UČINAK JEDNE DOZE ORALNO PRIMIJENJENOG L-ARGININA NA SNAGU KVADRICEPSA PUŠAČA I NEPUŠAČA: NERANDOMIZIRANI KLINIČKI POKUS

Radmilović, Goranka

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:032980

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Goranka Radmilović

UČINAK JEDNE DOZE ORALNO PRIMIJENJENOG L-ARGININA NA SNAGU KVADRICEPSA PUŠAČA I NEPUŠAČA: NERANDOMIZIRANI KLINIČKI POKUS

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Goranka Radmilović

UČINAK JEDNE DOZE ORALNO PRIMIJENJENOG L-ARGININA NA SNAGU KVADRICEPSA PUŠAČA I NEPUŠAČA: NERANDOMIZIRANI KLINIČKI POKUS

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanja Popović-Grle

Komentor rada: izv. prof. dr. sc. Valentina Matijević

Rad ima 97 listova.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Sanji Popović-Grle i komentorici izv. prof. dr. sc. Valentini Matijević na uloženom trudu, stručnim savjetima i podršci tijekom provođenja istraživanja i pisanja ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem zaposlenicima Daruvarskih toplica: Saši Starčeviću, mag. cin., Dragi Ambrošu, mag. cin. te Bruni Mariću, struč. spec. oec. na neizmjernoj pomoći u provođenju istraživanja te pomoći prilikom prikupljanja i testiranja ispitanika. Bez vas ovo istraživanje ne bi bilo moguće provesti.

Zahvaljujem svojem ravnatelju dr. sc. Ivanu Vukoji na podršci i savjetima, razumijevanju i pomoći.

Zahvaljujem svojim prijateljima na podršci i razumijevanju.

Najveće hvala mojoj majci i mojem sinu na podršci, strpljenju i razumijevanju. Hvala vam za toleriranje svakog trenutka koji nisam bila s vama jer sam provodila istraživanje kako bih napisala ovu doktorsku disertaciju. Hvala što ste bili moja inspiracija za postizanje ciljeva i moja utjeha kada sam povremeno pala. Ovu disertaciju posvećujem vama.

SADRŽAJ

Popis korištenih kratica I
Popis tablica III
Popis slika V
1. UVOD 1
1.2. Mišićno-koštani sustav 2
1.3. Osteoporoza 7
1.4. Depresija, anksioznost, stres 7
1.5. Pušenje i tjelesna aktivnost 9
1.6. L-arginin 10
2. HIPOTEZA 13
3. CILJ ISTRAŽIVANJA 14
4. ISPITANICI I METODE 15
4.1. Ispitanici 15
4.1.1. Kriteriji za uključivanje ispitanika 16
4.1.2. Kriteriji za isključivanje ispitanika 16
4.2. Metode 17
4.2.1. Spirometrija 18
4.2.2. Šestominutni test hoda 18
4.2.3. Ergometrijski bicikl 19
4.2.4. Izokinetičko testiranje 19
4.2.5. Mišićno-koštani i nutritivni pokazatelji 20
4.2.6. Procjena dispneje 21
4.2.7. Procjena KOPB-a 22
4.2.8. Procjena depresije, anksioznosti i stresa 22
4.2.9. Procjena fizičke aktivnosti 22
4.3. Statistička analiza 23
5. REZULTATI 26
5.1. Opća obilježja ispitanika 26
5.2. Razlika u testovima plućne funkcije te u kondicijskom i mišićno-koštanom statusu između pušača i nepušača 27

5.3. Analiza indikatora KOPB-a 36
5.4. Utjecaj oralne primjene L-arginina na snagu kvadricepsa u pušača i nepušača 39
5.5. Utjecaj oralne primjene L-arginina na snagu kvadricepsa u pušača s obzirom na dob početka pušenja i broj popušenih cigareta 42
5.6. Povezanost učinka primjene L-arginina i navike pušenja 44
5.7. Povezanost učinka primjene L-arginina i CAT indeksa 45
5.8. DASS-21: upitnik za procjenu depresivnosti, anksioznosti i stresa) 47
6. RASPRAVA 50
7. ZAKLJUČAK 67
8. SAŽETAK 69
9. SUMMARY 71
10. LITERATURA 73
11. ŽIVOTOPIS 94
12. PRILOZI 97

Popis korištenih kratica

ATP	Adenozin trifosfat
BMD	Mineralna gustoća kostiju (engl. *bone mineral density*)
BMI	Indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)
CAT	Test za procjenu kronične opstruktivne plućne bolesti (engl. COPD – *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test)*
CRP	C-reaktivni protein
DASS-21	Ljestvica stresa anksioznosti i depresije-21 (engl. *Depression Anxiety Stress Scale-21*)
DEXA	dvostruka rendgenska apsorpcija (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*)
FEV1	Forsirani ekspiratorni volumen u 1. Sekundi
FVC	Forsirani vitalni kapacitet
HADS	Skala bolničke anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)
HLK	Hrvatska liječnička komora
HLZ	Hrvatski liječnički zbor
ID	indeks disanja
IL	Interleukin
IPAQ	Međunarodni upitnik o tjelesnoj aktivnosti (engl. *International Physical Activity Questionnaire*)
IQR	Interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
MSA	Mjera adekvatnosti varijabli (engl. *measure of sampling adequacy*)
Nm	njutnmetar
NOS	Sintetaza dušičnog monoksida
eNOS	Endotelna izoforma sintetaze dušičnog monoksida
iNOS	Inducibilna izoforma sintetaze dušičnog monoksida

nNOS	Neuronalna izoforma sintetaze dušičnog monoksida
TNF	Faktor tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)
PHQ-9	Upitnik o zdravlju pacijenata-9 (engl. *Patient Health Questionnaire-9*)
PRIME – MD	Evaluacija mentalnih poremećaja primarne zdravstvene zaštite (engl. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*)
RNS	Reaktivne vrste dušika (engl. *reactive nitrogen species*)
ROS	Reaktivne vrste kisika (engl. *reactive oxygen species*)
RONS	Reaktivne vrste kisika i dušika (engl. *reactive oxygen and nitrogen species*)
SAD	Sjedinjene Američke Države
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

Popis tablica

TABLICA 5.1.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA 26
TABLICA 5.1.2. USPOREDBA INTENZITETA TJELESNE AKTIVNOSTI PUŠAČA I NEPUŠAČA 26
TABLICA 5.2.1. USPOREDBA KARDIORESPIRATORNOG I MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA PUŠAČA I NEPUŠAČA 28
TABLICA 5.2.2. ZASTUPLJENOST KRONIČNIH BOLESTI 29
TABLICA 5.2.3. MATRICA FAKTORSKE STRUKTURE 30
TABLICA 5.2.4. USPOREDBA VRIJEDNOSTI FAKTORA PREMA SPOLU PACIJENTA 31
TABLICA 5.2.5. USPOREDBA RASPODJELE FAKTORA IZMEĐU PUŠAČA I NEPUŠAČA 32
TABLICA 5.2.6. MULTIVARIJATNI LOGISTIČKI MODEL VJEROJATNOSTI PUŠENJA 33
TABLICA 5.2.7. USPOREDBA VRIJEDNOSTI CAT INDEKSA PREMA KLASTERIMA 35
TABLICA 5.2.8. USPOREDBA VRIJEDNOSTI CAT INDEKSA PREMA KLASTERIMA 36
TABLICA 5.3.1. RASPODJELA FEV1/FVC VRIJEDNOSTI PREMA NAVICI PUŠENJA 36
TABLICA 5.3.2. RASPODJELA CAT INDEKSA PREMA NAVICI PUŠENJA .. 36
TABLICA 5.3.3. ZASTUPLJENOST KATEGORIJA CAT INDEKSA PREMA NAVICI PUŠENJA 37
TABLICA 5.3.4. REZULTATI SPEARMANOVA TESTA KORELACIJE IZMEĐU FEV1/FVC I OSTALIH OBILJEŽJA PUŠAČA 38
TABLICA 5.3.5. REZULTATI SPEARMANOVA TESTA KORELACIJE IZMEĐU CAT VRIJEDNOSTI I OSTALIH OBILJEŽJA PUŠAČA 39
TABLICA 5.4.1. RASPODJELA SNAGE KVADRICEPSA PREMA NAVICI PUŠENJA 40
TABLICA 5.4.2. RASPODJELA TESTA SNAGE KVADRICEPSA PREMA NAVICI PUŠENJA 40

TABLICA 5.4.3. UTJECAJ DOBI NEPUŠAČA NA PROMJENU SNAGE KVADRICEPSA NAKON TERAPIJE ARGININOM 41
TABLICA 5.4.4. UČINAK FAKTORA 2 NA PROMJENU SNAGE KVADRICEPSA NAKON TERAPIJE ARGININOM KOD NEPUŠAČA 42
TABLICA 5.5.1. UČINAK DOBI POČETKA PUŠENJA I *PACK YEARS* VARIJABLE NA PROMJENU SNAGE KVADRICEPSA NAKON TERAPIJE ARGININOM 43
TABLICA 5.5.2. KVANTILNA REGRESIJA DOBI POČETKA PUŠENJA NA POVEĆANJE SNAGE KVADRICEPSA NAKON TERAPIJE ARGININOM 44
TABLICA 5.6.1. UČINAK POVEĆANJA SNAGE KVADRICEPSA NAKON TERAPIJE ARGININOM NA VJEROJATNOST PUŠENJA 45
TABLICA 5.7.1. RASPODJELA VRIJEDNOSTI POVEĆANJA SNAGE KVADRICEPSA NAKON TERAPIJE ARGININOM PREMA KATEGORIJAMA CAT INDEKSA ZA PUŠAČE 45
TABLICA 5.7.2. MULTIVARIJATNI LOGISTIČKI MODEL VJEROJATNOSTI PRIPADANJA CAT KATEGORIJI SA SREDNJIM UČINKOM KOPB-A 46
TABLICA 5.8.1. RASPODJELA DASS VRIJEDNOSTI PREMA NAVICI PUŠENJA 47
TABLICA 5.8.2. RASPODJELA DASS VRIJEDNOSTI PREMA SPOLU PACIJENATA 47
TABLICA 5.8.3. REZULTATI SPEARMANOVA TESTA KORELACIJE IZMEĐU DASS INDEKSA I OSTALIH OBILJEŽJA PACIJENATA 48
TABLICA 5.8.4. MULTIVARIJATNI LINEARNI REGRESIJSKI MODEL UTJECAJA OBILJEŽJA ISPITANIKA NA DASS INDEKS 49

Popis slika

SLIKA 5.2.1. PROSJEČNE VRIJEDNOSTI FAKTORA U SVAKOM KLASTERU 34

1. UVOD

Pušenje i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) unazad 20 godina u središtu su pozornosti mnogobrojnih istraživanja i to ne samo kao bolest koja pogađa pluća već kao sustavni upalni poremećaj koji pogađa cijelo tijelo, a osobito mišićno-koštani i srčano-žilni sustav. KOPB je postupno progresivna bolest i do 2018. godine predstavljala je četvrti vodeći uzrok smrtnosti u svijetu, iza bolesti srca, malignoma i nesreća (1). Smatralo se da će do 2020. KOPB postati treći uzrok smrtnosti u svijetu, no to se dogodilo već 2019. godine te se smatra da je ta kronična bolest odgovorna za približno 6 % ukupnih smrtnih slučajeva (2).

To je bolest nepoznate etiologije, ali se patogenetski povezuje s izlaganjem štetnim česticama plinova, dimova i isparavanja, među kojima je najvažnije pušenje duhana. KOPB karakterizira ograničen protok zraka koji nije u potpunosti reverzibilan, ali je progresivan i povezan je s pojačanim upalnim odgovorom pluća te može uključivati kombinacije emfizema, kroničnog bronhitisa i opstrukciju malih dišnih puteva (3–5).

Pušenje duhana i cigaretni dim izazivaju ponavljajuće upale, neravnotežu proteinaza/antiproteinaza i oksidativni stres, koji leže u podlozi nastanka KOPB-a. Upala u donjim dišnim putevima karakteristična je za KOPB, a njezino pogoršavanje i akumulacija upalnih stanica dovode do egzacerbacija bolesti. U donjim dišnim putevima svih pušača akumuliraju se upalne stanice iako njih tek 20 % razvije KOPB, dok se kod ostalih obično razviju kardiovaskularne ili maligne bolesti, a čimbenici koji dodatno potiču ograničenje protoka zraka u dišnim putevima i razvoj bolesti još uvijek su nejasni. Prvi simptomi bolesti, poput produktivnog kašlja i zamaranja u naporu, javljaju se tek kada se značajno smanje funkcionalne rezerve pluća i kada se plućni kapacitet spusti ispod 55 % od referentnih vrijednosti te se u početnoj fazi takvi bolesnici uglavnom ne prepoznaju. Dokazano je da se upala u dišnim putevima u pušača koji nisu razvili KOPB prestankom pušenja s vremenom utišava, za razliku od bivših

pušača koji su razvili bolest te je upala i dalje perzistentna, no progresija bolesti je usporena, uz sugestiju da upalni odgovor može perzistirati kada progresija bolesti dosegne određeni stupanj (6–10).

1.1. Komorbiditeti

Uz dijagnozu KOPB-a dolaze i mnogi komorbiditeti, poput karcinoma pluća, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti te dijabetesa, za koje se smatra da su primarni uzrok smrtnosti u više od 60 % oboljelih od KOPB-a (11–14). Komorbiditeti poput osteoporoze, disfunkcionalne miopatije, depresije, anksioznosti i dr. smatraju se snažnije izraženi u pacijenata koji boluju od KOPB-a te više od 80 % tih bolesnika ima barem jedan pridruženi komorbiditet (15–24). Zabilježeno je ukupno 79 komorbiditeta, istražena je njihova prevalencija i rizik smrtnosti u pacijenata koji boluju od KOPB-a te je izrađena analiza (25). Izrazitu zabrinutost predstavljaju i nuspojave koje se javljaju uslijed dugoročne primjene inhalacijskih kortikosteroida, poput pneumonije, dijabetesa, tuberkulozne i netuberkulozne infekcije mikobakterijama te mnoge druge (26).

1.2. Mišićno-koštani sustav

Smanjena tjelesna sposobnost jedan je od najranijih kliničkih znakova u pacijenta oboljelog od KOPB-a, a uzrok joj je ne samo smanjena plućna sposobnost već i oslabljena funkcija mišićno-koštanog sustava (27).

Prepoznato je kako oslabljena funkcija skeletne muskulature u pacijenata oboljelih od KOPB-a dovodi do smanjene sposobnosti vježbanja, gubitka mišićne mase, kaheksije te u konačnici do smanjenja kvalitete života, povećanja stope tjelesne nesposobnosti i smrtnosti (27-31). U tih je pacijenta zabilježena visoka prevalencija gubitka mišića koja, ovisno o definiciji i stadiju bolesti, može iznositi čak 15 – 40 % (32, 33). Niska tjelesna težina i/ili pothranjenost u bolesnika oboljelih od KOPB-a davno su prepoznate kao nepovoljni prognostički čimbenici koji povećavaju

učestalost akutnih egzacerbacija, hospitalizacija i u konačnici skraćuju životni vijek (34–37). Kronično smanjena aktivnost ili neaktivnost u tih pacijenata dovodi do gubitka mišićne mase, no malo je vjerojatno da je to jedino objašnjenje disfunkcije periferne muskulature (18).

Test plućne funkcije, spirometrija, zlatni je standard i najčešće korištena metoda za rano otkrivanje KOPB-a, ali prvi i često neprepoznati simptomi bolesti nastaju ranije no što se testom plućne funkcije može dokazati oslabljena funkcija pluća. Štoviše, dokazano je da oslabljena funkcija skeletne muskulature i sposobnost vježbanja u pacijenata koji boluju od KOPB-a slabo korelira s ozbiljnošću promjena na plućima. Najvjerojatnija veza između KOPB-a i izvanplućnih manifestacija, poput gubitka koštane i mišićne mase, kao i kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti, očituje se ne samo u pomanjkanju kondicije i pojačanom zamaranju već i u ulozi oksidativnog stresa i medijatora upale u sklopu sustavne upalne bolesti koja je uzrokovana pušenjem cigareta (10, 38–41).

Cigaretni dim sadrži više od 4 000 kemijskih supstanci, a mnoge od njih vrlo su reaktivne te potiču upalni odgovor koji može dovesti do oštećenja tkiva ne samo u plućima već u cijelom organizmu potičući promjene metabolizma proteina koje izazivaju atrofiju i smanjuju kontraktilnu izdržljivost skeletnih mišića u pušača, što može rezultirati smanjenom isporukom kisika u mitohondrije te smanjenom sposobnosti stvaranja ATP-a zbog interakcije ugljičnog monoksida s hemoglobinom i mioglobinom (42).

Dokazano je da je atrofija mišića povezana s povećanim rizikom smrtnosti u tih pacijenata i to nevezano uz stadij same plućne bolesti (43). U umjerenim i teškim stadijima KOPB-a zabilježene su i promjene unutar samih mišića, poput smanjene sinteze ili povišene razgradnje proteina koje uzrokuju smanjenu snagu mišića te u konačnici ograničenu sposobnost vježbanja koja u velikoj mjeri utječe na konačni ishod KOPB-a (44–47).

Smanjena mišićna izdržljivost obično nije povezana sa smanjenjem mišićne mase u pacijenata s KOPB-om, ali se pretpostavlja da može biti rezultat

promjena unutar mišića ili promjena u uvjetima u kojima mišić funkcionira – acidoza, hipoksija i hiperkapnija, rezultirajući zamjenom mišićnih vlakana tipa I (oksidativna vlakna, spora, otporna na umor) vlaknima tipa II (glikolitična brza vlakna koja se brže umaraju), koja su općenito osjetljivija na podražaje atrofije uključujući upalu i hipoksiju (41, 46, 48–50). Čak je i u pušača bez simptoma KOPB-a uočena promjena u mišićima u smislu navedene zamjene mišićnih vlakana (51).

U pacijenata s KOPB-om dokazane su i snižene razine glikogena, uslijed pojačane glikolize, uz povišene razine laktata, što je pokazatelj pojačanog anaerobnog metabolizma kojim se stvara manje energije (ATP-a) u odnosu na potpunu oksidativnu razgradnju glukoze doprinoseći tako smanjenoj izdržljivosti i učinkovitosti tijekom vježbanja (52–57).

Povišena razina proupalnih citokina, poput interleukina 6 i 8 (IL-6, IL-8) i faktora tumorske nekroze α (TNF-α), u pacijenta koji boluju od KOPB-a govori u prilog trajne sistemske upale (58, 59) iako istraživanjem mišićne disfunkcije nije utvrđena linearna povezanost u snazi skeletnih mišića i proupalnih citokina, poput IL-1β, IL-6, IL-8 i TNF-α (60). Poznato je da proupalni citokini potiču formiranje C-reaktivnog proteina (CRP), a njegove povišene vrijednosti prisutne su u cirkulaciji pacijenata koji boluju od KOPB-a te se povezuju sa smanjenom snagom kvadricepsa u oboljelih i povećanom smrtnosti (61–63). Radovi na *in vitro* ekvivalentima mišićnih vlakana sugeriraju da TNF ne inhibira sintezu proteina miofibrila, već stimulira njihovu razgradnju (64), a infuzija TNF-α povećava proteolizu mišića u štakora (65).

Drugo istraživanje objašnjava kako pak bolest pluća može potaknuti oksidativni stres u perifernim mišićima, uzimajući u obzir ranije eksperimentalne studije na životinjama u kojima je dokazano kako upala i hipoksemija pojačavaju stvaranje reaktivnih vrsta kisika i dušika (engl. *reactive oxygen and nitrogen species* – RONS) koji reagiraju s acilnim dijelovima u membranskim fosfolipidima te lipidnom peroksidacijom dovode do promjena u strukturnim i funkcionalnim svojstvima membrane, a

oksidacija proteina ili nitriranje RONS-om može izmijeniti strukturu proteina, što dovodi do smanjenja funkcije bjelančevina (18).

RONS može uvjetovati i oštećenja i izmjene DNK-a poput delecije, mutacije itd. (18, 66). Najrelevantniji su radikali u živom organizmu superoksidni anion (O2-) i dušični oksid (NO-). Prvi nastaje univalentnom redukcijom molekularnog kisika u tripletnom stanju, a drugi se sintetizira iz aminokiseline L-arginina pomoću sintetaze dušičnog monoksida (NOS), koja uključuje neuronalne, endotelne i inducibilne izoforme (nNOS, eNOS, iNOS). Oba radikala mogu se pretvoriti u druge reaktivne vrste kisika (engl. *reactive oxygen species* – ROS) ili dušika (engl. *reactive nitrogen species* – RNS) (18, 23, 67, 68). Navedene reaktivne vrste važne su u različitim specifičnim fiziološkim funkcijama, a njihovo gomilanje može dovesti do oksidativnog stresa i oštećenja stanične komponente (69, 70).

Iako je snaga skeletnih mišića značajnije oslabljena u uznapredovalim fazama bolesti, dokazano je snaga kvadricepsa oslabljena i u pacijenta s blagim oblikom KOPB-a, i to čak do 20 % (71, 72). Izometrička snaga kvadricepsa uže je povezana sa stopom smrtnosti nego dob, BMI (engl. *body mass index*) i FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi) (73), a čak trećina pacijenata s KOPB-om ima izražen jedan od oblika oslabljene funkcije skeletnih mišića, koja obuhvaća smanjenje izdržljivosti, snage i pojačanog umaranja mišića (48, 74, 75).

Preporučeno testiranje, mjerenje i praćenje disfunkcije muskulature udova u pacijenta koji boluju od KOPB-a prema Američkom torakalnom društvu (engl. *American Thoracic Society*) i Europskom respiratornom društvu (engl. *European Respiratory Society*) jest izometričko, no važno je napomenuti da različite mjerne tehnike nisu međusobno zamjenjive jer mjere različite funkcije skeletnih mišića. Izometričko-statičko testiranje u kojem nema promjene duljine mišića tijekom kontrakcije daje manje informacija o sposobnostima funkcioniranja u svakodnevnim aktivnostima u odnosu na dinamička testiranja koja daju informacije o funkcioniranju mišića kroz cijeli opseg pokreta, a mogu biti izotonička (opterećenje na

mišić je konstantno) i izokinetička (konstantna je brzina kretanja). Izokinetička testiranja funkcije skeletnih mišića smatraju se zlatnim standardom, no vrlo često su nedostupna zbog nedostatka skupe opreme i educiranog kadra za izvođenje testiranja. Kako bi se izbjegli utjecaji poput motivacije ili suradnje pacijenta, mogu se vršiti i električki pobuđivane kontrakcije koje mogu biti osobito korisne u ispitivanju zamora mišića (76).

Najčešće mjerena funkcija skeletnih mišića u pacijenata koji boluju od KOPB-a jest snaga mišića, koja je definirana kao kapacitet mišića koji proizvodi silu i obično se mjeri kao maksimalna voljna kontrakcija (76). Izokinetička mjerenja snage obično se izvode na fiksnoj kutnoj brzini $60^{\circ} - 90^{\circ}/s$, a podatci koji u studijama često nedostaju, podatci su o pacijentovom pozicioniranju, zagrijavanju i razdoblju odmora između ponavljanih kontrakcija. Izdržljivost skeletnog mišića podrazumijeva sposobnost mišića da održi ili ponovi određeni zadatak kroz određeno razdoblje, dok umor podrazumijeva reverzibilno smanjenje snage koje nastaje u mišiću tijekom izvođenja predviđenog zadatka (77).

Utvrđeno je da u pacijenata koji boluju od umjerenog do teškog oblika KOPB-a snaga kvadricepsa, uz dob, BMI i FEV1, pruža dodatne informacije u predviđanju mortaliteta te kako mjerenje voljne kontrakcije kvadricepsa može biti i pokazatelj disfunkcije skeletnih mišića (73). U jednoj studiji uočeno je kako kvadriceps pokazuje brži zamor tijekom električki pobuđivane kontrakcije kod mladih pušača s odsustvom plućne bolesti u usporedbi s nepušačima, no nije zamijećena razlika u snazi ili kontraktilnim svojstvima mišića, kao ni utjecaj broja popušenih cigareta na zamor, što je proturječilo postavljenoj hipotezi s pretpostavkom da je učinak pušenja ili akutne prirode ili doseže plato (78). U drugoj je pak studiji po prvi put prikazano kako pušenje cigareta izaziva blago, ali značajno smanjenje snage kvadricepsa izravnim oksidativnim modifikacijama specifičnih mišićnih proteina bez induciranja značajnijeg porasta upale u mišiću (79).

1.3. Osteoporoza

Osteoporoza je vrlo čest, no često i zaboravljen, komorbiditet u pacijenata koji boluju od KOPB-a (80–86). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) osteoporoza je bolest koju karakterizira smanjena koštana masa i poremećena mikroarhitektonska struktura kosti koja uzrokuje propadanje koštanog tkiva, što rezultira povećanom krhkosti kostiju te povećanim rizikom za prijelom (86). Sama snaga kosti ovisi o njezinoj mineralnoj gustoći (engl. *bone mineral density* – BMD), a mjeri se pomoću denzitometrije (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry* – DEXA). Dijagnoza osteoporoze postavlja se kada je BMD 2,5 ili više standardnih odstupanja ispod srednje vrijednosti za mladu odraslu osobu (T-score =/< -2,5) (87).

Osteoporoza je asimptomatska i često neprepoznata u pacijenta koji boluju od KOPB-a, sve do pojave osteoporotičnih fraktura kostiju koje u tih pacijenta dodatno uzrokuju povećanje neaktivnosti, slabljenje muskulature i plućne funkcije te u konačnici smanjenu kvalitetu života, kao i povećanu stopu hospitalizacija i mortaliteta. Prevalencija osteoporoze u tih pacijenta kreće se od 9 do 69 %, a prvenstveno ovisi o životnoj dobi, stadiju KOPB-a, tjelesnim aktivnostima, BMI-ju, mišićnoj masi, statusu vitamina D te upotrebi kortikosteroida (84, 87). Od iznimne je važnosti rano prepoznavanje i liječenje osteoporoze kao vrlo čestog komorbiditeta u pacijenta koji boluju od KOPB-a da bi se smanjila stopa mortaliteta i poboljšala kvaliteta života tih pacijenta (82–84).

1.4. Depresija, anksioznost, stres

Depresija je uz pušenje vodeći uzrok nesposobnosti, morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Odrasle osobe s psihijatrijskim poremećajima, u usporedbi s osobama bez tih poremećaja, imaju povećanu stopu pušačkog statusa i ovisnosti o nikotinu te nižu stopu prestanka pušenja, što se djelomično može objasniti kao pomoć u suočavaju sa simptomima navedenih

poremećaja zato što nikotin podiže razinu serotonina u organizmu (88–93). No pušenje također može potaknuti razvoj depresije ili anksioznosti svojim učinkom na neurosklopove pojedinca te povećati osjetljivost na stresore iz okoline (94). Na životinjskim je modelima dokazano kako produljena izloženost nikotinu utječe na regulaciju sustava hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda, što rezultira hipersekrecijom kortizola i promjenama u aktivnosti pridruženog neurotransmiterskog sustava čija je funkcija reguliranje reakcija na stresore (94, 95).

Veliki depresivni poremećaj, koji se svrstava u poremećaje raspoloženja, predstavlja veliki javnozdravstveni problem, a definiran je kao prisutnost depresivnog raspoloženja ili gubitak interesa za aktivnosti tijekom najmanje dvaju tjedana uz prisutnost simptoma poput gubitka apetita, poremećaja sna, osjećaja bespomoćnosti i niskog samopoštovanja, oslabljene koncentracije ili suicidalnih misli te je povezan s preuranjenom smrtnosti, uključujući i smrtnost povezanu s pušenjem (90,96). Mnoštvo studija pokazalo je kako su anksioznost i depresija, uz dispneju, vodeći simptomi povezani s visokim morbiditetom i mortalitetom u pacijenata koji boluju od KOPB-a (97), a čak oko 40 % tih pacijenta pati od teških depresivnih sindroma ili kliničke depresije (98).

Anksioznost i depresija utječu na svakodnevno ponašanje, količinu sna i intenzitet dnevnih aktivnosti te je dokazano da su pacijenti koji boluju od anksio–depresivnih poremećaja manje fizički aktivni u odnosu na populaciju koja nema te psihijatrijske poremećaje (99). Više od trećine pacijenata koji boluju od KOPB-a ima simptome anksioznosti i depresije (100). Smanjena fizička aktivnost uzrokuje slabljenje skeletne muskulature, kako u općoj populaciji, tako i u pušača kojima još nije narušena funkcija pluća (51,71).

Spomenuti komorbiditet, kao i ostali vezani uz KOPB, važno je što ranije detektirati i pravovremeno liječiti kako bi se spriječila progresija bolesti te poboljšala kvaliteta života ne samo u pacijenta oboljelih od KOPB-a već i u pušača koji su skloni razviti tu bolest. Mnoštvo je dostupnih i dokazano relevantnih testova u probiranju dimenzija anksioznosti i depresije, poput

Ljestvica bolničke anksioznosti i depresije – HADS (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), Ljestvica depresije, anksioznosti i stresa – DASS-21 (engl. *Depression Anxiety Stress Scale - 21*), Evaluacija mentalnih poremećaja u primarnoj zdravstvenoj skrbi – PRIME–MD-a (engl. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*), Upitnik o zdravlju pacijenata – PHQ-9 (engl. *Patient Health Questionnaire*) i mnogih drugih koji se još uvijek ne koriste ili se vrlo malo koriste u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (101–105).

1.5. Pušenje i tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost vrlo je važna navika koja je izravno povezana sa zdravljem i zdravstveno uvjetovanom kvalitetom života pojedinca. Unatoč povećanju svijesti o mnoštvu pozitivnih učinaka redovnog provođenja tjelesne aktivnosti na zdravlje, čak oko 60 % odrasle populacije slabo je aktivno ili je neaktivno. Nedostatak tjelesne aktivnosti izravno utječe na zdravlje te predstavlja rizični faktor za razvoj ne samo atrofije skeletne muskulature već i kroničnih kardiovaskularnih bolesti, depresije, dijabetesa, osteoporoze, karcinoma i mnogih drugih bolesti. S obzirom na to da je i pušenje rizičan čimbenik za razvoj većine navedenih bolesti, neaktivni ili slabo aktivni pušači izloženi su još većem riziku razvoja tih bolesti (106).

Istraživanjem provedenim u Finskoj na 3 355 ispitanika tijekom 31 godine utvrđena je jaka povezanost između pušenja i tjelesne aktivnosti od dječje do odrasle dobi, uz sugestiju da je kod konstantno aktivnih pojedinaca smanjena vjerojatnost da budu u kategoriji pušača s najvećim rizikom (106). Niža razina fizičke aktivnosti u bolesnika koji boluju od KOPB-a povezana je s lošijim plućnim ishodom i smanjenom kvalitetom života (107) te predstavlja najsnažniji prediktivni čimbenik smrtnosti u tih bolesnika (108).

Kohortnim istraživanjem u Finskoj uočeno je kako promicanje visokog intenziteta tjelesne aktivnosti među zaposlenicima srednjih godina može pridonijeti dužoj radnoj karijeri i sprečavanju invalidskog umirovljenja te

kako redovna tjelesna aktivnost ima učinak u prevenciji i liječenju kroničnih respiratornih bolesti, uključujući astmu i KOPB (109, 110).

Respiratorni problemi povezani s pušenjem javljaju se kasnije i generalno se pretpostavlja kako mladi pušači neće imati respiratorne probleme. Pušenje u odrasloj dobi povezano je s ubrzanim smanjenjem FEV1 (111), dok pušenje tijekom adolescencije može ometati završne faze razvoja pluća te utjecati na smanjenje plućnog kapaciteta, osobito u mladih pušača sa smanjenom ili blagom tjelesnom aktivnosti (112).

S obzirom na razvoj tehnologije velika je dostupnost uređaja za procjenu tjelesne aktivnosti, kao što su brojači prijeđenih koraka, metara, potrošnje kilokalorija, otkucaja srca itd., no često je limitirajući čimbenik socio-ekonomski status populacije, primarni jezik, razumijevanje stranih jezika itd. (113).

Jeftiniju i prihvatljiviju verziju procjene tjelesne aktivnosti predstavljaju validirani upitnici poput IPAQ-a *(engl. International Physical Activity Questionnaire)* (114,115)*,* koji je dizajniran kako bi predočio tjednu tjelesnu aktivnost.

Budući da je tjelesna aktivnost jedan od važnih čimbenika koji utječe na cjelokupno zdravlje i kvalitetu života, od osobite je važnosti svakodnevno poticati i osvješćivati populaciju o njezinoj važnosti i dobrobiti za zdravlje, a osobito dio populacije, poput pušača, kod kojih je dokazano da smanjena tjelesna aktivnost predstavlja dodatni rizik za razvoj bolesti povezanih s pušenjem (106).

1.6. L-arginin

L-arginin je osnovna aminokiselina u fiziološkim tekućinama, a velik udio nalazi se i u prehrambenim proizvodima, poput orašastih plodova, sjemenki, mesa, algi, plodova mora, čokolade te u rižinim i sojinim proteinima. Srednji je unos arginina za odraslu populaciju u SAD-u oko 4,4 g/dan (116) iako čak 40 % arginina ne uđe u sistemsku cirkulaciju s obzirom na to da se

razgradi u tankom crijevu pod djelovanjem enzima arginaze (117,118). Suplementacija argininom i citrulinom u zdravih ljudi pokazuje povišenje arginina u plazmi 1 sat nakon unosa s poluvremenom života (t ½) 1,5 – 2 sata (118).

L-arginin se endogeno sintetizira putem crijevno-bubrežnog puta tako što se iz glutamata, glutamina i prolina u mitohondrijima enterocita sintetizira citrulin, koji se oslobađa iz tankog crijeva i u bubrezima se koristi za proizvodnju arginina (119). Osim u bubrezima, citrulin se lako pretvara u arginin u gotovo svim vrstama stanica, uključujući endotelne stanice, adipocite, enterocite, makrofage, neurone i miocite. Jednom kada arginin uđe u stanicu, razgrađuje se na više načina koje pokreće arginaza, NOS, arginin glicin aminotransferaza i arginin dekarboksilaza, a sve kako bi nastali NO, urea, ornitin, kreatinin, prolin, poliamin i agmatin, koji su od velike biološke važnosti (119,120).

Upalni citokini i endotoksini povećavaju metabolizam arginina za sintezu ureje, prolina, poliamina i NO-a te su u odgovoru na infekciju ili upalu koncentracije arginina u plazmi značajno smanjene (119). Nadalje, argininom reguliran unutarstanični promet proteina pogoduje povećanju mišićne mase i smanjenju mase masnog tkiva (121,122), a poznato je da 40 – 45 % tjelesne težine odrasle osobe čine skeletni mišići. Postoje dokazi da oralna primjena L-arginina poboljšava izdržljivost pri vježbanju, poboljšava mišićnu snagu, smanjuje upalu, održava integritet mišića i sprječava oštećenje funkcije endotela kod mladih odraslih osoba te raznim mehanizmima pomaže spriječiti srčano-žilnu disfunkciju (119,123,124).

Suplementacija argininom pokazala je učinak na različite fiziološke i metaboličke putove koji bi mogli poboljšati performanse u sportaša, a kao najvažnija njegova korist pokazala se sinteza NO-a i njegovog utjecaja na povećanje protoka krvi, poboljšanje mišićne kontrakcije, izmjenu plinova, kinetiku kisika i biogenezu mitohondrija (124,125). Arginin potiče i oslobađanje hormona rasta koji promiče rast stanica te doprinosi povećanju mišićne mase i hipertrofiji, kao i smanjenju laktata, amonijaka

i masnih kiselina te poboljšanju u oksidaciju ugljikohidrata i učinkovitosti kisika nakon vježbanja(124). Studije koje su uključivale netrenirane ili umjereno trenirane zdrave ispitanike pokazale su kako suplementacija preparatima čijom razgradnjom nastaje NO, poput L-arginina i L-citrulina, može poboljšati toleranciju na aerobne i anaerobne vježbe, dok se kod visoko treniranih ispitanika nije pokazao pozitivan učinak (126).

2. HIPOTEZA

Osnovna hipoteza:

Povećanje snage kvadricepsa mjerene na izokinetičkom uređaju nakon oralne primjene L-arginina veće je u pušača koji su počeli pušiti u ranijoj dobi i koji puše više cigareta dnevno.

Pomoćne hipoteze:

1. Snaga kvadricepsa mjerena na izokinetičkom uređaju nakon oralne primjene L-arginina povećana je u odnosu na snagu kvadricepsa prije terapije L-argininom, bez obzira na to radi li se o pušačima ili nepušačima.
2. Pušači koji imaju veću sumu vrijednosti u CAT i DASS-21 upitniku imat će značajnije povećanje snage kvadricepsa nakon terapije L-argininom.
3. Pušači su skloniji nižem intenzitetu tjelesne aktivnosti, kao i razvoju kroničnih degenerativnih bolesti i pretilosti te imaju manji (an)aerobni kapacitet, snagu i izdržljivost u odnosu na nepušače.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su istraživanja:

1. Ispitati utjecaj oralne primjene L-arginina u pušača s obzirom na dob početka pušenja i broj popušenih cigareta.
2. Ispitati utjecaj oralne primjene L-arginina na snagu kvadricepsa u pušača i nepušača.
3. Ispitati postoji li povezanost između stupnja depresije, anksioznosti i stresa te pojave dišnih tegoba i povećanja snage kvadricepsa nakon terapije L-argininom.
4. Ispitati razlike u testovima plućne funkcije te u kondicijskom i lokomotornom statusu između pušača i nepušača.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pacijentima koji su provodili medicinsku rehabilitaciju ili medicinski programirani odmor u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske toplice. Uzorkom su obuhvaćeni pušači i nepušači u dobi od 40 do 65 godina, s obzirom na to da se prije i poslije navedenog raspona godina obično ne postavlja ili se vrlo rijetko postavlja dijagnoza KOPB-a te kako bismo stratificirali uzorak i eliminirali utjecaj starenja na muskulaturu jer prema WHO-u rana starost započinje sa 65 godina.

Svim pacijentima napravljena je spirometrija te su iz istraživanja isključeni pacijenti kojima je Tiffeneau–Pinellijev indeks (omjer FEV1 i FVC) manji od 75 %, odnosno oni koji imaju dijagnozu KOPB-a. Iz uzorka su isključeni i pacijenti koji boluju od upalnih reumatskih bolesti, malignih bolesti, akutnih i teških srčanih ili plućnih bolesti, neregulirane hipertenzije, oni koji su bili podvrgnuti većem operativnom zahvatu unazad godinu dana, kao i pacijenti s ugrađenom protezom kuka, koljena ili gležnja.

Svi ispitanici dobrovoljno su pristali na sudjelovanje u istraživanju, a prije samog uključivanja u istraživanje potpisali su informirani pristanak.

Istraživanje je ustrojeno kao nerandomizirani nekontrolirani klinički pokus, a ispitanici su uključeni slijedom dolaska u Specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske toplice te su dva dana sudjelovali u istraživanju.

U provedbi istraživanja poštivani su svi etički principi postavljeni i proklamirani u relevantnim međunarodnim i nacionalnim smjernicama prema Kodeksu etike i deontologije HLZ-a (Hrvatski liječnički zbor) iz 2002., Kodeksu etike i deontologije HLK-a (Hrvatska liječnička komora) iz 2002. te prema ostalim međunarodnim dokumentima.

Etičko povjerenstvo Daruvarskih toplica, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, izdalo je suglasnost za provođenje ovog istraživanja. Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinskog fakulteta Osijek zaključilo je kako je prikazano istraživanje multidisciplinarno etički prihvatljivo.

4.1.1. Kriteriji za uključivanje ispitanika

Primijenjeni su sljedeći kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje:

- muškarci i žene
- dob 40 – 65 godina života
- pušači koji prema GOLD kriterijima (127) nemaju postavljenu dijagnozu KOPB-a (FEV1/FVC > 0.70)
- nepušači.

4.1.2. Kriteriji za isključivanje ispitanika

Primijenjeni su sljedeći kriteriji za isključivanje ispitanika iz istraživanja:

- dijagnoza KOPB-a (FEV1/FVC < 0.70)
- druge plućne bolesti, poput astme, fibroze pluća, tuberkuloze pluća, karcinoma pluća te kronična respiracijska insuficijencija bilo kojeg uzroka
- akutne i/ili teške srčane bolesti, poput infarkta miokarda unazad mjesec dana, nestabilne angine pektoris, teških valvularnih srčanih greški, kao i srčano zatajenje bilo kojeg stupnja
- neregulirana arterijska hipertenzija (sistolički tlak > 160 mmHg, dijastolički tlak > 100 mmHg)
- upalne reumatske bolesti i/ili sistemske bolesti vezivnog tkiva
- maligne bolesti
- veliki operativni zahvat unazad godinu dana

- ugrađena proteza kuka, koljena ili gležnja.

4.2. Metode

Svim pacijentima izmjerena je tjelesna težina, visina, BMI, opseg struka, puls (cp), saturacija (SpO2), krvni tlak, indeks disanja te indeks gibljivosti torakalne kralježnice. Kaliperom je mjerena debljina kožnog nabora na trbuhu, a na mjernom uređaju za analizu sastava tjelesne mase – Gaia svakom pacijentu određen je postotak mišićnog i masnog tkiva te analiza sastava tjelesne mase.

Kondicijski status, odnosno kardiorespiratorna i mišićna sposobnost pacijenata, testirani su pomoću 6-minutnog testa hoda i vožnjom na ergometrijskom biciklu. Izmjerene su vrijednosti maksimalnog primitka kisika (VO2 max) i puls. Svaki je ispitanik na Borgovoj skali zaduhe (od 1 do 10) (128–130) procijenio intenzitet zaduhe prije i nakon 6-minutnog testa hoda te prije i nakon ergometrije na biciklu.

Na izokinetičkom uređaju Biodex proveden je test snage natkoljenog mišića – kvadricepsa. Testiranje snage kvadricepsa provedeno je dva puta. Prvo testiranje provedeno je bez intervencija, osim lijekova koje pacijent eventualno trajno uzima, a drugi puta 90 minuta nakon što pacijent natašte na usta uzme 1 tbl L–arginina od 500 mg, s ciljem praćenja eventualnog porasta snage kvadricepsa.

Svi su pacijenti 1. dan prije početka testiranja ispunili CAT upitnik (engl. *COPD Assessment Test*) (131) za procjenu KOPB-a, DASS-21(105) i IPAQ upitnik (114).

Pušačima je zabilježena dob početka pušenja, godine pušačkog staža te broj popušenih cigareta na dan/20 x broj godina pušačkog staža (engl. *pack years*). Svi su upitnici korišteni u istraživanju validirani (114,132,133). Svi korišteni dijagnostički postupci i suplementi u ovom istraživanju bezbolni su i u potpunosti neškodljivi za ispitanike.

4.2.1. Spirometrija

Svi ispitanici spirometrijski su testirani na uređaju „Flowscreen pro" marke Jaeger prema smjernicama Europskog respiratornog društva (134,135). Svaki ispitanik prošao je tri spirometrijska testiranja, uz prethodnu edukaciju o načinu izvođenja tog testa, te je kao parametar uzeta najviša zabilježena vrijednost koja je izražena kao postotak od očekivane vrijednosti. Za procjenu plućne funkcije uzet je pokazatelj omjera FEV1/FVC te je vrijednost >/= 0,70 uzeta kao vrijednost koja pokazuje da ispitanik nema razvijenu opstrukciju dišnih puteva (136,137). Svaki ispitanik koji je na spirometrijskom testiranju imao nižu vrijednost bio je isključen iz studije.

4.2.2. Šestominutni test hoda

Procjena funkcionalnog kapaciteta ispitanika pomoću šestominutnog testa hoda izvedena je prema standardiziranom protokolu (138).

Prije početka testa svakom ispitaniku izmjeren je krvni tlak, puls (cp) te saturacija hemoglobina kisikom (SpO2). Cp i SpO2 izmjereni su pomoću istog pulsnog oksimetra postavljenog na kažiprst. Svakom ispitaniku određen je i stupanj zaduhe i umora prema Borgovoj skali od 0 do 10.

Ispitanici su upućeni da hodaju tempom koji sami procjene da mogu, a kako bi tijekom šest minuta prehodali što veću udaljenost po 20 metara dugačkom koridoru u sportskoj dvorani unutar bolnice. Za vrijeme izvođenja testa ispitivač je bodrio ispitanika i obavještavao ga o preostalom vremenu do završetka testa. Ispitanicima je bilo dozvoljeno zaustavljanje testa u slučaju pojave simptoma poput nedostatka zraka, bolova u grudnom košu ili nogama, vrtoglavice ili opće slabosti te su test mogli nastaviti nakon odmora.

Neposredno po završetku testa ponovno su zabilježene vrijednosti cp-a i SpO2, određen je stupanj dispneje i umora prema Borgovoj skali te

utvrđena dužina hodne staze u metrima koju je svaki ispitanik prehodao tijekom šest minuta.

4.2.3. Ergometrijski bicikl

Procjena funkcionalnog kapaciteta ispitanika na ergometrijskom biciklu izvedena je na uređaju „Lifecycle 97C" u programu koji je zadan na uređaju pod nazivom „Fit test".

Svaki ispitanik vozio je bicikl zadanom, programski određenom brzinom u trajanju od 5 minuta pod zadanim opterećenjem koje je za muške ispitanike iznosilo 100 W, a za ženske ispitanike 75 W. Prije započinjanja testa svim ispitanicima zabilježen je cp, koji je konstantno praćen na monitoru uređaja te u slučaju da vrijednost prelazi 150 otkucaja u minuti, testiranje se automatski zaustavljalo. Po završetku testa na monitoru uređaja ispisuje se vrijednost VO2 max – maksimalni primitak kisika ili maksimalni aerobni kapacitet, koji se može definirati kao maksimalni volumen kisika koji srce može poslati mišićima, a koji oni mogu iskoristiti za proizvodnju energije te je izražen u ml/kg/min.

Svakom ispitaniku prije i poslije testiranja određen je stupanj dispneje i umora prema Borgovoj skali od 0 do 10.

4.2.4. Izokinetičko testiranje

Na izokinetičkom uređaju Biodex (Byodex System 3 Pro) svakom ispitaniku testirana je snaga kvadricepsa. Za testiranje snage kod svakog ispitanika izabrana je dominantna noga, ovisno o tome je li ispitanik dešnjak ili ljevak. Testiranje snage kvadricepsa izvršeno je dva puta u dva dana. Prvi dan testiranje je učinjeno bez L-arginina, a drugi dan 90 minuta nakon što ispitanik natašte na usta uzme 500 mg L-arginina s čašom vode. Kod svih ispitanika testiranje snage kvadricepsa izvedeno je pod kutom od 60 stupnjeva s kutnom brzinom od 75 stupnjeva/sekundi. Svaki ispitanik

napravio je probnu seriju od pet ponavljanja, a sâm test sastojao se od dviju serija od pet ponavljanja s odmorom od 10 sekundi.

Kako bi se izbjegla vjerojatnost boljeg poznavanja tehnike izvođenja testiranja na Biodexu te posljedično i bolji rezultati, neki su od ispitanika prvi dan testirani bez primjene L-arginina, a neki nakon uzimanja L-arginina. Ta randomizacija provedena je tako što je ispitanik izabrao jedan od dvaju ponuđenih listića koji su bili označeni brojevima 1 i 2, a koje ispitanik prilikom odabira nije mogao vidjeti. Broj 1 značio je da se ispitanik prvi dan testira nakon uzimanja L-arginina, a broj 2 da će testiranje uz L-arginin biti drugi dan. Postignuta snaga kvadricepsa izražena je u njutnmetrima (Nm).

4.2.5. Mišićno-koštani i nutritivni pokazatelji

Svim ispitanicima izmjeren je indeks sagitalne gibljivosti torakalne kralježnice prema Ottu (IsgTh) i indeks disanja (ID). Indeks sagitalne gibljivost torakalne kralježnice prema Ottu dobiven je zbrajanjem inklinacijskih i reklinacijskih vrijednosti mjeren centimetarskom vrpcom i izražen u centimetrima (139).

Mjerenje je izvedeno tako da je u visini spinoznog nastavka prvog torakalnog kralješka povučena prva vodoravna crta, dok je druga povučena 30 centimetara niže. Prvo je mjerena inklinacija pri čemu se iz uspravnog stava trup naginje naprijed te se mjeri koliko se vodoravne crte odmiču. U zdravog čovjeka ta je vrijednost 2 – 4 centimetra. Zatim je mjerena reklinacija pri čemu se iz uspravnog stava trup naginje natrag te se mjeri koliko se vodoravne crte približavaju. U zdravog čovjeka ta vrijednost iznosi 2 cm.

ID je dobiven određivanjem inspiratorno-ekspiratorne razlike toraksa pri disanju i izraženu centimetrima (139). Mjerenje je izvedeno centimetarskom vrpcom u stojećem položaju preko prsnog koša u visini mamile u muškaraca, a 5 cm iznad razine mamile kod žena. Ispitanika se zamoli da

maksimalno udahne i maksimalno izdahne te se promjene u opsegu bilježe u centimetrima. Konačna vrijednost dobije se zbrajanjem razlika u opsegu prilikom tih dvaju mjerenja. ID u mladih i zdravih osoba iznosi od 6 do 10, a u starijih od 5 do 6.

Za procjenu nutritivnog statusa svim ispitanicima izračunat je BMI. Svim je ispitanicima izmjeren i opseg struka centimetarskom vrpcom na polovini udaljenosti između *cristae iliacae* i donjeg ruba rebrenog luka te kaliperom debljina kožnog nabora na trbuhu – umbilicus na 4 cm.

Na mjernom uređaju za analizu sastava tjelesne mase „Gaia 359 plus" svakom ispitaniku se izmjerio postotak mišićnog i masnog tkiva te je analiziran sastav tjelesne mase. Uređaj radi na principu mjerenja otpora koje ljudsko tijelo pruža kada se kroz njega pusti izmjenjiva struja. Mjerenje se izvodi tako što ispitanik bos stane na predviđeno mjesto i s obje ruke uzme palice s palčevima postavljenim na odgovarajućim mjestima, odmakne ruke od tijela pod kutom od 45 stupnjeva s ispruženim laktovima te se mirno zadrži u tom položaju 10-ak sekundi dok uređaj ne završi učitavanje vrijednosti. Na temelju sastava tjelesne mase uređaj procjenjuje i starost organizma u godinama.

4.2.6. Procjena dispneje

Svakom ispitaniku određen je stupanj dispneje prema Borgovoj skali dispneje i umora (128,129) od 0 do 10 i to prije ergometrije na biciklu te neposredno po njezinu završetku, kao i prije šestominutnog testa hodanja i neposredno po njegovu završetku. Svaki ispitanik subjektivno je procijenio dispneju i umor.

Primjerak Borgove skale dispneje nalazi se u prilogu (Prilog 4.).

4.2.7. Procjena KOPB-a

Svaki ispitanik ispunio je CAT upitnik za procjenu KOPB-a (131,132). Upitnik se sastoji od osam tvrdnji te je svaki ispitanik za svaku tvrdnju označio od 0 do 5 stanje koje ga trenutno najbolje opisuje (CAT upitnik u prilogu – Prilog 2.).

CAT upitnik predstavlja standardizirani test samoprocjene holističkog utjecaja KOPB-a na zdravlje osobe. S obzirom na to da upitnik sadržava nekoliko pitanja o učestalosti pojave dišnih tegoba, poput zamaranja u naporu, kašlja i iskašljavanja, a koji nužno ne moraju biti povezani s dijagnozom KOPB-a, već su inače prisutni u pušača kod kojih se testovima plućne funkcije još ne može dokazati nastanak KOPB-a, primjena upitnika doprinijela je istraživanju utvrdivši razlikuje li se zbroj bodova u CAT upitniku u nepušača i pušača koji nemaju dokazanu opstruktivnu bolest pluća. CAT upitnik također sadržava pitanja o tegobama, poput umora, nedostatka energije ili nesanice, a koji mogu ukazivati na anksioznost i/ili depresiju, te je zbog navedenog također uočen doprinos njegove primjene u ovom istraživanju.
Primjerak CAT upitnika nalazi se u prilogu (Prilog 2.).

4.2.8. Procjena depresije, anksioznosti i stresa

Svaki ispitanik ispunio je DASS-21 upitnik za procjenu anksioznosti, depresivnosti i stresa tako što je subjektivno procjenjivao od 0 do 3 vjerojatnost da se navedena tvrdnja odnosi na njega unazad tjedan dana (105,133). Konačni rezultat dobiven je zbrajanjem svih odgovora. Primjerak DASS-21 upitnika nalazi se u prilogu (Prilog 3.).

4.2.9. Procjena fizičke aktivnosti

Svaki ispitanik ispunio je IPAQ upitnik (114), međunarodni upitnik o tjelesnoj aktivnosti. U upitniku svaki ispitanik odgovara na niz pitanja o

količini vremena koje je utrošio u provođenje određenog tipa tjelesne aktivnosti unazad sedam dana. Pitanja su podijeljena u pet odjeljaka prema vrsti aktivnosti: tjelesna aktivnost na poslu; tjelesna aktivnost u prijevozu; kućanski poslovi; rekreacija, sport i aktivnosti u slobodno vrijeme te vrijeme provedeno u sjedećem položaju. Na temelju upitnika svakom će se ispitaniku izračunati tjedna potrošnja kalorija te određen intenzitet tjelesne aktivnosti koji će se gradirati kao nizak, umjeren ili visok intenzitet tjelesne aktivnosti.

Primjerak IPAQ upitnika nalazi se u prilogu (Prilog 5.).

4.3. Statistička analiza

Statistička analiza provedena je korištenjem programskog paketa SAS System (SAS Institute INC., North Carolina, SAD). Uzevši u obzir postavljenu razinu statističke značajnosti (0,05), željenu statističku snagu (0,80) i umjereni čimbenik utjecaja (effect size d = 0,5), minimalna veličina uzorka za Wilcoxon Rank Sum test iznosila je 134 ispitanika podijeljenih u dvije skupine, a za multiplu regresijsku analizu s npr. 10 prediktora 118 ispitanika. Potrebna veličina uzorka izračunata je pomoću G*Power softvera (Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Njemačka).

Deskriptivna statistika uključuje tablične i grafičke prikaze raspodjele podataka. Numerički podatci prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom, a kategorijski podatci apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za grafički prikaz raspodjele numeričkih varijabli korišteni su Box-plot dijagrami.

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom, čiji se rezultati nalaze u tablici P1 u prilogu (Prilog 1.). Odnosi između dviju numeričkih varijabli testirani su korištenjem Spearmanova koeficijenta korelacije. Apsolutne vrijednosti Spearmanova koeficijenta iznad 0,70 smatrane su pokazateljem snažne povezanosti među varijablama, vrijednosti između 0,30 i 0,70 pokazateljem umjerene

povezanosti između varijabli, a vrijednosti manje od 0,30 pokazateljem slabe ili nikakve povezanosti među varijablama. Razlike normalno raspoređenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele korišten je Wilcoxon Rank Sum test. Za usporedbu više od dviju nezavisnih skupina korišten je Kruskal-Wallisov test. Razlike među zavisnim mjerenjima testirane su Wilcoxon Signed Rank testom. Kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za analizu razlika među kategorijskim varijablama korišten je Fisherov egzaktni test.

Prije provođenja multivarijatne regresijske analize provedena je eksploratorna faktorska analiza s ciljem sažimanja informacija većeg broja originalnih (manifestnih) varijabli u manji broj dimenzija (zajedničkih čimbenika) i uz što manji gubitak informacija te radi izbjegavanja problema multikolinearnosti među nezavisnim varijablama u regresijskom modelu i, u konačnici, lakše interpretacije rezultata. Optimalan broj faktora određen je na temelju Kaiserova kriterija, prema kojemu se zadržavaju samo oni faktori čija je svojstvena vrijednost veća od 1, te na temelju interpretabilnosti rješenja. Radi lakše interpretacije faktora, korištena je varimax rotacija koja rezultira međusobno nezavisnim faktorima. Dobivena matrica faktorske strukture sadržava faktorska opterećenja, odnosno korelacije među originalnim varijablama i faktorima koje se koriste u interpretaciji faktora. Faktorska opterećenja veća od 0,40 smatrana su značajnima za interpretaciju faktora. Izlučeni faktori i demografska obilježja ispitanika uključeni su u početnu specifikaciju regresijskog modela. Nesignifikantne varijable izostavljene su iz regresijskog modela na osnovi metode odabira unatrag (engl. *stepwise selection method*). Multikolinearnost među varijablama ispitana je pregledom korelacijske matrice. Relativno visoke vrijednosti koeficijenata u korelacijskoj matrici ($r > 0,50$) upućuju na mogući problem multikolinearnosti u modelu. Prikladnost modela analizirana je korištenjem koeficijenta determinacije (R^2) kojim se analizira udio varijance zavisne varijable objašnjen nezavisnim varijablama. Kako bi se dobio detaljniji uvid u odnose među varijablama, korištena je i kvantilna regresija

kojom je ispitan učinak nezavisnih varijabli na donji, srednji i gornji dio distribucije zavisne varijable. U nekoliko mjerenja rezultati su prepoznati kao abnormalno opažanje (engl. *outlier)* te su iz navedenog razloga uklonjeni iz daljnje analize.

Na osnovi faktorske analize provedena je klaster analiza. Svrha provedene klaster analize pronalaženje je homogenih grupa pacijenata sa sličnim kondicijskim i mišićno-koštanim obilježjima, kao i specifičnih karakteristika svake grupe. Optimalan broj klastera određen je na temelju Wardove kriterijske funkcije. Ispitanici su u klastere grupirani primjenom nehijerarhijske *k-means metode*.

5. REZULTATI

5.1. Opća obilježja ispitanika

U istraživanje su uključena 164 ispitanika, od kojih je 81 ispitanik (49,4 %) bio pušač, dok su ostali bili nepušači. Žene su bile značajno češće zastupljene u uzorku pušača. Demografske osobine ispitanika s obzirom na pušenje prikazane su u Tablici 5.1.1.

Tablica 5.1.1. Demografske karakteristike ispitanika

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
Dob (godine)	81	53 (49 – 56)	83	54 (50 – 58)	0,138†
Spol					0,011‡
Žene	17		6		
Muškarci	64		77		
Težina (kg)	81	92 (78 – 103)	83	89 (80 – 98)	0,674§
Visina (cm)	81	178 (172 – 182)	83	180 (174 – 184)	0,035§
BMI (*Body mass index*)	81	29 (26 – 32)	83	28 (26 – 29)	0,091§
Opseg struka (cm)	81	96 (89 – 107)	83	97 (90 – 102)	0,945§

* IQR = Interkvartilni raspon. † Wilcoxon Rank Sum test, ‡ hi-kvadrat test, § t-test za nezavisne uzorke.

Rezultati IPAQ upitnika ukazali su na statistički značajnu razliku u tjelesnoj aktivnosti pušača i nepušača (Fisherov egzaktni test; $p = 0,003$). Analiza potrošenih kalorija (kcal) na tjelesne aktivnosti unazad sedam dana također je ukazala na općenito veću tjelesnu aktivnost nepušača u odnosu na pušače (Wilcoxon Rank Sum test; $p < 0,001$). Razlike u intenzitetu tjelesne aktivnosti ispitanika i tjedna potrošnja kalorija između pušača i nepušača prikazane su u Tablici 5.1.2.

Tablica 5.1.2. Usporedba intenziteta tjelesne aktivnosti pušača i nepušača

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
IPAQ† intenzitet tjelesne aktivnosti					0,003‡
Nizak	7		0		
Umjeren	73		78		
Visok	1		5		
Tjedna potrošnja kilokalorija	81	1894 (1278 – 2654)	83	2335 (1878 – 2815)	< 0,001§

* IQR = Interkvartilni raspon, † IPAQ = International Physical Activity Questionnaire, ‡ Fisherov egzaktni test, § Wilcoxon Rank Sum test.

5.2. Razlika u testovima plućne funkcije te u kondicijskom i mišićno-koštanom statusu između pušača i nepušača

Nije bilo statistički značajne razlike u prosječnom pulsu (t-test za nezavisne uzorke; $p = 0,390$), saturaciji (Wilcoxon Rank Sum test; $p = 0,815$) te dijastoličkom (Wilcoxon Rank Sum test; $p = 0,899$) i sistoličkom tlaku (Wilcoxon Rank Sum test; $p = 0,673$) između pušača i nepušača. Pušači i nepušači nisu se značajno razlikovali ni u prosječnoj težini mišićnog tkiva (t-test za nezavisne uzorke; $p = 0,125$) ni u udjelu masnog tkiva na trupu u ukupnom masnom tkivu (Wilcoxon Rank Sum test; $p = 0,541$). Rezultati šestominutnog testa hoda nisu se značajno razlikovali između pušača i nepušača (t-test za nezavisne uzorke; $p = 0,222$), a nakon šestominutnog testa hoda nije došlo ni do statistički značajne razlike u intenzitetu zaduhe, mjerene na Borgovoj skali (Wilcoxon Rank Sum test; $p = 0,188$). Nakon terapije argininom općenito je došlo do povećanja snage kvadricepsa (Wilcoxon Signed Rank test; $p < 0,001$). Povećanje snage bilo je podjednako kod pušača i nepušača (Wilcoxon Rank Sum test; $p = 0,262$).

Statistički značajna razlika između pušača i nepušača zabilježena je u distribuciji vrijednosti indeksa disanja koji je općenito bio veći kod nepušača (Wilcoxon Rank Sum test; $p < 0,001$). Prosječna vrijednost VO2 max bila je statistički značajno veća kod nepušača (t-test za nezavisne uzorke; $p < 0,001$). Pušači su u prosjeku imali nešto veći postotak masnog tkiva u odnosu na nepušače (t-test za nezavisne uzorke; $p < 0,001$). Kožni nabor na trbuhu u prosjeku je bio statistički značajno veći kod pušača (t-test za nezavisne uzorke; $p = 0,006$). Veće vrijednosti indeksa gibljivosti torakalne kralježnice zabilježene su kod nepušača (Wilcoxon Rank Sum test; $p < 0,001$). Razlika u vrijednosti Gaia procjene dobi i stvarne dobi ispitanika bila je statistički značajno veća u skupini pušača (Wilcoxon Rank Sum test; $p = 0,003$). Povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda u prosjeku je bilo statistički značajno veće kod pušača u odnosu na nepušače

(t-test za nezavisne uzorke; p = 0,014). Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrije na biciklu, mjereno na Borgovoj skali, pokazalo se statistički značajno veće kod pušača u odnosu na nepušače (Wilcoxon Rank Sum test; p < 0,001), kao i prosječno povećanje pulsa nakon ergometrijskog bicikla (t-test za nezavisne uzorke; p < 0,001). Razlike u kardiorespiratornom i mišićno-koštanom sustavu pušača i nepušača prikazane su u Tablici 5.2.1.

Tablica 5.2.1. Usporedba kardiorespiratornog i mišićno-koštanog sustava pušača i nepušača

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
Puls (otkucaja u minuti)	81	76 (71 – 87)	83	78 (70 – 84)	0,390†
Saturacija (SpO2)	81	97 (96 – 98)	83	97 (96 – 98)	0,815‡
Sistolički tlak	81	130 (120 – 140)	83	130 (120 – 140)	0,673‡
Dijastolički tlak	81	80 (70 – 85)	83	80 (70 – 80)	0,899‡
Indeks disanja	81	5 (4 – 5)	83	5 (5 – 5)	< 0,001‡
Mišićno tkivo (kg)	81	62 (53 – 68)	83	62 (57 – 68)	0,125†
Masno tkivo (%)	81	27 (24 – 31)	83	25 (22 – 28)	< 0,001†
Kožni nabor (mm)	81	22 (18 – 27)	83	20 (17 – 23)	0,006†
Udio masnog tkiva na trupu u ukupnom masnom tkivu (%)	81	51 (51 – 51)	83	51 (51 – 51)	0,541‡
Indeks gibljivosti torakalne kralježnice (IsgTh)	81	3 (2 – 3)	83	3 (3 – 3)	< 0,001‡
Razlika između Gaia procjene dobi i stvarne dobi pacijenta	81	2 (0 – 3)	83	0 (-2 – 2)	0,003‡
VO2 max	81	34 (31 – 39)	83	38 (35 – 42)	< 0,001†
Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	76	7 (4 – 17)	79	8 (3 – 14)	0,262‡
6-minutni test hoda	81	665 (620 – 702)	83	676 (624 – 728)	0,222†
Povećanje intenziteta zaduhe nakon 6-minutnog testa hoda	81	3 (3 – 4)	83	3 (3 – 4)	0,188‡
Povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda	81	68 (59 – 74)	83	62 (53 – 69)	0,014†
Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrijskog bicikla	81	2 (1 – 2)	83	1 (1 – 2)	< 0,001‡
Povećanje pulsa nakon ergometrijskog bicikla	81	40 (35 – 50)	83	35 (29 – 41)	< 0,001†

* IQR = Interkvartilni raspon; † t-test za nezavisne uzorke; ‡ Wilcoxon Rank Sum test.

Zabilježena je statistički značajna povezanost pušenja i razvoja kroničnih degenerativnih bolesti, što je prikazano u Tablici 5.2.2. Znatno veći udio pušača bolovao je od degenerativnih bolesti (bilo isključivo od njih ili u kombinaciji s drugim bolestima), njih 28,4 % u usporedbi s 8,4 % nepušača. Isključivo od degenerativnih bolesti bolovalo je 17,3 % pušača u odnosu na 4,8 % nepušača.

Tablica 5.2.2. Zastupljenost kroničnih bolesti

Bolesti	Pušači		Nepušači		p-vrijednost*
	n	%	n	%	
Nijedna	43	53,1 %	56	67,5 %	0,007
Hipertenzija	15	18,5 %	18	21,7 %	
Degenerativne bolesti (Sy LS, OA)	14	17,3 %	4	4,8 %	
Dijabetes melitus	.	.	2	2,4 %	
Hipertenzija + degenerativne bolesti	5	6,2 %	.	.	
Dijabetes + hipertenzija + degenerativne bolesti	4	4,9 %	3	3,6 %	

* Fisherov egzaktni test.

Multivarijatnom logističkom regresijskom analizom ispitan je zajednički učinak različitih pokazatelja kardiorespiratornog i mišićno-koštanog sustava na vjerojatnost pušenja, prema prethodno opisanoj proceduri. Prije regresijske analize provedena je eksploratorna faktorska analiza u koju su uključena različita kondicijska i mišićno-koštana obilježja ispitanika, ukupno njih 21. Mjera adekvatnosti varijabli u uzorku (MSA = 0,76) ukazala je na prikladnost provođenja faktorske analize na odabranom skupu obilježja, ali su zbog niske MSA vrijednosti (MSA < 0,50) iz analize izbačena mjerenja intenziteta zaduhe nakon 6-minutnog testa hoda. Kaiserov kriterij ukazao je na potrebu zadržavanja četiriju faktora, kojima je objašnjeno 63 % ukupne varijance. Interpretabilnost rješenja s četirima faktorima bila je zadovoljavajuća te je zadržan taj broj faktora. Rezultati faktorske analize nalaze su u Tablici 5.2.3. Prikazana faktorska opterećenja korelacije su između originalnih varijabli i faktora, pri čemu veća apsolutna vrijednost faktorskog opterećenja implicira i veću važnost u interpretaciji faktorske strukture. Dvije varijable, indeks gibljivosti torakalne kralježnice i udio

masnog tkiva na trupu, imale su niska faktorska opterećenja (r < 0,40) na svim faktorima te su stoga isključene iz daljnje analize.

Tablica 5.2.3. Matrica faktorske strukture

Varijabla	Faktor1	Faktor2	Faktor3	Faktor4	Komuna-litet*
	Tjelesna masa	**Opća tjelesna kondicija**	**Krvni tlak**	**Utreni-ranost**	
Razlika između Gaia procjene dobi i stvarne dobi pacijenta	**0,848**	-0,136	-0,063	0,123	0,76
BMI (*Body mass index*)	**0,821**	0,052	0,375	-0,017	0,82
Kožni nabor (mm)	**0,813**	-0,270	-0,021	0,063	0,74
Opseg struka	**0,709**	0,208	0,407	-0,283	0,79
Masno tkivo (%)	**0,652**	-0,585	-0,159	0,192	0,83
Indeks disanja	**-0,424**	0,332	-0,247	-0,070	0,36
VO2 max	-0,176	**0,769**	-0,129	-0,163	0,66
Tjedna potrošnja kilokalorija	-0,037	**0,707**	0,014	0,104	0,51
Snaga kvadricepsa (prije terapije argininom)	0,286	**0,640**	0,407	0,024	0,66
6-minutni test hoda	-0,208	**0,601**	0,018	0,235	0,46
Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrijskog bicikla	0,279	**-0,576**	0,126	0,149	0,45
Mišićno tkivo (kg)	0,331	**0,566**	**0,538**	-0,170	0,75
Dijastolički tlak	0,011	-0,066	**0,795**	0,024	0,64
Sistolički tlak	0,079	-0,034	**0,790**	0,038	0,63
Povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda	0,089	0,053	0,134	**0,837**	0,73
Povećanje pulsa nakon ergometrijskog bicikla	0,088	-0,245	0,056	**0,820**	0,74
Puls	-0,059	-0,371	0,201	**-0,546**	0,48
Saturacija (SpO2)	-0,269	-0,020	-0,361	**0,408**	0,37
Svojstvena vrijednost	3,60	3,31	2,33	2,12	
% objašnjene varijance	20 %	18 %	13 %	12 %	
Kumulativni % objašnjene varijance	20 %	38 %	51 %	63 %	

* Komunalitet varijable ukazuje na udio varijance pojedine varijable koja je objašnjena izlučenim faktorima.

S obzirom na faktorska opterećenja, četiri faktora opisana su na sljedeći način:

- **Faktor 1 – Tjelesna masa**, pri čemu veće vrijednosti tog faktora ukazuju na veću sklonost pretilosti
- **Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija**, pri čemu veće vrijednosti tog faktora ukazuju na veći (an)aerobni kapacitet te veću snagu i izdržljivost

- **Faktor 3 – Krvni tlak**, pri čemu veće vrijednosti tog faktora ukazuju na viši krvni tlak
- **Faktor 4 – Utreniranost**, pri čemu veće vrijednosti tog faktora ukazuju na veći porast srčanog pulsa nakon tjelesne aktivnosti.

Muški ispitanici imali su statistički značajno veće vrijednosti Faktora 2, odnosno bolju opću tjelesnu kondiciju (t-test za nezavisne uzorke; $p < 0,001$), kao i Faktora 3 (t-test za nezavisne uzorke; $p < 0,001$), što ukazuje na viši krvni tlak u odnosu na žene (Tablica 5.2.4.). Kod muškaraca zabilježena je statistički značajno niža vrijednost Faktora 4 (t-test za nezavisne uzorke; $p < 0,001$), što ukazuje na bolju utreniranost odnosno manji porast srčanog pulsa nakon tjelesne aktivnosti.

Tablica 5.2.4. Usporedba vrijednosti faktora prema spolu pacijenta

Varijabla	Žene		Muškarci		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
Faktor 1 – Tjelesna masa	23	-0,42 (-0,84 – 0,51)	141	0,01 (-0,50 – 0,63)	0,311
Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija	23	-1,57 (-2,13 – -1,27)	141	0,20 (-0,33 – 0,76)	< 0,001
Faktor 3 – Krvni tlak	23	-0,54 (-1,11 – -0,17)	141	0,21 (-0,55 – 0,85)	< 0,001
Faktor 4 – Utreniranost	23	0,50 (-0,24 – 1,47)	141	-0,11 (-0,83 – 0,55)	< 0,001

* IQR = Interkvartilni raspon.
† t-test za nezavisne uzorke.

Statistički značajna i negativna povezanost s Faktorom 2 uočena je kod vrijednosti CAT indeksa ($r = -0,329$; $p < 0,001$) te DASS indeksa ($r = - 0,320$; $p < 0,001$), što upućuje na sklonost lošijoj općoj tjelesnoj kondiciji onih s većim rizikom od KOPB-a, odnosno onih s većom razinom depresije i stresa.

Godine pušačkog staža statistički su značajno povezane s Faktorom 3, pri čemu je između pušačkog staža i krvnog tlaka uočena pozitivna povezanost umjerenog intenziteta (Spearmanov koeficijent $r = 0,349$; $p = 0,001$). Godine pušačkog staža nisu bile statistički značajno povezane s ostalim faktorima.

Pušači su općenito imali statistički značajno veće vrijednosti Faktora 1, što ukazuje na veću sklonost pretilosti u odnosu na nepušače (t-test za nezavisne uzorke; p = 0,009) (Tablica 5.2.5.). Vrijednosti Faktora 2 bile su statistički značajno niže kod pušača u odnosu na nepušače (t-test za nezavisne uzorke; p < 0,001), što ukazuje na manji (an)aerobni kapacitet, snagu i izdržljivost kod pušača. Vrijednosti Faktora 3, odnosno krvnog tlaka, nisu se značajno razlikovale između pušača i nepušača (t-test za nezavisne uzorke; p = 0,507). Vrijednosti Faktora 4 bile su statistički značajno više kod pušača u odnosu na nepušače (t-test za nezavisne uzorke; p = 0,003), što ukazuje na slabiju utreniranost pušača odnosno veći porast pulsa nakon tjelesne aktivnosti.

Tablica 5.2.5. Usporedba raspodjele faktora između pušača i nepušača

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
Faktor 1 – Tjelesna masa	81	0,17 (-0,46 – 0,95)	83	-0,19 (-0,80 – 0,26)	0,009
Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija	81	-0,25 (-1,03 – 0,36)	83	0,40 (-0,24 – 0,95)	< 0,001
Faktor 3 – Krvni tlak	81	0,23 (-0,54 – 0,82)	83	-0,08 (-0,71 – 0,74)	0,507
Faktor 4 – Utreniranost	81	0,31 (-0,40 – 0,76)	83	-0,39 (-0,89 – 0,42)	0,003

* IQR = Interkvartilni raspon.
† t-test za nezavisne uzorke.

Povezanost faktora i vjerojatnosti pušenja ispitana je multivarijatnom logističkom regresijom. U modelu su zadržani faktori koji su zadovoljili postavljenu razinu statističke značajnosti (5 %), a u model je uključena i vrijednost CAT indeksa koja je također objasnila značajan udio varijabilnosti u navici pušenja. Dob je uključena kao kontrolna varijabla, dok spol ispitanika nije zbog visoke korelacije s Faktorom 2. Modelom je objašnjen znatan udio varijabilnosti u pojavi pušenja (Nagelkerke R^2 = 0,498). Pregledom koeficijenata korelacijske matrice nije ustanovljena značajnija korelacija među varijablama.

Veće vrijednosti Faktora 1, odnosno veća sklonost pretilosti povećava izglede da pacijent ima naviku pušenja, kao i veće vrijednosti Faktora 4,

odnosno lošiju utreniranost pacijenata (Tablica 5.2.6.). Povećanje Faktora 2, odnosno bolja opća tjelesna kondicija smanjuje izglede da pacijent ima naviku pušenja. Veća vrijednost CAT indeksa, odnosno veća sklonost razvoju KOPB-a (prema testu za samoprocjenu KOPB-a) povećava izglede da je pacijent pušač.

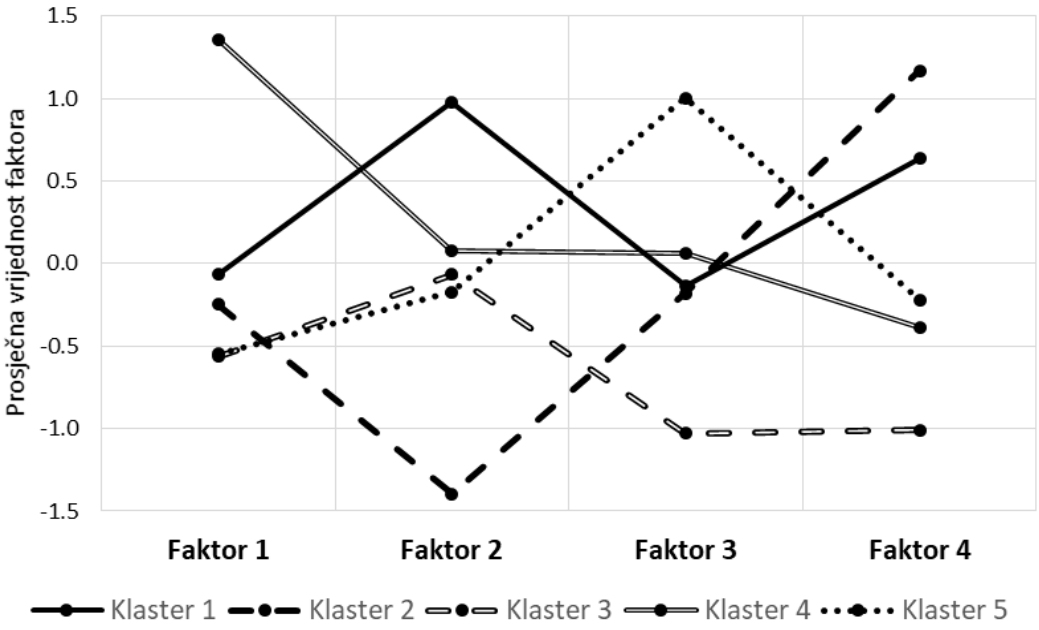
Usporedbom log-likelihood statistike cjelokupnog modela i zasebnih modela iz kojih je naizmjence isključena jedna od varijabli procijenjena je relativna važnost pojedine varijable u modelu. Najveću važnost u procjeni vjerojatnosti pušenja imao je CAT indeks (smanjenje log-likelihood Δ log-lik = -13,5 u odnosu na model sa svim varijablama). Prema važnosti slijedi Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija (Δ log-lik = -10,8), Faktor 4 – Utreniranost (Δ log-lik = -5,7) te Faktor 1 – Tjelesna masa (Δ log-lik = -3,3).

Tablica 5.2.6. Multivarijatni logistički model vjerojatnosti pušenja

Varijabla	Koef.	S. E.	Wald hi-kvadrat	Omjer vjerojatnosti			p-vrijednost
				Koef.	95 %-tni interval pouzdanosti		
Konstanta	5,122	2,202	5,409	-	-	-	0,020
Faktor 1 – Tjelesna masa	0,541	0,218	6,189	1,718	1,122	2,632	0,013
Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija	-1,127	0,273	17,045	0,324	0,190	0,553	< 0,001
Faktor 4 – Utreniranost	0,693	0,216	10,331	2,000	1,311	3,052	0,001
CAT indeks	0,303	0,067	20,276	1,354	1,187	1,545	< 0,001
Dob	-0,129	0,042	9,371	0,879	0,809	0,955	0,002

Napomena: Modeliranje vjerojatnosti da ispitanik pripada skupini pušača; Koef. = koeficijent; S.E. = standardna greška; n = 164; Nagelkerke R^2 = 0,498; Likelihood Ratio Test < 0,001.

Faktorskom analizom dobiveni su faktori kojima su opisane različite dimenzije kondicijskog i mišićno-koštanog sustava pacijenata. Na tim faktorima, odnosno standardiziranim faktorskim bodovima za svakog pacijenta, provedena je klaster analiza radi identifikacije segmenata u uzorku pacijenata. Pregled Wardove kriterijske funkcije ukazao je na potrebu zadržavanja pet klastera. Ispitanici su u klastere grupirani primjenom nehijerarhijske *k-means* metode. Najviše ispitanika dodijeljeno je Klasteru 1 (n = 39), zatim Klasteru 5 (n = 38), Klasteru 4 (n = 34), Klasteru 3 (n = 30) te Klasteru 2 (n = 23). Prosječne vrijednosti faktora u svakom klasteru prikazane su na Slici 5.2.1.



Slika 5.2.1. Prosječne vrijednosti faktora u svakom klasteru

Klaster 1 prvenstveno karakterizira iznadprosječna vrijednost Faktora 2, odnosno bolja opća tjelesna kondicija u odnosu na ostale klastere. Glavne su karakteristike Klastera 2 ispodprosječna razina Faktora 2, odnosno relativno loša opća tjelesna kondicija, te iznadprosječne vrijednosti Faktora 4, odnosno slaba utreniranost u odnosu na pripadnike ostalih klastera. Osnovne su karakteristike Klastera 3 ispodprosječne vrijednosti Faktora 3 i 4, odnosno relativno niži tlak i veća utreniranost u odnosu na ostale klastere, kao i ispodprosječna sklonost pretilosti (Faktor 1). Klaster 4 prvenstveno se ističe iznadprosječnom vrijednošću Faktora 1, što upućuje na relativno visoku sklonost pretilosti. Klaster 5 ističe se iznadprosječnom vrijednošću Faktora 3, odnosno relativno visokim mjerenjima krvnog tlaka.

Kruskal-Wallisov test ukazao je na statistički značajnu razliku u vrijednosti CAT indeksa među različitim klasterima ($p < 0,001$) (Tablica 5.2.7.). Usporedbom između parova klastera (korištenjem Wilcoxon Rank Sum testa uz Bonferroni-Holm korekciju za višestruke usporedbe) otkrivene su statistički značajno niže vrijednosti CAT indeksa u Klasteru 1 u odnosu na ostale klastere: Klaster 2 ($p < 0,001$), Klaster 3 ($p = 0,018$), Klaster 4 ($p = 0,004$) te

Klaster 5 (p = 0,006). Razlike između ostalih parova klastera nisu bile statistički značajne. Najveća razlika uočena je između Klastera 1 i 2. Klaster 1 ističe se najboljom općom tjelesnom kondicijom, a Klaster 2 najlošijom u ostalu na ostale klastere, stoga se može ustvrditi da opća tjelesna kondicija (Faktor 2) ima važnu ulogu u rezultatima CAT testa za samoprocjenu KOPB-a.

Tablica 5.2.7. Usporedba vrijednosti CAT indeksa prema klasterima

Segment	CAT indeks		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	
Klaster 1	39	2 (2 – 6)	< 0,001
Klaster 2	23	10 (3 – 13)	
Klaster 3	30	6 (4 – 8)	
Klaster 4	34	7 (4 – 9)	
Klaster 5	38	5 (4 – 7)	

* IQR = Interkvartilni raspon.
† Kruskal-Wallisov test.

Raspodjela FEV1/FVC vrijednosti nije se statistički značajno razlikovala među klasterima (Kruskal-Wallisov test; p = 0,342), kao ni raspodjela povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom (Kruskal-Wallisov test; p = 0,498).

Udio pušača i nepušača statistički se značajno razlikovao među klasterima (hi-kvadrat test; p = 0,003) (Tablica 5.2.8.). Klastere s dominantnim udjelom nepušača (67 % u Klasteru 1 i 63 % u Klasteru 3) karakterizira relativno visoka opća tjelesna kondicija (karakteristika Klastera 1) te relativno niži tlak, veća utreniranost i manja sklonost pretilosti (karakteristike Klastera 3) u odnosu na ostale klastere. Klasteri s dominantnim udjelom pušača (78 % u Klasteru 2 i 62 % u Klasteru 4) ističu se relativno lošom općom tjelesnom kondicijom i slabom utreniranošću (karakteristike Klastera 2) te relativno visokom sklonošću pretilosti (karakteristika Klastera 4).

Tablica 5.2.8. Usporedba vrijednosti CAT indeksa prema klasterima

Segment	Pušači	Nepušači	p-vrijednost*
	n	n	
Klaster 1	13	26	0,003
Klaster 2	18	5	
Klaster 3	11	19	
Klaster 4	21	13	
Klaster 5	18	20	

* hi-kvadrat test.

5.3. Analiza indikatora KOPB-a

Kao indikator KOPB-a korišten je test plućne funkcije – spirometrija uz korištenje Tiffeneau–Pinellijeva indeksa (omjera forsiranog izdisajnog volumena u 1. sekundi – FEV1 i forsiranog vitalnog kapaciteta FVC). Pacijenti su također ispunili CAT test za samoprocjenu KOPB-a.

Raspodjela FEV1/FVC vrijednosti nije se statistički značajno razlikovala između pušača i nepušača, za razliku od vrijednosti CAT indeksa koje su općenito bile veće u skupini pušača (Tablica 5.3.1. i Tablica 5.3.2.).

Tablica 5.3.1. Raspodjela FEV1/FVC vrijednosti prema navici pušenja

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
FEV1/FVC	81	100 (89 – 105)	83	101 (91 – 107)	0,451

* IQR = Interkvartilni raspon.
† Wilcoxon Rank Sum test.

Tablica 5.3.2. Raspodjela CAT indeksa prema navici pušenja

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
CAT indeks	81	8 (5 – 11)	83	4 (2 – 6)	< 0,001

* IQR = Interkvartilni raspon.
† Wilcoxon Rank Sum test.

Vrijednosti CAT indeksa uobičajeno se grupiraju u kategorije niskog (ili nikakvog) učinka KOPB-a (CAT < 10), srednjeg učinka KOPB-a (10 ≤ CAT ≤ 20), visokog učinka KOPB-a (20 < CAT ≤ 30) i vrlo visokog učinka KOPB-a (CAT > 30) na svakodnevni život pacijenta. Većina pacijenata uključena u istraživanje pripada kategoriji niskog učinka KOPB-a (n = 133; 81 %), dok je kod ostalih (n = 30; 18 %) uglavnom zabilježen srednji učinak KOPB-a. Jedan pacijent imao je CAT = 21 što je na donjoj granici visokog učinka KOPB-a, ali je za potrebe analize dodijeljen kategoriji srednjeg učinka KOPB-a. Među pušačima zamijećen je statistički značajno veći udio onih koji pripadaju CAT kategoriji sa srednjim učinkom KOPB-a u odnosu na nepušače (Tablica 5.3.3.). U CAT kategoriji srednjeg učinka dominantno su zastupljeni pušači (94 %), a u CAT kategorije niskog učinka nepušači (61 %).

Tablica 5.3.3. Zastupljenost kategorija CAT indeksa prema navici pušenja

Kategorija CAT indeksa	Pušači		Nepušači		p-vrijednost*
	n	%	n	%	
CAT < 10 (niski učinak KOPB-a)	52	64,2 %	81	97,6 %	< 0,001
CAT ≥ 10 (srednji učinak KOPB-a)	29	35,8 %	2	2,4 %	

* hi-kvadrat test.

Na skupini pušača provedena je korelacijska analiza kako bi se utvrdila povezanost FEV1/FVC i ostalih obilježja. Spearmanov test korelacije između vrijednosti FEV1/FVC i ostalih obilježja pušača nije ukazao na statistički značajnu povezanost među varijablama, osim sa saturacijom (p = 0,002) (Tablica 5.3.4.).

Tablica 5.3.4. Rezultati Spearmanova testa korelacije između FEV1/FVC i ostalih obilježja pušača

Varijabla	Spearmanov koeficijent (p-vrijednost)	Varijabla	Spearmanov koeficijent (p-vrijednost)
Težina (kg)	-0,099 (0,381)	Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	-0,052 (0,656)
Visina (cm)	-0,195 (0,081)	Razlika između Gaia procjene dobi i stvarne dobi	0,008 (0,946)
BMI (*Body mass index*)	0,033 (0,772)	6-minutni test hoda	-0,117 (0,297)
Dob (godine)	0,043 (0,700)	Povećanje intenziteta zaduhe nakon 6-minutnog testa hoda	0,006 (0,958)
Opseg struka	-0,031 (0,780)	Povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda	0,023 (0,841)
Puls (otkucaja u minuti)	-0,082 (0,466)	Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrijskog bicikla	0,043 (0,700)
Saturacija (SpO2)	0,337 (0,002)	Povećanje pulsa nakon ergometrijskog bicikla	0,069 (0,543)
Sistolički tlak	-0,105 (0,350)	Indeks disanja	0,081 (0,475)
Dijastolički tlak	-0,109 (0,331)	Indeks gibljivosti torakalne kralježnice	-0,025 (0,828)
Mišićno tkivo (kg)	-0,104 (0,354)	VO2 max	-0,098 (0,383)
Masno tkivo (%)	0,077 (0,495)	CAT	0,055 (0,628)
Udio masnog tkiva na trupu u ukupnom masnom tkivu (%)	-0,115 (0,308)	DASS	0,042 (0,709)
Kožni nabor (mm)	0,038 (0,740)	Tjedna potrošnja kilokalorija	-0,019 (0,867)

Kod nepušača zabilježena je slaba, ali statistički značajna povezanost FEV1/FVC s visinom pacijenta (Spearmanov koeficijent r = -0,253; p = 0,021), dobi pacijenta (Spearmanov koeficijent r = 0,284; p = 0,009) i udjelom masnog tkiva (Spearmanov koeficijent r = 0,236; p = 0,032). Kod nepušača saturacija nije bila značajno povezana s FEV1/FVC vrijednošću (Spearmanov koeficijent r = -0,053; p = 0,633).

U skupini pušača Spearmanov test korelacije između CAT vrijednosti i ostalih obilježja pušača ukazao je na statistički značajnu povezanost s DASS vrijednošću i promjenom snage kvadricepsa nakon terapije argininom (Tablica 5.3.5.).

Razlika u raspodjeli CAT vrijednosti prema spolu pušača nije bila statistički značajna (Wilcoxon Rank Sum test; p = 0,086). Zabilježena je značajna pozitivna korelacija između CAT vrijednosti i broja popušenih cigareta

(*pack years*) (Spearmanov koeficijent r = 0,242; p = 0,029), ali ne i između CAT vrijednosti i dobi početka pušenja (Spearmanov koeficijent r = 0,004; p = 0,974).

Tablica 5.3.5. Rezultati Spearmanova testa korelacije između CAT vrijednosti i ostalih obilježja pušača

Varijabla	Spearmanov koeficijent (p-vrijednost	Varijabla	Spearmanov koeficijent (p-vrijednost
Težina (kg)	-0,056 (0,620)	Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	0,228 (0,048)
Visina (cm)	-0,035 (0,754)	Razlika između Gaia procjene dobi i stvarne dobi	-0,115 (0,306)
BMI (*Body mass index*)	-0,025 (0,823)	6-minutni test hoda	-0,099 (0,381)
Dob (godine)	0,062 (0,580)	Povećanje intenziteta zaduhe nakon 6-minutnog testa hoda	0,109 (0,334)
Opseg struka	-0,061 (0,588)	Povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda	0,188 (0,094)
Puls (otkucaja u minuti)	-0,125 (0,268)	Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrijskog bicikla	0,043 (0,701)
Saturacija (SpO2)	0,165 (0,140)	Povećanje pulsa nakon ergometrijskog bicikla	0,135 (0,228)
Sistolički tlak	-0,179 (0,109)	Indeks disanja	-0,059 (0,598)
Dijastolički tlak	-0,080 (0,475)	Indeks gibljivosti torakalne kralježnice	-0,079 (0,482)
Mišićno tkivo (kg)	-0,071 (0,528)	VO2 max	-0,160 (0,155)
Masno tkivo (%)	0,022 (0,849)	DASS	0,600 (< 0,001)
Udio masnog tkiva na trupu u ukupnom masnom tkivu (%)	0,203 (0,069)	Tjedna potrošnja kilokalorija	-0,160 (0,152)
Kožni nabor (mm)	-0,041 (0,714)		

5.4. Utjecaj oralne primjene L-arginina na snagu kvadricepsa u pušača i nepušača

Medijan (IQR) početnih mjerenja snage kvadricepsa iznosio je 156 (127 – 181), a medijan (IQR) snage kvadricepsa nakon terapije argininom 166 (142 – 193). Medijan (IQR) razlike u snazi kvadricepsa nakon i prije terapije argininom iznosio je 8 (3 – 16). Snaga kvadricepsa nakon terapije argininom statistički se značajno razlikovala u odnosu na snagu kvadricepsa prije terapije argininom, bez obzira na to je li se radilo o pušačima (Wilcoxon

Signed Rank test; $p < 0,001$) ili nepušačima (Wilcoxon Signed Rank test; $p < 0,001$). Razlika u raspodjeli snage kvadricepsa prije i nakon terapije argininom, zasebno za pušače i nepušače, prikazana je u Tablici 5.4.1. Mjerenja snage kvadricepsa prije i nakon terapije argininom nisu se značajno razlikovala između pušača i nepušača.

Tablica 5.4.1. Raspodjela snage kvadricepsa prema navici pušenja

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
Početno mjerenje snage kvadricepsa	76	156 (122 – 178)	79	158 (132 – 185)	0,338
Snaga kvadricepsa nakon terapije argininom	76	164 (135 – 191)	79	167 (145 – 194)	0,578
Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom‡	76	7 (4 – 17)	79	8 (3 – 14)	0,262

* IQR = Interkvartilni raspon.
† Wilcoxon Rank Sum test.
‡ U odnosu na početno mjerenje.

Nije nužna usporedba snage kvadricepsa nakon arginina bez korekcije za početna mjerenja. Kod muškaraca je zamijećen snažniji učinak arginina na povećanje snage kvadricepsa u odnosu na žene, a muškarci su ujedno imali i značajno veća početna mjerenja snage kvadricepsa (prije terapije argininom) (Tablica 5.4.2.).

Tablica 5.4.2. Raspodjela testa snage kvadricepsa prema navici pušenja

Varijabla	Žene		Muškarci		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
Početno mjerenje snage kvadricepsa	20	106 (89 – 120)	135	161 (138 – 185)	< 0,001
Snaga kvadricepsa nakon terapije argininom	20	112 (92 – 123)	135	173 (148 – 196)	< 0,001
Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom‡	20	4 (2 – 7)	135	9 (3 – 17)	0,006

* IQR = Interkvartilni raspon.
† Wilcoxon Rank Sum test.
‡ U odnosu na početno mjerenje.

Dob pacijenata bila je statistički značajno povezana s povećanjem snage kvadricepsa nakon terapije argininom (Spearmanov test korelacije; p = 0,028), ali je povezanost bila relativno slabog intenziteta (r = -0,177). Spearmanovim testom korelacije nije zabilježena statistički značajna povezanost između učinka arginina na snagu kvadricepsa i vrijednosti bilo kojeg od četiriju faktora: Faktor 1 – Tjelesna masa (p = 0,404), Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija (p = 0,064), Faktor 3 – Krvni tlak (p = 0,791) i Faktor 4 – Utreniranost (p = 0,191).

Međutim, u skupini nepušača dob i Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija pokazali su se značajnim prediktorima povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom, doduše s ograničenom sposobnošću objašnjenja varijabilnosti u povećanju snage. Rezultati log-linearnih modela prikazani su u Tablici 5.4.3. i Tablici 5.4.4. U log-linearnom modelu zavisna varijabla (vrijednosti povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom) transformirana je logaritamskom transformacijom, u skladu s rezultatima Box-Cox testa. Za potrebe interpretacije koeficijenti log-linearnog modela anti-logaritmirani su korištenjem eksponencijalne transformacije. Kod pacijenata koji nemaju naviku pušenja učinak arginina u prosjeku je nešto slabiji kod onih starijih (Tablica 5.4.3.). Utjecaj dobi kod pušača nije bio statistički značajan (p = 0,366).

Tablica 5.4.3. Utjecaj dobi nepušača na promjenu snage kvadricepsa nakon terapije argininom

Varijabla	Koef.	Exp (Koef.)	S. E.	t-vrijednost	p-vrijednost
Konstanta	4,104	-	0,962	4,260	< ,0001
Dob nepušača	-0,039	0,962	0,018	-2,200	0,031

Napomena: Vrijednosti promjene snage kvadricepsa nakon terapije argininom logaritamski su transformirane prije analize; Koef. = koeficijent; Exp (Koef.) = eksponirana vrijednost koeficijenta radi lakše interpretacije rezultata;
S. E. = standardna greška.
n = 79 (uklonjeni su pacijenti sa smanjenim vrijednostima snage kvadricepsa nakon terapije argininom); Korigirani R^2 = 0,047.

Povećanje vrijednosti Faktora 2 kod nepušača, indikacija bolje opće tjelesne kondicije, u prosjeku vodi k većem intenzitetu povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom. Učinak Faktora 2 kod pušača nije bio statistički značajan (p = 0,360).

Tablica 5.4.4. Učinak Faktora 2 na promjenu snage kvadricepsa nakon terapije argininom kod nepušača

Varijabla	Koef.	Exp (Koef.)	S. E.	t-vrijednost	p-vrijednost
Konstanta	1,904	-	0,103	18,580	< 0,001
Faktor 2 – Opća tjelesna kondicija	0,282	1,326	0,105	2,690	0,009

Napomena: Vrijednosti promjene snage kvadricepsa nakon terapije argininom logaritamski su transformirane prije analize; Koef. = koeficijent; Exp (Koef.) = eksponirana vrijednost koeficijenta radi lakše interpretacije rezultata; S. E. = standardna greška; n = 79 (uklonjeni su pacijenti sa smanjenim vrijednostima snage kvadricepsa nakon terapije argininom); Korigirani R^2 = 0,074.

5.5. Utjecaj oralne primjene L-arginina na snagu kvadricepsa u pušača s obzirom na dob početka pušenja i broj popušenih cigareta

Medijan (IQR) broja popušenih cigareta (*pack years*) iznosio je 25 (15 – 35), a medijan dobi početka pušenja 18 (16 – 20). Medijan (IQR) pušačkog staža iznosio je 33 (31 – 38). Prema rezultatima Spearmanova testa korelacije prosječan broj popušenih cigareta (*pack years*) statistički je značajno povezan s promjenom snage kvadricepsa nakon terapije argininom (r = 0,248; p = 0,031), s vrijednostima CAT testa (r = 0,242; p = 0,029) i s udjelom masnog tkiva (r = -0,265; p = 0,017).

Dob početka pušenja statistički je značajno povezana s promjenom snage kvadricepsa nakon terapije argininom (Spearmanov test korelacije; p < 0,001) i s udjelom masnog tkiva (Spearmanov test korelacije; p = 0,022). Zamijećena je snažna negativna korelacija između dobi početka pušenja i promjene snage kvadricepsa (Spearmanov koeficijent r = -0,602). Terapija argininom imala je veći učinak kod onih koji su počeli pušiti u ranijoj dobi. Između dobi početka pušenja i udjela masnog

tkiva zamijećena je pozitivna korelacija slabijeg intenziteta (Spearmanov koeficijent r = 0,255).

Učinak dobi početka pušenja i broja popušenih cigareta (*pack years*) na povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom procijenjen je korištenjem log-linearnog regresijskog modela, kojim je objašnjen znatan udio varijabilnosti u povećanju snage kvadricepsa nakon terapije argininom (korigirani R^2 = 0,410) (Tablica 5.5.1.). Od svih varijabli u istraživanju, dob početka pušenja najvažnija je varijabla u objašnjenju učinka arginina.

Tablica 5.5.1. Učinak dobi početka pušenja i *pack years* varijable na promjenu snage kvadricepsa nakon terapije argininom

Varijabla	Koef.	Exp (Koef.)	S. E.	t-vrijednost	p-vrijednost
Konstanta	5,500	-	0,589	9,340	< 0,001
Dob početka pušenja	-0,202	0,817	0,030	-6,740	< 0,001
Pack years	0,013	1,013	0,005	2,330	0,023

Napomena: Vrijednosti promjene snage kvadricepsa nakon terapije argininom logaritamski su transformirane prije analize; Koef. = koeficijent; Exp (Koef.) = eksponirana vrijednost koeficijenta radi lakše interpretacije rezultata; S. E. = standardna greška; n = 76 (uklonjeni su pacijenti sa smanjenim vrijednostima snage kvadricepsa nakon terapije argininom); Korigirani R^2 = 0,410.

Kvantilnom regresijom procijenjeni su kvartili povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom kako bi se dobio dodatni uvid u učinak dobi početka pušenja na povećanje snage kvadricepsa. Umjesto procjene prosječnog povećanja snage (kao u standardnoj linearnoj regresiji), kvantilnom regresijom procijenjen je učinak promjene dobi početka pušenja na prvi kvartil, medijan te treći kvartil distribucije povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom (Tablica 5.5.2.). Rezultati upućuju na statistički značajan i negativan učinak dobi početka pušenja na prvi kvartil, medijan i treći kvartil povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom. Učinak je najslabiji prilikom

procjene prvoga kvartila, a najsnažniji prilikom procjene trećega kvartila, odnosno u gornjim dijelovima distribucije povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom.

Tablica 5.5.2. Kvantilna regresija dobi početka pušenja na povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom

Kvantil	Varijabla	Koef.	S. E.	t-vrijednost	p-vrijednost
1. kvartil	Konstanta	23,200	7,889	2,941	0,004
	Dob početka pušenja	-1,000	0,384	-2,604	0,011
Medijan	Konstanta	40,100	7,835	5,118	< 0,001
	Dob početka pušenja	-1,657	0,398	-4,166	< 0,001
3. kvartil	Konstanta	55,914	18,637	3,000	0,004
	Dob početka pušenja	-2,229	0,967	-2,305	0,024

Napomena: Koef. = koeficijent; S. E. = standardna greška.

5.6. Povezanost učinka primjene L-arginina i navike pušenja

Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom pokazalo se značajnim indikatorom navike pušenja (logistička regresija; p = 0,023), uz korekciju za spol pacijenta (Tablica 5.6.1.). Jedinično povećanje razlike u snazi kvadricepsa nakon terapije argininom u odnosu na početno mjerenje za 3,8 % povećava izglede da pacijent pripada skupini pušača. Prema tome, 60 % je veća vjerojatnost da su pacijenti kod kojih je povećanje snage nakon terapije argininom u gornjem dijelu distribucije zabilježenih povećanja snage kvadricepsa (na trećem kvartilu = 15,8) pušači u odnosu na pacijente čije je povećanje snage nakon terapije argininom u donjem dijelu distribucije zabilježenih povećanja snage kvadricepsa (na prvom kvartilu = 3,2).

Tablica 5.6.1. Učinak povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom na vjerojatnost pušenja

Varijabla	Koef.	S.E.	Wald hi-kvadrat	Omjer vjerojatnosti			p-vrijednost
				Koef.	95 %-tni interval pouzdanosti		
Konstanta	0,877	0,527	2,772				0,096
Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	0,037	0,017	5,146	1,038	1,005	1,072	0,023
Spol							
Žene	0	-	-	-	-	-	-
Muškarci	-1,509	0,560	7,258	0,221	0,074	0,663	0,007

Napomena: Modeliranje vjerojatnosti da ispitanik pripada skupini pušača; Koef. = koeficijent; S. E. = standardna greška; n = 155; Nagelkerke R^2 = 0,102; Likelihood Ratio Test = 0,002.

5.7. Povezanost učinka primjene L-arginina i CAT indeksa

U skupini pušača Spearmanov test korelacije ukazao je na statistički značajnu povezanost između CAT vrijednosti i povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom (r = 0,228; p = 0,048). Uočena je i statistički značajna povezanost između povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom i kategorija CAT indeksa (Tablica 5.7.1.).

Tablica 5.7.1. Raspodjela vrijednosti povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom prema kategorijama CAT indeksa za pušače

Varijabla	CAT < 10 (niski učinak KOPB-a)		CAT ≥ 10 (srednji učinak KOPB-a)		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	47	6 (2 – 15)	29	15 (7 – 30)	0,002

* IQR = Interkvartilni raspon.

† Wilcoxon Rank Sum test.

Multivarijatnom logističkom regresijom ispitan je učinak većeg broja obilježja ispitanika na pripadnost CAT kategoriji sa srednjim učinkom KOPB-a (u odnosu na CAT kategoriju sa slabim učinkom KOPB-a). Osim povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom, u model je uključen DASS indeks i Faktor 4 – Utreniranost. Ostala obilježja nisu imala statistički značajan učinak na vjerojatnost pripadanja jednoj od CAT kategorija. Modelom je objašnjen znatan udio varijabilnosti u razini učinka KOPB-a (Nagelkerke R^2 = 0,505).

Veći intenzitet povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom povećava vjerojatnost da pacijent pripada CAT kategoriji sa srednjim učinkom KOPB-a, u odnosu na kategoriju s niskim učinkom (Tablica 5.7.2.). Veće vrijednosti DASS indeksa i Faktora 4, koja podrazumijeva lošiju utreniranost pacijenta, također povećavaju vjerojatnost pripadanja CAT kategoriji sa srednjim učinkom KOPB-a.

Usporedbom log-likelihood statistike cjelokupnog modela i zasebnih modela iz kojih je naizmjence isključena jedna od varijabli procijenjena je relativna važnost pojedine varijable u modelu. Najveću važnost u procjeni vjerojatnosti pušenja imao je DASS indeks (smanjenje log-likelihooda Δ log-lik = -10,7 u odnosu na model sa svim varijablama), a prema važnosti slijedi povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom (Δ log-lik = -6,4) te Faktor 4 – Utreniranost (Δ log-lik = -2,7).

Tablica 5.7.2. Multivarijatni logistički model vjerojatnosti pripadanja CAT kategoriji sa srednjim učinkom KOPB-a

Varijabla	Koef.	S. E.	Wald hi-kvadrat	Omjer vjerojatnosti			p-vrijednost
				Koef.	95 %-tni interval pouzdanosti		
Konstanta	-3,968	0,875	20,564	-	-	-	< 0,001
Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	0,055	0,026	4,516	1,057	1,004	1,112	0,034
DASS	0,178	0,050	12,675	1,195	1,083	1,318	< 0,001
Faktor 4 – Utreniranost	0,710	0,317	5,029	2,034	1,094	3,784	0,025

Napomena: Modeliranje vjerojatnosti da ispitanik pripada CAT kategoriji sa srednjim učinkom KOPB-a.
Koef. = koeficijent.
S. E. = standardna greška.
n = 76
Nagelkerke R^2 = 0,505
Likelihood Ratio Test < 0,001

5.8. DASS-21: upitnik za procjenu depresivnosti, anksioznosti i stresa)

Nije bilo statistički značajne razlike u DASS vrijednostima između pušača i nepušača, dok su žene u ispitivanom uzorku imale značajno veće DASS vrijednosti, što je i prikazano u Tablici 5.8.1. i Tablici 5.8.2.

Tablica 5.8.1. Raspodjela DASS vrijednosti prema navici pušenja

Varijabla	Pušači		Nepušači		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
DASS indeks	81	13 (8 – 18)	83	11 (8 – 15)	0,278

* IQR = Interkvartilni raspon.
† Wilcoxon Rank Sum test.

Tablica 5.8.2. Raspodjela DASS vrijednosti prema spolu pacijenata

Varijabla	Žene		Muškarci		p-vrijednost†
	n	Medijan (IQR)*	n	Medijan (IQR)*	
DASS indeks	23	17 (10 – 22)	141	11 (8 – 15)	0,006

* IQR = Interkvartilni raspon.
† Wilcoxon Rank Sum test.

Zabilježena je značajna povezanost između vrijednosti DASS indeksa i tjelesne aktivnosti pacijenata mjerene IPAQ upitnikom (Kruskal-Wallisov test; p = 0,001). Kod pacijenata s niskom razinom tjelesne aktivnosti (IPAQ = 1) medijan (IQR) DASS indeksa iznosio je 15 (12 – 18), kod onih s umjerenom razinom tjelesne aktivnosti (IPAQ = 2) iznosio je 12 (8 – 17), a kod onih s visokom razinom tjelesne aktivnosti 4 (3 – 5).

Rezultati Spearmanova testa korelacije između DASS indeksa i pojedinih obilježja pacijenata prikazani su u Tablici 5.8.3. Vrijednosti DASS indeksa statistički su značajno povezane s vrijednosti CAT indeksa, dobi pacijenta, s rezultatima 6-minutnog testa hoda, indeksom disanja, VO2 max i tjednom potrošnjom kilokalorija.

Tablica 5.8.3. Rezultati Spearmanova testa korelacije između DASS indeksa i ostalih obilježja pacijenata

Varijabla	Spearmanov koeficijent (p-vrijednost	Varijabla	Spearmanov koeficijent (p-vrijednost
Težina (kg)	-0,080 (0,308)	Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	0,029 (0,716)
Visina (cm)	-0,118 (0,133)	Razlika između Gaia procjene dobi i stvarne dobi	-0,072 (0,357)
BMI (*Body mass index*)	-0,016 (0,838)	6-minutni test hoda	-0,186 (0,017)
Dob (godine)	0,271 (0,001)	Povećanje intenziteta zaduhe nakon 6-minutnog testa hoda	-0,049 (0,536)
Opseg struka	-0,033 (0,676)	Povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda	-0,097 (0,217)
Puls (otkucaja u minuti)	0,000 (0,997)	Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrijskog bicikla	0,145 (0,064)
Saturacija (SpO2)	-0,048 (0,542)	Povećanje pulsa nakon ergometrijskog bicikla	0,035 (0,659)
Sistolički tlak	-0,078 (0,320)	Indeks disanja	-0,191 (0,014)
Dijastolički tlak	-0,044 (0,576)	Indeks gibljivosti torakalne kralježnice	-0,023 (0,768)
Mišićno tkivo (kg)	-0,150 (0,055)	VO2 max	-0,220 (0,005)
Masno tkivo (%)	0,122 (0,119)	CAT	0,503 (< 0,001)
Udio masnog tkiva na trupu u ukupnom masnom tkivu (%)	0,072 (0,358)	Tjedna potrošnja kilokalorija	-0,222 (0,004)
Kožni nabor (mm)	0,035 (0,653)		

Napomena: Koef. = Spearmanov koeficijent korelacije.

Multivarijatnim linearnim regresijskim modelom ispitan je zajednički utjecaj varijabli koje su se pokazale statistički značajno povezane s DASS indeksom prema rezultatima univarijatne analize. U modelu su zadržane samo varijable sa značajnim učinkom na DASS indeks. Reziduali regresijskog modela bili su približno normalno distribuirani prema koeficijentima zaobljenosti (1,35) i asimetrije (1,00) iako je Shapiro-Wilkovim testom odbačena hipoteza o njihovoj normalnoj raspodjeli ($p < 0,001$). Grafički prikaz reziduala ukazao je na približno normalnu raspodjelu, pa su u analizi korištene originalne vrijednosti DASS indeksa (bez logaritamske transformacije, koja se pokazala neprikladnom prema rezultatima Box-Cox testa). Modelom je objašnjeno 31 % varijabilnosti u vrijednosti DASS indeksa.

Rezultati regresijskog modela ukazuju na očekivani porast DASS indeksa za 0,827 za jedinično povećanje CAT indeksa, uzimajući u obzir konstantne vrijednosti drugih varijabli u modelu. Za jedinično povećanje dobi pacijenta očekivani porast DASS indeksa iznosi 0,227. U odnosu na žene, očekivana vrijednost DASS indeksa niža je za 3,917 kod muških pacijenata (Tablica 5.8.4.).

Tablica 5.8.4. Multivarijatni linearni regresijski model utjecaja obilježja ispitanika na DASS indeks

Varijabla	Koef.	S. E.	t-vrijednost	p-vrijednost
Konstanta	-0,948	4,675	-0,20	0,840
Dob	0,227	0,086	2,63	0,009
Spol				
Žene	0,000	-	-	-
Muškarci	-3,917	1,438	-2,72	0,007
CAT	0,827	0,122	6,80	< 0,001

Napomena: Koef. = koeficijent; S.E. = standardna greška.
n = 164; R^2 = 0,315.

6. RASPRAVA

U ovom istraživanju sveobuhvatno je istražen utjecaj pušenja na razvoj slabosti skeletne muskulature i degenerativnih bolesti u pušača koji nisu razvili kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, kao i povezanost stupnja depresije, anksioznosti i stresa, dišnih tegoba i intenziteta tjelesne aktivnosti s potencijalnim razvojem bolesti lokomotornog sustava u pušača i nepušača.

Rezultati provedenog istraživanja ponajprije su pokazali da se snaga kvadricepsa nakon terapije argininom statistički značajno razlikovala u odnosu na snagu kvadricepsa prije terapije argininom, bez obzira na to radi li se o pušačima ili nepušačima. Mjerenja snage kvadricepsa prije i nakon terapije argininom nisu se značajno razlikovala između pušača i nepušača. Dob pacijenata bila je statistički značajno povezana s povećanjem snage kvadricepsa nakon terapije argininom.

Do sada je provedeno mnoštvo istraživanja koja ispituju učinak suplementacije L-arginina na razne fiziološke i metaboličke puteve, osobito kako bi se poboljšale performanse sportaša u smislu poboljšane mišićne kontrakcije, kinetike kisika i biogeneze mitohondrija, kao i smanjenje upala, sprečavanje srčano-žilne disfunkcije te poboljšanje endotelno ovisne dilatacije u osoba s povećanim rizikom od razvoja ateroskleroze (119,123,124,140,141). Većina dosadašnjih istraživanja provedena je na relativno malom uzorku ispitanika, uskog dobnog raspona i većinom bez jasno standardiziranih uvjeta.

U istraživanju je kod pet pušača i četiri nepušača zabilježen negativan učinak suplementacije L-arginina na snagu kvadricepsa, a navedeno mjerenje prepoznato je kao abnormalno opažanje (engl. *outlier*), stoga su ti ispitanici uklonjeni iz analize u raspodjeli snage kvadricepsa prije i nakon terapije L-argininom. Kao moguće objašnjenje nereaktivnost na suplementaciju L-argininom u obzir dolazi više teorija, npr. postoji mogućnost da je kod nereaktora prisutna veća količina asimetričnog

dimetilarginina ADMA koji je, prema ranijim studijama, obrnuto povezan s endotelnom funkcijom i protokom krvi (142); mogući su nedostaci enzima koji metaboliziraju arginin ili su ti ispitanici sporiji metabolizatori te se povišenje razine arginina u plazmi dogodilo nakon provedenog testiranja snage kvadricepsa.

Istraživanje Siasosa i sur. (143) provedeno je s ciljem ispitivanja učinka kratkotrajne primjene L-arginina na vaskularnu funkciju u zdravih pušača. U istraživanje je uključeno 10 zdravih pušača prosječne dobi 24,3 ± 0,73 godina te je proučavan učinak trodnevne primjene L-arginina u dozi 7 gr/dan. Istraživanje je provedeno na dvjema skupinama od kojih je jedna primala arginin, a druga placebo prema randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom dizajnu. Endotelna funkcija evaluirana je mjerenjem protočno posredovane dilatacije brahijalne arterije. Karotidno-femoralna brzina pulsnog vala mjerena je kao indeks krutosti aorte i augmentacijski indeks kao mjera refleksije arterijskog vala. U usporedbi s placebo skupinom ispostavilo se kako kratkotrajna dnevna primjena L-arginina poboljšava arterijske performanse u zdravih pušača te smanjuje pušenjem uzrokovanu pojačanu krutost arterija.

Suplementacija L-argininom pokazala se učinkovitom u poboljšanju performansi tjelesnih aktivnosti u starijih odraslih osoba s kardiovaskularnim bolestima, poput kongestivnog zatajenja srca ili plućne hipertenzije u smislu poboljšanja aerobnog kapaciteta ili 6-minutnog testa hoda (144,145), dok je učinkovitost u poboljšanju tjelesnih performansi ograničena kod mladih zdravih ispitanika. Rezultati studija s dugoročnom suplementacijom argininom pokazali su kako je takvom suplementacijom moguće značajno poboljšati snagu u zdravih mlađih ispitanika. Istraživanje Angelija i sur. (146) provedeno je s ciljem da se procijene učinci oralne primjena L-arginina tijekom programa vježbanja s utezima. U istraživanje je uključeno 20 zdravih nepušača u dobi od 17 do 19 godina, nasumično podijeljenih u dvije skupine koje su podvrgnute osmotjednom treningu s utezima (tri puta tjedno). Skupina A suplementirana je s 3 g L-arginina i vitaminom C tijekom

osam tjedana, dok je skupina B (kontrolna skupina) koristila samo vitamin C. Nakon osam tjedana treninga skupina A pokazala je značajno veće vrijednosti tjelesne težine i mišićne mase te značajno niži postotak tjelesne masti i značajno poboljšanu snagu donjih ekstremiteta, dok skupina B nije pokazala značajne razlike u istom razdoblju. Zaključeno je kako je oralna primjena L-arginina u programu treninga s utezima rezultirala značajnijem povećanju mišićne snage i mase.

Međutim, dokazi iz studija s kratkoročnom primjenom L-arginina su proturječni. Stevens i sur. (147) proveli su istraživanje s ciljem kvantificiranja učinaka metaboličkog tretmana na dinamičke performanse mišića (snagu, rad i umor) mjerene u uvjetima akutne anaerobne izokinetičke vježbe visokog intenziteta. Istraživanje je provedeno na 13 ispitanika u intervalu od 23 dana kroz dva eksperimentalna tretmana: 1. sol glicina i L-arginina, 2. izokalorična saharoza (kontrolna skupina). Na temelju randomiziranog, dvostruko slijepog protokola testirane su navedene performanse kvadricepsa na izokinetičkom uređaju prije i poslije iscrpnog anaerobnog protokola zamora te su vrijednosti mjerene 0, 5 i 15 minuta nakon oralnog tretmana. Rezultati su pokazali kako je oralni tretman glicina i L-arginina povećao srednji otpor na umor mišića za 28 % u odnosu na izokaloričnu kontrolu. Dobitak u ukupnom mišićnom radu koji se može pripisati tretmanu glicina i L-arginina bio je 10,5 ± 0,8 % veći od kontrole te je održan najmanje 15 minuta. Zaključno, iznosi se kako je oralni tretman glicina i L-arginina povećao mišićni moment i rad tijekom intenzivne akutne anaerobne dinamičke vježbe, kao i ukupnu performansu mišića, odgađajući mišićni umor tijekom ranih faza anaerobne dinamičke vježbe. U istraživanju Waxa i sur. (148) te Meriellesa i Matsuura (149) nisu pronađene značajne promjene u performansi snage kod treniranih i netrenirani zdravih muškaraca, dok su Geer i Jones (150) čak zabilježili štetne učinke dodatka arginina na performanse snage.

Kako su rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali većinom bolju učinkovitost suplementacije L-arginina u starijih ispitanika, vodili smo se

pretpostavkom bolje učinkovitosti L-arginina na mišiću koji je više pogođen oksidativnim stresom, bilo da je riječ o oštećenjima uzrokovanim biološkim starenjem mišića ili ubrzanim starenjem uzrokovanim pušenjem. Smatramo da se mjerenja snage kvadricepsa nakon suplementacije L-arginina nisu značajno razlikovala u pušača i nepušača jer taj način testiranja nije dovoljno osjetljiv da bi detektirao i razgraničio slabost mišića koja je uzrokovana starenjem organizma od slabosti uzrokovane pušenjem. U prilog navedenom ide i nalaz da su se u skupini nepušača dob i opća tjelesna kondicija pokazali značajnim prediktorima povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom.

Što se tiče utjecaja oralne primjene L-arginina na snagu kvadricepsa u pušača s obzirom na dob početka pušenja i broj popušenih cigareta, prosječan broj popušenih cigareta statistički je značajno povezan s promjenom snage kvadricepsa nakon terapije argininom. Terapija argininom imala je veći učinak kod onih koji su počeli pušiti u ranijoj dobi. Kada se govori o povezanosti učinka primjene L-arginina i navika pušenja, povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom pokazalo se značajnim indikatorom navike pušenja. Jedinično povećanje razlike u snazi kvadricepsa nakon terapije argininom za 3,8 % povećava izglede da pacijent pripada skupini pušača.

Navedeni rezultati pokazatelji su da je razvoj slabosti skeletne muskulature izraženiji u pušača koji puše više cigareta i koji su počeli pušiti u ranijoj životnoj dobi. Ostaje za istražiti je li taj učinak izraženiji zbog utjecaja oksidativnog stresa na sâm mišić ili zbog povećane endotelne disfunkcije i upale povezane s pušenjem, dok je konačni rezultat svakako suma navedenih učinaka.

Istraživanje Siasosa i sur. (151) provedeno je da bi se ispitao učinak L-arginina na vaskularnu funkciju i upalni proces u zdravih pušača u mirovanju i nakon akutnog pušenja. U 12 mladih, zdravih pušača proučavan je učinak L-arginina i/ili placeba nulti, prvi i treći dan. Studija je provedena prema randomiziranom, placebo kontroliranom, cross-over dizajnu na dvjema

skupinama ispitanika. Jedna skupina primala je L-arginin (3 x 7 g/dan), a druga skupina placebo. Mjerenja su provedena prije, neposredno nakon i 20 minuta nakon pušenja cigareta. Mjerena je endotelna funkcija koja je procijenjena dilatacijom posredovanim protokom, indeksom krutosti aorte, augmentacijskim indeksom te je ELISA metodom mjerena serumska razina intracelularne adhezijske molekule-1 (sICAM-1)-endotelno-specifični upalni marker. Konačni rezultat doveo je do zaključka kako oralna primjena L-arginina poboljšava endotelnu funkciju i vaskularno elastična svojstva arterijskog stabla tijekom akutne faze pušenja, a učinak je popraćen i smanjenjem razine sICAM-1 u tih ispitanika.

Što se tiče povezanosti učinka primjene L-arginina i CAT indeksa, u skupini pušača Spearmanov test korelacije ukazao je na statistički značajnu povezanost između CAT vrijednosti i povećanja snage kvadricepsa nakon terapije argininom, kao i značajnu pozitivnu korelaciju između CAT vrijednosti i broja popušenih cigareta. Navedeno također govori u prilog činjenici da pušači imaju pojačanu slabost mišića s obzirom na to da je utvrđeno kako su CAT vrijednosti značajno više u pušača u odnosu na nepušače te veća vrijednost CAT indeksa povećava izglede da je pacijent pušač. Uočena je također statistički značajna razlika u CAT vrijednostima među različitim klasterima, najveća razlika uočena je između Klastera 1 i 2. Zabilježene su značajno niže vrijednosti CAT indeksa u Klasteru 1, koji se ističe najboljom općom tjelesnom kondicijom, u odnosu na Klaster 2, koji se ističe najlošijom općom tjelesnom kondicijom. Iz navedenog se može zaključiti da opća tjelesna kondicija igra važnu ulogu u učestalosti pojave dišnih tegoba koje su obuhvaćene CAT upitnikom.

Nije bilo statistički značajne razlike u DASS vrijednostima između pušača i nepušača, dok su žene u ispitivanom uzorku imale značajno veće DASS vrijednosti. U konačnici, zabilježena je značajna povezanost vrijednosti DASS indeksa i tjelesne aktivnosti pacijenata mjerene IPAQ upitnikom, gdje su pacijenti s višim stupnjem depresije, anksioznosti i stresa imali

niži intenzitet tjelesne aktivnosti, kao i lošiju opću tjelesnu kondiciju. U skupini pušača Spearmanov test korelacije pokazao je značajnu statističku povezanost CAT vrijednosti s DASS vrijednostima i promjenom snage kvadricepsa nakon terapije argininom.

Istraživanje Donga i sur. (152) provedeno na 12 641 adolescentu u dobi od 11 do 18 godina i prema dobivenim rezultatima sugerira da adolescenti koji puše imaju nižu kvalitetu života u usporedbi s kvalitetom života adolescenata nepušača iz prethodnih studija, koji su pokazali generalno bolje mentalno zdravlje i manje simptoma depresije. Također je zaključno izneseno kako je lošija kvaliteta života značajno povezana s dobi početka pušenja te se u tom istraživanju pokazala izrazita povezanost između adolescenata koji su prvu cigaretu popušili s 10 ili manje godina te lošije kvalitete života. Visoka razina tjelesne aktivnosti ispostavila se značajno povezanom s boljom kvalitetom života, osobito u adolescenata koji imaju više od 30 minuta fizičke aktivnosti pet dana tjedno. Mnoštvo je drugih istraživanja koja su također pokazala negativne učinke pušenja na kvalitetu života, fizičku aktivnost, kao i anksioznost i depresiju (153–155). Također je do sada utvrđeno kako je kod žena općenito izražen nešto veći stupanj depresije i anksioznosti u usporedbi s muškarcima (156).

Rashid i sur. (157) proveli su istraživanje kako bi, između ostalog, utvrdili povezanost među pušenjem, stresom, anksioznosti i depresijom koristeći DASS-21 uputnik. Rezultati su pokazali da su depresija i anksioznost značajno povezane s pušenjem, stoga bi testove za otkrivanje depresije i anksioznosti trebalo rutinski provoditi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti s ciljem ranog otkrivanja i intervencije u pacijenata koji su pušači.

U provedenom istraživanju rezultati su ukazali na statistički značajnu razliku u tjelesnoj aktivnosti pušača i nepušača prema IPAQ upitniku, kao i na općenito veću tjelesnu aktivnost nepušača u odnosu na pušače prema analizi potrošenih kalorija tijekom tjelesnih aktivnosti u proteklom tjednu.

Rezultati su u skladu s istraživanjem Heydarija i sur. (158) koje je provedeno s ciljem procjene odnosa između pušenja i tjelesne neaktivnosti,

kao i njihov utjecaj na razvoj nezaraznih bolesti. U istraživanje su uključene 2 602 zdrave odrasle osobe u dobi od 30 do 60 godina, od kojih je najveći postotak bio u dobnoj skupini od 30 do 40 godina (36,4 %), a 947 ispitanika (37,4 %) bili su pušači koji su prosječno pušili 9,7 (±7,6) cigareta. Ukupno 693 ispitanika pušača (71,1 %) i 472 (29 %) nepušača klasificirani su kao osobe s neprikladnom dnevnom aktivnosti. Istraživanje je zaključno pokazalo da je pušenje cigareta usko povezano s tjelesnom neaktivnošću te da su pušači u odnosu na nepušače manje skloniji vježbanju.

Istraživanje Eroğlua i Yükseka (159) provedeno je kako bi se analizirao učinak pušenja na fizičku spremnost starijih muških ispitanika. U studiju je uključeno 849 osoba prosječne dobi od 68,7 godina (± 6,1) koje nisu imale nikakvih zdravstvenih problema i samostalno su izvršavale svakodnevne životne aktivnosti. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine: pušači (n = 239), bivši pušači (n = 285) i nepušači (n = 325). Ispitanici su testirani kroz šest testova koji uključuju snagu gornjih i donjih ekstremiteta, fleksibilnost, dinamičku ravnotežu, koordinaciju i aerobnu izdržljivost prema protokolu Rikli i Jones pod nazivom *Senior Fitness Test* (160). Analiza rezultata navedenog protokola pokazuje da su nepušači svih dobnih skupina imali statistički značajno bolje rezultate stupnja fizičke spremnosti u odnosu na nepušače. Kada su uspoređivani rezultati pušača i bivših pušača, uočeni su značajno bolji rezultati u onih koji su prestali pušiti, a usporedba rezultata testova nepušača i bivših pušača pokazala je značajno bolji rezultat u muškaraca koji nikada nisu pušili.

Sidall i sur. (161) proveli su istraživanje nad aktivnom vojnom populacijom kako bi utvrdili učinak pušenja na fizičku spremnost i performanse tijekom početne vojne obuke britanskog pješaštva. U istraživanje su uključena 1 182 muška ispitanika u dobi od 18 do 33 godine, od koji je 475 nepušača, a 707 pušača. U 1., 14. i 24. tjednu obuke izmjerene su standardizirane vojne tjelesne sposobnosti: najbolje vrijeme trčanja na 2,4 km te najveći broj sklekova i trbušnjaka tijekom 2 minute. Nepušači su se pokazali statistički značajno bolji od pušača u svim navedenim testovima, ali su stope

poboljšanja tijekom treninga bile slične. Vojna obuka poboljšala je izvedbu čučnjeva za 18 % u nepušača i 23 % u pušača te izvedbu trbušnjaka za 15 % u nepušača i 18 % u pušača. Trčanje na 2,4 km poboljšano je za 7 % u nepušača i 8 % u pušača. Pušači su u ovom istraživanju pokazali nižu mišićnu i kardiorespiratornu izdržljivost od nepušača. Neočekivano, međutim, nisu pokazane značajne razlike u poboljšanju indeksa uspješnosti između pušača i nepušača tijekom vojne obuke, čak su pušači imali generalno nešto bolje indekse poboljšanja, a kao objašnjenje navedena je mogućnost značajnijeg poticaja režima treninga te veća promjena životnih navika u pušača.

Nekoliko studija koje su provođene na adolescentima zaključno su izvijestile kako je manja vjerojatnost da će adolescenti koji su fizički aktivni i bave se sportom biti pušači u usporedbi s adolescentima koji su skloniji sjedilačkom načinu života (162–164).

U vezi s razlikom u testovima plućne funkcije te u kondicijskom i mišićno-koštanom statusu između pušača i nepušača, utvrđeno je kako nije bilo statistički značajne razlike u prosječnom pulsu, saturaciji te dijastoličkom i sistoličkom tlaku između pušača i nepušača. Pušači i nepušači nisu se značajno razlikovali ni u prosječnoj težini mišićnog tkiva ni u udjelu masnog tkiva na trupu u ukupnom masnom tkivu. Kožni nabor na trbuhu u prosjeku je bio statistički značajno veći kod pušača te su pušači imali nešto veći postotak masnog tkiva u odnosu na nepušače.

Izvanplućne manifestacije koje se često pojavljuju u pušača koji boluju od KOPB-a uključuju i gubitak mišićne mase te pojavu osteoporoze. Prevalencija gubitka mišića u pacijenata koji boluju od KOPB-a iznosi od 15 do 40 %, a povezana je sa stadijem bolesti te predstavlja važnu determinantu mortaliteta u tih pacijenta neovisno o opstrukciji protoka zraka (33, 146). Istraživanje Van de Boola i sur. (166) pokazalo je da čak 87 % nizozemskih pacijenata koji boluju od KOPB-a ima sniženu apendikularnu skeletnu mišićnu masu, a istodobno je utvrđeno kako 78 % tih pacijenata ima utvrđenu abdominalnu pretilost. S jedne strane, takav

rezultat ispostavio se kao zaštitni učinak u održanju fizičke funkcionalnosti uslijed smanjene hiperinflacije i boljeg inspiratornog kapaciteta, kao i nalaza o smanjenoj stopi smrtnosti pretilih pacijenta u uznapredovalom KOPB-u. No s druge strane, ta prognostička prednost odražava „paradoks pretilosti" jer je pretilost povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti (37, 148).

Važno je napomenuti kako je statistički značajna razlika između pušača i nepušača zabilježena u distribuciji vrijednosti indeksa disanja koji je općenito bio veći kod nepušača. Veće vrijednosti indeksa gibljivosti torakalne kralježnice zabilježene su kod nepušača, dok je povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda, kao i nakon ergometrije na biciklu, bilo statistički značajno veće u pušača u odnosu na nepušače. VO2 max nakon ergometrijskog bicikla u prosjeku je bio statistički značajno veći kod nepušača u odnosu na pušače, dok je razlika između Gaia procjene životne dobi i stvarne dobi bila statistički značajno veća u pušača.

Gaber i sur. (168) u svom istraživanju potvrdili su kako je pušenje povezano s ranijim početkom bolova u leđima, većom aktivnosti bolesti te lošijim funkcionalnim statusom u pacijenata koji boluju od ankilozantnog spondilitisa. Istraživanje je provedeno na 30 pacijenata s ciljem otkrivanja odnosa između pušenja i mjera ishoda bolesti. Rezultati istraživanja pokazali su kako su pušači imali dulju jutarnju zakočenost, manju pokretljivost kralježnice i lošiju ekspanziju prsnog koša u odnosu na nepušače. Kod pušača je također zabilježen veći indeks aktivnosti bolesti (BASDAI) te lošiji indeks kvalitete života (ASQL), dok nije bilo razlika u indeksu tjelesne aktivnosti (BASFI). U studiji su dokazani neki od štetnih učinaka pušenja na bolesnike s ankilozantnim spondilitisom, uglavnom u domenama aktivnosti bolesti i u kvaliteti života.

Laxton i sur. (169) proveli su studiju na 60 žena u dobi od 20 do 49 godina, od kojih je polovica bila nepušačica, a druga polovica pušila je više od 10 cigareta dnevno. Cilj istraživanja bilo je utvrđivanje razlika u kardiovaskularnim promjenama povezanim s endotrahealnom intubacijom

između pušača i nepušača. Sve ispitanice bile su normotenzivne, nisu uzimale lijekove. Po dolasku u sobu za anesteziju započelo je praćenje EKG-a, pulsne oksimetrije i neinvazivnog arterijskog tlaka, a dva sata prije operacijskog zahvata nije bilo dozvoljeno pušenje. Po primljenoj anesteziji arterijski tlak mjeren je svake minute, a nakon očitanja 3 minute pristupljeno je intubaciji. Mjerenja sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka, brzine otkucaja srca i zasićenja kisikom zabilježena su pri intubaciji, 45 sekunda nakon intubacije te nakon toga u intervalima od 30 sekunda tijekom 3 minute. Rezultati su pokazali da su otkucaji srca kod pušača bili značajno veći od onih kod nepušača i pri intubaciji i 45 sekunda nakon intubacije. Pojačan tahikardni odgovor na laringoskopiju i intubaciju u pušača je pojašnjen preko učinka nikotina na simpatoadrenergički sustav rezultirajući povećanim otkucajima srca i vazokonstrikcijom. Međutim, pušači su imali značajno niže otkucaje srca kao i sistolički i srednji arterijski tlak neposredno prije početka anestezije, što je objašnjeno činjenicom da su pušači apstinirali od pušenja barem dva sata prije započinjanja anestezije, a poluvrijeme života nikotina opisano je kao varijabilno od 30 minuta do 2,5 sata, što bi značilo kako je akutna apstinencija praćena smanjenim otkucajima srca i arterijskim tlakom. U našem istraživanju pacijenti nisu apstinirali od pušenja netom prije provođenja mjerenja.

Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrije na biciklu, mjereno na Borgovoj skali, pokazalo se statistički značajno veće kod pušača u odnosu na nepušače što ide u prilog činjenici da je u pušača, kod kojih se testovima plućne funkcije još ne može dokazati nastanak KOPB-a, učestalija pojava dišnih tegoba, poput zamaranja u naporu, kašlja i iskašljavanja, u odnosu na nepušače. U prilog navedenom govori i studija Lawrencea i sur. (170) koja je pokazala kako su povremeno pušenje i izloženost duhanskom dimu povezani s povećanom stopom respiratornih tegoba, poput kašlja, kratkoće daha i umora među odraslim mladim osobama.

U provedenom istraživanju zabilježena je statistički značajna povezanost pušenja i razvoja kroničnih degenerativnih bolesti te je znatno veći udio pušača bolovao od degenerativnih bolesti u usporedbi s nepušačima, što je u korelaciji s mnogim epidemiološkim studijama koje su pokazale povezanost pušenja i boli u donjem dijelu leđa (171–173). Uvjerljivi eksperimentalni dokazi koje su proveli Elmasry i sur. (174) povezuju pušenje s degeneracijom intervertebralnog diska. Konkretno, pokazalo se da nikotin regulira i brzinu proliferacije i biosintezu stanica glikozaminoglikana (GAG). Štoviše, pušenje duhana uzrokuje suženje vaskularne mreže koja okružuje intervertebralni disk i tako reducira razmjenu hranjivih i anaboličkih tvari iz krvnih žila u disk. Pretpostavljeno je da su prisutnost nikotina u intervertebralnom disku i smanjena izmjena otopljenih tvari odgovorni za degeneraciju diska uzrokovanu pušenjem, ali njihovi učinci na homeostazu tkiva nikada nisu kvantificirani. U ovoj studiji uvršten je prethodno predstavljen model koji opisuje homeostazu intervertebralnog diska kako bi se istražio učinak na zdravlje intervertebralnog diska zbog smanjene opskrbe otopljenih tvari i nikotinom posredovan učinak na staničnu proliferaciju i biosintetičku aktivnosti. Otkriveno je da je nikotinom posredovana regulacija staničnog anabolizma najviše utjecala na koncentraciju glikozaminoglikana na završnoj ploči hrskavice smanjujući do 65 % vrijednosti postignute u normalnim fiziološkim uvjetima. Nasuprot tome, smanjenje razmjene otopljenih tvari između krvnih žila i tkiva diska uglavnom je utjecalo na nukleus pulpozus, čija je gustoća stanica i razina glikozaminoglikana smanjena do 50 % njihove normalne fiziološke razine. Učinkovitost prestanka pušenja na regeneraciju degeneriranog intervertebralnog diska također je ispitana te se pokazalo da ima ograničenu korist za zdravlje diska. Stanična terapija u kombinaciji s prestankom pušenja rezultirala je značajnim poboljšanjem u zdravlju diska, što sugerira da bi, osim prestanka pušenja, pacijenti trebali biti podvrgnuti dodatnim tretmanima u pokušaju oporavka zdravlja intervertebralnog diska degeneriranog pušenjem.

Rezultati faktorske analize pokazali su da su pušači skloniji pretilosti u odnosu na nepušače, što je u suprotnosti s nekim dosadašnjim istraživanjima. Kaufman i sur.(175) u svom istraživanju pokazali su kako pušači imaju niži prosječni indeks tjelesne mase (BMI) od nepušača ili bivših pušača, pri čemu bivši pušači imaju najveći prosječni BMI. Koristeći podatke iz presjeka Nacionalne ankete o zdravstvenim i nutricionističkim ispitivanjima od 1999. do 2006., ta opisna studija istraživala je povezanost statusa pušenja, sjedilačkog ponašanja i dviju antropometrijskih mjera: BMI-ja i opsega struka. Sjedilačko ponašanje bilo je značajno veće među pušačima u usporedbi s nepušačima i bivšim pušačima. Gotovo 30 % pušača imalo je visoki stupanj sjedilačkog ponašanja u usporedbi s oko 20 % nepušača. Bivši pušači imali su veću razinu sjedilačkog ponašanja u odnosu na ispitanike koji nisu nikada bili pušači. Povezanost statusa pušenja i antropometrijskih ishoda moderirana je stupnjem sjedilačkog ponašanja. Iako su BMI i opseg struka bili manji kod pušača u usporedbi s bivšim pušačima i nepušačima na gotovo svim razinama sjedilačkog ponašanja, nalazi ipak sugeriraju da sadašnji pušači koji imaju višu razinu sjedilačkog ponašanja pokazuju veći BMI i opseg struka u usporedbi s onima koji imaju niži stupanj sjedilačkog ponašanja.

Istraživanje koje su proveli Jitnarin i sur. (176) ispitivalo je odnos unosa hrane, tjelesne težine i indeksa tjelesne mase kod odraslih Tajlanđana ovisno o pušačkom statusu. Korišteno je presječno nacionalno reprezentativno istraživanje pomoću zdravstvenih i prehrambenih upitnika te antropometrijskih mjerenja. Sudionici su bili 7 858 odraslih Tajlanđana u dobi od 18 godina i stariji, a rezultati su pokazali da je pušenje povezano s manjom težinom i manjim indeksom tjelesne mase. Međutim, kada su pušači bili stratificirani prema intenzitetu pušenja, nije bilo povezanosti između pušenja i tjelesne težine ovisno o dozi. U tom uzorku nije bilo konačnog objašnjenja za razlike u težini među pušačkim skupinama, a rezultati studije nisu jasno potvrdili ni jedan od navodnih mehanizama za razlike u tjelesnoj težini ili indeksu tjelesne mase. Zaključno dodaju kako su pušenjem uzrokovane negativne posljedice po

zdravlje daleko jače od onih povezanih sa skromnim razlikama u težini, stoga se pušenje ne može promatrati kao odgovarajuća strategija upravljanja tjelesnom težinom.

Međutim, u nekoliko je studija sugerirano kako pušači imaju značajniju abdominalnu pretilost u usporedbi s nepušačima, što je povezano s povećanim rizikom za metaboličke bolesti te smrtnosti populacije u dobi od 50 godine i starije (148, 158, 159).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su veću sklonost pretilosti u pušača, što bi se moglo objasniti i smanjenim intenzitetom tjelesne aktivnosti u pušača u odnosu na nepušače. To je ujedno i jedan od već spomenutih nalaza u ovom istraživanju.

Opća tjelesna kondicija statistički je značajno niža u pušača u odnosu na nepušače te ukazuje na manji (an)aerobni kapacitet, snagu i izdržljivost u pušača, što je zabilježeno i kod drugih istraživača.

Istraživanje Moslemi-Haghighija i sur. (179) provedeno je s ciljem usporedbe fizičke spremnosti pušača i nepušača. U istraživanje su uključena 64 nesportaša, 34 nepušača i 30 pušača, u dobi od 19 do 27 godina. Skupine su usklađene prema dobi, težini, visini i BMI-ju te nitko od ispitanika nije imao mišićno-koštanu ili neurološku bolest. Podatci su prikupljani upitnicima i standardiziranim testovima koji mjere snagu, izdržljivost, brzinu, agilnost i fleksibilnost mišića. Rezultati su pokazali da je mišićna snaga mjerena u području ramenog pojasa i donjih ekstremiteta u pušača značajno slabija u odnosu na nepušače, a slični rezultati dobiveni su i u drugim istraživanjima (161, 162). Štoviše, pušači su pokazali manju agilnost i brzinu, no nije zabilježena značajna razlika u mišićnoj izdržljivosti i fleksibilnosti u odnosu na nepušače, što je u suprotnosti s istraživanjem Kumara i sur. (182) u kojem je izneseno kako pušači atletičari imaju bolju fleksibilnost u odnosu na nepušače, a različiti nalazi pojašnjeni su činjenicom kako je jedna studija rađena na zdravim ispitanicima koji nisu uključeni u sport, a druga na atletičarima pušačima i nepušačima.

U istraživanju Holmena i sur. (162) analizirana je povezanost adolescentnih navika pušenja i tjelovježbe, osobito bavljenja sportom, te plućnih funkcija. Od 6 811 učenika u dobi od 13 do 19 godina nepušača je bilo 44 %, dok su ostatak sačinjavali svakodnevni i povremeni pušači. Rezultati su pokazali da je učestalost tjelovježbe obrnuto povezana s navikom pušenja, ali su sudionici u individualnim sportovima s manje izdržljivosti, osobito u bodybuildingu i borilačkim sportovima, češće bili redoviti pušači nego oni koji ne sudjeluju u navedenim sportovima. Pokazalo se kako je veća vjerojatnost za prestanak sportskih aktivnosti redovnih (53 %) i povremenih (43 %) pušača u usporedbi s ispitanicima koji nikada nisu pušili (26 %). Kod nepušača je zabilježena značajna povezanost između funkcije pluća (forsiranog vitalnog kapaciteta – FVC i u forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi – FEV1) i stupnja tjelovježbe sa statistički značajnim i klinički relevantnim razlikama između najvišeg i najnižeg stupnja tjelovježbe, dok kod pušača nije zabilježena slična značajna povezanost. Rezultati sugeriraju da se pri promicanju tjelesne aktivnosti kao preventivne mjere protiv pušenja u obzir trebaju uzeti navedeni rezultati koji se odnose na poveznost pušnje i određenu vrstu sporta, a sportske organizacije trebale bi uključiti i programe prevencije pušenja.

Vrijednosti krvnog tlaka nisu se značajno razlikovale u pušača i nepušača. Provedena su brojna istraživanja na tu temu, a dio rezultata u skladu je s rezultatima provedenog istraživanja, dok su drugi potpuno suprotni te pokazuju kako pušenje cigareta izaziva akutni porast krvnog tlaka.

Saldini i sur. (183) napravili su istraživanje s ciljem utvrđivanja učinka pušenja na periferni i središnji krvni tlak u skupini mladih ispitanika s I. stupnjem hipertenzije. Uključena su 344 neliječena ispitanika prosječne dobi 37 ± 10 godina te su podijeljeni u tri skupine prema dobi i prema pušačkom statusu: 18 – 29, 30 – 39 i $\geqslant$ 40 godina; nepušači, lagani pušači ($\leqslant$ 5 cigareta dnevno) i umjereni do teški pušači (> 5 cigareta dnevno). Pomoću softverskog sustava izračunati su augmentacijski indeks i

centralni krvni tlak. Na isti način izračunati su pulsni tlak i sistoličko pojačanje krvnog tlaka kao mjere krutosti arterija. Rezultati su pokazali kako su središnji sistolički tlak i pulsni tlak bili veći u pušača u odnosu na nepušače (sistolički tlak: 121,9 ± 13,1 mmHg u nepušača, 127,2 ± 16,5 mmHg u lakih pušača, 126,7 ± 15,3 mmHg u onih koji su pušili > 5 cigareta dnevno, p = 0,009; pulsni tlak: 37,7 ± 9,8 mmHg, 41,5 ± 13,1 mmHg, 41,9 ± 10,5 mmHg, p = 0,005). Navedeno je u skladu s ranijim studijama iz koji je zaključeno da je centralni sistolički krvni tlak u pušača viši u odnosu na nepušače (165, 166). Manje povišenje sistoličkog i pulsnog tlaka uočeno je kod pušača u odnosu na nepušače. U dvosmjernoj ANCOVA analizi sistoličko pojačanje krvnog tlaka značajno je opalo u trima dobnim skupinama (p = 0,0002) u nepušača i pušača (p = 0,0001), sa značajnom interakcijom između pušenja i dobne skupine. Augmentacijski indeks bio je veći u pušača u odnosu na nepušače. Istraživanje je pokazalo kako je u mladih hipertoničara pušenje imalo štetan učinak na središnji krvni tlak te kako je učinak pušenja na povišenje krvnog tlaka usporediv s povećanjem životne dobi za 10 godina, što sugerira da pušenje doprinosi ubrzanju dobno povezane krutosti arterijskih stijenki u hipertenziji. U ranijim studijama već je utvrđeno kako je središnji sistolički krvni tlak značajnija varijabla u predviđanju kardiovaskularne smrtnosti u odnosu na druge varijable krvnog tlaka. Rezultati navedenog istraživanja u suprotnosti su s istraživanjem koje su proveli Green, Jucha i Luz (186), u kojem su ustanovili da rezultati ukazuju na obrazac višeg krvnog tlaka među nepušačima i bivšim pušačima nego među pušačima. Te se razlike ne mogu objasniti različitim potencijalno zbunjujućim čimbenicima, poput relativne težine, etničkog podrijetla, unosa alkohola i kave te sudjelovanja u sportovima u slobodno vrijeme. Iako su znatni štetni učinci pušenja na zdravlje dobro utvrđeni, uloga pušenja kao čimbenika rizika za hipertenziju nije potkrijepljena epidemiološkim dokazima (186).

Pušenje cigareta izaziva akutni porast krvnog tlaka, no rezultati epidemioloških studija općenito su pokazali da pušači imaju niži krvni tlak od nepušača. Taj fenomen često se pripisuje neuspjehu u razumijevanju

drugih razlika povezanih s krvnim tlakom između pušača i nepušača. Posljedično, uloga pušenja kao čimbenika rizika za hipertenziju ostaje nejasna (186).

Objašnjenje zašto u našem istraživanju nije zabilježena značajna razlika u krvnom tlaku u pušača i nepušača može se potražiti u činjenici da su u istraživanje uključeni ispitanici znatno različitih dobnih skupina te da je mjeren periferni, a ne centralni krvni tlak. Također, uključeni su ispitanici koji već imaju postavljenu dijagnozu hipertenzije koja je dobro regulirana lijekovima te iako je nešto veći postotak nepušača bolovao od hipertenzije kao samostalne bolesti, u kombinaciji hipertenzije s degenerativnim bolestima bio je veći postotak pušača.

Valja napomenuti kako je istraživanje ukazalo na veće vrijednosti porasta srčanog pulsa nakon tjelesne aktivnosti, slabiju utreniranost i manji maksimalni primitak kisika (VO2 max) tijekom ergometrije na biciklu u pušača u odnosu na nepušače iako u mirovanju nije zabilježena značajna razlika u prosječnom pulsu između pušača i nepušača. Navedeni rezultat u suprotnosti je s istraživanjem Papathanasioua i sur. (187) koje je provedeno s ciljem da ispita učinke pušenja na srčani puls u mirovanju i na reakcije otkucaja srca tijekom i nakon vježbanja kod mladih odraslih osoba. Kod starijih i sredovječnih osoba postoji već utvrđena veza među pušenjem, abnormalnim vrijednostima srčanog pulsa te narušenim kardiovaskularnim zdravljem. Uzorkom je obuhvaćeno 298 mladih odraslih osoba u dobi od 20 do 29 godina. Svi ispitanici prošli su maksimalni Bruceov test na traci za trčanje te im je zabilježen puls tijekom, na vrhuncu i po završetku vježbe. Rezultati su pokazali da pušači imaju značajno veće vrijednosti srčanog pulsa u mirovanju od nepušača, dok su i žene i muškarci pušači pokazali značajno sporiji porast pulsa tijekom vježbanja. Žene pušači nisu uspjele postići svoj dobno predviđeni maksimalni puls za 6,0 otkucaja/min, a muškarci za 3,6 otkucaja/minuti. Stvarni maksimalni postignuti puls bio je značajno niži u pušača, muškaraca i žena. Tijekom oporavka pad pulsa bio je značajno ublažen, ali samo u žena pušača. Zaključno, utvrđeno je

da pušenje utječe na srčani puls mladih pušača, povećava otkucaje srca u mirovanju, usporava povećanje otkucaja srca tijekom vježbanja i umanjuje njihovu sposobnost da dosegnu maksimalni puls (HRmax) predviđen dobi. Osim toga, pušenje je bilo povezano sa slabljenjem pada otkucaja srca tijekom oporavka, ali samo u žena.

U mnoštvu ranijih istraživanja objašnjeno je kako je pušenje povezano s oslabljenom kardiovaskularnom funkcijom tijekom vježbanja, kao i s oslabljenim odgovorom porasta srčanog pulsa tijekom vježbanja kao važnog prediktora smrtnosti. Prilagodbe na kronično pušenje, poput oslabljene regulacije β-adrenergičkih receptora, korišteno je kako bi se objasnio oslabljeni odgovor srčanog pulsa tijekom vježbe (188,189) . Kod kroničnih pušača utvrđena je smanjena gustoća β-receptora u limfocitima i masnom tkivu smanjujući pritom odgovor β-adrenergičkih receptora kao moguće objašnjenje zašto β-adrenergički blokatori nisu tako učinkoviti kod srčanih bolesnika pušača koji usprkos β-adrenergičkoj blokadi imaju veći maksimalni srčani puls u usporedbi sa srčanim bolesnicima koji ne puše (190). Navedeno bi s jedne strane moglo objasniti povećane vrijednosti srčanog pulsa u pušača nakon tjelesne aktivnosti u našem istraživanju, dok bi s druge strane takav rezultat mogli protumačiti kao oslabljeni oporavak srčanog pulsa nakon tjelesne aktivnosti s obzirom na to da nisu bilježene vrijednosti maksimalnog pulsa tijekom tjelesne aktivnosti.

Snižene vrijednosti maksimalnog primitka kisika (VO2max) u pušača u odnosu na nepušače u korelaciji su s mnoštvom prijašnjih istraživanja.

Ograničenje ovog istraživanja predstavlja velika heterogenost među ispitanicima koji su uključeni u istraživanje.

7. ZAKLJUČAK

1. Rezultati provedenog istraživanja potvrdili su osnovnu hipotezu da je povećanje snage kvadricepsa mjerene na izokinetičkom uređaju nakon oralne primjene L-arginina veće u pušača koji su počeli pušiti u ranijoj dobi i puše više cigareta dnevno.
2. Potvrđena je i pomoćna hipoteza da je snaga kvadricepsa mjerena na izokinetičkom uređaju nakon oralne primjene L-arginina povećana u odnosu na snagu kvadricepsa prije terapije L-argininom, bez obzira na to radi li se o pušačima ili nepušačima.
3. Pušači koji imaju veću sumu vrijednosti u CAT upitniku pokazali su značajnije povećanje snage kvadricepsa nakon terapije L-argininom, što nije bilo slučaj sa sumom vrijednosti u DASS-21 upitniku, stoga je ta pomoćna hipoteza djelomično potvrđena iako je utvrđena pozitivna korelacija između stupnja depresije, anksioznosti i stresa te pojave dišnih tegoba.
4. Potvrđena je i pomoćna hipoteza da su pušači skloniji nižem intenzitetu tjelesne aktivnost, kao i razvoju kroničnih degenerativnih bolesti i pretilosti te imaju manji (an)aerobni kapacitet, snagu i izdržljivost u odnosu na nepušače.

- Intenzitet zaduhe nakon opterećenja veći je u pušača u odnosu na nepušače, kao i prosječno povećanje pulsa.
- Indeks disanja veći je u pušača u odnosu na nepušače.
- Znatno veći udio pušača boluje od kroničnih degenerativnih bolesti u odnosu na nepušače.
- Pušači općenito imaju veće vrijednosti tjelesne mase, što ukazuje na veću sklonost pretilosti.
- Opća tjelesna kondicija niža je u pušača u odnosu na nepušače.
- Razina utreniranosti značajno je niža u pušača u odnosu na nepušače.

Rezultati ovog istraživanja mogli bi postati relevantni za prepoznavanje pojačanog slabljenja i razvoja atrofije skeletne muskulature u pušača koji su zbog pušačkog statusa skupina koja je izložena najvećem riziku razvoja kronične opstruktivne plućne bolesti kao multisustavne bolesti.

Rezultati ovog istraživanja mogli bi omogućiti prepoznavanje rizičnih osoba pušača za razvoj KOPB-a, dok bi L-arginin mogao postati koristan instrument kako u detekciji ovakvih pacijenata, tako i u prevenciji progresije mišićne slabosti. Tako bi se moglo preventivno djelovati i započeti raniju ciljanu fizikalnu terapiju kao važnu mjeru u prevenciji smanjenja kondicije, tonusa i trofike muskulature te održanja fizičke aktivnosti, koja je na značajno nižoj razini i najznačajniji prediktivni čimbenik smrtnosti u bolesnika s KOPB-om.

8. SAŽETAK

Uvod: Cilj istraživanja ispitati je utjecaj oralne primjene L-arginina na snagu kvadricepsa u pušača i nepušača, kao i na snagu kvadricepsa u pušača s obzirom na dob, početka pušenja i broj popušenih cigareta.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 164 ispitanika, od kojih je 81 ispitanik (49,4 %) bio pušač, dok su ostali bili nepušači. Svim pacijentima izmjerena je tjelesna težina, visina, BMI (*body mass inde*x), opseg struka, srčani puls, saturacija (SpO2), krvni tlak, indeks disanja te indeks gibljivosti torakalne kralježnice. Provedeno je spirometrijsko testiranje te su isključeni pacijenti koji imali FEV1/ FVC < 0,70. Kondicijski status, kardiorespiratorna i mišićna sposobnost testirani su pomoću 6-minutnog testa hoda i vožnjom na ergometrijskom biciklu. Izmjerene su vrijednosti maksimalnog primitka kisika (VO2 max) i puls. Svaki je ispitanik na Borgovoj skali zaduhe procijenio intenzitet zaduhe prije i nakon 6-minutnog testa hoda te prije i nakon ergometrije na biciklu. Na izokinetičkom uređaju Biodex proveden je test snage kvadricepsa u jednom navratu bez L-arginina te u drugom navratu 90 minuta nakon oralne primjene L-arginina. Svi su pacijenti ispunili CAT upitnik (engl. *COPD Assessment Test*), DASS-21 upitnik (engl. *Depression Anxiety Stress Scale – 21*) i IPAQ upitnik *(*engl*. International Physical Activity Questionnaire)*. Pušačima je zabilježena dob početka pušenja te broj popušenih cigareta na dan/20 x broj godina pušačkog staža (engl. *pack years*).

Rezultati: Zamijećena je snažna negativna korelacija između dobi početka pušenja i promjene snage kvadricepsa (Spearmanov koeficijent r = -0,602). Terapija L-argininom imala je veći učinak kod onih koji su počeli pušiti u ranijoj dobi. Prema rezultatima Spearmanova testa korelacije prosječan broj popušenih cigareta statistički je značajno povezan s promjenom snage kvadricepsa nakon terapije L-argininom (r = 0,248; p = 0,031) i s vrijednostima CAT testa (r = 0,242; p = 0,029). Dob početka pušenja statistički

je značajno povezana s promjenom snage kvadricepsa nakon terapije argininom (Spearmanov test korelacije; $p < 0,001$).

Zaključak: Rezultati istraživanja potvrdili su povećanje snage kvadricepsa mjerene na izokinetičkom uređaju nakon oralne primjene L-arginina kod pušača i nepušača. Navedeno je povećanje izraženije u pušača koji su počeli pušiti u ranijoj dobi i puše više cigareta dnevno.

Ključne riječi: pušenje cigareta, kvadriceps, L-arginin

9. SUMMARY

The effect of a single dose of orally administered L-arginine on the quadriceps strength of smokers and non-smokers: a non-randomized clinical trial

Introduction: The aim of the study was to examine the effect of oral administration of L-arginine on the quadriceps strength in smokers and non-smokers, as well as on the quadriceps strength in smokers with regard to the age at smoking onset and the number of cigarettes smoked.

Subjects and methods: The study included 164 subjects, 81 (49.4%) of whom were smokers, while the rest were non-smokers. All the patients were measured for body weight, height, BMI (Body Mass Index), waist circumference, heart rate, saturation (SpO2), blood pressure, respiratory index, and thoracic spine mobility index. Spirometry was performed and patients with FEV1 / FVC < 0.70 were excluded. The patients' fitness status, cardiorespiratory, and muscular ability were tested using a 6-minute walk test and a bicycle ergometer ride. The values of maximum oxygen uptake (VO2 max) and pulse were measured. Each respondent assessed the intensity of dyspnea on Borg's dyspnea scale before and after a 6-minute walk test and a bicycle ergometer. The quadriceps strength test was performed on the Biodex isokinetic device on one occasion without L-arginine and on the other occasion 90 minutes after the oral administration of L-arginine. All patients completed the CAT questionnaire (COPD Assessment Test), the DASS-21 questionnaire (Depression Anxiety Stress Scale - 21), and the IPAQ questionnaire (International Physical Activity Questionnaire). For smokers, the age at smoking onset and pack-years (number of cigarettes smoked per day / 20 x the number of years of smoking experience) were recorded.

Results: A strong negative correlation was observed between the age at smoking onset and the change in quadriceps strength (Spearman's coefficient r = –0.602). Arginine therapy had a greater effect on those who started smoking at an earlier age. According to the results of Spearman's correlation test, the average number of cigarettes smoked was statistically significantly associated with changes in quadriceps strength after arginine therapy (r = 0.248; p = 0.031), with CAT test values (r = 0.242; p = 0.029). The age at smoking onset was statistically significantly associated with the changes in quadriceps strength after arginine therapy (Spearman's correlation test; p < 0.001).

Conclusion: The results of the study confirmed an increase in quadriceps strength measured on an isokinetic device after oral administration of L-arginine in smokers and non-smokers and that this increase was more pronounced in smokers who started smoking at an earlier age and smoked more cigarettes per day.

Key words: cigarette smoking, quadriceps muscle, L-arginine

10. LITERATURA

1. Rana JS, Khan SS, Lloyd-Jones DM, Sidney S. Changes in Mortality in Top 10 Causes of Death from 2011 to 2018. Journal of general internal medicine. 2020. p. 1–2.
2. The top 10 causes of death [Internet]. Who.int. [cited 2021 Mar 26]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death. In Who; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
3. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Jun;350(26):2645–53.
4. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2011 Oct;365(17):1567–75.
5. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: Balancing oxidants and antioxidants. Int J COPD. 2015;10:261–76.
6. Sköld CM, Hed J, Eklund A. Smoking cessation rapidly reduces cell recovery in bronchoalveolar lavage fluid, while alveolar macrophage fluorescence remains high. Chest. 1992 Apr;101(4):989–95.
7. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Oct;152(4 Pt 1):1262–7.
8. Rutgers SR, Postma DS, NH ten H, Kauffman HF, TW van DM, Koeter GH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who Do not currently smoke. Chest. 2000 May;117(5 Suppl 1):262S.
9. Willemse BWM, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. Eur Respir J. 2004

Mar;23(3):464–76.

10. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. Semin Respir Crit Care Med. 2005 Apr;26(2):142–53.
11. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: Causes, risk factors, and prevention. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 2010;7(5):375–82.
12. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: Operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. Thorax. 2007;62(5):411–5.
13. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet (London, England). 2017 May;389(10082):1931–40.
14. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. COPD. 2010 Oct;7(5):375–82.
15. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. Chest. 2009 Dec;136(6):1456–65.
16. Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. Respir Med. 2007 Jan;101(1):177–85.
17. Lee K-C, Wu Y-T, Chien W-C, Chung C-H, Shen C-H, Chen L-C, et al. Osteoporosis and the risk of temporomandibular disorder in chronic obstructive pulmonary disease. J Bone Miner Metab. 2021 Mar;39(2):201–11.
18. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: Potential contribution of oxidative stress. Eur Respir J. 2005;26(4):703–19.
19. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. Eur Respir J. 2008 Mar;31(3):667–77.
20. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. Respirology. 2015 Nov;20(8):1160–71.

21. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Aug;36(4):575–91.
22. Puteikis K, Mameniškienė R, Jurevičienė E. Neurological and Psychiatric Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:553–62.
23. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. Eur Respir J. 2005 Oct;26(4):703–19.
24. Chaudhary SC, Nanda S, Tripathi A, Sawlani KK, Gupta KK, Himanshu D, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. Lung India. 2016;33(2):174–8.
25. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul;186(2):155–61.
26. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J. 2019;53(5).
27. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;21(2):347–60.
28. Balasubramanian VP, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. Curr Opin Pulm Med. 2006 Mar;12(2):106–12.
29. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What We Know and Can Do for Our Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul;198(2):175–86.
30. Jaitovich A, Khan MMHS, Itty R, Chieng HC, Dumas CL, Nadendla P,

et al. ICU Admission Muscle and Fat Mass, Survival, and Disability at Discharge: A Prospective Cohort Study. Chest. 2019 Feb;155(2):322–30.

31. Barreiro E, Jaitovich A. Skeletal muscle dysfunction in COPD: relevance of nutritional support and pulmonary rehabilitation. J Thorac Dis. 2018 May;10(Suppl 12):S1330–1.
32. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis. 1993 May;147(5):1151–6.
33. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jan;173(1):79–83.
34. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2000 Mar;6(2):110–5.
35. Hallin R, Koivisto-Hursti U-K, Lindberg E, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med. 2006 Mar;100(3):561–7.
36. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. Nutrients. 2013;5(4):1316–35.
37. Sanders KJC, Kneppers AEM, van de Bool C, Langen RCJ, Schols AMWJ. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016 Mar;7(1):5–22.
38. Agustí AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(4):362–7.
39. Gea J, Casadevall C, Pascual S, Orozco-Levi M, Barreiro E. Respiratory diseases and muscle dysfunction. Expert Rev Respir Med.

2012 Feb;6(1):75–90.

40. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. PLoS Med. 2010 Mar;7(3):e1000220.
41. Remels AH, Gosker HR, van der Velden J, Langen RC, Schols AM. Systemic inflammation and skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art and novel insights in regulation of muscle plasticity. Clin Chest Med. 2007 Sep;28(3):537–52, vi.
42. Balnis J, Korponay TC, Jaitovich A. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) at the Crossroads Between CO(2) Retention and Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Int J Mol Sci. 2020 Jan;21(3).
43. Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 166, American journal of respiratory and critical care medicine. United States; 2002. p. 787–9.
44. Morrison WL, Gibson JN, Scrimgeour C, Rennie MJ. Muscle wasting in emphysema. Clin Sci (Lond). 1988 Oct;75(4):415–20.
45. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. Eur Respir J. 1997 Dec;10(12):2853–60.
46. Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, Engelen MPKJ, van der Vusse GJ, Wouters EFM, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002 Apr;19(4):617–25.
47. Rutten EPA, Franssen FME, Engelen MPKJ, Wouters EFM, Deutz NEP, Schols AMWJ. Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2006 Apr;83(4):829–34.
48. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaŕe R, et al. An official American thoracic society/european respiratory

society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(9):15–62.

49. Files DC, D'Alessio FR, Johnston LF, Kesari P, Aggarwal NR, Garibaldi BT, et al. A critical role for muscle ring finger-1 in acute lung injury-associated skeletal muscle wasting. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Apr;185(8):825–34.
50. de Theije CC, Langen RCJ, Lamers WH, Gosker HR, Schols AMWJ, Köhler SE. Differential sensitivity of oxidative and glycolytic muscles to hypoxia-induced muscle atrophy. J Appl Physiol. 2015 Jan;118(2):200–11.
51. Degens H, Gayan-Ramirez G, van Hees HWH. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Mar;191(6):620–5.
52. Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, Haida M, Ohta Y, Yamabayashi H. Muscle energy metabolism and nutritional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A 31P magnetic resonance study. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Aug;152(2):647–52.
53. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Jan;153(1):288–93.
54. Franssen FME, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EFM, Schols AMWJ. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. Med Sci Sports Exerc. 2005 Jan;37(1):2–9.
55. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Deutz NE, Wouters EF. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jan;161(1):98–103.
56. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Gosker HR, Deutz NE, Wouters EF. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir

Crit Care Med. 2000 Nov;162(5):1697–704.

57. Franssen FME, Sauerwein HP, Ackermans MT, Rutten EPA, Wouters EFM, Schols AMWJ. Increased postabsorptive and exercise-induced whole-body glucose production in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Metabolism. 2011 Jul;60(7):957–64.
58. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Systemic effects in COPD. Chest. 2002 May;121(5 Suppl):127S-130S.
59. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wouters EFM. Systemic inflammation in COPD: is genetic susceptibility a key factor? COPD. 2006 Mar;3(1):51–61.
60. Pleguezuelos E, Esquinas C, Moreno E, Guirao L, Ortiz J, Garcia-Alsina J, et al. Muscular Dysfunction in COPD: Systemic Effect or Deconditioning? Lung. 2016 Apr;194(2):249–57.
61. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax. 2006 Jan;61(1):23–8.
62. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. Thorax. 2006 Jan;61(1):17–22.
63. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. Thorax. 2006 Jan;61(1):10–6.
64. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. Respir Res. 2001;2(5):269–72.
65. Ling PR, Schwartz JH, Bistrian BR. Mechanisms of host wasting induced by administration of cytokines in rats. Am J Physiol. 1997 Mar;272(3 Pt 1):E333-9.
66. Davies MJ. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Jun;305(3):761–70.
67. Tsuboi T, Maeda M, Hayashi T. Administration of L-arginine plus L-

citrulline or L-citrulline alone successfully retarded endothelial senescence. PLoS One. 2018;13(2):e0192252.

68. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral l-Arginine and l-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. Nutrients. 2019 Jul;11(7).
69. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002;82(1):47–95.
70. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002 Jan;82(1):47–95.
71. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD-C, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. Eur Respir J. 2010 Jul;36(1):81–8.
72. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthucheary ZA, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. Eur Respir J. 2012;40(5):1115–22.
73. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD-C, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2007 Feb;62(2):115–20.
74. Van't Hul A, Harlaar J, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Muscle Nerve. 2004 Feb;29(2):267–74.
75. Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid DW. Associations of the stair climb power test with muscle strength and functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study. Phys Ther. 2010;90(12):1774–82.
76. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Fereira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2011;31(1):11–24.
77. Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it

influences muscle function. J Physiol. 2008 Jan;586(1):11–23.

78. Wüst RCI, Morse CI, de Haan A, Rittweger J, Jones DA, Degens H. Skeletal muscle properties and fatigue resistance in relation to smoking history. Eur J Appl Physiol. 2008 Sep;104(1):103–10.
79. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Aug;182(4):477–88.
80. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J. 2009 Jul;34(1):209–18.
81. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. Chest. 2011 Mar;139(3):648–57.
82. Graat-Verboom L, van den Borne BEEM, Smeenk FWJM, Spruit MA, Wouters EFM. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2011 Mar;26(3):561–8.
83. Graumam RQ, Pinheiro MM, Nery LE, Castro CHM. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity. Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2018 Jun;29(6):1457–68.
84. Chen Y-W, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2019 Dec;156(6):1092–110.
85. Lee KC, Wu YT, Chien WC, Chung CH, Shen CH, Chen LC, et al. Osteoporosis and the risk of temporomandibular disorder in chronic obstructive pulmonary disease. J Bone Miner Metab [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s00774-020-01134-w

86. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015;9:5–21.
87. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:637–48.
88. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry. 2004 Nov;61(11):1107–15.
89. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, Mccormick D, Bor DH. Smoking and mental illness. Australas Psychiatry. 2015;23(1):2606–10.
90. Weinberger AH, Kashan RS, Shpigel DM, Esan H, Taha F, Lee CJ, et al. Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based studies. Am J Drug Alcohol Abuse. 2017;43(4):416–31.
91. Snell M, Harless D, Shin S, Cunningham P, Barnes A. A longitudinal assessment of nicotine dependence, mental health, and attempts to quit Smoking: Evidence from waves 1–4 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study. Addict Behav [Internet]. 2021;115:106787. Available from: https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106787
92. Krebs P, Rogers E, Smelson D, Fu S, Wang B, Sherman S. Relationship between tobacco cessation and mental health outcomes in a tobacco cessation trial. J Health Psychol. 2018 Jul;23(8):1119–28.
93. Goodwin RD, Zvolensky MJ, Keyes KM, Hasin DS. Mental disorders and cigarette use among adults in the United States. Am J Addict. 2012;21(5):416–23.
94. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic

Review. Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob. 2017 Jan;19(1):3–13.

95. Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 1998 Mar;18(3):135–74.
96. Saint Onge JM, Krueger PM, Rogers RG. The relationship between major depression and nonsuicide mortality for U.S. adults: the importance of health behaviors. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2014 Jul;69(4):622–32.
97. Yohannes AM, Junkes-Cunha M, Smith J, Vestbo J. Management of Dyspnea and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Critical Review. J Am Med Dir Assoc. 2017 Dec;18(12):1096.e1-1096.e17.
98. Stage KB, Middelboe T, Stage TB, Sørensen CH. Depression in COPD--management and quality of life considerations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(3):315–20.
99. Kumar S, Tran JLA, Ramirez E, Lee W-N, Foschini L, Juusola JL. Design, Recruitment, and Baseline Characteristics of a Virtual 1-Year Mental Health Study on Behavioral Data and Health Outcomes: Observational Study. JMIR Ment Heal. 2020 Jul;7(7):e17075.
100. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:1289–306.
101. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002 Feb;52(2):69–77.
102. Osman A, Wong JL, Bagge CL, Freedenthal S, Gutierrez PM, Lozano G. The Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21): further examination of dimensions, scale reliability, and correlates. J Clin Psychol. 2012 Dec;68(12):1322–38.

103. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA. 1999 Nov;282(18):1737–44.
104. Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. J Affect Disord. 2004 Feb;78(2):131–40.
105. Lee J, Lee E-H, Moon SH. Systematic review of the measurement properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 by applying updated COSMIN methodology. Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil. 2019 Sep;28(9):2325–39.
106. Salin K, Kankaanpää A, Hirvensalo M, Lounassalo I, Yang X, Magnussen CG, et al. Smoking and Physical Activity Trajectories from Childhood to Midlife. Int J Environ Res Public Health. 2019 Mar;16(6).
107. Ko FWS, Chan KP, Hui DSC. Comprehensive care for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Dis. 2019 Oct;11(Suppl 17):S2181–91.
108. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest. 2011 Aug;140(2):331–42.
109. Lahti J, Holstila A, Mänty M, Lahelma E, Rahkonen O. Changes in leisure time physical activity and subsequent disability retirement: A register-linked cohort study. Int J Behav Nutr Phys Act. 2016 Sep;13(1):99.
110. Lahti J, Holstila A, Lahelma E, Rahkonen O. Leisure-time physical activity and all-cause mortality. PLoS One. 2014;9(7):e101548.
111. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development.

Am J Respir Crit Care Med. 2016 Mar;193(6):662–72.

112. Rico-Martín S, DE Nicolás-Jiménez JM, Martínez-Álvarez M, Cordovilla-Guardia S, Santano-Mogena E, Calderón-García JF. Effects of Smoking and Physical Activity on the Pulmonary Function of Young University Nursing Students in Cáceres (Spain). J Nurs Res. 2019 Oct;27(5):e46.
113. Ainsworth B, Cahalin L, Buman M, Ross R. The current state of physical activity assessment tools. Prog Cardiovasc Dis. 2015;57(4):387–95.
114. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. Public Health Nutr. 2006;9(6):755–62.
115. Rodríguez-Muñoz S, Corella C, Abarca-Sos A, Zaragoza J. Validation of three short physical activity questionnaires with accelerometers among university students in Spain. J Sports Med Phys Fitness. 2017 Dec;57(12):1660–8.
116. King DE, Mainous AG 3rd, Geesey ME. Variation in L-arginine intake follow demographics and lifestyle factors that may impact cardiovascular disease risk. Nutr Res. 2008 Jan;28(1):21–4.
117. Suzuki T, Morita M, Hayashi T, Kamimura A. The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males. Biosci Biotechnol Biochem. 2017 Feb;81(2):372–5.
118. Suzuki I, Sakuraba K, Horiike T, Kishi T, Yabe J, Suzuki T, et al. A combination of oral L-citrulline and L-arginine improved 10-min full-power cycling test performance in male collegiate soccer players: a randomized crossover trial. Eur J Appl Physiol. 2019 May;119(5):1075–84.
119. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. Amino Acids. 2009 May;37(1):153–68.
120. Wu G, Morris SMJ. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond.

Biochem J. 1998 Nov;336 (Pt 1(Pt 1):1–17.

121. Tan B, Yin Y, Liu Z, Li X, Xu H, Kong X, et al. Dietary L-arginine supplementation increases muscle gain and reduces body fat mass in growing-finishing pigs. Amino Acids. 2009 May;37(1):169–75.
122. Chen X, Guo Y, Jia G, Zhao H, Liu G, Huang Z. Arginine Promotes Slow Myosin Heavy Chain Expression via Akirin2 and the AMP-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in Porcine Skeletal Muscle Satellite Cells. J Agric Food Chem. 2018 May;66(18):4734–40.
123. McRae MP. Therapeutic Benefits of l-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. J Chiropr Med. 2016 Sep;15(3):184–9.
124. Viribay A, Burgos J, Fernández-Landa J, Seco-Calvo J, Mielgo-Ayuso J. Effects of Arginine Supplementation on Athletic Performance Based on Energy Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020 May;12(5).
125. Domínguez R, Cuenca E, Maté-Muñoz JL, García-Fernández P, Serra-Paya N, Estevan MCL, et al. Effects of Beetroot Juice Supplementation on Cardiorespiratory Endurance in Athletes. A Systematic Review. Nutrients. 2017 Jan;9(1).
126. Bescós R, Sureda A, Tur JA, Pons A. The effect of nitric-oxide-related supplements on human performance. Sports Med. 2012 Feb;42(2):99–117.
127. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J. 2019 May;53(5).
128. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. Scand J Work Environ Health. 1990;16 Suppl 1:55–8.
129. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377–81.
130. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M.

Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. Eur J Appl Physiol. 2013 Jan;113(1):147–55.

131. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. Eur Respir J. 2014 Oct;44(4):873–84.
132. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009;34(3):648–54.
133. Ng F, Trauer T, Dodd S, Callaly T, Campbell S, Berk M. The validity of the 21-item version of the Depression Anxiety Stress Scales as a routine clinical outcome measure. Acta Neuropsychiatr. 2007 Oct;19(5):304–10.
134. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):319–38.
135. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005 Jul;26(1):153–61.
136. Booker R. Interpretation and evaluation of pulmonary function tests. Nurs Stand. 2009 Jun;23(39):46–56; quiz 58.
137. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. Mayo Clin Proc. 2018 Oct;93(10):1488–502.
138. Przybyłowski T, Tomalak W, Siergiejko Z, Jastrzębski D, Maskey-Warzęchowska M, Piorunek T, et al. Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT). Pneumonol Alergol Pol. 2015;83(4):283–97.
139. Jajić Z, Jajić I, Grazio S. Radiological changes of the symphysis in ankylosing spondylitis. Acta Radiol. 2000 Jul;41(4):307–9.
140. Campisi R, Czernin J, Schöder H, Sayre JW, Schelbert HR. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. Circulation. 1999 Feb;99(4):491–7.

141. Tentolouris C, Tousoulis D, Davies GJ, Stefanadis C, Toutouzas P. Serum cholesterol level, cigarette smoking, and vasomotor responses to L-arginine in narrowed epicardial coronary arteries. Am J Cardiol. 2000 Feb;85(4):500–3, A11.
142. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 2005 Aug;46(3):518–23.
143. Siasos G, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Antoniades C, Stefanadi E, Ioakeimidis N, et al. Short-term treatment with L-arginine prevents the smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals. Int J Cardiol. 2008 Jun;126(3):394–9.
144. Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Gebalska J, Herbaczyńska-Cedro K, Ceremuzyński L. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. Kardiol Pol. 2004 Apr;60(4):348–53.
145. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Mar;163(4):887–91.
146. Angeli G, De Barros TL, De Barros DFL, Lima M. Investigation of the effects of oral supplementation of arginine in the increase of muscular strength and mass. Rev Bras Med do Esporte. 2007;13(2):129–32.
147. Stevens BR, Godfrey MD, Kaminski TW, Braith RW. High-intensity dynamic human muscle performance enhanced by a metabolic intervention. Med Sci Sports Exerc. 2000 Dec;32(12):2102–8.
148. Wax B, Kavazis AN, Webb HE, Brown SP. Acute L-arginine alpha ketoglutarate supplementation fails to improve muscular performance in resistance trained and untrained men. J Int Soc Sports Nutr. 2012 Apr;9(1):17.

149. Meirelles CM, Matsuura C. Acute supplementation of L-arginine affects neither strength performance nor nitric oxide production. J Sports Med Phys Fitness. 2018 Mar;58(3):216–20.
150. Greer BK, Jones BT. Acute arginine supplementation fails to improve muscle endurance or affect blood pressure responses to resistance training. J strength Cond Res. 2011 Jul;25(7):1789–94.
151. Siasos G, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Antoniades C, Stefanadi E, Ioakeimidis N, et al. The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance. Am J Hypertens. 2009;22(6):586–92.
152. Dong X, Ding M, Chen W, Liu Z, Yi X. Relationship between Smoking, Physical Activity, Screen Time, and Quality of Life among Adolescents. Int J Environ Res Public Health. 2020 Oct;17(21).
153. Efendi V, Özalevli S, Naz İ, Kılınç O. The effects of smoking on body composition, pulmonary function, physical activity and health-related quality of life among healthy women. Tuberk Toraks. 2018 Jun;66(2):101–8.
154. Jamal M, Does AJW Van der, Penninx BWJH, Cuijpers P. Age at smoking onset and the onset of depression and anxiety disorders. Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob. 2011 Sep;13(9):809–19.
155. de Miguel Díez J, Esteban y Peña MM, Puente Maestu L, Hernández Barrera V, Carrasco Garrido P, Alvarez-Sala Walther LA, et al. Relationship between tobacco consumption and health-related quality of life in adults living in a large metropolitan area. Lung. 2010 Oct;188(5):393–9.
156. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. Front Neuroendocrinol. 2014 Aug;35(3):320–30.
157. Abd Rashid R, Kanagasundram S, Danaee M, Abdul Majid H, Sulaiman AH, Ahmad Zahari MM, et al. The Prevalence of Smoking, Determinants and Chance of Psychological Problems among

Smokers in an Urban Community Housing Project in Malaysia. Int J Environ Res Public Health. 2019 May;16(10).

158. Heydari G, Hosseini M, Yousefifard M, Asady H, Baikpour M, Barat A. Smoking and Physical Activity in Healthy Adults: A Cross-Sectional Study in Tehran. Tanaffos. 2015;14(4):238–45.
159. Eroğlu H, Yüksek S. The effect of smoking on the physical fitness of elderly male subjects. Univers J Educ Res. 2018;6(6):1158–66.
160. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community- residing older adults. J Aging Phys Act. 1999;7(2):129–61.
161. Siddall AG, Bilzon JLJ, Thompson D, Greeves J, Izard R, Stokes KA. Smoking status and physical fitness during initial military training. Occup Med (Lond). 2017 Apr;67(3):205–10.
162. Holmen TL, Barrett-Connor E, Clausen J, Holmen J, Bjermer L. Physical exercise, sports, and lung function in smoking versus nonsmoking adolescents. Eur Respir J. 2002 Jan;19(1):8–15.
163. Aarnio M, Kujala UM, Kaprio J. Associations of health-related behaviors, school type and health status to physical activity patterns in 16 year old boys and girls. Scand J Soc Med. 1997 Sep;25(3):156–67.
164. Rainey CJ, McKeown RE, Sargent RG, Valois RF. Patterns of tobacco and alcohol use among sedentary, exercising, nonathletic, and athletic youth. J Sch Health. 1996 Jan;66(1):27–32.
165. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005 Jul;82(1):53–9.
166. van de Bool C, Rutten EPA, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. Eur Respir J. 2015 Aug;46(2):336–45.
167. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel A V., McCullough ML, Campbell PT, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US

cohort. Arch Intern Med. 2010;170(15):1293–301.
168. Gaber W, Hassen AS, Abouleyoun II, Nawito ZO. Impact of smoking on disease outcome in ankylosing spondylitis patients. Egypt Rheumatol [Internet]. 2015;37(4):185–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2014.11.008
169. Laxton CH, Milner Q, Murphy PJ. Haemodynamic changes after tracheal intubation in cigarette smokers compared with non-smokers. Br J Anaesth. 1999 Mar;82(3):442–3.
170. An LC, Berg CJ, Klatt CM, Perry CL, Thomas JL, Luo X, et al. Symptoms of cough and shortness of breath among occasional young adult smokers. Nicotine Tob Res. 2009;11(2):126–33.
171. Fogelholm RR, Alho A V. Smoking and intervertebral disc degeneration. Med Hypotheses. 2001 Apr;56(4):537–9.
172. Scott SC, Goldberg MS, Mayo NE, Stock SR, Poîtras B. The association between cigarette smoking and back pain in adults. Spine (Phila Pa 1976). 1999 Jun;24(11):1090–8.
173. Leboeuf-Yde C. Does smoking cause low back pain? A review of the epidemiologic literature for causality. J Manipulative Physiol Ther. 1995 May;18(4):237–43.
174. Elmasry S, Asfour S, de Rivero Vaccari JP, Travascio F. Effects of Tobacco Smoking on the Degeneration of the Intervertebral Disc: A Finite Element Study. PLoS One. 2015;10(8):e0136137.
175. Kaufman A, Augustson EM, Patrick H. Unraveling the relationship between smoking and weight: The role of sedentary behavior. J Obes. 2012;2012.
176. Jitnarin N, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Boonpraderm A, Haddock CK, Poston WSC. The relationship between smoking, body weight, body mass index, and dietary intake among Thai adults: results of the national Thai Food Consumption Survey. Asia-Pacific J public Heal. 2014 Sep;26(5):481–93.
177. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. JAMA. 1989 Feb;261(8):1169–

73.
178. Komiya H, Mori Y, Yokose T, Tajima N. Smoking as a risk factor for visceral fat accumulation in Japanese men. Tohoku J Exp Med. 2006 Feb;208(2):123–32.
179. Moslemi-Haghighi F, Rezaei I, Ghaffarinejad F, Lari R, Pouya F. Comparison of Physical Fitness among Smoker and Non-Smoker Men. Addict Heal. 2011;3(1–2):15–9.
180. Orlander J, Kiessling KH, Larsson L. Skeletal muscle metabolism, morphology and function in sedentary smokers and nonsmokers. Acta Physiol Scand. 1979 Sep;107(1):39–46.
181. Al-Obaidi SM, Anthony J, Al-Shuwai N, Dean E. Differences in back extensor strength between smokers and nonsmokers with and without low back pain. J Orthop Sports Phys Ther. 2004 May;34(5):254–60.
182. Kumar PR, Kumar N V. Effect of cigarette smoking on muscle strength of flexibility of athletes. Indian J Exp Biol. 1998 Nov;36(11):1144–6.
183. Saladini F, Benetti E, Fania C, Mos L, Casiglia E, Palatini P. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. Vasc Med. 2016 Oct;21(5):422–8.
184. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. Hypertens (Dallas, Tex 1979). 2003 Jan;41(1):183–7.
185. Markus MRP, Stritzke J, Baumeister SE, Siewert U, Baulmann J, Hannemann A, et al. Effects of smoking on arterial distensibility, central aortic pressures and left ventricular mass. Int J Cardiol. 2013 Oct;168(3):2593–601.
186. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. Am Heart J. 1986 May;111(5):932–40.
187. Papathanasiou G, Georgakopoulos D, Papageorgiou E, Zerva E, Michalis L, Kalfakakou V, et al. Effects of smoking on heart rate at

rest and during exercise, and on heart rate recovery, in young adults. Hellenic J Cardiol. 2013;54(3):168–77.

188. Lauer MS, Pashkow FJ, Larson MG, Levy D. Association of cigarette smoking with chronotropic incompetence and prognosis in the Framingham Heart Study. Circulation. 1997 Aug;96(3):897–903.
189. Srivastava R, Blackstone EH, Lauer MS. Association of smoking with abnormal exercise heart rate responses and long-term prognosis in a healthy, population-based cohort. Am J Med. 2000 Jul;109(1):20–6.
190. Penny WJ, Mir MA. Cardiorespiratory response to exercise before and after acute beta-adrenoreceptor blockade in nonsmokers and chronic smokers. Int J Cardiol. 1986 Jun;11(3):293–304.

11. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI dr. Goranka Radmilović, specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije
Rođena 21.06.1984. u Pakracu

Andrije Hebranga 16/2, 34550 Pakrac
tel: +385 (0) 98 17 02 778
e-mail: grgoga@gmail.com

OBRAZOVANJE

2012. - 2016. Specijalistički poslijediplomski studij iz fizikalne medicine i rehabilitacije
Medicinski fakultet Zagreb

2002. – 2008. Studij medicine
Medicinski fakultet Osijek

RADNO ISKUSTVO

2022. – trenutno Doktor medicine – vanjski suradnik
Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, Regionlni ured Osijek, Područna služba Požega

2022. – trenutno Specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije
Opća županijska bolnica Požega

2017. – trenutno Asistent na Katedri za ortopediju i fizikalnu medicinu
Studij fizioterapije/ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

2011. – trenutno Doktor medicine- vanjski suradnik
Zavod za hitnu medicinu Požeško-slavonske županije

2010. – 2022. Specijalizant / Specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske toplice

STRANI JEZICI

Engleski – napredno znanje

Njemački – pasivno

PUBLIKACIJE

1. Radmilović G, Popović-Grle S, Matijević V. The effect of a single dose of orally administered L- arginine on the quadriceps strength of smokers and non-smokers: a non-randomized clinical trial. Acta Clinica Croatica. Accepted January 27, 2022.
2. Radmilović G, Popović-Grle S, Matijević V, Nešković N. The Influence of Depression, Anxiety and Stress on Changes in Locomotor Parameters in Patients Who Are Prone to Develop COPD. Psychiatria Danubina. 2021 Spring-Summer;33(Suppl 4):1330-1334. PMID: 35503952.
3. Bogut I, Popović Ž, Tomac Z, Matijević V, Radmilović G. Prevalence of Foot Deformities in Young Schoolchildren in Slavonia. Acta Clinica Croatica. 2019 Jun 1;58(2.):288-94.
4. Radmilović G, Matijević V, Zavoreo I. Comparison of psychomotor development screening test and clinical assessment of psychomotor development. Acta Clinica Croatica. 2016 Dec 15;55(4.):600-6.
5. Radmilović G, Matijević V, Višnić A, Vezmar Z. Treatment of Infertility by Natural Factors in a Patient Who Had Seven Failed Procedures of In Vitro Fertilization. ARC Journal of Gynecology and Obstetrics. 2017 Jan 1;2(2):1-3.
6. Matijević V, Radmilović G, Kraljević M, Barbarić B, Matijević P, Kolak Ž. Marden Walker Syndrome. ARC Journal of Gynecology and Obstetrics. 2017 Jan 1;2(2):1.
7. Matijević V, Radmilović G, Kraljević M, Barbarić B, Kolak J. Fracture of radial head, therapeutic approach and rehabilitation-case report. Global Journal for Research Analysis. 2017 Jan 1;6(11):217.

8. Kolak Ž, Radmilović G, Matijević P, Kolak J. WHIPLASH INJURY AND PAIN OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT – CASE REPORT Abstracts of the 3rd International Congress of the School of Dental Medicine, University of Zagreb: 03 and 04 March 2017, Zagreb, Croatia. Acta stomatologica Croatica. 2017;51(3):249-264. Available from: https://hrcak.srce.hr/186817
9. Ivković J, Vondrak V, Radmilović G. Rehabilitacija u palijativnoj skrbi. Medicina Familiaris Croatica. 2015;23(1):99-
10. Ivković J, Kolar Mitrović H, Radmilović G, Sopić T, Šepec L, Perković I, Laktašić-Žerjavić N, Babić-Naglić Đ. Balance assessment in hospitalized patients with rheumatoid arthritis. Reumatizam. 2014 Oct 23;61(2):140-.

Prezentacije :

- Radmilović G, Popović-Grle S, Matijević V. Učinak oralno primijenjenog L-arginina na snagu kvadricepsa – detektor slabljenja skeletne muskulature u pušača koji su skloni razviti kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Poster prezentacija. 9. Kongres HDFMR, Šibenik, travanj 2022.
- Radmilović G, Matijević V, Višnić A, Vezmar Z. Liječenje neplodnosti prirodnim čimbenicima. Prikaz slučaja – VIII. Balneološki skup Dr. Ivan Šreter, Lipik, svibanj 2018.
- Radmilović G, Stipić Marković A, Artuković M. Anti Jo 1 antitijela u detekciji nejasnih mišićnih tegoba – polimiozitis: prikaz slučaja. Poster prezentacija. Godišnji sastanak hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa, Zagreb, studeni 2012.

12. PRILOZI

Prilog 1. Rezultati Shapiro-Wilkova testa normalnosti raspodjele – Tablica P1

Prilog 2. CAT upitnik

Prilog 3. DASS-21 upitnik

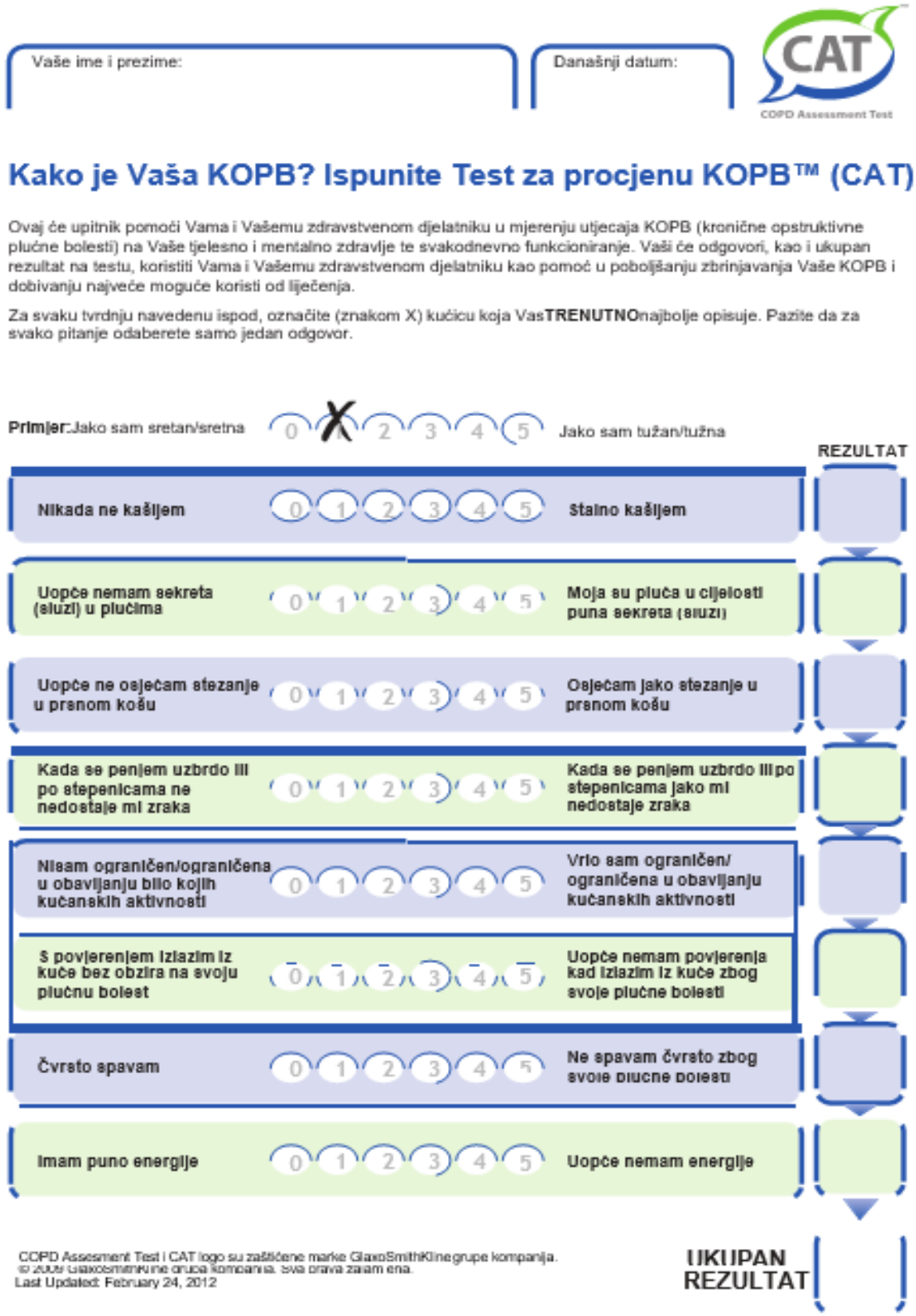
Prilog 4. Modificirana Borgova skala zaduhe

Prilog 5. Međunarodni upitnik o tjelesnoj aktivnosti

Prilog 1. Rezultati Shapiro-Wilkova testa normalnosti raspodjele – Tablica P1

Varijabla	p-vrijednost	Varijabla	p-vrijednost
Težina (kg)	0,533	Povećanje snage kvadricepsa nakon terapije argininom	< 0,001
Visina (cm)	0,393	Razlika između Gaia procjene dobi i stvarne dobi	< 0,001
BMI (*Body mass index*)	0,096	6-minutni test hoda	0,044
Dob (godine)	0,035	Povećanje intenziteta zaduhe nakon 6-minutnog testa hoda	< 0,001
Opseg struka	0,517	Povećanje pulsa nakon 6-minutnog testa hoda	0,747
Puls (otkucaja u minuti)	0,474	Povećanje intenziteta zaduhe nakon ergometrijskog bicikla	< 0,001
Saturacija (SpO2)	< 0,001	Povećanje pulsa nakon ergometrijskog bicikla	0,070
Sistolički tlak	< 0,001	Indeks disanja	< 0,001
Dijastolički tlak	< 0,001	Indeks gibljivosti torakalne kralježnice	< 0,001
Mišićno tkivo (kg)	0,126	VO2 max	0,004
Masno tkivo (%)	0,383	DASS	< 0,001
Udio masnog tkiva na trupu u ukupnom masnom tkivu (%)	< 0,001	Tjedna potrošnja kilokalorija	< 0,001
Kožni nabor (mm)	0,650		

Prilog 2. CAT UPITNIK



Vaše ime i prezime:

Današnji datum:

CAT
COPD Assessment Test

Kako je Vaša KOPB? Ispunite Test za procjenu KOPB™ (CAT)

Ovaj će upitnik pomoći Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku u mjerenju utjecaja KOPB (kronične opstruktivne plućne bolesti) na Vaše tjelesno i mentalno zdravlje te svakodnevno funkcioniranje. Vaši će odgovori, kao i ukupan rezultat na testu, koristiti Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku kao pomoć u poboljšanju zbrinjavanja Vaše KOPB i dobivanju najveće moguće koristi od liječenja.

Za svaku tvrdnju navedenu ispod, označite (znakom X) kućicu koja Vas **TRENUTNO** najbolje opisuje. Pazite da za svako pitanje odaberete samo jedan odgovor.

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

COPD Assessment Test i CAT logo su zaštićene marke GlaxoSmithKline grupe kompanija.
© 2009 GlaxoSmithKline grupa kompanija. Sva prava zaštićena.
Last Updated: February 24, 2012

Prilog 3. DASS-21 UPITNIK

DASS-21 UPITNIK

Molimo Vas da za svaku tvrdnju zaokružite broj u stupcu koji najbolje opisuje kako ste se osjećali u zadnjih tjedan dana

	Uopće se nije odnosilo na mene.	Odnosilo se na mene u određenoj mjeri ili neko vrijeme.	Odnosilo se na mene u većoj mjeri ili dobar dio vremena.	Gotovo u potpunosti ili većinu vremena odnosilo se na mene.
1. Bilo mi je teško smiriti se.	**0**	**1**	**2**	**3**
2. Sušila su mi se usta.	**0**	**1**	**2**	**3**
3. Uopće nisam mogao doživjeti neki pozitivan osjećaj.	**0**	**1**	**2**	**3**
4. Doživio sam teškoće s disanjem (npr. ubrzano disanje, gubitak daha bez fizičkog napora).	**0**	**1**	**2**	**3**
5. Bilo mi je teško započeti aktivnosti.	**0**	**1**	**2**	**3**
6. Bio sam sklon pretjeranim reakcijama na događaje.	**0**	**1**	**2**	**3**
7. Doživljavao sam drhtanje (npr. u rukama).	**0**	**1**	**2**	**3**
8. Osjećao sam se jako nervozno.	**0**	**1**	**2**	**3**
9. Zabrinjavale su me situacije u kojima bih mogao paničariti ili se osramotiti.	**0**	**1**	**2**	**3**
10. Osjetio sam kao da se nemam čemu radovati.	**0**	**1**	**2**	**3**
11. Osjetio sam da postajem uznemiren.	**0**	**1**	**2**	**3**
12. Bilo mi je teško opustiti se.	**0**	**1**	**2**	**3**
13. Bio sam potišten i tužan.	**0**	**1**	**2**	**3**
14. Nisam podnosio da me išta ometa u onome što sam radio.	**0**	**1**	**2**	**3**
15. Osjetio sam da sam blizu panici.	**0**	**1**	**2**	**3**
16. Ništa me nije moglo oduševiti.	**0**	**1**	**2**	**3**
17. Osjetio sam da ne vrijedim puno kao osoba.	**0**	**1**	**2**	**3**
18. Događalo mi se da sam bio	**0**	**1**	**2**	**3**

prilično osjetljiv.				
19. Bio sam svjestan rada svog srca bez fizičkog napora (npr. osjećaj preskakanja i ubrzanog rada srca).	**0**	**1**	**2**	**3**
20. Bio sam uplašen bez opravdanog razloga.	**0**	**1**	**2**	**3**
21. Osjetio sam kao da život nema smisla.	**0**	**1**	**2**	**3**

Prilog 4. Modificirana Borgova skala zaduhe

STUPANJ ZADUHE	KLINIČKI OPIS ZADUHE
0	bez zaduhe
0,5	vrlo, vrlo blaga (jedva primjetljiva) zaduha
1	vrlo blaga zaduha
2	blaga zaduha
3	umjerena zaduha
4	nešto teža zaduha
5	teška zaduha
6	
7	vrlo teška zaduha
8	
9	vrlo, vrlo teško (skoro maksinalno) disanje
10	maksimalno teško disanje

Prilog 5. Međunarodni upitnik o tjelesnoj aktivnosti

MEĐUNARODNI UPITNIK O TJELESNOJ AKTIVNOSTI

Ovim upitnikom se ispituju vrste tjelesnih aktivnosti koje se provode kao dio svakodnevnog života. Kroz niz pitanja ćete odgovarati o količini vremena koje ste utrošili u provođenju određenog tipa tjelesne aktivnosti **unazad 7 dana**. Molimo odgovorite na svako pitanje čak i u slučaju da se ne smatrate osobom koja je tjelesno aktivna. Molimo Vas da se prisjetite svih aktivnosti koje provodite na poslu, u kući i oko kuće, u vrtu, na putu s jednog mjesta na drugo i tijekom slobodnog vremena za rekreaciju, vježbanje i sport.

Prisjetite se svih **izrazito napornih** i **umjerenih** aktivnosti koje ste provodili u **zadnjih 7 dana**. **Izrazito napornim** tjelesnim aktivnostima se smatraju aktivnosti koje uzrokuju teški tjelesni napor i tijekom kojih dišete puno brže od uobičajenog. Prisjetite se *samo* aktivnosti koje ste provodili bez prekida tijekom najmanje 10 minuta.

1. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana obavljali **izrazito naporne** tjelesne aktivnosti kao što su na primjer dizanje teških predmeta, kopanje, aerobik ili brza vožnja bicikla?

   _____ **dana u tjednu**

   Nisam obavljao izrazito naporne tjelesne aktivnosti ***Prijeđite na pitanje 3.***

2. U danima kada ste obavljali **izrazito naporne** tjelesne aktivnosti, koliko ste ih vremena uobičajeno provodili?

   _____ **sati u danu**
   _____ **minuta u danu**

   Ne znam/Nisam siguran

Prisjetite se svih **umjerenih** tjelesnih aktivnosti koje ste provodili u **zadnjih 7 dana**. **Umjerenim** aktivnostima se smatraju aktivnosti koje uzrokuju umjereni tjelesni napor i tijekom kojih dišete nešto brže od uobičajenog. Prisjetite se samo aktivnosti koje ste provodili bez prekida tijekom najmanje 10 minuta.

3. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana obavljali **umjerene** tjelesne aktivnosti poput na primjer nošenja lakog tereta, redovite vožnje bicikla ili igranje tenisa? Molimo, nemojte uključiti hodanje.

   _____ **dana u tjednu**

   Nisam obavljao umjerenu tjelesnu aktivnost ***Prijeđite na pitanje 5.***

4. U danima kada ste se bavili **umjerenim** tjelesnim aktivnostima, koliko ste ih vremena uobičajeno provodili?

   _____ **sati u danu**
   _____ **minuta u danu**

   Ne znam/Nisam siguran

Razmislite o vremenu koje ste proveli **hodajući** tijekom **zadnjih 7 dana**. To uključuje hodanje na poslu i kod kuće, hodanje radi putovanja s jednog mjesta na drugo i bilo koje drugo hodanje koje ste obavljali isključivo u svrhu rekreacije, sporta, vježbanja ili provođenja slobodnog vremena.

5. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana **hodali** u trajanju od najmanje 10 minuta bez prekida?

_____ **dana u tjednu**

Nisam toliko dugo hodao ***Prijeđite na pitanje 7.***

6. U danima kada ste toliko dugo **hodali**, koliko ste vremena uobičajeno proveli hodajući?

_____ **sati u danu**
_____ **minuta u danu**

Ne znam/Nisam siguran

Posljednje pitanje odnosi se na vrijeme koje ste proveli u **sjedećem položaju** tijekom **zadnjih 7 dana**. To uključuje vrijeme provedeno na poslu, kod kuće, tijekom učenja i tijekom slobodnog vremena. Ovim dijelom upitnika je obuhvaćeno na primjer vrijeme provedeno u sjedećem položaju za stolom, pri posjetu prijateljima te vrijeme provedeno u sjedećem ili ležećem položaju za vrijeme čitanja ili gledanja televizije.

7. Unazad **7 dana**, koliko ste vremena uobičajeno provodili **sjedeći** tijekom jednog **radnog dana**?

_____ **sati u danu**
_____ **minuta u danu**

Ne znam/Nisam siguran

Ovo je kraj upitnika, hvala na sudjelovanju.