,60	6,08	6,75	8,70	0,116
	Smrtni ishod	22	5,30	17,30	6,58	7,55	9,80	
GUK (otпуст)	Poboljšanje	250	4,20	7,60	5,60	6,20	6,50	0,338

Smrtni ishod	22	4,90	6,90	5,90	6,25	6,55	
--------------	----	------	------	------	------	------	--

Tablica 10. prikazuje razlike između pojedinih ishoda tijekom bolničkog liječenja obzirom na socio-demografske i kliničke kategorijske varijable. Ispitanici koji su umrli imali su značajno dulje trajanje bolničkog liječenja ($P=0,001$) te značajno veću razinu glukoze pri prijemu ($P=0,006$).

Tablica 11. Predikcija nepovoljnog ishoda (smrtni ishod) obzirom na pojedine značajne varijable iz bivarijatne statističke analize: binarna logistička regresija

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Respirator	3,66	0,93	14,44	0,064
Trajanje bolničkog liječenja (dani)	1,16	0,99	1,35	0,064
GUK (prijem)	1,23	1,04	1,46	0,015

Tablica 11. prikazuje predikciju nepovoljnog ishoda (smrtni ishod) obzirom na pojedine značajne varijable iz bivarijatne statističke analize a koja je kontrolirana na međusobni utjecaj pojedinih varijabli uključenih u model (multivarijatna analiza). Regresijski model objašnjava 16% varijance zavisne varijable te je statistički značajan ($P<0,001$). Od prediktorskih varijabli u regresijskom modelu značajna se izdvaja razina glukoze u serumu pri prijemu s omjerom izgleda (OR) od 1,23 i 95% intervalom pouzdanosti (CI) od 1,04 do 1,46 i P vrijednosti 0,015. To znači da jedinično povećanje koncentracije glukoze pri prijemu povećava rizik za 1,23 puta kontrolirano na učinak ostalih varijabli u modelu.

6. RASPRAVA

U raspravi ću se osvrnuti na dostupne podatke o utjecaju stresne hiperglikemije na ishod akutne egzacerbacije KOPB-a i mogućem patofiziološkom mehanizmu, utjecaju kortikosteroidne terapije na disglikemiju u KOPB bolesnika, prikazati dobivene rezultate u odnosu na podatke dostupne iz literature te se osvrnuti na značaj dobivenih rezultata u svjetlu trenutačnih spoznaja.

KOPB danas shvaćamo kao složenu multisistemsku i multikomponentnu bolest koja započinje oštećenjem morfologije pluća, a tijekom bolesti prvenstveno je određen akutnim pogoršanjima koja uzrokuju brže propadanje plućne funkcije, pogoršavaju kvalitetu života i povezane su s višim mortalitetom, učestalim hospitalizacijama i visokim troškovima za javnozdravstveni sustav. KOPB je i jedina kronična bolest koja pokazuje porast u stopi mortaliteta. Iz tog je razloga ključno tražiti čimbenike koji mogu utjecati na ishod i preživljenje i koji mogu pomoći u optimiziranju kliničkog zbrinjavanja takvih bolesnika.

Još 1907. godine austrijski endokrinolog Hans Seyle primjetio je da akutno bolesni razvijaju hiperglikemiju i čitav niz istih znakova i simptoma, neovisno o dijagnozi, te popularizirao naziv "stresna hiperglikemija" upotrijebivši ga da opiše univerzalni odgovor organizma na razne stresore (159). Ako je bolest "dovoljno teška", stresna hiperglikemija može se javiti u bilo kojeg pojedinca, neovisno o bazičnoj toleranciji glukoze. Krajem 20. stoljeća počela su intenzivna istraživanja povezanosti stresne hiperglikemije i akutnog infarkta miokarda, sepse, moždanog udara, pneumonije, trauma i gotovo su sva dokazala povezanost hiperglikemije i lošijeg ishoda. U jednom od većih takvih istraživanja, Umpierrez i sur. na 2030 akutno hospitaliziranih bolesnika (neovisno o dijagnozi), stresna hiperglikemija je bila povezana s višim bolničkim mortalitetom (16%), za razliku od poznate šećerne bolesti (3%) ili u bolesnika s urednim vrijednostima glukoze (1,7%) (160).

Kako je akutna egzacerbacija KOPB-a izrazito stresna za organizam, unazad desetak godina pažnju nekolicine pulmologa zaokupila je mogućnost da stresna hiperglikemija može predstavljati važan čimbenik. Stresna hiperglikemija nastaje tijekom teških bolesti kao posljedica prolazno povećane inzulinske rezistencije zbog povećanog tonusa simpatičkog živčanog sustava, veće količine kontraregulatornih hormona u

cirkulaciji, ubrzane lipolize, te povišene razine faktora upale, uz povećanu proizvodnju glukoze procesima glukoneogeneze i glikogenolize. Navedeni procesi se događaju kod svih bolesnika, no razina glikemije je individualna. Ona ovisi o težini osnovne bolesti, ali i o predispoziciji bolesnika. Ukoliko je od ranije prisutno oštećenje inzulinskog signalnog puta s posljedičnom inzulinskom rezistencijom, vjerojatnije je da će stresna hiperglikemija tijekom teških bolesti biti češće izražena.

Oko razine glikemije koja se smatra povišenom uslijed stresa nema jedinstvenog stajališta niti je definirana u ijednim smjernicama nacionalnih ili svjetskih smjernica. U nekim istraživanjima je već vrijednost od 6,1 mmol/L smatrana stresnom hiperglikemijom, u nekima vrijednosti iznad 7,0 mmol/L, dok su u drugima tek bolesnici s razinama glukoze u venskoj plazmi iznad 11,1 mmol/L (ili 10,0 mmol/l u venskoj krvi) uvršteni u skupinu sa stresnom hiperglikemijom. Zbog toga je u studijama gdje je kriterij za dijagnozu stresne hiperglikemije bio niže postavljen, skupina bolesnika s ustanovljenom stresnom hiperglikemijom bila značajno veća. U nekim istraživanjima su se jednostavno uspoređivali ishodi kod pojedinih skupina bolesnika vezano uz rang vrijednosti glikemije (pripadnost određenoj tercili).

U ovom istraživanju je stresna hiperglikemija bila definirana razinom glukoze u plazmi prilikom prijema na bolničko liječenje od 6,9 mmol/L natašte ili najmanje 7,8 mmol/L postprandijalno, prema preporukama Američkog dijabetološkog društva iz 2009. godine (113).

Od 2006. godine u literaturi se mogu naći podaci o utjecaju stresne hiperglikemije na ishod akutne egzacerbacije KOPB-a (Tablica 5.) jer je, naime, primjećeno da oko 50% svih takvih bolesnika ima povišenu koncentraciju glukoze u krvi kod prijema (iznad 7,0 mmol/L). Ta hiperglikemija uzrokovana je neprepoznom intolerancijom glukoze (5-18% bolesnika), prethodnom uporabom kortikosteroida, ali ponajviše fiziološkim stresom (161).

U ovom istraživanju, od 272 nedijabetička ispitanika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a, ukupno je njih 113 (41,5%) imalo stresnu hiperglikemiju kod prijema i značajno više prosječne vrijednosti glikemije od kontrolne skupine (9,7 vs 5,7 mmol/l, $P < 0,001$). Ako se gleda hipoteza istraživanja koja se odnosi na konačni ishod unutar trajanja

bolničkog liječenja, ispitivana skupina je imala 3 puta češći smrtni ishod u odnosu na kontrolnu skupinu: 13,3% naprema 4,4%; $P=0,012$). U periodu istraživanja ukupna bolnička smrtnost je iznosila 8,1% ($N=22$), a među socio-demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama jedina statistički značajna razlika je bila u potrebi za mehaničkom ventilacijom (22,7% vs 4,0 %, $P=0,004$). Glikemija kod prijema je bila značajno veća u skupini ispitanika sa smrtnim ishodom (9,65 vs 6,35 mmol/L, $P=0,005$). Od prediktorskih varijabli u regresijskom modelu značajno se izdvaja razina glukoze u serumu pri prijemu s omjerom izgleda (OR) od 1,23 i 95% intervalom pouzdanosti (CI) od 1,04 do 1,46 i P vrijednosti 0,015. To znači da je ovo istraživanje pokazalo kako jedinično povećanje koncentracije glukoze pri prijemu povećava rizik smrtnog ishoda za 1,23 puta .

Baker i sur. su 2006. godine objavili podatke retrospektivne studije koja je obuhvatila 433 ispitanika i pokazala da je povišena koncentracija glukoze u krvi (> 7 mmol/L) povezana sa statistički značajno višim intrahospitalnim mortalitetom i dužom hospitalizacijom, neovisno o dobi, spolu i ranije verificiranoj šećernoj bolesti, a taj se rizik povećavao za 15% svakim dodatnim povišenim milimolom glukoze (162). Nedostaci navedene studije su bili u tome što je glukoza u krvi određivana samo jednom (ili kod prijema ili tijekom hospitalizacije), a prilikom stratifikacije ispitanika nije uzimana u obzir terapija kortikosteroidima ili ranije neprepoznata šećerna bolest. Chakrabarti i sur. su u svom istraživanju pokazali zanimljive podatke o bolesnicima liječenim neinvazivnom ventilacijom. Naime, njihovi rezultati su pokazali kako su samo glikemija ispod 7 mmol/l i respiratorna frekvencija ispod 30/min bili prediktori uspješne neinvazivne ventilacije u 97% ispitanika, dok su hiperglikemija i respiratorna frekvencija iznad 30/min bili u većine bolesnika prediktor neuspjeha neinvazivne ventilacije (163).

Burt i sur. su u istraživanju 47 bolesnika dobili podatke kako dužina bolničkog liječenja raste za 10% za svakih 18 mg/dl porasta koncentracije glukoze u krvi (164). Glikemija je kontinuirano praćena kako bi se utvrdio obrazac hiperglikemije u bolesnika koji su primali prednizolon kao dio liječenja akutne egzacerbacije KOPB-a. Više vrijednosti glukoze tijekom dana bile su direktno povezane s prolongiranom hospitalizacijom, dok za druge markere težine bolesti nije utvrđena takva korelacija.

Parappil i sur. su retrospektivno analizirali 172 bolesnika hospitalizirana zbog akutne egzacerbacije KOPB-a, uključujući i 39 bolesnika sa dokazanom šećernom

bolesti. Podaci ovog istraživanja su pokazali da je šećerna bolest bila povezana s produljenim bolničkim liječenjem (7,8 dana) i mortalitetom (8%) u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti (6,5 dana i 4 % mortaliteta), ali razlike nisu bile statistički značajne (165). Kasirye i sur. su istraživali 209 bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a i evaluirali čimbenike povezane s intrahospitalnim komplikacijama, dužinom hospitalizacije, potrebom za rehospitalizacijom unutar 30 dana i ukupni 90-dnevni mortalitet (166). Studija nije uspjela otkriti nikakvu povezanost povišenih vrijednosti glukoze u krvi i nepoželjnih događaja, ali se i metodologijom značajno razlikovala od istraživanja Bakera i sur.

Kumar i sur. su 2018. godine objavili rezultate prospektivne studije na 140 bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog pogoršanja KOPB-a kod kojih su istraživali koji parametri kod prijema bolesnika mogu biti prediktori bolničke smrtnosti (167). Samo ih je pet pokazalo statističku značajnost i to redom: pCO₂ (95% CI =1.067, 0.993–1.146), pH (OR, 95% CI = 0.001, 0.001–0.584), GGT (OR, 95% CI = 1.032, 1.006–1.059), Na (OR, 95% CI = 0.779, 0.689–0.881), i slučajni nalaz hiperglikemije (OR, 95% CI = 1.018, 1.007–1.029). Glikemija kod prijema je bila značajno veća u skupini ispitanika sa smrtnim ishodom (12,8 mmol/L vs 9,1 mmol/L, $p = 0.035$).

Tablica 12. Prikaz najvažnijih studija o utjecaju stresne hiperglikemije na ishod akutne egzacerbacije KOPB-a

Autor, godina	Broj AEKOPB ispitanika	Način bilježenja GUK	Ishodi	Zaključak
Baker, 2006.	284	Najveća izmjerena vrijednost GUK	Rizik nepovoljnog ishoda i veća učestalost izolata <i>S. aureusa</i> korelira s porastom hiperglikemije	Akutna hiperglikemija je povezana s nepovoljnim ishodima u oboljelih od AEKOPB
Chakrabarti, 2009.	88	Jedan uzorak GUK-a prije započinjanja NIV-a	Kombinacija respiratorne frekvencije <30/min i GUK kod prijema <7 mmol/L prediktor su uspješne	U akutnom respiratornom zatajenju kod KOPB-a, hiperglikemija je prediktor

			neinvazivne ventilacije u 97% slučajeva	lošijeg ishoda
Moretti, 2000.	155	GUK natašte	Hiperglikemija je povezana s neuspjehom neinvazivne ventilacije	Nakon početnog poboljšanja na NIV, oko 20% bolesnika doživi novu epizodu respiratornog zatajenja zbog hiperglikemije
Kasirye, 2013.	209	Prosječna vrijednost GUK-a mjerena tijekom dana	Niske vrijednosti glikemije i starija životna dob su jedini čimbenici koji su bili povezani s lošim bolničkim ishodom	Hipoglikemija je rizični čimbenik produljene hospitalizacije i komplikacija
Burt, 2013.	47	Prosječna vrijednost GUK-a mjerena tijekom dana	Duljina bolničkog liječenja se povećava za 10% sa svakim porastom glukoze u krvi od 1 mmol/L	Srednja vrijednost GUK-a je neovisno bila povezana s produljenim liječenjem
Kumar, 2018.	140	Jedan uzorak GUK-a	Glikemija je kod prijema bila značajno veća u bolesnika sa smrtnim ishodom (12,8 mmol/L vs. 9,1 mmol/L)	Hiperglikemija, vrijednost pH, natrija i GGT su prediktori intrahospitalnog mortaliteta
Steer, 2012.	920	Jedan uzorak GUK-a	Preživjeli u studiji imali su značajno niže prosječne vrijednosti glukoze u krvi kod prijema (6,9 mmol/L) od umrlih ispitanika (7,4 mmol/L)	Hiperglikemija je statistički značajan prediktor intrahospitalnog mortaliteta
		Jedan	Vrijednost glukoze kod	Hiperglikemija

Archibald, 2012.	1030	uzorak GUK-a	prijema je bila statistički značajan prediktor ishoda (≥ 7 mmol, 2.04 (1.11 – 3.99)	je statistički značajan prediktor intrahospitalnog mortaliteta
-------------------------	------	--------------	---	--

U predikciji ishoda akutne egzacerbacije KOPB-a dosadašnja istraživanja su pokazala kako su predskazatelji bolničkog mortaliteta uglavnom nepromjenjivi čimbenici kao što su starija životna dob, muški spol, komorbiditet, pH arterijske krvi, kao i FEV1 (168).

Steer i sur. su 2012. godine objavili rezultate istraživanja na 920 oboljelih od akutne egzacerbacije KOPB-a kojima su osmislili jednostavan prognostički alat nazvan DECAF prema pet najznačajnijih prediktora intrahospitalnog mortaliteta - dispneja, eozinopenija, konsolidacija, acidemija i atrijska fibrilacija (169). Stratifikacija rizičnih bolesnika pomoću alata DECAF pokazala je odličnu predikciju mortaliteta, značajniju od ostalih korištenih kliničkih alata (95% CI 0.82 to 0.89) . U istraživanju je bilježena i glikemija kod prijema koja je bila statistički značajan predskazatelj lošijeg ishoda, ali je u alat DECAF radi jednostavnosti uvršteno samo pet najsnažnijih prediktora. Naime, preživjeli u studiji imali su značajno niže prosječne vrijednosti glukoze u krvi kod prijema (6,9 mmol/L) od umrlih ispitanika (7,4 mmol/L). Slični su podaci vezani i uz vrijednosti najvećeg izmjereneog CRP-a; preživjeli su imali značajno niže vrijednosti spram umrlih (36 mg/L vs 89 mg/L).

Iste godine su britanski autori Archibald i sur. objavili svoj prognostički alat koji su nazvali CAUDA70 koji su predstavili kao superiorniji u predikciji bolničkog mortaliteta kod oboljelih od akutne egzacerbacije KOPB-a (170). Analizom dvadesetak varijabli na 1000 bolesnika iz 11 britanskih bolnica dobili su podatke kako slijedećih 6 kliničkih varijabli najpreciznije određuju rizik smrtnosti: konfuzija, acidoza, urea ≥ 7 mmol/l, mMRC >4 , albumini ≤ 35 g/L i dob > 70 godina. I u ovoj studiji je vrijednost glukoze kod prijema bila statistički značajan prediktor ishoda (≥ 7 mmol, 2.04 (1.11 – 3.99), $P < 0.03$), ali zbog jednostavnosti testa i manjeg broja parametara nije uvrštena u sustav bodovanja, kao ni vrijednosti natrija ili tahikardija > 125 /min, koji su također bili statistički značajni.

Ovakve podatke potvrđuje i naše istraživanje. Ispitivana skupina se značajno razlikovala od kontrolne po stupnju KOPB-a klasificiranom po GOLD ABCD alatu - stupanj B bio je značajno više zastupljeniji među kontrolnom skupinom (24,8% vs 42,8%), dok je stupanj C bio dominantan među ispitivanom skupinom (43,4% vs 30,2%), $P=0,007$. Autori Worth i sur. objavili su kako je u njemačkoj populaciji distribucija težine KOPB-a slična : 44,9% bolesnika je klasificirano u grupu B, a 32,5% u grupu C (171). Slični su podaci i velike nizozemske studije koja je obuhvatila sve KOPB bolesnike pod nadzorom obiteljskih liječnika - više od 65% KOPB bolesnika klasificirano je u razrede B i C (172).

U ovom istraživanju ispitivana skupina je imala i značajno veće vrijednosti opsega struka (93 vs 92 cm, $P=0,022$), CRP-a (88 vs 52 mg/L, $P<0,001$) te im je bilo značajno dulje bolničko liječenje (9 vs 7 dana, $P<0,001$).

Pneumonija je bila značajno češća kod ispitanika sa stresnom hiperglikemijom (29,2% vs 10,1%, $P<0,001$) s čime korelira i viša razina CRP-a (88 vs 52 mg/L, $P<0,001$). To se može objasniti s nekoliko gledišta. Poznato je kako bolesnici s pneumonijom kao akutnim stanjem znatno češće imaju stresnu hiperglikemiju, prema nekim studijama i više od 50% (173). S druge strane, akutna hiperglikemija pogoduje bakterijskim infekcijama. U dvije zasebne studije, akutna hiperglikemija je bila povezana s višestrukom izolacijom brojnih patogena, prvenstveno gram negativnih bakterija i *Staphylococcus aureus* iz iskašljaja (174,175). Nađeno je također da je hiperglikemija povezana s povišenim koncentracijama glukoze u bronhalnom aspiratu gdje, potičući rast bakterija, može stimulirati infekciju, a time posljedično uzrokovati lošiji ishod liječenja i duži boravak u bolnici. Za svaki porast glukoze u krvi od 1 mmol/l rastao je rizik nepovoljnih kliničkih ishoda za 12% ($p=0.004$), neovisno o dobi i težini KOPB-a (176). Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajne razlike u bakteriološkim izolatima u ispitanika sa i bez stresne hiperglikemije.

Više vrijednosti CRP-a mogu se djelomično objasniti pneumonijom ili ostalim infekcijama donjih dišnih puteva kod ispitanika, ali zasigurno i pojačanim kroničnim upalnim odgovorom i oksidativnim stresom gdje CRP kao medijator upale sudjeluje u složenom patofiziološkom mehanizmu nastanka stresne hiperglikemije induciranjem inzulinske rezistencije (177).

Također, iako su medijani HDL-a bili identični između ispitivane i kontrolne skupine, obzirom na minimalne i maksimalne vrijednosti, vrijednosti HDL-a su bile značajno niže u ispitivanoj skupini ($P=0,003$). Zanimljiv je to podatak koji se može potkrepiti recentno objavljenim rezultatima studija koje su pokazale kako hiperglikemija doprinosi disfunkciji HDL-a smanjenjem antioksidativne sposobnosti. Antiaterogena funkcija "dobrog kolesterola" može biti promjenjena ili oštećena u nekoliko patofizioloških stanja, kao što je akutna upala, pretilost i kronični upalni odgovor. Istraživanja su suglasna kako su antiaterogena svojstva HDL-a kod oboljelih od šećerne bolesti onemogućena zbog oksidativne modifikacije i glikacije HDL proteina što dovodi do transformacije proteoma HDL u proinflamatorni profil (178).

Carvalho i sur. su istraživali povezanost niskih vrijednosti HDL-a i produženog trajanja stresne hiperglikemije u akutnom infarktu miokarda (179). Rezultati su pokazali kako je HDL možda novi metabolički čimbenik koji utječe na homeostazu glukoze u plazmi. Naime, ispitanici s niskim vrijednostima HDL-a imali su statistički značajno duže trajanje stresne hiperglikemije s višim prosječnim vrijednostima glukoze, od oboljelih bez hiperglikemije. Na staničnim modelima je već dokazano kako HDL povećava periferni unos glukoze aktivacijom AMP-aktivirane protein kinaze u mišićnim stanicama i sekreciju inzulina u beta stanicama gušterače.

Od elektrokardiografskih promjena koje su bilježene, fibrilacija atrijske se pokazala kao znatno češća u skupini bolesnika sa stresnom hiperglikemijom (33,6% vs 18,9%, $P<0,022$), što odgovara podacima u literaturi. Povezanost atrijske fibrilacije i hiperglikemije je već desetljećima poznata, iako patofiziološka poveznica nije još sasvim razjašnjena. Studije daju naslutiti kako upala ima jednu od ključnih uloga u nastajanju i održavanju atrijske fibrilacije. U biopsijama atrijske bolesnika s izoliranom atrijskom fibrilacijom nađene su povišene koncentracije CRP-a i upalnih citokina IL-6 s naznačenim upalnim infiltratima (180). Glukoza i disinzulinemija mogu direktno utjecati na miokard atrijske i ventrikula, dovodeći do nastanka atrijske fibrilacije. U jednom je istraživanju CRP bio viši u bolesnika s atrijskom fibrilacijom nego bolesnika bez atrijske aritmije (181), dok su studije na životinjskim modelima potvrdile kako već sama fluktuacija glukoze može izazvati fibrozu kardiomiocita i tako izazvati atrijske aritmije (182).

Trajanje bolničkog liječenja je bilo statistički značajno dulje u ispitanika sa stresnom hiperglikemijom (9 vs 7 dana, $P < 0,001$) što odgovara podacima drugih istraživanja (183).

Istraživanja povezanosti stresne hiperglikemije i nepoželjnih ishoda u bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a nisu uspjele do kraja identificirati mogući patofiziološki mehanizam, ali pokazuju kako je stresna hiperglikemija multifaktorijalne etiologije i puno kompleksnija od ideje da "samo" akutna bolest uzrokuje hiperglikemiju. U jednoj opservacijskoj studiji, intubiranim bolesnicima je mjerena razina glukoze u bronhalnom sekretu i krvi, a iskašljaj je analiziran mikrobiološki. Rezultati su pokazali da je hiperglikemičnim bolesnicima nađena povišena razina glukoze i u bronhalnom sekretu te da su bili značajno rizičniji za razvoj infekcije meticilin-rezistentnim sojevima zlatnog stafilokoka (MRSA) (184). Hiperglikemija može pogoršati kolonizaciju dišnih puteva, a takve promjene mikrobiološke flore povezane su s višim rizikom infekcija i nepovoljnih ishoda. Neki autori tvrde kako infekcije (kao potencijalni uzrok AEKOPB-a) mogu dovesti do hiperglikemije uzrokujući perifernu inzulinsku rezistenciju i promjene jetrenog metabolizma glukoze, što dovodi do pretjeranog stvaranja glukoze i nemogućnosti jetre da se adekvatno prilagodi (185,186). KOPB danas mnogi autori smatraju novim rizičnim čimbenikom za pojavu šećerne bolesti tipa 2 i to putem različitih patofizioloških mehanizama, kao što je kronična upala, oksidativni stres, inzulinska rezistencija, pretilost i promjene u metabolizmu adipokina. Hiperglikemija, šećerna bolest i intolerancija glukoze su povezane s porastom koncentracija CRP-a, IL-6 i TNF- α (187). Yorek i sur. su proučavali proinflammatory učinak glukoze *in vitro* i pokazali kako endotelne stanice u prisutnosti visokih koncentracija glukoze reagiraju povećanim stvaranjem slobodnih radikala, aktivacijom transkripcijskog čimbenika kapa B i porastom monocitne adhezije (188). Razina glukoze u krvi djeluje regulatorno na neke proinflammatory citokine. Zanimljivo je kako su upravo ti citokini (IL-6, IL-8, TNF- α) uključeni u patogenezu nastanka inzulinske rezistencije, rupturu aterosklerotskog plaka i kardiovaskularnih događaja, što bi moglo objasniti visoku pojavnost kardiovaskularnih incidenata u takvih bolesnika (189).

Nekoliko je istraživanja zaključilo kako hiperglikemija može promijeniti stanični obrambeni odgovor tijekom infekcije. Visoke koncentracije glukoze u krvi mijenjaju imunološki odgovor smanjujući degranulaciju neutrofila tijekom upale, otežavaju

fagocitozu i kemotaksiju (190). Hiperglikemija također može smanjiti sekreciju proteaza iz neutrofila što vodi do smanjenja antimikrobne aktivnosti. Turina i sur. su pokazali kako hiperglikemija djeluje na sve važne komponente native imunosti i onemogućuje domaćinu da se bori protiv infekcije (191). Von Kanel je objavio podatke kako kratkotrajni porast glukoze u krvi u zdravih ispitanika može dovesti do privremenog pada broja limfocita koji se može oporaviti prestankom hiperglikemije (192).

Iako patofiziološki mehanizam djelovanja hiperglikemije u bolesnika s AEKOPB-om nije jasan, opservacijske studije i one na životinjskim modelima slažu se da dolazi do poremećaja u imunološkom odgovoru, povećanja oksidativnog stresa i koncentracije upalnih citokina.

Osim kortikosteroida, postoje istraživanja koja su pokazala kako i druge vrste lijekova koje se koriste u liječenju akutne egzacerbacije KOPB-a mogu uzrokovati poremećaj homeostaze glukoze. Beta-2 agonisti mogu uzrokovati hiperglikemiju djelujući na lučenje inzulina iz gušterače, metabolizam jetre i unos glukoze u hepatocite (193). Nekoliko je antibiotika također identificirano kao uzročnika hiperglikemije, a među njima su fluorokinoloni jedini antibiotici koji su značajno povezani s hiperglikemijom. Velika kohortna studija na 78 433 dijabetičara koji su praćeni tijekom 23 mjeseca istraživala je utjecaj antibiotika na metabolizam glukoze (194). Rezultati su bili slijedeći: apsolutni rizik hiperglikemije je bio 1,6/1000 osoba za makrolide, 2,1/1000 za cefalosporine, 6,9/1000 za moksifloksacin, 3,9/1000 za levofloksacin i 4,0/1000 za ciprofloksacin. U studijama na životinjama, primjena aminofilina uzrokovala je hiperglikemiju, vjerojatno inducirajući inzulinsku rezistenciju. Druga je studija na prijevremeno rođenoj djeci pokazala kako primjena teofilina uzrokuje porast glukoze u plazmi (195,196).

Hipoksija i acidoza također mogu uzrokovati poremećaj glikemije. Oltmann i sur. su na 14 zdravih muških volontera dokazali kako izlaganje 30-minutnoj hipoksiji (SaO₂ 75%) uzrokuje intoleranciju glukoze (197). Nekoliko je studija na životinjskim modelima pokazalo kako intermitentna hipoksija uzrokuje nastanak inzulinske rezistencije i inzulinske neosjetljivosti (198,199,200). Pallyova i sur. su zaključili kako intermitentna hipoksija uzrokuje oštećenje beta stanica gušterače i posljedično sekreciju inzulina (201).

Akutna egzacerbacija KOPB-a može biti komplicirana hiperkapnijskim respiratornim zatajenjem. Studije su pokazale kako respiratorna acidoza može uzrokovati intoleranciju glukoze inducirajući jetrenu i perifernu inzulinsku rezistenciju. Kao potvrda tome, neke su studije na životinjama potvrdile kako metabolička acidoza uzrokuje poremećaj u sekreciji inzulina (202,203).

U ovom istraživanju nije nađena statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije s parametrima acidobaznog statusa.

Kortikosteroidi su ključna komponenta u liječenju akutnih egzacerbacija KOPB-a, a povezanost kortikosteroidne terapije i disglukemije je dobro poznata. Veliki Cochrane sustavni pregledni članak iz 2014. utvrdio je kako su oralni i parenteralni način primjene jednako učinkoviti, a da je najučestalija posljedica upravo hiperglikemija koja je vezana uz dozu kortikosteroida (OR 2.79; 95% CI 1.86 - 4.19) (204). Upotreba kortikosteroida nije utjecala na 30-dnevni mortalitet u ispitanika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a. Gambhir i sur. su u svom istraživanju na 453 bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a pokazali kako kortikosteroidna terapija značajno povisuje koncentraciju glukoze u krvi ($6,7 \pm 2,2$ mmol/L kod prijema vs $9,6 \pm 3,2$ mmol/L), no pokazalo se kako steroidima izazvana hiperglikemija nije bila povezana s povišenim mortalitetom niti lošijim kliničkim ishodom (205).

Ovo istraživanje pokazalo je slične rezultate u C skupini koju su činili ispitanici bez zabilježene stresne hiperglikemije kod prijema, a sa hiperglikemijom nakon kortikosteroidne terapije: razine glukoze u plazmi bile su značajno veće nakon primjene kortikosteroidne terapije: 5,20 mmol/L (3,5 - 7 mmol/L) vs 8,0 mmol/L (7,2 - 10,3mmol/L), ali bez utjecaja na intrahospitalni mortalitet ili dužinu liječenja.

Analizom varijabli nakon primjene kortikosteroidne terapije dobili smo podatke kako su bolesnici koji su razvili stresnu hiperglikemiju prije i nakon kortikosteroidne terapije imale znatno češće fibrilaciju atrijsku ($P=0,030$), potrebu za mehaničkom ventilacijom ($P=0,007$) i učestalost pneumonije ($P<0,001$).

Uspoređujući bolesnike koji su razvili stresnu hiperglikemiju prije i poslije kortikosteroidne terapije sa onima koji su cijelo vrijeme bili euglikemični, dobili smo podatke kako su vrijednosti CRP-a bile značajno veće ($P=0,002$), bolničko liječenje

dulje ($P < 0,001$), kao i veću vrijednost HADS skale depresije ($P = 0,018$ koje prelaze referentnu vrijednost od 7 – medijan vrijednosti je 9).

Vrijednosti glukoze kod ispitanika sa stresnom hiperglikemijom bile su značajno veće od prosječnih vrijednosti GUK-a u ispitanika koji su razvili hiperglikemiju nakon kortikosteroidne terapije (grupa A vs grupa C - 9,40 vs 8,80 mmol/L).

Među kontrolnim ispitanicima bez stresne hiperglikemije nije bilo značajnih razlika među socio-demografskim i kliničkim varijablama.

Ovi podaci odgovaraju rezultatima drugih studija, obzirom da u stresnoj hiperglikemiji dolazi do intenzivnijih i bržih inflamatornih i neuroendokrinih poremećaja nego što je to očekivano u kroničnoj hiperglikemiji povezanoj sa šećernom bolesti gdje se komplikacije razvijaju godinama. Glavni nedostatak dosadašnjih istraživanja o steroidnoj hiperglikemiji jest taj što su korištene različite doze prednizolona (30-125 mg dnevno) u različitim vremenskim intervalima (5-15 dana), što otežava komparaciju.

Iako se pregledom literature stječe dojam da ima dovoljno dokaza kako je stresna hiperglikemija jasan predskazatelj lošijeg intrahospitalnog ishoda i mortaliteta, i dalje u službenim dokumentima relevantnih stručnih skupina nema preporuka o mjerenju glukoze u krvi tijekom obrade bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a.

Svi autori koji su istraživali ovu tematiku slažu se da su potrebni daljnji znanstveni naponi da se razjasni složeni mehanizam utjecaja, kao i odgovori na pitanje da li bi stroža kontrola glikemije u takovih bolesnika doprinijela boljem ishodu.

6.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje je dizajnirano kao presječno stoga nije moguće donositi zaključke o uzročnoj povezanosti. Osim parenteralnih kortikosteroida, u obzir nisu uzimani drugi lijekovi koji eventualno mogu akutno poremetiti homeostazu glukoze.

Iako su rezultati pokazali tri put veću smrtnost u ispitanika sa stresnom hiperglikemijom, ograničenje je što uzrok smrti nije patološki verificiran obdukcijom pa se kod interpretacije rezultata to treba uzeti u obzir.

7. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako je stresna hiperglikemija negativan prognostički čimbenik bolničkog ishoda u nedijabetičkih bolesnika hospitaliziranih zbog akutne egzacerbacije KOPB-a.

- Od 272 ispitanika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a, ukupno je njih 113 (41,5%) imalo stresnu hiperglikemiju kod prijema i značajno više prosječne vrijednosti glikemije od kontrolne skupine (9,7 vs 5,7 mmol/l, $P < 0,001$).
- Trajanje bolničkog liječenja je bilo statistički značajno dulje u ispitanika sa stresnom hiperglikemijom (9 vs 7 dana).
- Bolesnici sa stresnom hiperglikemijom imali su 3 puta češći smrtni ishod u odnosu na kontrolnu skupinu: 13,3% naprema 4,4%; $P = 0,012$, bez obzira na dob, spol, FEV1, težinu i trajanje KOPB-a.
- U periodu istraživanja ukupna bolnička smrtnost je iznosila 8,1% ($N = 22$), a među socio-demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama jedina statistički značajna razlika je bila u potrebi za mehaničkom ventilacijom (22,7% vs 4,0 %, $P = 0,004$).
- Glikemija kod prijema je bila značajno veća u skupini ispitanika sa smrtnim ishodom (9,65 vs 6,35 mmol/L, $P = 0,005$).
- Ovo istraživanje pokazalo je kako jedinično povećanje koncentracije glukoze pri prijemu povećava rizik smrtnog ishoda za 1,23 puta .
- Pneumonija je bila značajno češća kod ispitanika sa stresnom hiperglikemijom (29,2% vs 10,1%, $P < 0,001$) s čime korelira i viša razina CRP-a (88 vs 52 mg/L, $P < 0,001$).

- Nije nađena statistički značajna povezanost stresne hiperglikemije s parametrima acidobaznog statusa.
- Nakon primjene kortikosteroidne terapije razine glukoze su bile značajno veće u 43,3% bolesnika (5,20 mmol/L vs 8,0 mmol/L) , ali bez utjecaja na intrahospitalni mortalitet ili dužinu liječenja.
- Vrijednosti glukoze kod ispitanika sa stresnom hiperglikemijom bile su značajno veće od prosječnih vrijednosti GUK-a u ispitanika koji su razvili hiperglikemiju nakon kortikosteroidne terapije (grupa A vs grupa C - 9,40 vs 8,80 mmol/L).
- Uspoređujući bolesnike koji su razvili stresnu hiperglikemiju prije i poslije kortikosteroidne terapije sa onima koji su cijelo vrijeme bili euglikemični, dobili smo podatke kako su vrijednosti CRP-a bile značajno veće ($P=0,002$), bolničko liječenje dulje ($P<0,001$), kao i veću vrijednost HADS skale depresije ($P=0,018$).

Navedenim rezultatima istraživanja te primjerenom statističkom analizom potvrđena je hipoteza ove disertacije, a to je da je stresna hiperglikemija u nedijabetičara oboljelih od akutne egzacerbacije KOPB-a nepovoljan prognostički čimbenik bolničkog ishoda, tj. da je veća smrtnost, veća učestalost pneumonija, dulje bolničko liječenje i češća potreba za mehaničkom ventilacijom. Među ostalim ispitivanim ciljevima (povezanost s acidobaznim statusom arterijske krvi, parametrima plućne funkcije FEV1 i FVC i komorbiditetima, bakteriološkim izolatima sputuma) nije utvrđena statistički značajna povezanost.

Ovo istraživanje pridonijelo je boljem razumijevanju utjecaja stresne hiperglikemije na ishod akutne egzacerbacije KOPB-a te obuhvatilo neke nedostatke navedene u ranije objavljenim studijama. Nadamo se da bi rezultati ovog istraživanja mogli potaknuti uvođenje određivanja i praćenja glikemije u budućim smjernicama te stimulirati daljnja istraživanja o mogućnosti poboljšanja kliničkog ishoda i smanjenja intrahospitalnog mortaliteta strožom kontrolom glikemije, što bi bilo od velikog značaja u svakodnevnoj kliničkoj praksi i javnozdravstvenom sustavu.

8. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Utjecaj stresne hiperglikemije na ishod akutne egzacerbacije KOPB-a nije poznat. Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje utjecaja stresne hiperglikemije (GUK > 6,9 natašte, tj. 7,8 mmol/L postprandijalno) na intrahospitalni mortalitet, dužinu hospitalizacije i specifične kliničke parametre. Uključena su 272 nedijabetičara hospitalizirana u OB Zabok zbog egzacerbacije KOPB-a u jednogodišnjem periodu koji su podjeljeni u 2 skupine prema vrijednosti glukoze kod prijema. Nakon kortikosteroidne terapije dodatno su stratificirani prema vrijednostima glikemije nakon 24 sata i kod otpusta. Rezultati su pokazali kako je 113 bolesnika (41,5%) imalo stresnu hiperglikemiju kod prijema i značajno više prosječne vrijednosti glikemije od kontrolne skupine (9,7 vs 5,7 mmol/l). Smrtni ishod zabilježen je u 8,1% slučajeva (N=22), i to tri puta češće među ispitanicima sa stresnom hiperglikemijom (13,3% vs 4,4%), bez obzira na dob, spol, FEV1, težinu i trajanje KOPB-a. Među socio-demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama, između ispitivane i kontrolne skupine, jedina statistički značajna razlika je bila u potrebi za mehaničkom ventilacijom (22,7% vs 4,0 %). Glikemija kod prijema je bila značajno veća u skupini ispitanika sa smrtnim ishodom (9,65 vs 6,35 mmol/L). Ovo je istraživanje pokazalo kako jedinično povećanje koncentracije glukoze pri prijemu povećava rizik smrtnog ishoda za 1,23 puta . Kod ispitanika koji su razvili steroidnu hiperglikemiju razine GUK-a bile su značajno veće nakon primjene kortikosteroidne terapije: 5,20 mmol/L (3,5 - 7 mmol/L) vs 8,0 mmol/L (7,2 - 10,3mmol/L), ali bez utjecaja na intrahospitalni mortalitet ili dužinu liječenja. Trajanje bolničkog liječenja je bilo statistički značajno dulje u ispitanika sa stresnom hiperglikemijom (9 vs 7 dana). Rezultati ovog istraživanja doprinijeti će boljem razumjevanju utjecaja stresne hiperglikemije na ishod egzacerbacije KOPB-a, obuhvatili su nedostatke ranijih studija i trebaju stimulirati daljnja istraživanja o mogućnosti poboljšavanja ishoda strožom kontrolom glikemije što bi bilo od velikog kliničkog i javnozdravstvenog značaja.

Ključne riječi: KOPB, akutna egzacerbacija, stresna hiperglikemija

9. SUMMARY

Title of doctoral dissertation:

IMPACT OF STRESS HYPERGLYCEMIA ON HOSPITAL OUTCOME OF ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Author: **Marković Marija, MD** , Year: **2019**

Impact of stress hyperglycemia on outcomes from acute exacerbations of COPD (AECOPD) has not been established. The aim of the research is to determine the impact of stress hyperglycemia (blood glucose > 6,9 and 7,8 mmol/L postprandial) on intrahospital mortality, length of hospitalization and specific clinical parameters.

We enrolled 272 non-diabetics hospitalized in General Hospital Zabok for AECOPD in one year period and divide them in 2 groups according to glucose levels in venous plasma at admission. After corticosteroid therapy each group was further stratified according to glycemia after 24 hours and before discharge. Beside main aims, we evaluated impact on lung function changes, CRP level, sputum culture, the presence of radiological pneumonia and need for mechanical ventilation. Results showed that 113 patients (41,5%) had stress hyperglycemia at admission and statistically significant higher average glucose levels (9,7 vs 5,7 mmol/l). Fatal outcome happened in 8,1 % cases and it was three times more often between patients with stress hyperglycemia (13,3 % vs 4,4%), independent of age, sex, FEV1 and COPD severity or duration . The relative risk (RR) of death or long inpatient stay was significantly increased in patients with stress hyperglycemia. For each 1 mmol/L increase in blood glucose the absolute risk of adverse outcome increased by 1,23 (95% CI. 1,04 to 1,46, p =0,015). Glucose levels at admission were much higher in non-survivors than survivors (9,65 vs 6,35 mmol/L). Length of hospital stay was longer in patients with stress hyperglycemia (9 vs 7 days, p= 0,001), so was the incidence of pneumonia (29,2% vs 10,1%, p<0,001). In patients with steroid hyperglycemia, glucose levels significantly increased (5,2 vs 8 mmol/L), but without significant correlation to mortality or number of hospital days. Stress hyperglycemia in non-diabetic patients with acute exacerbation of COPD is negative prognostic factor of intra-hospital outcome. This research acquired new knowledge about impact of stress hyperglycemia on outcome of AECOPD and hopefully

will stimulate further studies about stricter glycemic control that could possibly contribute to a better treatment outcome of these patients.

Key words: COPD, acute exacerbation, stress hyperglycemia

10. LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. [Internet] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017. [Pristupljeno 05.09.2017.]. Dostupno na: <http://goldcopd.org>.
2. Lange P, Celli B, Agusti A. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22.
3. Kim V, Crapo J, Zhao H. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD Gene. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(3):332-9
4. Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(3):217-24.
5. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370(9589):758-64.
6. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
7. Laniado-Laborín R. Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Parallel Epidemics of the 21st Century*. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(1): 209–224.
8. Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, Backman H, Lindberg A, Rönmark E, i sur. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest*. 2014;145(6):1298-1304.
9. Terzikhan N, Verhamme K, Hofman A, Stricker BH, Brusselle G. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(8):785–92.
10. Sorroche PB, Fernández Acquier M, López Jove O, Giugno E, Pace S, Livellara B³, i sur. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(11):539-43.
11. Lopez-Campos JL, et al. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21:14–23.

12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
13. Celli B R. Update on the management of COPD. *Chest*. 2008;133:1451-62.
14. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality 2013. [Internet]. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit [Pristupljeno 28.4.2016.]. Dostupno na:
<https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf>
15. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030 [Internet]. [Pristupljeno 28.4.2016.]. Dostupno na:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
16. Lopez AD, Shibuya K, Rao C. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvještaj HZJZ o umrlima u Hrvatskoj 2017. [Internet], Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [Pristupljeno 13.6.2018.]. Dostupno na:
https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten_Umrli-2017-2.pdf
18. Augusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J*. 2003;21:347-60.
19. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan D, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
20. Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive respiratory disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration*. 2008;75:224-8.
21. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335–349.
22. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linacre P, i sur. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131:37-43.
23. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:512-21.

24. Hackett TL, Holloway R, Holgate ST. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: an *ex vivo* study. *Respir Res.* 2008;9(1):47.
25. Agustí A, Thomas A. Neff Lecture. Chronic obstructive pulmonary disease. A systemic disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:478-81.
26. Mathanraj S. Correlation of serum TNF alpha level with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(8):3309-16.
27. Grumelli S, Corry DB, Song LZ. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *Plos Med.* 2004;1:8.5.
28. Comer DM, Kidney JC, Ennis M, Elborn JS. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and nonsmokers. *Eur Respir J.* 2013;41(5):1058-67.
29. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Med.* 1998;84:13–27.
30. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. The Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–57.
31. Foronjy R, Armiento J. The Effect of Cigarette Smoke-derived Oxidants on the Inflammatory Response of the Lung. *Clin Appl Immunol Rev.* 2006;6(1):53–72.
32. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1666-72.
33. Stefanska J, Sarniak A, Włodarczyk A, Sokolowska M, Doniec Z, Białasiewicz P, i sur.. Hydrogen peroxide and nitrite reduction in exhaled breath condensate of COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(5):343-8.
34. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(4):258–266.
35. Bourdin A, Burgel P-R, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *European Respiratory Review.* 2009;18:198-212.
36. Agustí A, Soriano JB. Dynamic hyperinflation and pulmonary inflammation: a potentially relevant relationship?. *European Respiratory Review.* 2006;15:68-71.

37. Frisk B, Espehaug B, Hardie JA, Strand LI, Moe-Nilssen R, i sur. Airway obstruction, dynamic hyperinflation, and breathing pattern during incremental exercise in COPD patients. *Physiol Rep*. 2014;2(2):e00222.
38. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2012;84:89–97.
39. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas W. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199–208.
40. Abdo W, Heunks L. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care*. 2012;16(5):323.
41. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371-85.
42. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, i sur. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D109-16.
43. Sakao S, Voelkel N, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European Respiratory Review*. 2014;23:350-5.
44. Stephens M, Yew K. Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Fam Physician*. 2008;78(1):87-92.
45. Johns D, Walters J, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2014;6(11):1557–69.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary 2016 (Internet, pristupljeno 14.11.2016.). Dostupno na : <http://www.goldcopd.org>
47. Singh A, Kumar S, Kumar Mishra A, Kumar M, Kant S, i sur. Correlation between clinical characteristics, spirometric indices and high resolution computed tomography findings in patients of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2016;33(1):42–8.
48. Suresh A, Giritharan S. CAT' or 'mMRC' – Which is a better symptom scale in recent GOLD COPD classification?. *European Respiratory Journal*. 2015;46:398.

49. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*. 2013;42(3):647-54.
50. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78.
51. Putcha N, Drummond MB, Wise R, Hansel N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):575–91.
52. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124:259–61.
53. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871-88.
54. Loganathan RS, Stover DE, Shi W. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*. 2006;129:1305–12.
55. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T.. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009; 34: 380–6.
56. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in Patients with COPD and Its Treatment. *Nutrients*. 2013;5(4):1316–35.
57. Kuźnar-Kamińska B, Batura-Gabryel H, Brajer B, Kamiński J. Analysis of nutritional status disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76(5):327-33.
58. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Investig*. 2016;54(6):387-396.
59. Decramer M, Rennard S, Troosters T. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5(4):235-56.
60. R. W. Dal Negro, L. Bonadiman, P. Turco. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2015;10:24.

61. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Kathana J. Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015; 9:5–21.
62. Agustí AG, ur. "Definition and Overview". *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2015.
63. Brouchet L, Thomas P, Renaud C, Berjaud J, Dahan M. Surgical management of COPD distension. *Rev Mal Respir*. 2009;26(8):838-50.
64. Gillissen A, Haidl P, Kohlhäuf MI, Kroegel K, Voshaar T, Gessner C. The Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(18):311–6.
65. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax*. 2003;58(8):654-8.
66. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. 2003;41:46-53 .
67. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten, van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37(3):508-15.
68. Schmidt SAJ, Johansen MB, Olsen M. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: a registry-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e006720. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006720.
69. Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:467–475.
70. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975-82.
71. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347–365.
72. Han MK, Agustí A, Calverly PM . COPD phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit care Med*. 2010;182:598-604.

73. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000;67:495-501.
74. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
75. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D. Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J*. 2008;32(4):953-61.
76. Rowe BH, Villa-Roel C, Guttman A, Ross S, Mackey D, Sivilotti ML, i sur. Predictors of hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Canadian emergency departments. *Acad Emerg Med*. 2009;16(4):316-24.
77. Jiang J, Jing Zhao J, Yuan Y, Shu Di. Risk factors associated with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective analysis in 4624 patients. *Biomedical Research*. 2017;28(9):134-42.
78. De Alba I, Amin A. Pneumonia Readmissions: Risk Factors and Implications. *Ochsner J*. 2014;14(4):649–54.
79. Kanner RE, Anthonisen NR, Connet JE. Lower respiratory illness promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild COPD. Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:358-64.
80. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, i sur. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *European Respiratory Journal*. 2008;31: 869-73.
81. Lin YH, Tsai CL, Chien LN, Chiou HY, Jeng C. Newly diagnosed gastroesophageal reflux disease increased the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease during the first year following diagnosis--a nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2015;69(3):350-7.
82. Donaldson GC, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.

83. Wedzicha JA, Brill S, Allinson J, Donaldson G. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Medicine*.2013;11:181.
84. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006;250-8.
85. Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology - impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18:861-82.
86. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of COPD. *N Engl J Med*. 2008;359:2355-65.
87. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG i sur. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis*. 2000;181:1875-84.
88. Seemungal T, Harper-owen R, Bhowmik A. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbation of stable COPD. *Am J Crit Care Med*. 2001;18:1618-23.
89. Hamelin ME, Cote S, Laforge J i sur. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD. *Clin Infect Dis*. 2005;41:498-502.
90. Rohde G, Wiethage A, Borg I. Respiratory viruses in exacerbations of COPD requiring hospitalization: a case-control study. *Thorax*. 2003;58:37-42.
91. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without COPD. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;162:167-73.
92. Rosell A, Monso E, Soler N i sur. Microbiologic determinants of exacerbation in COPD. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
93. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F. Infection and inflammation in COPD severe exacerbations. *Am J Resp Crit Care Med*. 2006;173:1114-21.
94. Gump DW, Philips CA, Forsyth BR i sur. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis*. 1976;113:465-74.
95. Bresser P, Out TA, Jansen H, Lutter R. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic H. influenzae airway infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:947-52.
96. Nseir S, Cavestri B, Di Pompeo C i sur. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of COPD. *Respiration*. 2008;76:253-60.

97. Rakusic N. Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (AE KOPB) – smjernice i racionalno liječenje antibioticima. *Medicus* 2013;22(2):97-102.
98. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbation of COPD. *N Engl J Med.* 2002;346:988-94.
99. MacIntyre N and Yuh Chin Huang YC. Acute Exacerbations and Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):530–5.
100. Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2011;378(9795):1038-47.
101. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1941.
102. Kiser TH, Vandivier RW. Severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: does the dosage of corticosteroids and type of antibiotic matter? *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(2):142-8.
103. Ceviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27(2):179-83.
104. Sethi S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbation of COPD. *Clin Infect Dis.* 2011;52:S290-5.
105. Bach PB, Brown C, Gelfand SE i sur. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med.* 2001;134:600-20.
106. Wilson R, Jones P, Schalberg T i sur. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2006;61:337-42.
107. Miravittles M. Do we need new antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Therap Advances in Respir Dis.* 2007;61-76.
108. Boersma WG. Antibiotics in acute exacerbations of COPD: the good, the bad and the ugly. *European Respiratory Journal.* 2012;40:1-3.

109. Butorac-Petanjek B, Parnham MJ, Popovic-Grle S. Antibiotic Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of Chemotherapy*. 2010;5 (22), 291-7
110. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1995;333:710-4.
111. Black PN, Morgan-day A, McMillan TE. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of COPD. *BMC Pulm Med*. 2004;4:13.
112. Marik P , Bellomo R Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305.
113. Dungan K, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. *Lancet*. 2009;373:1798–1807.
114. Moradi S, Keshavarzi A, Tabatabaee SM. Is Stress Hyperglycemia a Predicting Factor of Developing Diabetes in Future? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(10):614-6.
115. Van Cromphaut SJ. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23:375–86.
116. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426-32.
117. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119–31.
118. Chernow B, Rainey TR, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med*. 1982;10:409–416.
119. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):748-56.
120. Hart BB, Stanford GG, Ziegler MG, Lake CR, Chernow B. Catecholamines: study of interspecies variation. *Crit Care Med*. 1989;17(11):1203-22.
121. DiNardo MM, Korytkowski MT, Siminerio LS. The importance of normoglycemia in critically ill patients. *Crit Care Nurs Q*. 200;27(2):126-34.
122. Study Group Of Hyperglycemia In Parenteral Nutrition Nutrition Area Of The Spanish Society Of Endocrinology And Nutrition Seen, Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C . Prevalence of diabetes, prediabetes,

- and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocr Pract.* 2015;21(1):59-67.
123. Marik PE, Preiser JC. Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU. *Chest.* March 2010;137 (3),544–551.
 124. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-8.
 125. Lepper PM, Ott S, Nüesch E. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;28;344:e3397.
 126. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2316-21.
 127. Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, Ong K, Villanueva E, Haji K, i sur. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care.* 2012;27:153–158.
 128. Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N, i sur. Prognostic implications of stress hyperglycemia in acute ST elevation myocardial infarction. Prospective observational study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(3):201-7.
 129. Jensen A, Egelund G, Andersen S, Petersen PT, Benfield T, Faurholt-Jepsen D, i sur. The impact of blood glucose on community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2017;3(2):00114-2016.
 130. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:978–982.
 131. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, i sur. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology.* 1999;52:280–284.
 132. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:933–944.
 133. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: The NICE-Sugar Study Investigators. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–1297.

134. Tamez-Pérez H, Quintanilla-Flores D, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González J, Tamez-Peña A. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1073–1081.
135. Suh S , Kyoung Park M. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):180–189.
136. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013;345(4):274-277.
137. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*. 2006;29:2728–9.
138. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324-32.
139. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):180-9.
140. Ferris HA, Kahn RC. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3854–7.
141. Al Awadhi SA, Al Khaldi RM, Al Rammah T, Kapila K, Mojiminiyi OA. Associations of adipokines & insulin resistance with sex steroids in patients with breast cancer. *Indian J Med Res*. 2012;135(4):500-5.
142. F Delaunay, A Khan, A Cintra, B Davani, Z C Ling, A Andersson, i sur. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997; 100(8): 2094–8.
143. Hwang J, Weiss R: Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):96–102.
144. Geer E, Islam J, Buettner C. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance, Focus on Adipose Tissue Function and Lipid Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1):75–102.
145. Asensio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(4):45-52.
146. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82:704-708.

147. Candido R. Which patients should be evaluated for blood glucose variability? *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):9-12.
148. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9177):456-60.
149. 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(21):2223-31.
150. Abroug F, Ouanes I, Abroug S, Dachraoui F, Ben Abdallah S, i sur. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2014; 4: 32.
151. Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;5(10):CD006897.
152. de Jong YP¹, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest.* 2007;132(6):1741-7.
153. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD001288.
154. Suissa S, Barnes PJ: Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J.* 2009;34:13-16.
155. Cheng T, Gong Y, Guo Y, Cheng Q, Zhou M, Shi G, i sur. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J.* 2013;7(4):305-18.
156. Slatore CG, Bryson CL, Au DH: The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am J Med.* 2009;122:472-478.
157. Suissa S, Kezouh A, Ernst P: Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001-6.
158. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 21–30.

159. Goldstein DS, Irwin JK. Evolution of concepts of stress. *Stress*. 2007;10:109–120.
160. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan H, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978–82.
161. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Dinette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1180-6.
162. Baker EH, Wood DM, Brennan AL. Hyperglycaemia and pulmonary infection. *Proc Nutr Soc*. 2006;65(3):227-35.
163. Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax*. 2009;64(10):857-62.
164. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2013;43:721–4.
165. Parappil A, Depxynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010;15:918–22.
166. Kasirye Y, Simpson M, Mamillapalli CK, Epperla N, Liang H, Yale SH. Association between blood glucose level and outcomes in patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *WMJ*. 2013;112:244–9.
167. Kumar H, Satyadeo Choubey S. Predictors of mortality in patients of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective observational study. *Ind J of Resp Care*. 2018;(2)77-82.
168. Benabdelghaffar H, Khmiss T, Fenniche S, Neffati O, Fekih L, Greb D, et al. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2013;42: P2164.

169. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:970–976.
170. Archibald R, Chalmers J, Fardon T. Prediction of In-Hospital Mortality in Acute Exacerbations of COPD. *Scottish Universities Medical Journal*. 2012;1(2):129-139.
171. Worth H, Buhl R, Criée C, i sur. P120 Real life distribution of COPD severity in the German DACCORD registry: Lung function is the main driver of classification in GOLD group C and D. *Thorax*. 2015;70:A135.
172. Hoogendoorna M, Feenstra TL, Schermerc TRJ, Hesselinkd AE , Rutten-van Molken M. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respiratory Medicine*. 2006;100: 83–6.
173. Castellanos MR, Szerszen A, Saifan C. Fasting hyperglycemia upon hospital admission is associated with higher pneumonia complication rates among the elderly. *International Archives of Medicine*. 2010;3:16.
174. Brennan AL, Baines DL, Woolhead A. Development of an in vitro model to investigate the effect of glucose on the interaction between respiratory epithelia and bacterial pathogens. *Thorax*. 2006; 61(Suppl II): ii101.
175. Philips BJ, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, Baker EH. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax*. 2005;60:761–764.
176. Nantsupawat T, Limsuwat C, Nugent K. Factors affecting chronic obstructive pulmonary disease early rehospitalization. *Chron Respir Dis*. 2012;9:93–8.
177. Moran A, Steffen LM, Jacobs DR, i sur. Relation of C-Reactive Protein to Insulin Resistance and Cardiovascular Risk Factors. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1763-8.
178. Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(3):353–61.
179. Carvalho LS, Cintra RM, Moura FA, Martins NV, Silva QJC, Coelho OR, Sposito AC. Brasilia Heart Study Group. High plasma HDL-C attenuates stress hyperglycemia during acute phase of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):231-6.

180. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180–4.
181. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillations. *Circulation*. 2001;104:2886–91.
182. Saito S, Teshima Y, Fukui A, Kondo H, Nishio S, Nakagawa M, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovascular Research*. 2014;1:5-14.
183. Islam EA, Limsuwat C, Nantsupawat T, Berdine GG, Nugent KM. The association between glucose levels and hospital outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med*. 2015;10(2):94–9.
184. De Rekeneire N, et al. Diabetes, Hyperglycemia, and Inflammation in Older Individuals, the health, aging and body composition study. *Diabetes Care*. 2006; 29(8):1902-8.
185. Hair PS, Echague CG, Rohn RD, Krishna NK, Nyalwidhe JO, Cunnion KM. Hyperglycemic conditions inhibit C3-mediated immunologic control of *Staphylococcus aureus*. *J Transl Med*. 2012; 10: 35
186. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067–72.
187. De Rekeneire N, et al. Diabetes, Hyperglycemia, and Inflammation in Older Individuals, the health, aging and body composition study. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1902-8.
188. Yorek MA, Dunlap JA. Effect of increased concentration of D-glucose or L-fucose on monocyte adhesion to endothelial cell monolayers and activation of nuclear factor-kappaB. *Metabolism*. 2002;51(2):225-9.

189. Esposito K, Marfella R, Giugliano D. Stress hyperglycemia, inflammation, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1650-1651
190. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, Tanck MW, Sauerwein HP, van der Poll T. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008;112(1):82-9.
191. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system, clinical, cellular and molecular aspect *Crit Care Med*. 2005;33(7):1624-33.
192. Von Kanel R, Mills P, Dimsdale J. Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution. *Life Sciences*. 2001;69(3):255–262.
193. Philipson LH. Beta-agonists and metabolism. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110(6):S3137.
194. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):971-80.
195. Sacca L, Perez G, Rengo F, Pascucci I, Condorelli BS, Condorelli M. Effects of theophylline on glucose kinetics in normal and sympathectomized rats. *Diabetes*. 1975;24(3):249-56.
196. Diderholm B, Ewald U, Gustafsson J. Effect of theophylline on glucose production and lipolysis in preterm infants (< or = 32 weeks). *Pediatr Res*. 1999; 45(5 Pt 1):674-9.
197. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Rook S, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(11):1231-7.
198. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003;552(1):253-64.
199. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):851–7.

200. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Applied Physiol.* 2008;106(5):1538-44.
201. Pallayova M, Lazurova I, Donic V: Hypoxic damage to pancreatic beta cells—the hidden link between sleep apnea and diabetes. *Med Hypotheses.* 2011;77(5):930–4.
202. Adroque HJ, Chap Z, Okuda Y et al. Acidosis-induced glucose intolerance is not prevented by adrenergic blockade. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 1): E812–23.
203. Bigner DR, Goff JP, Faust MA, Burton JL, Tyler HD, Horst RL. Acidosis effects on insulin response during glucose tolerance tests in Jersey cows. *J Dairy Sci.* 1996;79(12):2182-8.
204. Analysis of the Cochrane Review: Use of systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, 9:CD001288. *Acta Med Port.* 2014;27(5):537-40.
205. Gambhir R. Diabetes and Steroid-Induced Hyperglycemia in Patients with COPD Exacerbation: Prevalence and Clinical Outcome (Internet). *Diabetology Congress Atlanta* (pristupljeno 19.7.2018.). Dostupno na: <http://www.professional.diabetes.org>

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 06.08.1983. u Nišu. Osnovnu školu i opću gimnaziju završila sam u Zagrebu, a Medicinski fakultet studirala sam od 2001 do 2007. godine s prosječnom ocjenom 4,3.

Dobitnica sam stipendije Sveučilišta u Zagrebu za najuspješnije studente u akademskoj godini 2005./2006. te 2006./2007. s prosjekom ocjena 4,9.

Dobitnica sam Rektorove nagrade 2006. godine na temu "Poremećaji zdjeličnog dna" pod mentorstvom prof.dr. Damira Bukovića iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo Zagreb.

Pripravnički staž odradila sam u Općoj bolnici Zabok od 2007. do 2008. godine. Specijalizaciju iz interne medicine pohađala sam od 2010. do 2014. u Klinici za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice, a specijalistički ispit položila sam 14.01.2015.

Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo upisala sam 2009. godine.

Zaposlena sam na Odsjeku pulmologije Opće bolnice Zabok od 2008. gdje radim kao odjelni liječnik do danas.

Objavila sam 5 znanstvenih članaka iz područja interne medicine te jedan znanstveni članak iz područja pulmologije koji je citiran u Current Contentu.

Unazad 10 godina član sam Hrvatskog pulmološkog društva i Europskog respiratornog društva te aktivno sudjelujem na stručnim kongresima i edukacijama.