

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2834.

FEKETE MÓNIKA

Légzőszervi megbetegedések
című program

Programvezető: Dr. Losonczy György, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Varga János Tamás, egyetemi docens

Krónikus légzőszervi betegek életminőségét befolyásoló tényezők különös tekintettel a tápláltsági állapotra

Doktori értekezés

Dr. Fekete Mónika

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. habil. Varga János Tamás Ph. D. egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Szilasi Mária Ph. D. osztályvezető főorvos

Dr. Susánszky Éva Ph. D. egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Losonczy György DSc, MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Bohács Anikó Ph. D. egyetemi docens

Dr. habil. Uvacsek Martina Ph. D. egyetemi docens

Budapest

2023

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	6
2. Bevezetés.....	10
2.1. A COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők	13
2.1.1. A tápláltsági állapot	13
2.1.1.1. A malnutrició fogalma.....	13
2.1.1.2. A malnutrició következményei.....	15
2.1.1.3. A malnutrició rizikósűrése.....	16
2.1.1.4. Amalnutrició univerzális szűrési módszere (MUST)	17
2.1.1.5. A testösszetétel szerepe COPD-s betegekben	18
2.1.1.6. Testtömegindex-body mass index (BMI)	18
2.1.1.7. Zsírintes testtömeg-fat free mass (FFM)	19
2.1.1.8. Vázizomtömeg-skeletal muscle mass (SSM)	20
2.1.1.9. Csontsűrűség-bone mineral density (BMD).....	20
2.1.1.10. Testzsír százalék-body fat percentage (BFP)	20
2.1.1.11. Derék-csipő arány, waist-hip ratio (WHR).....	21
2.1.1.12. Bioelektromos impedancia analízis (BIA)	21
2.1.1.13. Az étrend fontossága- többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) ..	22
2.1.1.14. A D-vitamin és a COPD kapcsolata	24
2.1.2. A fizikai aktivitás	26
2.1.3. A kétfázisú pozitív légúti nyomású lélegeztetés (BIPAP-ventiláció)	27
2.1.4. Egyéb életminőséget meghatározó faktorok.....	28
3. Célkitűzések	29
4. Módszerek	32
4.1. A COPD-s keresztmetszeti vizsgálat.....	32
4.1.1. A vizsgált minta.....	32
4.1.2. Kiválasztás menete	32
4.1.3. Vizsgálat időtartama, helyszíne és menete	33
4.1.4. Mérési módszerek.....	33
4.1.5. Adatok feldolgozása	38

4.2.	A kétfázisú pozitív nyomású lélegeztetéssel (BIPAP-ventilációval) végzett intervallum tréning hatása a fiziológiai paraméterekre	39
4.2.1.	A mért funkcionális paraméterek	41
4.2.2.	Mérések	43
4.2.2.1.	Az intervallum tréning.....	43
4.2.2.2.	A légzésfunkció vizsgálata	43
4.2.2.3.	A terhelés és teljesítmény (work rate-WR) vizsgálata	43
4.2.2.4.	A kétfázisú pozitív nyomású lélegeztetés kezdeti beállítása	44
4.2.2.5.	Az életminőség vizsgálata	44
4.2.2.6.	A mellkas-kitérés vizsgálata (CK).....	45
4.2.2.7.	A maximális oxigénfelvétel (VO ₂ max) vizsgálata	45
4.2.2.8.	A maximális belégzési nyomás (MIP) vizsgálata.....	45
4.2.2.9.	A kézi szorítóerő-hand grip strength (HGS) vizsgálata.....	45
4.2.2.10.	BODE-index	45
4.2.3.	Adatok feldolgozása	46
5.	Eredmények	47
5.1.	Tápláltsági állapot vizsgálata.....	47
5.2.	A COPD-s betegek életminőségét meghatározó egyéb tényezők	56
5.3.	A COPD-s betegek influenza és a pneumococcus átvittségi státusza az akut exacerbációk előfordulásával összefüggésben	61
5.4.	A krónikus obstruktív tüdőbetegség metabolikus következményei	64
5.5.	A BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréning hatása a fiziológiai paraméterekre súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben.....	69
6.	Megbeszélés	73
6.1.	COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők.....	73
6.2.	BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréning hatása a fiziológiai paraméterekre súlyos COPD-ben	83
7.	Következtetések	88
7.1.	A vizsgálat korlátai.....	90

7.2. A kutatás fejlesztése a jövőben.....	91
8. Összefoglalás	93
9. Summary	94
10. Irodalomjegyzék	95
11. Saját publikációk.....	126
11.1. A disszertációhoz kapcsolódó eredeti közlemények	126
11.2. Egyéb közlemények.....	126
12. Köszönetnyilvánítás.....	129
Táblázatok jegyzéke	130
Ábrák jegyzéke	132

1. Rövidítések jegyzéke

%pred	A normálérték (praedicted) százalékában kifejezett érték
6MWD	Hat perces járástávolság (Six Minute Walking Distance)
25(OH)D	25-hidroxi-D-vitamin
ACOS	Asztma–COPD overlap szindróma
AHA	Amerikai Szívgyógyászati Társaság (American Heart Association)
AS	Alternatív-Skála
BAPEN	British Association for Parenteral and Enteral Nutrition
BHT	Akaratlagos Levegő-Visszatartási Idő (Breath Holding Time)
BIA	Bioelektromos Impedancia Analízis
BIPAP	Kétfázisú intermittáló pozitív légúti nyomás
BMI	Testtömeg-Index (Body Mass Index)
BODE-index	A COPD súlyosságát mutató index (BODE-index)
CAT	COPD életminőségi kérdőív (COPD Assessment Test)
CG	Kontroll-csoport (Control Group)
CI	Konfidencia intervallum (Confidence Interval)
CT	Computer tomográfia
COPD	Krónikus obstruktív tüdőbetegség (Crhonic Obstructive Pulmonary Disease)
COPD AE	COPD Akut Exacerbáció (COPD Acute Exacerbation)
CWE	Mellkas-kitérés (Chest Wall Extension)
DALY	Egészségkárosodással korrigált életevek (disability-adjusted life years)
DXA	Kettős energiájú röntgenabszorpciometria (dual energy X-ray absorptiometry)
DH	Dinamikus hyperinfláció (Dynamic Hyperinflation)
DHA	Dokoza-hexénsav (Docosahexaenoic acid)
EMMI	Emberi Erőforrások Minisztériuma
EPA	Eikozapentaénsav (Eicosapentaenoic acid)
EPAP	Kilégzési pozitív légúti nyomás (Expiratory positive airway pressure)
ERS	Európai Tüdőgyógyász Társaság (European Respiratory Society)
ESPEN	Európai Klinikai Táplálás és Metabolizmus Társaság (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition)

FEV ₁ (ref%)	Erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen (Forced Expiratory Volume in one second)
FFM	Zsírmentes testtömeg (Fat Free Mass)
FFMI	Zsírmentes testtömeg index (Fat-Free Mass Index)
FP	Funkcionális Paraméter
FRC	Funkcionális Reziduális Kapacitás (Functional Residual Capacity)
FVC	Erőltetett kilégzési vitálkapacitás (Forced Vital Capacity)
GOLD	A COPD súlyossági fokát besoroló nemzetközi ajánlás (Global Initiative for Obstructive Lung Disease)
HDL	Nagy sűrűségű lipoprotein (high density lipoprotein)
HbA1c	Hemoglobin A1c
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
IOF	Nemzetközi Osteoporosis Alapítvány (International Osteoporosis Foundation)
IPAP	Belégzési pozitív légúti nyomás (Inspiratory positive airway pressure)
FiO ₂	Belélegzett oxigén telítettség (fraction of inspired oxygen)
IDF	Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation)
IPPV	Intermittáló pozitív nyomású légzés (Intermittent Positive Pressure Ventilation)
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
ISZB	Ischaemiás szívbetegség
IT	Intervallumtréning
IVC (L)	Belégzési vitálkapacitás literben (Inspiratory Vital Capacity in liter)
IVC (ref %)	Belégzési vitálkapacitás referencia%-ban (Inspiratory Vital Capacity)
KLT	Kontrollált légzéstechnika
KSZE	Kézi szorítóerő (Hand Grip Strength-HGS)
LABA	Hosszú hatású beta-2-agonista (long-acting bronchodilator)
LAMA	Hosszú hatású muszkarinerg-antagonista (long-acting muscarinic antagonist)
LDH	Laktát dehidrogenáz
LDL	Alacsony sűrűségű lipoprotein (low density lipoprotein)

LR	Légzésrehabilitáció
LTOT	Tartós oxigén terápia (Long Term Oxygen Therapy)
MEP	Maximális kilégzési nyomás (Maximal Expiratory Pressure)
MIP	Maximális belégzési nyomás (Maximal Inspiratory Pressure)
MK	Mellkas kitérés
MKin	Mellkasi kinematika (Chest Kinematics-CK)
MUST	Malnutrició univerzális szűrési módszere (Malnutrition Universal Screening Tool)
MMAS-4	Beteg-együtműködést mérő kérdőív (4-Item Morisky Medication Adherence Scale)
MNA	Mini Nutritional Assessment
mMRC	A Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája (Modified Medical Research Council)
MRI	Mágneses rezonanciás képalkotás (Magnetic Resonance Imaging)
NHANES	Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Felmérés (The National Health and Nutrition Examination Survey)
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NIV	Nem invazív lélegeztetés (non-invasive ventilation)
NF-kB	Nukleáris faktor kappa-B
NO	Nitrogén-monoxid
NRS-2002	Tápláltsági rizikószűrés-Nutritional Risk Screening-2002
OKPI	Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
PA	Fizikai aktivitás (Physical Activity)
PAI-1	Plazminogén aktivátor inhibitor-1
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator
pO ₂	Az oxigén parciális nyomása
pCO ₂	A szén-dioxid parciális nyomása
PEP	Pozitív kilégzési nyomás (Positive Expiratory Pressure)
PR	Pulmonológiai rehabilitáció (Pulmonary Rehabilitation)
PS	Nyomástámogatás (pressure support)
PUFA	Többszörösen telítetlen zsírsav (Polyunsaturated fatty acid)
QoL	Életminőség (Quality of Life)

R _{aw}	Légúti áramlási ellenállás (Airway Resistance)
ref%	A normálérték százalékban kifejezett értéke
ROS	Reaktív oxigén species
RT	Rezisztencia tréning
RV	Reziduális volumen (Residual volume)
SABA	Gyors hatású beta-2-agonista (short-acting bronchodilator)
SF-36	Életminőségi kérdőív (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey)
SGA	szubjektív tápláltsági állapot felmérés (Subjective Global Assessment)
SGRQ	Szent-György-féle kérdőív (St George's Respiratory Questionnaire)
SNAQ	rövid kérdőív tápláltsági állapot meghatározására (Short Nutritional Assessment Questionnaire)
SpO ₂	Oxigén telítettség, oxigén szaturáció
TG	Tréning-csoport (Training Group)
TLC	Teljes tüdőkapacitás (Total Lung Capacity)
TNF- α	Tumor nekrozis faktor alfa
tkg	Testtömegkilogramm
Tinsp	Belégzési idő (Inspiratory time)
TUKEB	Regionális, Intézményi, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
tzs%	Testzsírszázalék
UH	Ultrahang vizsgálat
UV	Ultraibolya
VC	Vitálkapacitás
VLDL	Nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (very low-density lipoprotein)
VO ₂ max	Maximális oxigénfelvétel
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)
WHR	Derék-csípő arány (waist-hip ratio)
WR	Teljesítmény (Work Rate)

2. Bevezetés

A „krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) egy megelőzhető és kezelhető népbetegség, amelyet általában progrediáló bronchiális obstrukció jellemez” (1). „A légúti áramlási ellenállás-fokozódás a tüdő szövetkárosító gázok és részecskék (leggyakrabban dohányzás) inhalációjának hatására kialakuló, kórosan fokozott gyulladásos reakciójának a következménye” (1, 2). A betegség heveny állapotrosszabbodásai valamint társbetegségei fontos prognosztikai tényezői a COPD súlyosságának (1, 2). A COPD erősen aluldiagnosztizált betegség, morbiditása és mortalitása is világszerte nő (3). 28 országban végzett kutatás metaanalízise alapján a COPD előfordulása a 40 év feletti lakosság körében legalább 9–10% körül mozog (4). Az Amerikai Egyesült Államokbeli III. Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Felmérés szerint a COPD prevalenciája 13,5% (5), amely arányosan emelkedik a korrallal, a dohányzással eltöltött évek számával (csomagévvvel), továbbá egyes foglalkozási ártalmak, lezajlott tuberkulózis valamint egyéb infekciók határozzák meg a területeken észlelt különbségeket (6). Az említett tényezőken felül az ismételt gyermekkori fertőzések, elhanyagolt családi-szociális háttér szintén emelik a betegség előfordulási gyakoriságát (3).

Mortalitás tekintetében az Egészségügyi Világszervezet (WHO) számításai szerint 2022-re a halálozás harmadik leggyakoribb okává vált, míg 1990-ben a hatodik helyen szerepelt (3), okként megjelölik a dohányzási szokások megváltozását, a népesség előregedését és bizonyos légúti fertőző megbetegedéseket is (7). Magyarországon a tüdőgyógyász társaság körülbelül 185 ezer kezelésben regisztrált COPD-s betegről tud, azonban becslések alapján a fel nem ismert és nem kezelt betegszám kb. 500-600 ezerre tehető (8). Ez az adat csupán a kór súlyosabb szakaszaiban lévő esetek száma, ugyanis a betegek nagy része csak későn fordul orvoshoz, illetve a kezdeti szakaszban ezt nem teszi meg. Hazánkban 5-6 ezer új esetet regisztrálnak minden évben, kb. egyharmaduk küzd krónikus légzési elégtelenséggel. A COPD betegségterhe, azaz egészségkárosodással korrigált életévek száma (DALY) rendkívül jelentős a társadalomban, a betegek a nem COPD-s betegekhez képest, azonos korosztályban, jelentősen gyengébb életminőséggel valamint csökkent munkaképességgel bírnak (9). Kockázati tényezői között a cigaretta és más típusú dohánytermékek is szerepet játszanak, mint például a pipa, szivar, vízpipa (10) marihuána (11), valamint a füst passzív expozíciója is (12). Egyéb tényezők közé

soroljuk a munkahelyi levegőből történt expozíciókat (pl. bányászatból, mezőgazdaságból és munkahelyi porból - vegyi anyagok és gőzök, textil, papír, fa, vegyi- és élelmiszerfeldolgozás iparágakban) korai életkori környezeti tényezők (pl. dohányzó anyák, gyakori légzőszervi fertőzések és asztma gyermekkorban). A környezetben módosítható kockázati tényezők mellett a gének is szerepet játszhatnak a COPD kialakulásában. A legjobban dokumentált genetikai kockázati tényező az örökletes α 1-antitripszin hiány (13), amely egy proteáz inhibitor hiánya, mely megvédi a szöveteket a gyulladással szemben, különösen a neutrofil elasztáztól. Homozigóta α 1-antitripszin hiány azonban nagyon ritka, tízezer főből kevesebb, mint öt embernél fordul elő. Recesszíven öröklődik, az alsó tüdőlebenszövetekben panlobuláris emfizémát idéz elő, dohányzó vagy nem dohányzó, legfőképpen Észak-Európából származó emberekben (14). COPD-hez gyakran társulnak társbetegségek is, melyeket elsősorban a közös kockázati tényező és az idős kor magyaráz, ilyenek például a különböző kardiovaszkuláris betegségek (pl. angina pectoris, magas vérnyomás, atherosclerosis, stroke stb.), valamint a 2-es típusú cukorbetegség, vázizom-diszfunkció, csontritkulás, szorongás, depresszió stb., melyek nagy valószínűséggel nem közvetlen ok-okozati összefüggésben vannak a már meglévő tüdőbetegséggel.

A COPD diagnózisának gyanúja a betegségre jellemző klinikai tünetek alapján merül fel, melyek a krónikus köhögés - amely lehet intermittáló, produktív vagy nem produktív -, időszakos köpetürítés, nehézlégzés (dyspnoe) mely fizikai terhelés hatására fokozódik, valamint az anamnézisben szerepelnek különböző kockázati tényezők a COPD betegség kialakulására vonatkozóan. Klinikai gyanú esetén spirometriás vizsgálat végzendő, „hörgőtágító aeroszol inhalálása után mért $FEV_1/FVC < 0,70$ igazolja a perzisztáló légúti obstrukció fennállását, azaz a COPD diagnózist” (1).

Diagnosztikájában, a korábbi verziójú diagnosztikai kritériumrendszerben még súlyosság szerinti besorolás volt érvényben, melynek alapját az aktuálisan mért erőltetett kilégzés első másodpercében kifújott volumen (FEV_1) érték képezte, azonban 2011 óta alkalmazott rendszer figyelembe veszi a mindennapi tünetek szintjét is – elsősorban a nehézlégzés szintjét –, és a korábbi exacerbációkat is. Az új GOLD A–D diagnosztikai kritériumrendszer (1. ábra) jobb prediktív értékkel rendelkezik az akut állapotrosszabbodások előrejelzésében és mutatja a nehézlégzés jelentőségét is a klinikumban és a kedvezőtlen túlélésben (15, 16). A kilégzési áramláskorlátozottság

súlyosságát spirometriával, a tünetességet COPD életminőségi kérdőívvel (CAT) (Módszerek) vagy a Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája kérdőívvel (mMRC) (Módszerek), az exacerbatiók számát az anamnesztikus gondozás során mérik fel (1, 16).

Ezek alapján a GOLD A csoportba tartoznak azok a betegek kiknek alacsony a rizikójuk, és kevés a tünetük, a GOLD B csoportba sorolandók az alacsony rizikójú, azonban tünetes betegek, a GOLD C-be a magas rizikóval rendelkezők, de kevésbé tünetes COPD-s betegek, míg a GOLD D csoportba a magas rizikóval rendelkezők, kik több tünettől is rendelkeznek. A GOLD C és D csoportba tartoznak azok a betegek, akik gyakran exacerbálnak a mért légzésfunkciótól függetlenül. Ez a komplex állapotfelmérés és GOLD stádiumba sorolás (1. ábra) pontosabb képet ad, mint a korábbi verzió a betegség fenotípusairól és a progrediáló gyulladáshoz vezető folyamatokról, valamint a jövőbeni kockázatról a COPD progressziója tekintetében (16).

1. ábra Komplex állapotfelmérés COPD-ben a GOLD (2019) ajánlása alapján

(C) Magas kockázat Kevés tünet	(D) Magas kockázat Több tünet	≥ 2 vagy 1 kórházi	Exacerbációk száma az elmúlt 1 évben
(A) Alacsony kockázat Kevés tünet	(B) Alacsony kockázat Több tünet	1 0	
mMRC: 0-1 CAT <10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		
Tünetek: CAT vagy mMRC értékek alapján			

mMRC = A Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája; CAT = COPD életminőségi kérdőív
 Forrás: Singh D, Agusti A, Anzueto A 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;53:1900164.

A jövőbeni exacerbáció legpontosabb előrejelzője a beteg exacerbációs anamnézise. E mellett szükséges felmérni a társbetegségeket is, hiszen COPD-ben emelkedik például a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás, tüdőrák stb. kockázata (17), valamint anyagcserét érintő betegségek (pl. 2-es típusú cukorbetegség, lipidháztartási zavarok stb.) előfordulási gyakorisága is (18). A társbetegségek meghatározó közös jellemzője a különböző fokban megjelenő krónikus gyulladás, ezért

feltételezik, hogy ez a szisztémás gyulladás összekötő kapocs lehet a tüdő betegsége és a társbetegségek között (19). A krónikus szisztémás gyulladás hozzájárul a testtömeg és izomtömeg vesztéshez, valamint a cachexiához is (20).

A betegek klinikai és funkcionális, morfológiai és patológiai értelemben is jelentős különbségeket mutatnak, ezért különböző fenotípusokat különböztetünk meg. Patológiájában meghatározó a krónikus bronchitis, az emphysema, az obstrukció, a vasculopathia és az extrapulmonalis manifesztációk (21). A COPD-t régebben krónikus bronchitises és emphysemás fenotípusokra osztották fel, azonban tudjuk, hogy e két végtel előfordulása ritka, mert a betegek mindkét klinikai képet prezentálják/prezentálhatják változó arányban. Gyakran exacerbáló típusba soroljuk, akik évente több mint két exacerbációt szenvednek el, és eosinophyliás fenotípusba akik esetében a bronchoszkópos alveoláris lavage (BAL) mintában az eosinophyl sejtek emelkedett számban találhatóak (akár harmincszoros értékben). A COPD-s esetek kb. egynegyede (15-30%-a) asztmaszerű variabilitást mutat, őket nevezzük asztma-COPD overlap szindrómásoknak (ACOS) (22).

Megkülönböztetünk gyorsan progrediáló fenotípust is, akiket a légúti gyulladás fokozott jelenléte jellemez. Esetükben a gyors állapotromlás összefügg a dohányzással, a légúti hiperreaktivitással, exacerbációk számával, gyermekkori asztmával és fertőzésekkel, ők a betegség már legkorábbi szakaszaiban is jóval intenzívebb terápiát igényelnek (22).

2.1. A COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők

2.1.1. A tápláltsági állapot

A COPD nem csak a légzőrendszer krónikus, progrediáló funkcióvesztésével valamint légúti és szisztémás gyulladással járó betegsége, hanem az egész szervezetet érintheti, az esetek csaknem negyében-felében, kb. 20-50%-ban testsúlycsökkenéssel jár, mely akár kóros méreteket is ölthet. A malnutrició korrekciója a krónikus obstruktív tüdőbetegség fenntartó terápiájának fontos része, és bizonyítottan javítja a betegek terhelési toleranciáját, életminőségét valamint túlélését is (23).

2.1.1.1. A malnutrició fogalma

Az Európai Klinikai Táplálás és Metabolizmus Társaság (ESPEN) irányelvében „a malnutrició hiányos tápanyagbevitel miatt megváltozott testösszetétellel - csökkent

zsírmentes testtömeggel - jellemezhető állapot, ami a fizikai és a mentális funkciók csökkenéséhez vezet, és rontja a betegségek kimenetelét” (24). Tehát olyan kóros testösszetétel, mely a szervezet optimális működésében zavart okoz. Kiemelendő, hogy a fehérje, szénhidrát, zsír, energia vagy más egyéb makro- és mikrotápanyagok többlete vagy hiánya éppen úgy jellemezheti, mint a szervezet optimális működésének és egyensúlyának a megbomlása (24). A malnutrició felismerése a rizikófel mérés után kétféle módon diagnosztizálható, mely magában foglalja a testtömeg és testmagasság mérését, a testtömegindex, a zsírmentes testtömegindex valamint a testtömegvesztés (fogyás) mértékének meghatározását is (1. táblázat).

1. táblázat A malnutrició diagnózisa

➤ Nagyon kis testtömegindex	BMI <18,5 kg/m ²
➤ Testtömegvesztés és kis testtömeg/zsírmentes testtömegindex	Testtömegvesztés > 10% (független attól, hogy a testtömegvesztés mennyi idő alatt történt) Vagy > 5% (elmúlt három hónapban) és az alábbiakból bármely tényező: BMI <20 kg/m ² (70 év alatt) BMI <22 kg/m ² (70 év felett) vagy FFMI <15 kg/m ² (nők esetében) FFMI <17 kg/m ² (férfiak esetében)

Forrás: Cederholm T, Bosaeus I. et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. Clin. Nutr. 2015;34(3):335–40. BMI = Testtömeg-Index; FFMI = Zsírmentes testtömeg index

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben a malnutrició kevert formája jellemző, mely a viscerális- és izomfehérjék csökkenésével, valamint a zsírraktárak megfogyatkozásával, az immunvédekezés meggyengülésével, és végül anergiával jellemezhető. A fogyás legfőképpen a vázizomzat sorvadásának következménye. Az izomatrófia háttere nem pontosan ismert, egyes kutatások szerint a tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α) a nukleáris faktor kappa-B (NF-kB) aktiválásával valamint az ún. nitrogén-monoxid szintáz (NOS) indukciójával előidézi a myosin lebomlását és az izom sejteinek apoptózisát (25).

2.1.1.2. A malnutríció következményei

Az alultápláltság sok esetben észrevétlen marad, ami kezelés nélkül súlyosbodhat, és nem ritkán káros következmények alakulhatnak ki. A malnutríció negatív hatásai közé sorolható pl. az elégtelen immunválasz és megnövekedett fertőzés kockázat, csökkent izomerő és fáradékonyság, a légzőizom csökkent működése, mely a légzés, valamint az expectoráció fokozott nehézségéhez vezet, a csökkent hőszabályozás, a lassult sebgyógyulás és elhúzódó felépülés a különböző betegségekből, a közöny, depresszió fokozott kockázata. Ezeken felül emelkedik a kórházba történő felvételek száma, és az ott tartózkodás hossza is, mely megnövekedett egészségügyi költségekkel jár (26).

Az alacsony testtömegindex a mortalitás független előrejelzője COPD-ben (26). Az alacsony izomtömeg elsősorban emfizémában gyakori, melynek háttérében az emelkedett nyugalmi energiafelhasználás, szisztémás gyulladás valamint a megemelkedett nyugalmi légzési munka áll, ami végsősoron cachexiához vezet. A vázizomvesztés kialakulásában számos más egyéb faktorok is közrejátszanak, mint például a hipoxia, fizikai inaktivitás, alultápláltság, gyulladásos markerek emelkedett vérszintje (pl. C-reaktív protein, Interleukinok). COPD-ben az izomtömeg-csökkenés (szarkopénia) nagyon hasonló más krónikus kachexiával járó állapotokhoz, mint például a szívelégtelenség, veseelégtelenség, daganatok során előforduló szarkopénia. E krónikus betegségekből a testi leépülés egyrészt csökkent túléléssel, másrészt gyengébb funkcionális állapottal és rosszabb életminőséggel társul. Közös jellemzőjük, hogy emelkedtek a vér pro-inflammatorikus mediátorszintjei (pl. TNF- α , IL-6, INF- γ), ezzel ellentétben az anabolikumok (pl. tesztoszteron, inzulinszerű növekedési faktor) értéke alacsonyabb a normálnál. A szérumban TNF- α meghatározó az izomvesztés kialakulásában, mert az izomrostokhoz adaptálódva emeli az apoptózist, valamint gátolja a MyoD gén expresszióját, ezzel pedig csökken a miofibrillum szintézise (27).

A malnutríció súlyosságának megítélésére a testtömeg-indexet (BMI), vagy a jóval informatívabb zsírintes testtömeg-indexet (FFMI) használjuk. Amennyiben ismerjük a test teljes víztartalmának térfogatát - mely bioimpedancia analízis (BIA) módszerrel mérhető -, akkor a zsírintes testtömeg (FFM) kiszámítható. Az alultápláltság gyakorisága a COPD GOLD stádiumával, azaz a betegség súlyosságával nő, legkifejezettebb testsúlycsökkenés elsősorban az emfizémás betegcsoportban alakul ki. 20 kg/m² -nél alacsonyabb BMI-vel rendelkezik a közepesen súlyos COPD-s betegek kb.

egynegyede, a súlyos betegek 30-35%-a, és a légzési elégtelenséget mutató betegek csaknem fele, kb. 40-50%-a. A testsúlycsökkenés feltételezett okait a 2-es táblázatban foglaltuk össze (28-31).

2. táblázat Az alultápláltság okai krónikus obstruktív tüdőbetegségben

Elégtelen táplálék bevitel

- étvágytalanság (hypoxia, theophyllin, antibiotikum-mellékhatás)
- légszomj, mely a beteg táplálkozását akadályozza
- felszívódási zavar a légzési elégtelenség következtében
- depresszió és más egyéb mentális állapotok
 - gyenge ételkínálat, kórházi környezet negatív hatása

Fokozott energiafogyasztás

- a krónikus gyulladás okozta fokozott anyagcsere (C-reaktív proteinszint emelkedés, katekolamin-szint emelkedése)
 - az előbbi okok mellé társuló gyógyszer mellékhatások (β -receptor agonisták, xantin-származékok)
 - infekció
 - fokozott légzőizom aktivitás
-

2.1.1.3.A malnutríció rizikószűrése

A malnutríció rizikószűrése során azonosítjuk mindazon betegeket, akik alultápláltak vagy fokott kockázatnak vannak kitéve alultápláltság tekintetében. Szűrésre szükség van a táplálásterápia megtervezéséhez, ezért ezt az ápolási vagy kórházi intézménybe való felvételkor már el kell végezni, ideális esetben 24-48 órán belül. A szűrést rendszeresen ismételni is szükséges a táplálásterápia hatékonyságának kontrollálása és követése érdekében. A szűrési módszer négy kérdéskört térképez fel: az aktuális egészségi állapotot, a fogyás mértékét, a betegség súlyosságát és a táplálékfelvétel megváltozását. Akkor jó és költséghatékony egy szűrési módszer, ha egyszerűen kivitelezhető, könnyen elvégezhető, és egyszerű pontozással határozza meg a végső eredményt. A dietetikai gyakorlatban a validált módszereket javasolják alkalmazni, melyek egymással összehasonlíthatók (32-38).

Alultápláltság megítélése szempontjából fontos az aktuális állapot felmérése a mért antropometriai adatok alapján. A tápláltsági állapot megítélésében lényeges a

testtömegvesztés és a táplálékfelvétel megváltozása. A szűrés eredményeként kis, közepes vagy nagy kockázatot állapíthatunk meg az alultápláltság szempontjából (39). A módszereknek nagy előnye az, hogy használójának, azaz a dietetikusnak cselekvési tervet is biztosítanak, a kockázat felmérésekor szükség esetén táplálásterápia megkezdése szükséges.

A Klinikai Táplálás és Metabolizmus Európai Társasága (ESPEN) javaslatában több validált módszer is megfogalmazásra került. Felnőtteknél megbízhatóan alkalmazható a Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) kérdőív, a Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF), a Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), a Subjective Global Assessment (SGA) valamint a Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ). Ezen szűrési módszerek kifejezett gyengesége, hogy nem szolgáltat információt a test összetételéről, valamint kevésbé érzékeny rasszra, életkorra, nemre. E szűrési módszerek nem feltétlenül betegség-specifikusak, ezért jövőbeni céljaik közé tartozik betegség-specifikus szűrési módszerek kifejlesztése, melyek pontosabb információt szolgáltatnak a betegek állapotáról. Az alultápláltság rizikószűrése a klinikai gyakorlat része az egészségügyi intézményekben is, melyet testösszetétel analízissal lehet kiegészíteni a táplálásterápia hatékonyságának fokozása érdekében.

2.1.1.4. Amalnutrició univerzális szűrési módszere (MUST)

A MUST szűrési módszert és kérdőívet a British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) dolgozta ki a malnutrició szűrésére és kockázatának mérése céljából (40). Kritérium rendszerében szerepel a testtömegindex (BMI), a fogyás, az akut heveny betegségek hatásai (Módszerek). Ezek a változók külön-külön is, azonban együttesen még inkább meghatározzák a betegség kimenetelét. Ez a szűrési módszer egyszerű és költséghatékony, az alapellátásban és bármely egészségügyi ellátásban is javasolt a használata. Prediktív értékű a morbiditásra, mortalitásra, kórházi felvételek számára és az orvosi vizitekre is. Validálták már több különböző ellátási formára is, ezért lehetőség van az eredmények összehasonlítására is (41).

A Nutritional Risk Screening (NRS2002), a Mini Nutritional Assessment (MNA) és a Subjective Global Assessment (SGA) szűrővizsgálati módszereket jelen értekezésben nem részletezzük, mert nem tartoztak a kutatás tervezéséhez és módszertanához.

2.1.1.5.A testösszetétel szerepe COPD-s betegekben

A testösszetétel kiértékelése fontos szerepet játszik a COPD-s betegek értékelésében és követésében, hiszen a fogyás és az izomvesztés a betegség kimenetelének független előrejelzője, függetlenül a tüdőfunkció károsodásától (42). Az akaratlan fogyás és az alacsony testtömeg-index (BMI) szignifikánsan rosszabb klinikai eredményekkel jár (43). Ezen túlmenően a csonttrikulás és a zsigeri zsír mennyisége is kulcsfontosságú a COPD progressziója szempontjából, ami indokolja a testösszetétel mérését és ellenőrzését, és a betegség kezelésének szerves részét kell, hogy képezze (44). Nincs standard diagnosztikai eljárás a testösszetétel értékelésére, különféle módszerek alkalmazhatók a klinikai gyakorlatban, ilyen például az antropometria (testtömeg, testmagasság, kerületek mérése és kaliper használata), bioelektromos impedanciaanalízis (BIA), kettős energiájú röntgenabszorpció (DXA), valamint fejlettebb képalkotó technológiák, például a számítógépes tomográfia (CT) és a mágneses rezonancia (MR).

2.1.1.6. Testtömegindex-body mass index (BMI)

Az alultápláltság/elhízás prevalenciájának megítélésére a testtömegindexet (BMI) használjuk, a betegeket a WHO-klasszifikáció szerinti testtömeg kategóriákba soroljuk (3. táblázat).

3. táblázat WHO szerinti testtömegindex kategóriák

BMI-érték (kg/m ²)	
<16	súlyosan sovány kategória
16-16,99	mérsékelten sovány kategória
17-18,49	enyhén sovány kategória
18,5-24,99	normál testsúlyú kategória
25-29,99	túlsúlyos kategória
30-34,99	1. fokban elhízott kategória
35-39,99	2. fokban elhízott kategória
≥40	3. fokban elhízott kategória

BMI = Testtömeg-Index, melyet a testtömeg (kg) és a testmagasság négyzetének (m²) hányadosával számolunk ki. Forrás: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report series 894. Geneva 2000.

A testtömegindex (BMI) csökkenése COPD-ben gyakori és gyakran rossz prognózissal jár, a betegség súlyosságának fontos mutatója (45-49), így akár egyetlen mérőszámként, akár egy összetett pontszám részeként - mint például a BODE-index -, továbbra is széles körben alkalmazott változó a klinikai gyakorlatban (50, 51), és beépítették a COPD prognosztikai értékelésébe is. A magasabb BMI (25-29,99 kg/m²) prognosztikai előnye a COPD-ben „obesity paradox” néven ismert. Cao és kutatótársai által leírt metaanalízis alapján COPD-ben túlsúlyos és mérsékelten elhízott betegek esetében alacsonyabb a halálozás valószínűsége (52, 53). Ezt a jelenséget „elhízásparadoxonként” írják le, melyet az egyén túlélésének és az elhízás közti inverz összefüggésként tartunk számon. Számos egyéb krónikus betegségben is megjelenik, mint például 2-es típusú cukorbetegségben (54), stroke-ban (55) valamint krónikus vesebetegségekben is megfigyelték és leírták kutatók (56). E paradoxont jelen kutatásunk is támogatja (26), mely szerint a BMI emelkedésével COPD-ben az erőltetett kilégzési másodperc-térfogat (FEV₁ref%) értékek emelkednek, azaz a tápláltsági állapot javulása emeli a légzési tartalékot. Kiemelendő azonban, hogy a BMI növekedése 30-as érték felett már nem növeli a légzésfunkciót, hanem csökkenti azt. Lényeges kiemelni, hogy a BMI nem veszi figyelembe a testösszetétel rendellenességeit, beleértve az FFM-et, a vázizomtömeget, a testzsírszázalékot, a víz- és zsíreloszlást a testben, így korlátozottan alkalmas a tápláltsági állapot megítélésére (57).

2.1.1.7. Zsírmentes testtömeg-fat free mass (FFM)

A testet két fő komponens alkotja, a sovány testtömeg és a raktározott zsír. A test sovány tömege nem zsírmentes, ugyanis megtalálható benne az úgynevezett esszenciális zsír, mely a szervezet állandó alkotóeleme, mennyisége alig változik, és főleg a sejtekben valamint sejtek közti állományban fordul elő. Amennyiben a sovány testtömegeből kivonjuk az esszenciális zsírt, megkapjuk a zsírmentes testtömeget (FFM). A több komponensű megközelítés tovább analizálja a testet, és a sovány testtömeget tovább bontja csonttömege, izomtömege, ill. egyéb reziduális szövetekre (58).

COPD-ben a zsírmentes testtömeg-index (FFMI): FFM (kg)/testmagasság (m²) gyakran használt mutató. Az FFM csökkenését figyelték meg a COPD-ben szenvedő betegek 4–35%-ánál, és előfordulhat akár megőrzött, normális BMI mellett is (59). Klinikai szempontból az FFMI alacsony értéke - függetlenül a BMI-től - káros hatással

van az egészségi állapotra, növeli a betegségben elszenvedett exacerbációk gyakoriságát, a betegség súlyosságát, valamint fontos a halálozást előrejelző értéke is (60).

2.1.1.8. Vázizomtömeg-skeletal muscle mass (SSM)

A vázizomtömeg (SMM) a felső és az alsó végtagok izmainak összessége. Az SMM elvesztése gyakori COPD-ben, prevalenciája közel 30%, magasabb a súlyosabb GOLD stádiumokban, azaz GOLD C és D kategóriákban. Kialakulásában szerepet játszó tényezők a hipoxia, az alultápláltság, a gyulladás, az endogén és szintetikus glükokortikoidok (61). Az izomcsoportok közötti megoszlás nem homogén, úgy tűnik, hogy a felső végtagok erősebbek maradnak, mint az alsó végtagok COPD-s betegek körében (62).

2.1.1.9. Csontsűrűség-bone mineral density (BMD)

Az alacsony csontsűrűség (BMD) az egyik leggyakoribb társbetegség COPD-ben, átlagos prevalenciája 35,1% (9–69%), kialakulásához hozzájárulnak a szisztémás gyulladással járó markerek, a csökkent fizikai aktivitás, a nehézlégzés, az alacsony BMI, a csökkent csontképződés és a fokozott csontreszorpció (63, 64). A glükokortikoidok fokozott használata fokozhatja a csontok felszívódását és csökkentheti az új csontszövet képződését. Minél nagyobb az alkalmazott szteroid dózisa, annál nagyobb a csonttritkulás kialakulásának kockázata (65).

2.1.1.10. Testzsírszázalék-body fat percentage (BFP)

A szervezet által elraktározott zsír egyrészt a bőr alatt, másrészt a zsigerik körül (ún. viscerális zsír) halmozódik fel. Mennyiségét befolyásolja többek között az egyén életmódja, táplálkozási szokása, fizikai aktivitása és egészségi állapota is. Az ember élete során változik a mennyisége, olykor nagymértékben. Amennyiben a szervezetnek magas zsírszázaléka és alacsony az izomszázaléka az gyengébb fittségi állapotot mutat, míg ha a zsírtömeg alacsony és az izom mennyisége magas az fitt állapotra utal. A testösszetétel mérésére többféle műszeres eljárás is alkalmas, értékelhető egyszerű nem-invazív bioelektromos impedancia analízis (BIA) módszer elvén működő testösszetétel analízissel (66, 67), jól értékelhető és még ma is gyakran használt módszer az antropometria és bőrredő-vastagság mérés (68). A testösszetételről információt szolgáltatnak képalkotó vizsgálati eszközök is, mint például a CT, MRI, UH, DXA vizsgálatokkal (69, 70), melyeket a légzésrehabilitáció hatékonyságának mérésére is

javasolnak (71). A rendszeres testösszetétel méréssel és hatékony beavatkozással, azaz speciális táplálásterápia bevezetésével és alkalmazásával még idősebb életkorban is javítható az izomerő valamint emelhető a vázizom tömege, így a betegség progressziója lassítható, a kóros testösszetétel kezelhető, mely kedvező hatást gyakorol a morbiditásra, javítja a kezelések hatékonyságát, csökkenhet az exacerbációk száma, a kórházi tartózkodás hossza, költsége, valamint javul az életminőség is (71).

2.1.1.11. Derék-csipő arány, waist-hip ratio (WHR)

A derék-csipő arány (WHR) nagyon gyakran használt mutató az obesitas mérésére, a derék és a csípő kerületének centiméterszalaggal történő lemérése után a kettő hányadosa adja meg azt az értéket, mely az elhízás megállapítására szolgál. A derekat a legkeskenyebb részén - a köldök felett körülbelül két centiméterrel -, míg a csípőt a legszélesebb kerületében - a fenék körül - szükséges mérni és a kettőt el kell osztani egymással. Ez az arány kiváló indikátora és előrejelzője fontos betegségeknek, mint például kardiovaszkuláris betegségeknek; normál értéke $> 0,90$ cm férfiak esetében és $> 0,85$ cm nők esetében. Az ún. alma vagy centrális típusú elhízás esetében a különböző betegségek kialakulásának kockázata (pl. szív-érrendszeri betegségek, 2-es típusú diabetes, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) sokkal magasabb, mint az ún. körte testalakúak esetében, akikre inkább perifériás elhízás a jellemző, és a csípőkre lokalizálódik a felesleges zsírtömeg (72). Tudjuk, hogy mindkettő elhízástípus számos egészségügyi kockázattal jár, az előbbi főleg kardiovaszkuláris, míg utóbbi inkább visszérbetegségek és többféle mozgásszervi betegség (pl. ízületi kopás) kockázatát növeli (73, 74). Kutatásunkban megmértük e paramétert is és levontuk a következtetéseket.

2.1.1.12. Bioelektromos impedancia analízis (BIA)

A bioelektromos ellenállásmérésen alapuló testösszetétel-mérés egy non-invazív eljárás, amely a testben megbecsüli a test zsírtartalmát, a sovány testtömeget, valamint a szervezet víztartalmát is. A módszer könnyen használható, az eszköz hordozható. Az elektródákat négy ponton helyezik el, és a testösszetétel-analízist sok frekvencián mérő orvostechikai eszközzel végzik. A készülék megméri a testtömeget, és elvégzi a testzsírszázalék, izomszázalék, az FFM és a teljes testvíz számítását is. Az eszközhasználat előtt a következő szempontokra szükséges ügyelni: a páciens, ha lehet, éhgyomorral érkezzen, ürítsen vizeletet és székletet a mérés előtt (amennyiben

lehetséges). A készülékre fehérenmüben és mezítláb kell ráállni, fém ékszerek nélkül. Figyelni kell a megfelelő testhelyzetre, azaz mérőpontokon való elhelyezkedésre, és a karok ne érjenek hozzá a törzshöz (76, 77).

2.1.1.13. Az étrend fontossága- többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA)

Minden ember esetében, de különösen a krónikus betegek esetében nagyon fontos tényező az étrend minősége a hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA; omega-3) bevitele, melyek számos módon csökkenthetik a gyulladást. Az eikozapentaénsav (EPA) és a dokozahexaénsav (DHA) azaz a halolaj esszenciális zsírsavai erősítik az immunrendszert, csökkentik a gyulladásos paramétereket a vérben (pl. CRP, IL-6, IL-8, TNF- α) és csökkentik a koleszterin- és trigliceridszintet (78), ezen kívül csökkentik a vérlemezke-aggregációt, megváltoztatják a sejtmembrán összetételét, mérséklék a pulmonális vazokonstriktációt és egyben antitrombotikus hatásúak (78).

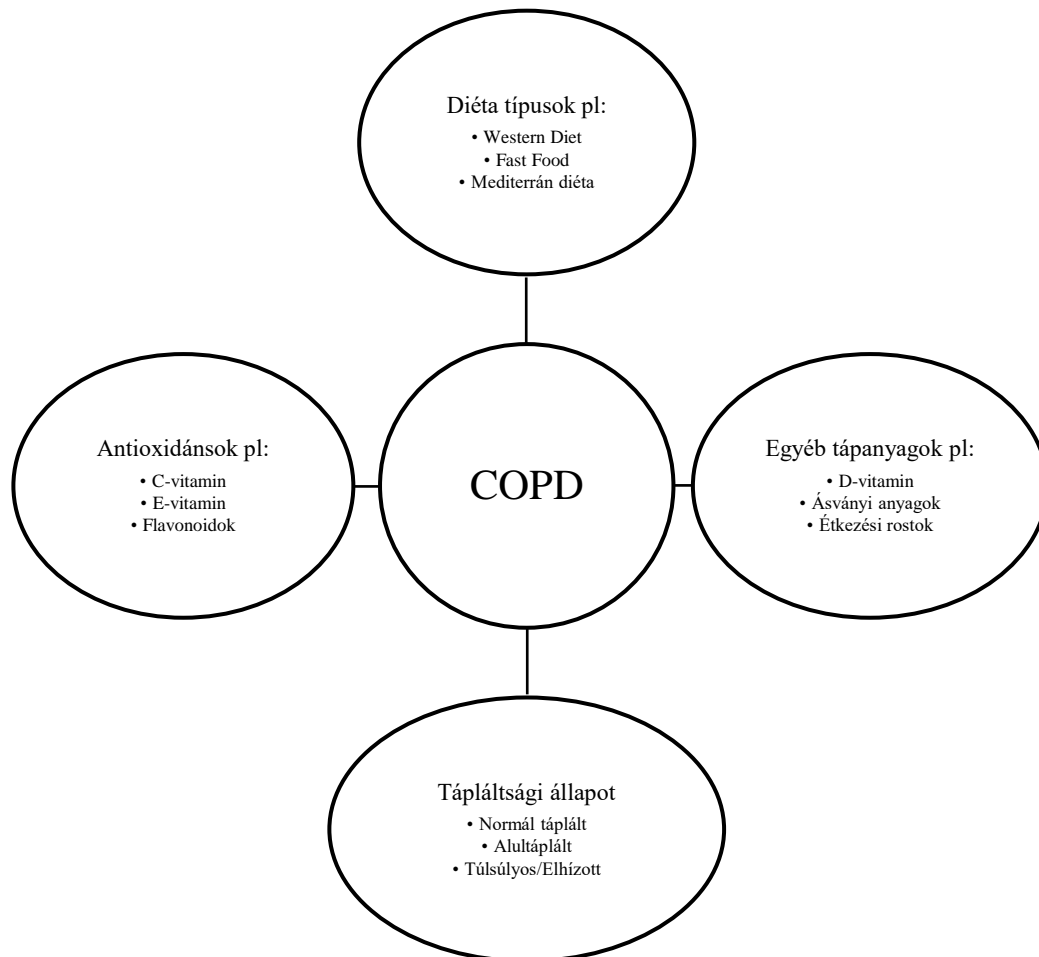
Számos kutatás beszámol arról, hogy a PUFA-k szupplementációja javítja a betegek terhelési toleranciáját és életminőségét (79-81). Különböző tanulmányok más betegségek esetében is leírták kedvező hatását, pl. az omega-3-kiegészítést kapó betegek csökkenteni tudták a nem szteroid gyulladáscsökkentők használatát szisztémás lupus erythematosusban, rheumatoid arthritisben, lupus nephritisben valamint osteoarthritisben is (79-83). Az omega-3 pozitív hatásai között szerepelnek a gyulladásban valamint a tumor proliferációban is gátló hatások, gátolja az prosztaglandinok és leukotriének keletkezését is (84, 85).

Az omega-3 zsírsavak (PUFA-k) adása pozitív hatású COPD-ben is, lassul a krónikus progrediáló gyulladásos folyamat sebessége (pl. csökken a szérum C-reaktív protein szintje) és ezzel egyidőben javulhat az életminőség. Számos kutató leírta hatékonyságát a fertőzések megelőzésében és kezelésében (86-90), az omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavakban gazdag étrend biztonságos és hatékony módszernek bizonyult a COPD terápiájában. Eset-kontroll study-kban leírták, hogy azon betegek, akik kaptak omega-3 pótlást (0,5-1,0 g/nap), magasabb értékű volt a 6 perces sétátávolságuk (6MWD) és kevesebb volt az exacerbációs számuk (91-94). Jelen kutatásunkban a többszörösen telítetlen zsírsavak bevitelét is monitorozzuk, és leírjuk a betegek életminőségével való kapcsolatát.

Számos kutatás feltárta az antioxidánsokban gazdag étrend előnyeit COPD-ben, beleértve az A, C, E vitaminokat, béta-karotint, mikrotápanyagokat, például magnézium,

szelén és cink (95-97). A közelmúltban végzett orvosi vizsgálatok azt mutatják, hogy az antioxidánsok ígéretes terápiát jelenthetnek a COPD-s betegek számára, a gyümölcs- és zöldségbevitel védőhatását számos kohorsz tanulmányban leírták (98-101), a magasabb gyümölcs- és zöldségbevitel jobb tüdőfunkcióval társult (102-104). Azonban további vizsgálatokra van szükség az étrend védőhatásának felméréséhez, különösen az antioxidáns és omega-3 zsírsav bevitel szempontjából a tüdő működésében. A 2. ábra szemlélteti a táplálkozás és a COPD közötti összefüggéseket (95).

2. ábra A táplálkozás és COPD kapcsolata (saját szerkesztés)



COPD = Krónikus obstruktív tüdőbetegség;

2.1.1.14. A D-vitamin és a COPD kapcsolata

A D-vitamin a kalcium, magnézium és foszfát felszívódásának fokozásáért és számos más biológiai hatásért felelős aktív, zsírban oldódó vitamin. A napfény ultraibolya (UV) sugarainak hatására a bőrben is képződik 7-dehidrokoleszterinből (105, 106). Az emberi szervezetben való képződése életkorral csökken, fiatalabb emberek bőrében szintézise körülbelül kétszer intenzívebb, mint idősebb társaik bőrében (107), képződését számos belső és külső tényező befolyásolja, mint például a bőr színe, fényvédő krémek használata, életviteli szokások és számos egyéb rizikófaktor is (4. táblázat) (107, 108).

4. táblázat A D-vitamin hiány rizikófaktorai

Kevés UV-B sugárzás	Gyógyszer hatás	Kevés bevétel	Élettani és patológiás állapotok
Életmód zárt térben	Antikonvulzív szerek	Kevés vagy elégtelen pótlás	Várandósság Túlsúly
Öltözködési szokások	Rifampicin	Étrend alacsony D-vitamin tartalommal	Csecsemő korai elválasztása
Napkerülés, fényvédő krémek használata	Antiretroviralis terápia	Laktóz intolerancia	Öregedés
Levegőszennyezés Téli hónapok	Glükokortikoidok	Szocio- ökonómiai státusz	Máj- és vese elégtelenség Felszívódási zavar

Forrás: A D-vitamin anyagcsere klinikai vonatkozásai. Doktori értekezés. Elérés: http://old.semmelweis.hu/wp-content/phd/phd_live/vedes/export/takacsneszaboboglarka.d.pdf

D-vitamin hiány kialakulásának egyik fő oka az UV-B sugárzás hiánya, mely jelentős népegészségügyi probléma (109), Magyarországon ez az arány elérheti tél végére akár a 90%-ot is, nemritkán súlyos fokban (D-vitamin szupplementáció nélkül) (108-113).

A D-vitamin szerepei közé tartozik a kalcium és a foszfor felszívódása a bélben, és közvetlenül is befolyásolja a csontképződést. Befolyásolja az immunrendszer működését, szabályozza a sejtek növekedését, és közreműködik az inzulin valamint a vérnyomás szabályozásában is a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer befolyásolásán keresztül.

Hiánya esetén krónikus (pl. cukorbetegség) és autoimmun betegségek (pl. ízületi gyulladás) kockázata is emelkedik, fontos szerepe van a kórokozókkal szembeni védekezésben is (112). A javasolt D-vitamin dózisokat a 2012-es majd 2022-es „Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében” állásfoglalás szerint a beviteli értéket minden életkorban emelték (5. és 6. táblázat) (111-114).

5. táblázat Javasolt D-vitamin dózisok a D-vitamin-hiány megelőzésére

Korcsoport	Egy napra javasolt dózis	Biztonságosan bevihető mennyiség egy napra eső felső határa
1,5 év alatt	400–500 NE	1000 NE
Gyermekek (1,5–6 év)	400-500 NE	1000 NE
1,5-6 év rizikócsoport	1000 NE	2000 NE
Gyermekek (6 év felett)	1000 NE	2000 NE
Felnőttek	2000 NE	4000 NE

Forrás: Takács I, Dank M, Majnik J, et al. Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében [Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment]. *Orv Hetil.* 2022; 163(15): 575-584. NE = Nemzetközi egység (1 NE = 0,025 µg D3-vitamin) Rizikócsoport: állapotok, melyek ismertén D-vitamin-hiánnyal járnak, mint például a fokozottan pigmentált bőr, obesitas, krónikus betegségek, gyakori infekciók, izomgyengeség, egyes gyógyszerek szedése (például antiepileptikumok)

6. táblázat A Nemzetközi Osteoporosis Alapítvány javaslata a D-vitamin bevitelről

Csoportok	NE/nap
Szérumban 75 nmol/l 25(OH)D szint eléréséhez	800-1000
Napsütésnek megfelelő ideig kitett emberek esetében	kevesebb, mint 800
Csontritkulásban szenvedők, elhízottak esetében, nem megfelelő napsütésnek kitett egyének esetében pl. krónikus betegek, intézményben élő rizikócsoportok, ágyhoz kötött betegek felszívódási zavarban szenvedő betegek esetében	2000

IOF=International Osteoporosis Foundation (Nemzetközi Osteoporosis Alapítvány); Forrás: IOF comments on US Task Force recommendations regarding vitamin D and calcium supplementation.

Fontos megemlítenünk, hogy a D-vitamin pótlását egyénre szabottan szükséges alkalmazni és célszerű a D-vitamin szint mérése a vérben. A D-vitamin szupplementációja esetén figyelni kell az életkorra, tápláltsági és egészségi állapotra, figyelembe kell venni a gyógyszerinterakciókat, az évszakot, a napfényen töltött időt, és a táplálkozási tényezőket, lakhelyet is (115). Számos betegséget, pl. rachitist, csonttrikulást, csontlágylást, csonttörést, cukorbetegséget, rosszindulatú daganatokat, szív- és érrendszeri-, autoimmun-, valamint központi idegrendszer megbetegedéseket, infekciókat hoztak kapcsolatba D-vitamin-hiánnyal, melyekben szükségessé válik a D-vitamin pótlása (116).

A COPD-s betegek akut állapotrosszabbodásait elsősorban különböző bakteriális és virális fertőzések okozzák, a D-vitamin hiánya fokozhatja az infekciók kockázatát valamint a krónikus gyulladást is (117), mely rendkívül veszélyes azon súlyos COPD-s betegek esetében, kiknek alacsony az erőltetett kilégzés első másodpercében kifújott volumen (FEV₁) értékük (118, 119). A fokozott kockázatnak kitett személyeknél a megfelelő szérumszint 25-hidroxi-D-vitamin [25(OH)D] szint elérése érdekében a megfelelő dózist úgy szükséges meghatározni, hogy a betegeken a szupplementáció előtt és után ellenőrizni kell a vér 25(OH)D-vitamin szintjét és a hiánynak megfelelően szükséges a D-vitamint pótolni (120). Jelen kutatásunk célja volt azon COPD-s betegek azonosítása, kik rendszeresen szedik a D-vitamint és összefüggést kerestünk a betegek életminősége, a betegség GOLD stádiuma, a társbetegségek, fizikai terhelhetőség valamint az exacerbációk, azaz akut állapotrosszabbodások száma között.

2.1.2. A fizikai aktivitás

A fizikai aktivitásról jól ismert, hogy módosítja a gyulladás és az oxidatív stressz szintjét. A fizikai terhelhetőség csökkenése COPD-ben rendkívül gyakori és nagymértékben rontja a betegek életminőségét. A tüdő dinamikus hiperinflációja miatt - mely korrelál az obstrukció mértékével és a betegség GOLD stádiumával - a légzőizmok működése gyengül (121), a légzésmechanika, és a rekeszizom normál mozgása megváltozik (122), és e miatt a kilégzésvégi tüdőterefogat valamint a reziduális volumen is megnő (123), a nehézlégzés fokozódik, és a ventiláció beszűkül (124). A komplex pulmonológiai rehabilitáció a COPD alapvető kezelési módja, mely a beteg terhelési toleranciáját jelentősen növeli, az élettani változókban bekövetkező javulást nagymértékben befolyásolja a tréning intenzitása (125, 126). Súlyos COPD-s betegek a

perifériás - és légzőizmok gyengesége miatt, valamint a ventiláció limitációja miatt nem jól tolerálják a magas intenzitáson végzett tréninget (127). Az állóképességi tréning - folyamatos és intervallum formában - a szövetek vérellátását és perfúzióját javítja, kedvezően befolyásolja a perifériás izmok működését (128), és súlyos COPD-ben amennyiben szükséges oxigéntámogatással is végezhető, mert kedvezően befolyásolja az anyagcsere-folyamatokat (129). Az intervallum tréning bizonyítottan képes javítani a betegek kardiovaszkuláris állapotát, és alkalmazása ugyanolyan hatékony, mint a folyamatos edzés, mivel ekvivalens fiziológiai edzés hatásokat vált ki (130). Azonban fontos hangsúlyozni, hogy súlyos COPD-ben, amennyiben szükséges a gyakorlatokat oxigéntámogatás mellett végezzük (131).

2.1.3. A kétfázisú pozitív légúti nyomású lélegeztetés (BIPAP-ventiláció)

A dinamikus hiperinfláció (DH) klinikai jelentősége nagy COPD-ben mert hozzájárul a nehézlégzéshez, nagy terhelést ró a kardiovaszkuláris rendszerre, csökken a betegek terhelhetősége és gyakoribbá válnak a tárbetegségek is. A tüdőben szövetpusztulás és remodelling következik be (122-124). A dinamikus hiperinfláció terhelésre tovább fokozódik, igénybe veszi a beteg kardiopulmonális tartalékait, legfőképpen a COPD súlyosabb stádiumaiban.

A noninvazív lélegeztetés (NIV) pozitív nyomású lélegeztetés, amelyet noninvazív eszközökkel - nasalis maszk, arcmaszk – használatával végeznek, endotrachealis tubus nélkül. Két típusa van a folyamatos pozitív nyomású lélegeztetés vagy CPAP valamint a kétfázisú pozitív légúti nyomású lélegeztetés vagy BIPAP. A BIPAP során a légzési ciklus két különböző folyamatos nyomásszint között zajlik, kontrollált lélegeztetést biztosítva, úgy hogy a beteg spontán légzési kezdeményezései megmaradnak (132). Az intervallum tréning során jelentős teljesítménynövekedés érhető el NIV használatával a jobb szöveti véráramlás és jobb izomműködés miatt. Mivel az intervallum tréning súlyos COPD-ben a fiziológiai változókban kedvezőbb hatást mutat a folyamatos tréninggel szemben - javítva a terhelhetőséget és csökkentve a nehézlégzést - valamint jobb kimeneteket tapasztaltak nem invazív lélegeztetéssel (133-135), tanulmányunk célja volt megvizsgálni javítható-e a betegek terhelhetősége, légzésfunkciója, mellkasi kitérése, életminősége valamint csökkenthető-e a dinamikus hiperinfláció - a belégzési kapacitás értékéből következően - a BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréning hatására a komplex légzésrehabilitációban.

2.1.4. Egyéb életminőséget meghatározó faktorok

A COPD-s betegek életkilátásait, életminőségét és ezáltal a várható élettartamát befolyásoló tényezők közül kiemelendő a betegség korai felismerése, azaz a korai diagnózis felállítása, a betegek életmódja, a dohányzás abbahagyása (136). Rendkívül lényeges a gyógyszeres kezelés optimális beállítása, a beteg tartós gondozásba vétele, rendszeres, legalább évente történő légzésfunkciós kontrollja, esetleges gyógyszer módosításokkal (137). Nagyon fontos tényező a beteg orvossal való együttműködése, pszichés támogatása, motivációja, ezeken kívül életminőségét rengeteg egyéb társbetegség is meghatározza pl. érszűkület, szívbetegségek, magas vérnyomás, egyéb keringési betegségek (pl. stroke), tüdőgyulladás, tüdőrák, diabetes mellitus, osteoporosis, szorongás, depresszió, anaemia melyek megfelelő kezelése, illetve elkerülése érdemben növeli a COPD-s beteg várható élettartamát és javítja a betegség kimenetelét (138).

Szorosan összefügg az életminőséggel és az akár életveszélyes szövődémmel járó exacerbációk gyakoriságával a betegek tájékozottsága és átoltottsága a különböző számukra javasolt oltások (pl. influenza, pneumococcus vakcina) tekintetében, mert az állapotrosszabbodások leginkább tracheobronchialis fertőzésekkel (70%) és légszennyezettséggel kapcsolatosak (139-141). Az influenzaoltásról kimutatták, hogy csökkenti a kórházi kezelések számát és az akut exacerbációk miatti halálozást (A bizonyíték) (142), míg a pneumococcus oltás csökkenti a közösségben szerzett tüdőgyulladás előfordulását a kis légzési tartalékkal rendelkező betegekben is (B bizonyíték) (143). Influenza elleni oltás évente, a Pneumococcus vakcináció ötévente javasolt az összes COPD-s beteg számára (144). Tanulmányunk egyik célja volt az influenza - és pneumococcus átoltottság feltérképezése COPD-s betegek körében, valamint a védőoltás hatékonyságának megbecsülése esélyhányadossal (OR), melyet a következő évi kórházi felvételek és az akut exacerbációk alapján becsültünk meg.

Összefoglalva, a COPD-s betegek életminőségét számtalan tényező befolyásolja. Az étkezés minősége, mennyisége és a fizikai aktivitás szintje mindkettő a szisztémás gyulladás módosítható kockázati tényezői, amelyek hozzájárulhatnak a gyulladás csökkentéséhez a COPD progressziója során. A betegeket kezelő szakembereknek e tényezők figyelembevétele szükséges a kezelés hatékonyságának javítása érdekében, a célból, hogy a betegek teljesebb életet élhessenek.

3. Célkitűzések

A kutatás célja a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegek életminőségét meghatározó tényezők feltárása, valamint tápláltsági állapotának vizsgálata, a táplálkozási és életmódbeli tényezők, és az ezek közti összefüggések feltárása. Vizsgálatunk célja felderítés és értékelés, a kutatás keresztmetszeti, megfigyeléses vizsgálat. A kapott eredményekkel segítséget kívánunk nyújtani a betegeket kezelő szakembereknek és szeretnénk rávilágítani a táplálkozási és életmódbeli valamint primer prevenció területeken indokolt intervenció szükségességére. A kutatás tervezésénél célunk volt a betegek követése, azonban a COVID-19 pandémia miatt a COPD-s légzésrehabilitációs osztályt COVID osztállyá alakították át, így a betegek követése meghiúsult. Eredményeink a keresztmetszeti kutatás szabályai szerint íródtak.

A kutatás során az alábbi célkitűzéseink voltak:

1. A COPD-s betegek tápláltsági állapotának kombinált rizikósűrűsége, a testtömeg rendellenességének és kapcsolatának vizsgálata a légzőszervi és funkcionális paraméterekkel, valamint e rendellenességek életminőségre gyakorolt hatásának elemzése.
2. Célunk volt az alultápláltság, valamint az elhízás prevalenciájának felmérése a COPD-s betegségcsoportban, testtömegindex, zsírmentes testtömegindex kiszámolása.
3. Célunk volt felmérni a metabolikus szindróma (MetS) prevalenciáját, és leírni azt, hogy milyen mértékben függ össze a betegek korával, nemével, társbetegségek számával, a tüdőfunkció károsodásának mértékével, tápláltsági állapottal, a fizikai terhelhetőséggel és az életminőséggel.
4. Célunk volt felmérni a COPD-s betegek terhelhetőségét, melyre a hat perces járástávolság tesztet alkalmaztuk, feltártuk, hogyan korrelál a zsírmentes testtömeg alakulásával a két nemben, és hogyan korrelál a betegség súlyosságával.
5. Célunk volt felmérni a betegségcsoportban az étrendkiegészítő-fogyasztási szokásokat.

6. Célunk volt felmérni az egyéb életminőséget meghatározó faktorokat, felmértük az influenza és pneumococcus átoltottsági arányt, mértük a vakcina hatékonyságát a betegek körében.
7. Kutatásunk célja volt a COPD-s betegek gyógyszeres együttműködésének (terápiás adherenciájának), és tájékozottságának felmérése, összefüggés keresése korrall, nemmel, családi állapottal, iskolázottsággal, dohányzási státusszal, társbetegségekkel és az életminőséggel.
8. Kutatási célunk volt annak felmérése, vajon elegendő információval rendelkeznek-e a COPD-s betegek az állapotukról és a gondozásukban kulcsszerepet játszó terápiás együttműködés vajon mennyire valósul meg körükben.
9. Kutatásunk célul tűzte ki súlyos COPD-s betegeknél, a kétfázisú intermittáló pozitív légúti nyomás (BIPAP-ventiláció) hatását mérni intervallum tréning terhelés alatt melyet a funkcionális változók: belégzési kapacitás: IVC (ref%), work rate (WR) és az életminőség (CAT, mMRC) javulásával értékeltünk kontroll COPD-s betegcsoporthoz viszonyítva.

A kutatás során az alábbi hipotéziseket állítottam fel:

1. Feltételeztem, hogy a tápláltsági állapot jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét.
2. Feltételeztem, hogy COPD-ben a betegek tápláltsági állapota nem megfelelő és kapcsolat van a mért légzőszervi és funkcionális paraméterek között.
3. Feltételeztem, hogy COPD-s betegcsoportban a tápláltsági állapot kombinált rizikósűrűse esetén differenciát találunk a MUST kérdőívvel és a BIA elvén működő InBody mérőeszközzel mért eredmények között.
4. Feltételeztem, hogy a BMI nem elegendő a tápláltsági állapot pontos meghatározásához és véleményezéséhez.
5. Feltételeztem, hogy szignifikánsan különbözik a betegek életminősége az FFMI, testzsírszázalék, izomszázalék kategóriákon belül.
6. Feltételeztem, hogy a metabolikus szindróma kialakulása összefügg a betegek korával, nemével, társbetegségek számával, a tápláltsági állapottal, a fizikai terhelhetőséggel és az életminőséggel.

7. Feltételeztem, hogy a COPD-s betegek terhelhetősége korrelál a zsírmentes testtömeggel mindkét nemben.
8. Feltételeztem, hogy a COPD-s betegek gyógyszeres együttműködése összefügg a betegek korával, nemével, iskolázottságával, családi állapottal, a jelenlegi és múltbeli dohányzási státusszal, meglévő társbetegségekkel és az életminőséggel.
9. Feltételeztem, hogy az influenza és pneumococcus oltások felvétele hatékony COPD-s betegekben, valamint az oltás felvétele és az akut állapotrosszabbodások száma között kapcsolatot találunk.
10. Feltételeztem, hogy különbözik a betegek életminősége étrend-kiegészítő fogyasztás kategóriáin belül.
11. Feltételeztem, hogy súlyos COPD-s betegeknél a komplex légzésrehabilitáció időtartama alatt alkalmazott BIPAP-ventiláció az intervallum tréningterhelés során javítja a betegek mért funkcionális változóit és életminőségét.

4. Módszerek

A vizsgálat során a COPD-s betegek életminőségének, szociometriai, táplálkozási és életmódbeli adatainak kérdőíves mérésére, tápláltsági állapotának, ezen belül a testsúly, testmagasság, testzsírszázalék, izomszázalék műszeres mérésére került sor. A kutatásba bevont és közleményeinkben megjelent esetszámot, az az idő alatt kutatásba felvett betegek száma határozta meg.

4.1. A COPD-s keresztmetszeti vizsgálat

4.1.1. A vizsgált minta

A kutatásban összesen 401 COPD-s beteg vett részt, férfiak és nők körülbelül egyenlő arányban az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben. A kutatás beavatkozással nem járó orvostudományi kutatás, a vizsgálatnak az volt a célja, hogy felmérje, egy a COPD-s betegek átfogó és rendhagyó tájékoztatásán, szoros követésén alapuló gondozás javítja-e a betegség prognózisát, a betegek életminőségét, együttműködését. Időközben a betegkövetés a COVID-19 pandémia miatt meghiúsult, ezért kutatásunk eredményeit keresztmetszeti mintavétellel tettük közzé.

4.1.2. Kiválasztás menete

A vizsgálatba történő bevonás kritériumai voltak: 40 év feletti életkor, diagnosztizált COPD (post-bronchodilatátor $FEV_1/FVC < 70\%$), megfelelő kooperációs készség és hajlandóság a kérdőív kitöltésére. Bevonási követelmény volt a beleegyező nyilatkozat hiánytalan kitöltése. A kizárási kritériumok közé tartozott a nem megfelelő kooperációs készség, beültetett pacemaker, implantáció, protézis, nőknél várandósság, súlyos dehidrációs állapot vagy ödéma jelenléte, egyéb krónikus (pl. daganatos, endokrin) betegségek, amelyek a tápláltsági állapot eszközös mérésének eredményét nagymértékben befolyásolják. Egyéb társbetegségek pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, csontritkulás, depresszió stb. nem jelentettek kizárást a kutatásból. A vizsgálat résztvevői nem részesültek sem anyagi, sem egyéb juttatásban. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt, és a betegek bármikor indoklás nélkül kérhették a kutatásban való részvételük felfüggesztését, melyre a kutatás során nem került sor.

4.1.3. Vizsgálat időtartama, helyszíne és menete

A vizsgálat időtartama 2019. január 1 – 2021. márciusáig tartott. Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet COPD-s betegeinél végeztünk megfigyeléses keresztmetszeti vizsgálatot. A betegek a felmérés előtt szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak, majd aláírták a beleegyező nyilatkozatot. A vizsgálatot a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (TUKEB) jóváhagyta (engedélyszám: TUKEB 44402-2/2018/EKU és 10082-2/2019/EKU), a kutatás megfelel a Helsink Deklarációban foglaltaknak.

A személyes mintavételre több alkalommal került sor, a betegeket minden esetben kóddal láttuk el és azonosítottuk. A kutatás során felvett személyes adatokat, és egészségügyi állapotra vonatkozó minden paramétert teljeskörű titoktartás szabályait betartva kezeltük. Az eredmények publikálása teljeskörű anonimitás betartásával történt.

4.1.4. Mérési módszerek

Életminőség mérésére kétféle betegség-specifikus kérdőívet használtunk, a COPD Assessment Test (CAT) valamint a St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) kérdőíveket. A betegség-specifikus CAT kérdőív (145) magyar nyelvre validált változata (COPD állapotfelmérő teszt) a COPD alapbetegség egészségi állapotra való hatását átfogóan vizsgálja. A tesztben a beteg értékeli saját aktuális tüneteit, nyolc kérdésből áll, amelyekre nulla és öt pont közötti pontszámok adhatók, tehát összesen nulla és negyven közötti összpontszámot kapunk, ahol a maximális pontszám (40 pont) felel meg a legrosszabb állapotnak (7. táblázat). Amennyiben a CAT pontszám magasabb, mint tíz, az már jelentős tüneti szintet mutat (145).

7. táblázat A COPD életminőségi (CAT) kérdőív

Soha nem köhögök.	0-5	Állandóan köhögök.
Egyáltalán nincs váladék (nyák) a légutamban.	0-5	A légutaim teljesen tele vannak váladékkal (nyákkal).
Egyáltalán nem érzek mellkasi feszülést.	0-5	Nagyon erős mellkasi feszülést érzek.
Emelkedőn felfelé, vagy egy lépcsőfordulót megtéve nem fulladok.	0-5	Emelkedőn felfelé, vagy egy lépcsőfordulót megtéve nagyon fulladok.
Betegségem egyáltalán nem korlátoz az otthoni tevékenységemben.	0-5	Otthoni tevékenységem nagymértékben korlátozott.
Tüdőbetegségem ellenére nyugodtan elmerek menni otthonról.	0-5	Tüdőbetegségem miatt nem merek teljesen nyugodtan elmenni otthonról.
Mélyen alszom.	0-5	Tüdőbetegségem miatt nem alszom mélyen.
Rengeteg az energiám.	0-5	Teljesen erőtlen vagyok.
Össz pontszám		

Forrás: Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. BMC Pulm Med 2011;11:42.

A másik betegség-specifikus kérdőívünk volt a Szent György Légzési Kérdőív (SGRQ-C) (146), mely negyven kérdést tartalmaz. A betegek életminőségét befolyásoló tényezőket három fő kategóriában vizsgálja, amelyek a fizikai aktivitási, tüneti valamint a tüdő betegségének mindennapi életvitelte gyakorolt hatását vizsgáló területek. Az egyes válaszok pontszámainak összege az összpontszám értéke, és a magasabb pontérték alacsonyabb életminőséget jelöl.

Ezen kívül még egy kérdőívet kitöltöttek betegeink, mely a dohányzási, alkoholfogyasztási, táplálkozási szokásokra és étrendkiegészítők fogyasztására kérdezett rá. A kérdőívben megkérdeztük még a betegek nemét, életkorát, iskolai végzettségét, és a COPD betegségük állapotát, rákérdeztünk egyéb társbetegségeikre és rendszeresen alkalmazott inhalatív gyógyszereikre is. A betegek kitöltötték a Morisky 4-pontos gyógyszeres kezelés beteg-együttműködést mérő kérdőívet is (MMAS-4), mely a betegek

terápiával kapcsolatos együttműködését hivatott mérni (147). Az MMAS egy négy kérdésből álló, önbevallásos kérdőív, amely a klinikai gyakorlatban könnyen alkalmazható a COPD-s betegek gyógyszeres együttműködésének mérésére. A kérdéssor betegség-specifikusan méri a gyógyszeres együttműködést a figyelmetlenség, feledékenység, állapot rosszabbodás és állapot javulás szempontjából. Az összpontszám nulla és négy pont között mozog, a magasabb pontszámok jobb adherenciát jeleznek, a kapott pontszám alapján a betegeket együttműködő és nem együttműködő csoportba soroljuk. Amennyiben a beteg három vagy négy pontot ért el akkor a gyógyszeres terápiával együttműködőnek tekintettük, míg nem együttműködőnek, ha nulla és két pont között teljesített (147).

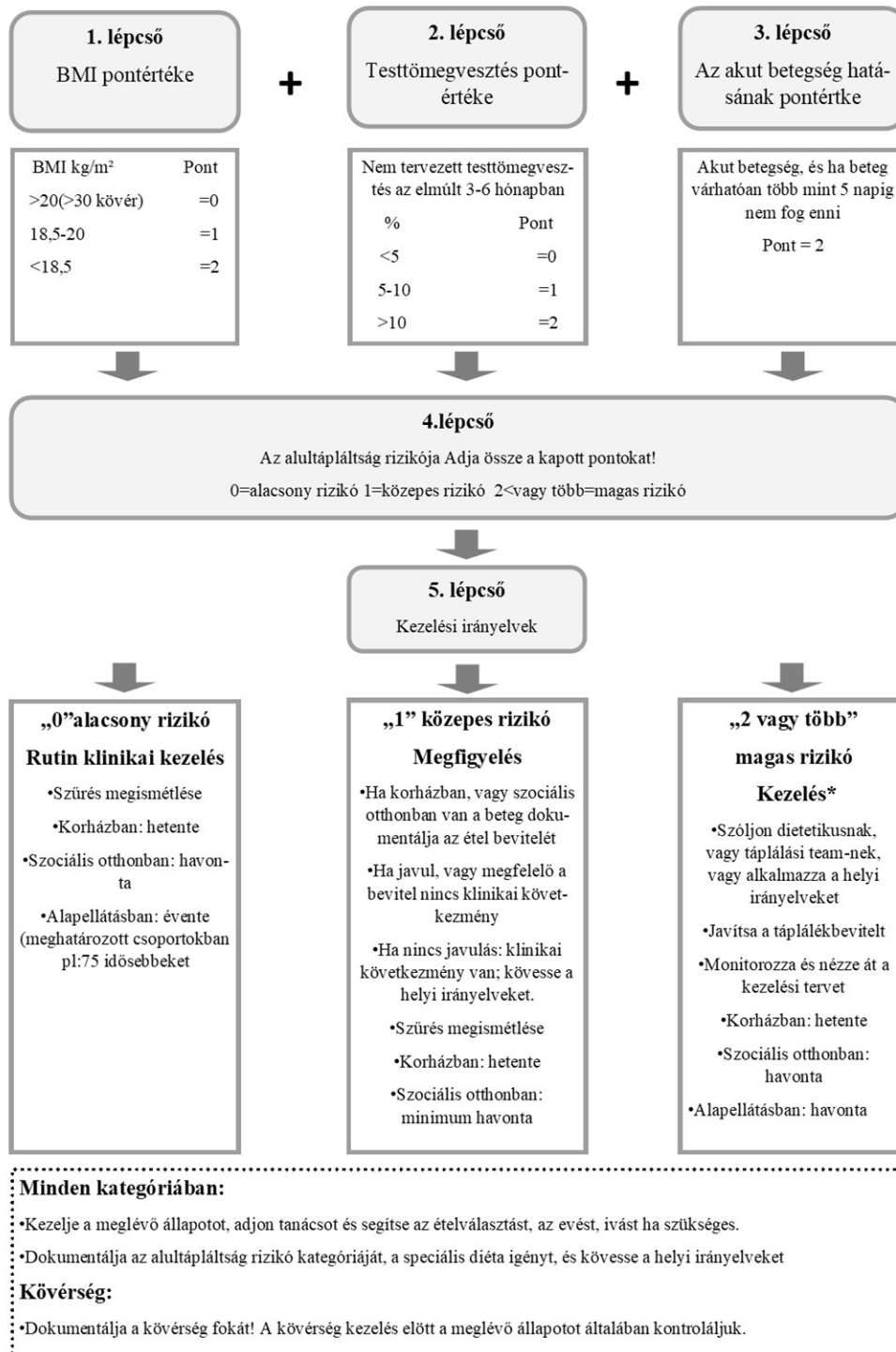
A hat perces séta alkalmával a betegek hat percen át sétáltak az osztály folyosóján és feljegyeztük a maximális sétatávolság értékét méterben, gyógytornász jelenlétével.

Éhomi vérmintát gyűjtöttünk az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet központi laboratóriumában a szérum lipid profil (teljes koleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin és HDL-koleszterin) meghatározására. A vérvételt stabil, lázmentes és légúti fertőzéstől mentes állapotban végeztük.

Kombinált tápláltsági állapot rizikószűrést végeztünk Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) kérdőíves felméréssel (3. ábra) (148) és bioelektromos impedancia analízis elvén működő InBody 170 géppel (Gyártó: BridgePower Corp. Modell: JMW140KA1240F02) valamint OMRON BF511 (Gyártó: OMRON Healthcare. Modell: OM31-HBF-511B-E) testösszetétel-elemző mérőkészülékkel. A MUST-kérdőív által vizsgált szempontok és azok értékelése: BMI szerint (0 pont, ha $BMI > 20 \text{ kg/m}^2$; 1 pont, ha $18,5\text{--}20 \text{ kg/m}^2$; 2 pont, ha $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$). A testtömegcsökkenés mértéke szerint (0 pont, ha $< 5\%$; 1 pont, ha $5\text{--}10\%$; 2 pont, ha $> 10\%$) és az akut betegség táplálékbevitelre tett hatása szerint: 0 pont, ha nincs akut betegség és megfelelő a tápanyagbevitel; különben 2 pont. Az így kapott pontszámok összegének értékelése: 0 pont alacsony rizikót, 1 pont közepes rizikót és 2–6 pont magas rizikót mutat. A MUST-kérdőív gyengesége, hogy BMI-alapú, azaz nem veszi figyelembe a testösszetételt – ennek kompenzálására testösszetétel-analizálást is végeztünk egy InBody 170 és egy OMRON BF511 sok frekvencián mérő orvostechikai eszközzel, melyek mérik a testtömeget, és elvégzik a testzsírszázalék, izomszázalék, testtömegindex számítását is. A bioelektromos ellenállásmérésen alapuló testösszetétel-analizálás vagy becslés egy

non-invazív eljárás, amely a szervezetben a sovány és zsíros testtömeget, valamint a test víztartalmát becsüli meg. Az eszköz használatakor ügyeltünk az alábbi szempontokra: a beteg legyen reggel éhgyomorra - vagy minimum két órával előtte ne egyen és ne igyon -, a mérés vizeletürítés után, lehetőleg székletürítés után, fehérneműben, mezítláb történjék - fém ékszerek nélkül -, a beteg előtte ne végezzen megerőltető fizikai aktivitást, és nőknél kerülendő a menstruációs időszak. Szintén figyeltünk a megfelelő testhelyzetre - elhelyezkedés a mérőpontokon, a karok ne érjenek a törzshöz - és a megfelelő szobahőmérsékletű helyszínre is. A tápláltsági állapot markerei közül a teljes testtömeget, az ebből származtatott BMI-t, a zsírmentes testtömeget (FFM) és az ebből származtatott FFMI-t vizsgáltuk. A küszöbérték (cut off érték) a férfiaknál $<17 \text{ kg/m}^2$ FFMI, a nőknél pedig $<15 \text{ kg/m}^2$ FFMI értéknek felelt meg (149).

3. ábra A MUST kérdőív elemei



A BMI-t a testtömeg és a testmagasság négyzetének hányadosával számoltuk ki (kg/m^2). Testtömeg-index alapján a betegeket három csoportra osztottuk: normál súlyú ($21\text{--}25 \text{ kg}/\text{m}^2$), túlsúlyos ($\text{BMI} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$), valamint alultáplált csoportra ($\text{BMI} < 21 \text{ kg}/\text{m}^2$) (150, 151). Ennek oka, hogy krónikus obstruktív légúti betegek esetében már 21-es BMI-érték alatt fokozódik a halálozás kockázata, és mielőbbi táplálásterápia bevezetése indokolt az orvosszakmai irányelvek szerint. Ezt támasztja alá a BODE-index és az NHLBI-osztályozás is (150, 151). Haskörfogatot valamint karkörfogatot minden egyes betegnél centiméterszalaggal mértünk.

Minden betegnél megmértük a post-bronchodilátor FEV_1 értéket (erőltetett kilégzés első másodpercében kifújtt volumen) és a becsült értékek százalékában fejeztük ki. A betegeket kizártuk, ha kórtörténetükben asztma fordult elő és/vagy a FEV_1 értéke több mint 12% -kal vagy 200 ml-rel emelkedett a hörgőtágítás után. A betegeket GOLD A-D stádiumba soroltuk az aktuális és jövőbeni kockázat paramétereinek alapján, a tünetek és az exacerbációs ráta szerint (1. ábra) (152).

4.1.5. Adatok feldolgozása

A csoportba tartozó 401 COPD-s beteg adatát egy Excel táblázatba rendeztük, amelyben egy sor egy beteg adatait mutatja. A táblázat 213 oszlopot és 401 sort tartalmaz.

A statisztikai elemzéseket STATA SE-10.0 (StataCorp, College Station, TX) program csomaggal, valamint a Microsoft Office Excel 2016 verzióval végeztük, leíró elemzéseket és korrelációs analízist végeztünk egyváltozós Spearman-féle rangkorrelációs teszttel. A minta eloszlását Shapiro–Wilk teszttel ellenőriztük, mivel a folytonos változók nem normál eloszlást mutattak, ezért medián és interkvartilis terjedelemben adtuk meg a táblázatok adatait. Nem parametrikus próbát - Kruskal-Wallis-próbát - alkalmaztunk a különböző csoportok összehasonlítására. A kategóriák közötti összefüggéseket Mann-Whitney U teszttel vagy Kruskal-Wallis teszttel vizsgáltuk a kategóriák számától függően. A kategóriális változók közötti kapcsolat elemzéséhez Chi-négyzet próbát használtunk. A statisztikai teszteket 95%-os konfidencia intervallum mellett végeztük, a szignifikancia értéke $p < 0,05$ volt.

4.2. A kétfázisú pozitív nyomású lélegeztetéssel (BIPAP-ventilációval) végzett intervallum tréning hatása a fiziológiai paraméterekre

Kutatásunk másik részében, az előző 401 fős betegcsoporttól független mintán súlyos állapotú COPD-s betegeknel, a kétfázisú pozitív légúti nyomású lélegeztetés (BIPAP-ventiláció) hatását mértük intervallum tréningterhelés alatt, melyet a funkcionális változók: belégzési kapacitás: IVC (ref%), teljesítmény (WR) és az életminőség (CAT) javulásával értékeltünk kontroll COPD-s betegcsoporthoz viszonyítva. A betegek komplex légzésrehabilitációs programot teljesítettek a kórházi légzésrehabilitációs osztályon állapotfelmérés után. Mind az eset, mind a kontroll betegek háromhetes komplex légzésrehabilitációs programon vettek részt, mely individuális tréninget - eset csoportban oxigéntámogatással -, oktatást, táplálkozási és pszichológiai tanácsadást tartalmazott. Az intervallum edzés naponta két-három alkalommal, 25-30 perces időintervallumokban történt csoportosan, kontrollált légzéstechnika elsajátításával, és izomerősítő, mellkas-mobilitást javító gyakorlatokkal. Az egyénre szabott edzés állóképességi tréninget is magában foglalt tornatermi kerékpáron és futópadon kar ergométerrel kiegészítve a társbetegségek és az aktuális állapot figyelembevételével. Az edzést mindkét csoportban részletes betegoktatás követte, mely kiterjedt az optimális gyógyszeres kezelés oktatására, a diétás tanácsadásra az adaptív magatartási és életvezetési minták elsajátítására és megtartására. A betegek különböző antropometriai és funkcionális adatait a komplex pulmonalis rehabilitációs program kezdetekor és végén egyaránt rögzítettük, melyek a légzésfunkciós paraméterek, fizikai teljesítőképesség és az életminőség voltak. Akkor tekintettük sikeresnek a programot, ha a betegek a foglalkozások legalább 75% -át teljesítették (153).

A kutatás megkezdése előtt minden beteg szóbeli és írásbeli tájékoztatást kapott a vizsgálatról, és beleegyező nyilatkozatot írt alá. A részvétel önkéntes volt. A vizsgálati protokollt az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Etikai Bizottsága 25/2017-es regisztrációs számmal hagyta jóvá, és megfelel a Helsinkai Nyilatkozatnak (2013-ban felülvizsgált változatában). A vizsgálatot az ISRCTN13019180 regisztrációs számmal regisztrálták az ISRCTN nyilvántartásban: [ISRCTN - ISRCTN13019180: Pulmonary rehabilitation in COPD and interstitial lung diseases](#). A bevonási kritériumok a következők voltak: ≥ 40 éves kor és a COPD egyidejű diagnózisa (posztbronchodilatációs $FEV_1/FVC < 70\%$) (154). Kizárási kritérium volt az akut exacerbáció, súlyos tünetekkel

járó szívbetegség, állandó oxigénterápia (vagy ha a nyugalomban mért oxigénszaturáció kisebb volt, mint 90%) valamint a beteg terhelhetőségét nagymértékben akadályozó ízületi vagy ortopédiai betegség.

4.2.1. A mért funkcionális paraméterek

Állapotfelmérő lapon rögzítettük a mért funkcionális paramétereket a komplex pulmonológiai rehabilitációs program kezdetekor és legvégén is (4. ábra és 8. táblázat). E változók segítségével komplexen mérhető a COPD-s betegek életminősége, fizikai terhelhetősége, légző- és perifériás izomfunkciója, a mellkasi kinematika változása valamint a légzésmechanika javulása is.

8. táblázat Mért funkcionális változók a komplex légzésrehabilitációs programban

Mellkas kitérése

Maximális belégzési nyomás

Erőltetett kilégzés első másodpercében kifújtvolumen

Erőltetett kilégzési vitálkapacitás

Belégzési vitálkapacitás literben

Belégzési vitálkapacitás százalékban

Hat perces járástávolság

Kézi szorítóerő

Akaratlagos levegő-visszatartási idő

A Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája

COPD életminőségi kérdőív

COPD súlyosságát mutató index (BODE-index)

COPD = Krónikus obstruktív tüdőbetegség; BODE-index = A COPD súlyosságát mutató index

A komplex pulmonológiai rehabilitáció hatása a mért funkcionális paraméterek állapotfelmérő lapon való rögzítésével követhető (4. ábra).

4. ábra Állapotfelmérő lap

Név:	életkor:	év	a betegség tartama:
Dg.:			súlyossági stádium:
A rehabilitációs program kezdete:			vége:
Statusból kiemelendő:			
Rtg.:			
Rekeszkiütérés:	k:	v:	
PEmax:	vízcm		vízcm
Plmax:	vízcm		vízcm
Mellkasi légzéskiütérés:	k	cm	v: cm
m. quadriceps körfogat	jobboldal:	baloldal:	jobboldal: baloldal:
A rehabilitációs program kezdetén:			végén:
FVC:	l	%	FVC: l %
FEV:	l	%	FEV: l %
TC:	l		TC: l
RV:	l		RV: l
PEF:	l/sec		PEF: l/sec
Vérgáz:	pO ₂	kPa	pO ₂ kPa
	pCO ₂	kPa	pCO ₂ kPa
	sat	%	sat %
Testsúly:	kg	Testmagasság:	cm
BMI:			kg
Maximális terhelhetőség:		Watt	Watt
Pulzustartomány:		/min	/min
Maximális oxigénfogyasztás:		MET	MET
Artéria pulm. nyomása:		Hgmm	hgmm
6 MWD:		m	m
Kerékpárterhelés:	perc	km	perc km
MMRC dyspnoe index:			
BODE index:			
Akaratlagos apnoe idő:		sec	sec
FIM:			
St. GeorgeRQ:			
SF-36:			
Beck-teszt:			
Kézi szorítóerő:		kg	kg

4.2.2. Mérések

4.2.2.1. Az intervallum tréning

Az individuális intervallum tréning (IT) tornatermi kerékpáron történt dinamikus formában, gyógytornász felügyeletével, a tréning során egy perc kerékpározás után a beteg egy percet pihent. Amennyiben szükséges és a beteg igényli a tréning oxigéntámogatással is végezhető, mert kedvezően hat az anyagcsere-folyamatokra, a tréning intenzitását szaturáció- valamint pulzus mérésével követhetjük. A terhelést és a tréning idejét lehetőség szerint növeltük szakorvosi konzultáció után.

4.2.2.2. A légzésfunkció vizsgálata

Minden betegnél alap légzésfunkciós vizsgálatot végeztünk az ATS/ERS standard kritériumainak megfelelően, majd poszt-bronchodilációs vizsgálat történt (V_{max} 229 and Autobox 6200, Sensormedics, Yorba Linda, CA, USA). A hörgőtágítást 400 mikrogramm salbutamol inhalálásával végeztük nemzetközi ajánlásnak megfelelően (155). Dinamikus tüdőtérfogatokat mértünk, felvettük az első másodpercben kifújtt levegő mennyiségét (FEV_1 (ref%), a kilégzési vitálkapacitást (FVC (ref%), a légúti obstrukció mértékét (FEV_1/FVC), valamint a belégzési kapacitást literben és százalékban (IVC (L), IVC (ref%).

4.2.2.3. A terhelés és teljesítmény (work rate-WR) vizsgálata

Minden beteg esetében fizikális vizsgálat elvégzése után vitális paraméterek mérése történt, azaz pulzoximetria, pulzus, vérnyomás, testtűly, testmagasság, légzésszám mérése valamint légzésfunkciós vizsgálat is történt a terhelés megkezdése előtt. Elektromos fékezésű kerékpárergométeren (Marquette; Ergoline-900) folyamatosan növekvő teljesítményű terhelést végeztünk. A teljesítményt úgy választottuk ki, hogy amennyiben előzetes spiroergometriás vizsgálat történt, akkor a vizsgálat alatti maximális teljesítmény 60%-áról indulva 80%-ot céloztunk meg - mint elérendő teljesítményt -, ha nem volt előzetesen spiroergometriás vizsgálat, akkor a szubmaximális pulzusszámot 220-életkor $\times 0,6-0,8$ /perc szinten húztuk meg. A hat perces sétatávolság felvételekor minden beteg hat percig sétált a folyosón, az elért maximális sétatávolságot gyógytornász rögzítette.

4.2.2.4. A kétfázisú pozitív nyomású lélelgeztetés kezdeti beállítása

A BIPAP-ventilációt az intervallum terhelés alatt arcmaszkon keresztül nyomáskontrollált módban, a következő paraméterekkel végeztük. Inspiratory positive airway pressure (IPAP): 12 H₂Ocm; expiratory positive airway pressure (EPAP): 4 H₂Ocm; trigger: 3 l/min.

4.2.2.5. Az életminőség vizsgálata

Életminőség mérésére a COPD Assessment Test-et (CAT-teszt) használtuk (7. táblázat) (145), mely komplex életminőségi kérdőív. A beteg nyolc kérdésre ad választ, 0-tól 5 pontig pontozza saját tüneteit. 0 pont = egészséges állapotot; 5 pont = súlyos állapotot jelez. Szubjektíven értékeli a beteg a köhögését, köpetének mennyiségét, saját terhelhetőségét lépcsőzés során, szubjektív energiaszintjét, és azt is, hogy el mer-e indulni otthonából, valamint befolyásolja-e COPD betegsége a pihenését, éjjeli alvását. A CAT teszten kívül a betegek az mMRC-kérdőívet (modified Medical Research Council) is kitöltötték, mely a terhelésre adott nehézlégzés választ értékeli öt pontban szintén szubjektív módon (9. táblázat) (156).

9. táblázat mMRC-kérdőív elemei

Fokozatok	A terhelés foka, mely nehézlégzést okoz
0	Csak megerőltető terhelésre fullad.
1	Nhézlégzés, ha siet, vagy enyhe emelkedőn megy felfelé.
2	Vízszintes talajon a vele egykorúaknál lassabban megy nehézlégzés miatt, vagy saját ütemű séta során is meg kell állnia légszomj miatt.
3	Vízszintesen haladva 100 m, vagy néhány perc után meg kell állnia nehézlégzés miatt.
4	Az öltözködés nehézlégzést vált ki, vagy a lakását sem tudja elhagyni a légszomj miatt.

Forrás: Launois C, Barbe C, Bertin E, et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. BMC Pulm Med 2012; 12: 61. mMRC = A Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája; COPD = Krónikus obstruktív tüdőbetegség

4.2.2.6. A mellkas-kitérés vizsgálata (CK)

Centiméterben határoztuk meg a mellkas legnagyobb kerületét centiméterszalag segítségével a processus xyphoideus felett. Mind kilégzés, mind belégzés végén megmértük a mellkas kerületét, és a kettő különbsége adta meg a mellkas kitérését. A be- és kilégzést háromszor ismételtettük, hogy pontosabban meghatározható legyen a mellkasi kinematika (157).

4.2.2.7. A maximális oxigénfelvétel (VO₂max) vizsgálata

A gázcserét valamint a légzési térfogatokat - oxigénfelvétel és szén-dioxid leadás - tömegáramlás mérővel mértük légzésről-légzésre és a terhelés alatt metabolikus rendszerrel határoztuk meg (Vmax29c, SensorMedics). A teszt megkezdése előtt minden esetben bekalibráltuk a rendszert.

4.2.2.8. A maximális belégzési nyomás (MIP) vizsgálata

Power Breathe Kh1 (POWERbreathe International Limited, Southam, UK) digitális készülékkel mértük, az értéket vízcentiméterben kaptuk meg. A rekeszizom funkcióját és működését mértük, végül egy skálán kaptuk meg a szöveges értékelést, mely lehet nagyon jó, jó, normális, átlagos, gyenge és nagyon gyenge érték.

4.2.2.9. A kézi szorítóerő-hand grip strength (HGS) vizsgálata

A kézi szorítóerő mérése a periférián lévő izmok működéséről szolgáltat információt. Kern dinamométerrel mértük (2016 KERN&SOHN GmbH Ziegelei 1 72336 Balingen-Germany) és értékét kilogrammban adtuk meg (158).

4.2.2.10. BODE-index

A nemzetközi standardnak megfelelően, négy faktor figyelembevételével alkotjuk meg a COPD súlyosságát és követjük nyomon egyetlen pontszám alkotásával, melyben a B = BMI; O = obstrukció; D = dyspnoe; és E = exercise. A négy vizsgált változó meghatározásával az alábbi táblázat segítségével megadtuk a mért pontszámot, és végül a kapott pontszámokat összesítettük. Maximálisan adható pontszám értéke 10, és minél magasabb az összeadott végső pontszám, annál kritikusabb a betegség stádiuma (10. táblázat) (159).

10. táblázat BODE-index pontszámai

Változók	BODE-index pontszámok			
	0	1	2	3
FEV ₁ (ref%)	≥65	50-64	36-49	≤35
6MWD (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
mMRC	0-1	2	3	4
BMI	>21	≤21	-	-

Forrás: Funk GC, Kirchheiner K, Burghuber OC, Hartl S. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD - a cross-sectional study. *Respir Res.* 2009;10(1):1. BODE-index = A COPD súlyosságát mutató index; FEV₁ (ref%) = Erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; 6MWD = hat perces járástávolság; mMRC = A Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája; BMI = Testtömeg-Index

4.2.3. Adatok feldolgozása

A betegcsoportnál összesen 18+18 COPD-s beteg adatait elemeztük eset és kontroll csoportban. A BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréningező csoport (n=18) és 18 fő kontroll csoportba rendeztük az adatokat. A táblázat 46 oszlopot és 36 sort tartalmaz.

A statisztikai számításokat STATA SE-10.0 (StataCorp, College Station, TX) és Microsoft Office Excel 2016 programcsomagokkal végeztük. A statisztikai elemzésben a folytonos változó adatokat medián és interkvartilis tartományban, a kategorikus változókat abszolút értékben tüntettük fel. A normalitás ellenőrzésére Shapiro–Wilk-tesztet alkalmaztunk. Mivel adataink nem normál eloszlást követtek, az összehasonlító elemzést az egyes csoportok között Mann–Whitney-féle U-teszttel végeztük. Minden statisztikai elemzésnél 95%-os konfidenciaintervallumot vettünk figyelembe, a szignifikancia határ $p < 0,05$ volt.

5. Eredmények

5.1. Tápláltsági állapot vizsgálata

Összesen 50 COPD-s betegnél végeztük el a kombinált tápláltsági állapot rizikósűrűst InBody géppel és MUST kérdőívvel. Közülük 36 főnél (72%) nem diagnosztizáltunk kóros tápláltsági állapot kialakulásának rizikóját sem a MUST-, sem a BIA-módszer alapján. A MUST kérdőív azonban 9 személynél (18%), a testösszetétel mérés BIA-módszerrel pedig 14 személynél (28%) jelzett malnutrició kockázatot. A betegek jellemzőit a 11-es táblázatban, míg testösszetétel mérésének eredményeit a 12-es táblázatban részletesen bemutatjuk.

11. táblázat A COPD-s betegek jellemzése

N=50	Medián (IQR)
Életkor (év)	67 (61,2-72)
BMI (kg/m ²)	26,6 (21,6-31,5)
FEV ₁ (ref%)	41,5 (35,2-53,7)
6MWD (m)	305 (210-360)
CAT (pont)	22,5 (15-29,7)

BMI = testtömeg-index; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; 6MWD = hatperces járástávolság; CAT = COPD életminőségi kérdőív

12. táblázat A COPD-s betegek testösszetétel mérésének eredményei

N=50	Medián (IQR)
FFM (kg)	45,4 (37,8-55,3)
FFMI (kg/m ²)	16,6 (14,6-18,5)
SMM (kg)	24,5 (20-30,4)
SMMI (kg/m ²)	8,9 (7,8-10,4)
BFM (kg)	25,5 (16,2-35,4)
PBF (%)	36,0 (26,7-40,9)
TBW (kg)	33,4 (27,8-40,7)
WHR	0,9 (0,8-0,9)
Izom kontroll	1,0 (0-4,8)
Zsír kontroll	-13,7 (-21,7- -5,1)

FFM = zsírmentes testtömeg; FFMI = zsírmentes testtömeg index; SMM = vázizomtömeg; SMMI = vázizomtömeg-index; BFM = testzsír-tömeg; PBF = testzsír-százalék; TBW = teljes testvíz tartalom; WHR = derék-csípő arány

A betegeket A, B, C, D súlyossági csoportba soroltuk GOLD stádium besorolás alapján. A betegek 4%-a (n=2) az A csoportba, 28%-a (n=14) a B csoportba, 16%-a (n=8) a C csoportba, míg a betegek több mint fele (52%, n=26) a D súlyossági kategóriába tartozott. A D súlyossági csoportba tartozó betegek több mint fele (n=14) alultáplált volt, míg a B csoportba tartozó betegek egyharmada (n=3) (az alultápláltságot nőknél <15 kg/m², férfiaknál <17 kg/m² zsírimmentes tömegindexszel definiáltuk).

A testzsír százalék átlagértéke férfiaknál 27,8%, nőknél pedig 37,4% volt. A férfiak 26,3%-ának alacsony, 5,2%-ának normál és 68,5%-ának magas volt a testzsír százalék értéke, míg a női betegek 12,9%-ának alacsony, 9,7%-ának normál és 77,4%-ának magas. Az izomszázalék átlaga 39,6% volt a férfiaknál és 33,3% a nőknél. A férfi betegek 58%-ának alacsony volt az izomszázalék értéke, 42%-é magas tartományba esett. A nők 65%-ának alacsony, 13%-ának normális és 22%-ának magas volt az izomszázalék értéke. Az légzésfunkció és az izomszázalék közötti kapcsolatot megvizsgálva azt láttuk, hogy a magasabb izomszázalékkal rendelkező COPD-s betegeknek jobbak a légzésfunkciós értékeik.

A légzésfunkció, a tápláltsági állapot és az életminőség is gyengébb volt az alacsony FFMI-vel rendelkező betegeknél, mint a normál FFMI-vel rendelkező betegeknél, valamint a hat perces járásteszt is szignifikáns különbséget mutatott, melyet a 13-as táblázatban bemutatunk.

13. táblázat Az alacsony FFMI-vel és a normál FFMI-vel rendelkező betegek jellemzői férfi/nő bontásban

	Alacsony FFMI (kg/m ²)		Normál FFMI (kg/m ²)		p-érték
	Férfi <17	Nő <15	férfi ≥17	nő ≥15	
FEV₁ (ref%)	27,5 (27-38,5)	38 (34-43)	44 (38-53)	46 (40-58)	0,023
BMI (kg/m²)	20,5 (17,9-21)	21 (20,1-24,9)	28,8 (25,1-32)	29,6 (25,3-33)	<0,001
FFM (kg)	43,5 (39,1-46,5)	36,1 (33,9-37,3)	57,6 (55,4-61,9)	44,1 (40,7-48,7)	<0,001
FFMI (kg/m²)	14 (14,1-15,4)	13,9 (13,2-14)	18,6 (18,5-19)	16,9 (15,8-18)	<0,001
SMM (kg)	23 (20,8-25,1)	19 (17,8-19,8)	32 (31,1-33,9)	23 (21,6-26,8)	<0,001
SMMI (kg/m²)	7,9 (7,5-8,2)	7,5 (6,9-7,6)	10,5 (10,1-11)	9,1 (8,5-10,5)	<0,001
6MWD (m)	194 (133-290)	195 (126-271)	360 (350-390)	300 (255-360)	0,002
CAT (pont)	30 (24-33,8)	27 (24,5-31,2)	16 (13-18)	20 (15-29)	0,003

FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; BMI = testtömeg-index; FFM = zsírmentes testtömeg; FFMI = zsírmentes testtömeg index; SMM = vázizomtömeg; SMMI = vázizomtömeg-index; 6MWD = hatperces járástávolság; CAT = COPD életminőségi kérdőív

A testsúly és a testmagasság alapján számított átlagos BMI-értékek alakulása a mintánkban: a betegek 14,0%-ának (n=7) normál BMI-je volt, 26,0%-ának (n=13) alacsony, 60,0%-ának (n=30) pedig magas volt a BMI-je. Az alacsony testtömegindexű (BMI <21 kg/m²) betegeknek rosszabb volt az életminőség értéke, azaz a teljes SGRQ-C pontszáma, és rosszabbak voltak a FEV₁ értékeik is, rövidebb volt a 6 perces sétatávolságuk, mint a normál vagy túlsúlyos kategóriába tartozó betegeknek, melyet a 14-es táblázatban mutatunk be.

14. táblázat A betegek jellemzői BMI-kategóriák szerint

N=50	BMI <21 kg/m ²	BMI 21–25 kg/m ²	BMI> 25 kg/m ²
Életkor (év) (SD)	64,5 (61,2-73,2)	65 (57-67)	69 (62-72)
Férfi (n, %)	5 (38,4)	4 (57,1)	10 (33,3)
Nő (n, %)	8 (61,5)	3 (42,8)	20 (66,6)
FEV ₁ (ref%)	39 (32,5-51,2)	45 (37-53)	44 (38-56)
6MWD (m)	278 (182-321)	300 (187-375)	320 (250-375)
mMRC: 0-1	3 (23,0)	2 (28,5)	14 (46,6)
mMRC: 2-3	9 (69,2)	5 (71,4)	9 (30,0)
mMRC: 4	1 (7,6)	0 (0)	7 (23,3)
CAT (pont)	27 (21-32)	26 (23-28)	18 (11-29)

FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; 6MWD = hatperces járástávolság; mMRC = A Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlélegzés skálája; CAT = COPD életminőségi kérdőív; BMI = testtömeg-index

Az mMRC dyspnoe-skála szignifikánsan korrelált a különböző mért paraméterekkel (15. táblázat): a legerősebb korrelációt az FFMI-vel ($r=-0,537$, $p < 0,001$), az SMMI-vel ($r=-0,530$, $p < 0,001$) és a 6MWD-vel ($r=-0,481$, $p < 0,001$) találták.

15. táblázat Az mMRC nehézlélegzés-skála és a mért paraméterek közötti korreláció

N=50	r	p-érték
FEV ₁ (ref%)	-0,330	0,019
BMI (kg/m ²)	-0,162	0,262
FFMI (kg/m ²)	-0,537	<0,001
SMMI (kg/m ²)	-0,530	<0,001
PBF (%)	0,190	0,187
WHR	-0,060	0,677
6MWD (m)	-0,481	<0,001

FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen BMI = testtömeg-Index; FFMI = zsírintes testtömeg index; SMMI = vázizomtömeg-index; PBF = testzsír-százalék; WHR = derék-csipő arány; 6MWD = hatperces járástávolság;

Az FFMI, a légúti tünetek és a terhelhetőség között is pozitív összefüggést találtunk, az FFMI szignifikánsan korrelált a FEV₁ ($r=0,370$, $p < 0,001$) és a 6 perces sétatávolsággal is ($r=0,531$, $p < 0,001$) (16. táblázat).

16. táblázat Az FFMI és a mért paraméterek közötti korreláció

N=50	r	p-érték
Kor (év)	0,123	0,395
FEV ₁ (ref%)	0,370	<0,001
6MWD (m)	0,531	<0,001
mMRC	-0,537	<0,001
Exacerbációk száma	0,312	<0,001

r = korrelációs együttható; FFMI = zsírmentes testtömeg index; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; 6MWD = hatperces járástávolság; mMRC = A Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája

Statisztikailag szignifikáns kapcsolatot találtunk a CAT-pontok és az FFMI ($\rho = -0,4906$, $p = 0,0003$), valamint a CAT-pontok és az SMMI ($\rho = -0,4532$, $p = 0,0009$) között, melyet a 17-es táblázat mutat.

17. táblázat Spearman korrelációs együtthatók

	FEV ₁ ref%		6MWD (m)		InBody PBF (%)		SMM (kg)		CAT (pont)	
	r	p-érték	r	p-érték	r	p-érték	r	p-érték	r	p-érték
SMM (kg)	0,1605	0,2654	0,5144	0,0001	-0,0401	0,7821	-	-	-0,3445	0,0143
FFMI (kg/m ²)	0,3703	0,0081	0,5309	0,0001	0,1876	0,1921	0,7834	<0,0001	-0,4906	0,0003
Kor (év)	0,1029	0,4769	-0,263	0,065	0,2402	0,093	0,0481	0,74	-0,2928	0,0391
PBF (%)	-0,095	0,5116	-0,2298	0,1084	-	-	-0,0401	0,7821	0,0011	0,9941
6MWD (m)	0,3754	0,0072	-	-	-0,2298	0,1084	0,5144	0,0001	-0,2956	0,0371
InBody Fitness Score	0,4344	0,0016	0,3586	0,0106	-0,6533	<0,0001	-0,0369	0,7992	-0,1611	0,2638
SMMI (kg/m ²)	0,3388	0,0161	0,5365	0,0001	0,1817	0,2067	0,8244	<0,0001	-0,4532	0,0009
BMI (kg/m ²)	0,1265	0,3813	0,0983	0,4969	0,8176	<0,0001	0,3616	0,0099	-0,2304	0,1075

FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; PBF = testzsír-százalék; SMM = vázizomtömeg; SMMI =vázizomtömeg-index; FFMI = zsírmentes testtömeg index; 6MWD = hat perces járástávolság; BMI = testtömeg-Index; CAT = COPD életminőségi kérdőív; $p < 0,05$ azt jelenti, hogy a két mutató szignifikánsan korrelált.

A vizsgált betegek 62%-nál (n=31, 26 nő, 5 férfi) magas a WHR (derék-csípő arány; nő > 0,90, férfi > 1,03) szerinti komorbiditási rizikó, 7 fő esetében normál BMI (18,5-25 kg/m²) mellett (18. táblázat). Magas derék-csípő arány esetén mindkét nemből gyengébb életminőséget, rosszabb terhelési toleranciát, gyengébb légzésfunkciót és több kardiovaszkuláris társbetegséget találtunk (41% vs. 10%; p < 0,05). Magasabb volt az előző évi exacerbációk száma is (2 vs. 1; p < 0,05) mint normál WHR esetén. A vizsgált személyek kétharmadánál (62%) magas a szív és érrendszeri komorbiditás lehetősége a derék-csípő arány szerint, ami már normál tápláltsági állapot mellett is magas rizikót mutat. A BMI meghatározása mellett mindenképpen érdemes ellenőrizni a derék és csípő bőségét valamint a testzsírszázalékot is rendszeresen, hiszen informatívabb a betegek állapotáról, mint önmagában a BMI.

18. táblázat COPD-s betegek jellemzői derék-csípő arány szerint kategorizálva

BMI kategóriák (kg/m ²)	Derék-csípő arány (WHR) és a társbetegségek kockázata								p-érték
	alacsony (n, %)		mérsékelt (n, %)		magas (n, %)		nagyon magas (n, %)		
	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	
	<0,91	<0,76	0,91-0,98	0,76-0,83	0,99-1,03	0,84-0,90	> 1,03	>0,90	
Alultáplált (n=4)	2 (50,0)	1 (25,0)	-	1 (25,0)	-	-	-	-	0,009
Normál (n=17)	5 (29,4)	-	2 (11,8)	3 (17,6)	-	5 (29,4)	-	2 (11,7)	0,081
Túlsúlyos (n=13)	2 (15,4)	-	1 (7,7)	-	2 (15,4)	-	-	8 (61,5)	0,268
Elhízott (n=16)	-	-	2 (12,5)	-	3 (18,8)	-	-	11 (68,8)	0,023
CAT (pontok)	27 (16-33)	32 (32-32)	18 (15-19)	23,5 (19-27)	18 (16-18)	24 (23-26)	-	27 (15-30)	0,042
6MWD (m)	345 (200-390)	325	360 (350-360)	274 (218-298)	312 (300-375)	300 (180-360)	-	275 (260-300)	0,266
FEV ₁ (ref%)	42 (28-44)	33	47 (39-53)	54 (46-60)	38 (29-41)	44 (39-57)	-	41 (37-46)	0,825
Exacerbáció (n)	1 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-1)	-	2 (2-2)	0,281
Társbetegségek (n, %)	6 (15,4)	1 (2,6)	4 (10,2)	3 (7,7)	5 (12,8)	4 (10,2)	-	16 (41)	0,541

CAT = COPD életminőségi kérdőív; 6MWD = hatperces járástávolság; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; BMI = testtömeg-index; p < 0,05 azt jelenti, hogy a két mutató szignifikánsan korrelált.

További 60 COPD-s betegnél végeztünk OMRON BF511 testösszetétel-elemző géppel testzsír- és izomszázalék elemzést, így 110 fővel (kor: 66 (61-72) év; BMI: 24,48 (19,17-29,74) kg/m²) is elvégeztük a korrelációelemzéseket férfi/nő nemekre bontva. Szinte az összes beteg (96,4%) dohányzó volt, a dohányzással töltött évek száma 40 (30-50), az átlagosan elszívott cigarettaszám 20 (10-30) szál/nap volt. Az alultáplált betegek légzésfunkciója gyengébb volt FEV₁ref%: 36 (29-49), mint a normál táplált FEV₁ref%: 46 (35-52) vagy túlsúlyos/elhízott betegek körében FEV₁ref%: 46 (39-57). A mért testtömegeből és testmagasságból kalkulált testtömegindex értékek átlagai a vizsgált minta 21,8%-ánál (24fő) normál BMI értéket mutatott, alacsony testtömegindexszel (BMI <21 kg/m²) a betegek egyharmada rendelkezett (31,8%), míg magas volt a BMI-je (BMI > 25 kg/m²) a betegek csaknem felének (46,4%). Az alultápláltság (BMI <21 kg/m²) prevalenciája magasabb volt a súlyos/nagyon súlyos COPD-ben szenvedőknél, mint az enyhe/közepesen súlyos COPD-ben. Az izomszázalék és a légzésfunkció kapcsolatát vizsgálva a magasabb izomszázalék szinttel rendelkező betegek jobb légzésfunkciós értékeket mutattak (19-es táblázat).

19. táblázat A betegek súlyossági osztályozása és ennek megfelelően a paraméterek összehasonlítása GOLD stádiumok szerint.

	GOLD A	GOLD B	GOLD C	GOLD D	p-érték
	(n=7)	(n=28)	(n=55)	(n=20)	
Kor (év) (IQR)	71 (60-72)	69 (57-73)	67 (63-72)	63 (56-70)	0,382
Férfi (fő,%)	3 (42,85)	13 (46,42)	27 (49,09)	12 (60,0)	0,593
Nő (fő,%)	4 (57,15)	15 (53,57)	28 (50,91)	8 (40,0)	
BMI (kg/m ²)	26,9 (19,5-30,2)	23,8 (20,6-27,2)	23,1 (18,9-20,2)	21,8 (19,3-27,3)	0,048
BMI <21 kg/m ²					
Férfi (fő, %)	1 (14,28)	3 (10,71)	9 (16,36)	0 (0)	0,180
Nő (fő, %)	0 (0)	4 (14,28)	9 (16,36)	9 (45,0)	
Izom (%)	32,8 (21,1-36,5)	32,0 (26,6-35,7)	31,1 (27,6-33,7)	27,7 (24,9-28,5)	0,206
Férfi (%)	33 (30-36)	34 (27-37)	32 (28-39)	25 (24-28)	
Nő (%)	30 (24-39)	32 (26-34)	29 (24-31)	28 (24-31)	
Testzsír (%)	33,4 (32-39,3)	35,3 (21,6-41,6)	35,0 (20,7-40,0)	33,3 (20,5-38,1)	0,886
Férfi (%)	33,4 (25,2-39,2)	30,2 (19,3-36,0)	31,2 (18,2-36,3)	26,0 (15,1-37,2)	
Nő (%)	34,4 (32,4-38,5)	39,8 (26,7-43,6)	38,1 (29,6-45,1)	35,6 (32,1-47,3)	

Alapanyagcsere (kcal)	1337 (1312-1710)	1426 (1309-1648)	1375 (1264-1500)	1381 (1248-1655)	0,214
Összkoleszterin (mmol/l)	5 (3,9-5,9)	5 (4,5-6)	5 (3,9-5,8)	6 (4,7-6,4)	0,391
LDL koleszterin	2,9 (2,4-3,6)	3 (2,6-3,5)	2,6 (2,1-3,5)	4 (2,4-4,6)	0,405
HDL koleszterin	1,4 (1-1,6)	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-1,7)	0,606
Triglicerid (mmol/l)	1,3 (0,1-1,4)	1,6 (1,1-2,2)	1,3 (0,1-1,7)	1,4 (0,7-2)	0,171
6MWD (m)	360 (240-420)	300 (212-452)	284 (210-330)	225 (142-335)	0,018
FEV ₁ (ref%)	93 (89-100)	58 (53-65)	41 (35-46)	26 (23-29)	<0,001
FVC (%)	114 (109-121)	77 (69-90)	64 (59-71)	52 (48-55)	<0,001

BMI=body mass index; LDL=low density lipoprotein; HDL=high density lipoprotein; FEV₁=erőltetett kilégzés első másodpercében kifújott volumen; FVC=forszírozott vitálkapacitás; 6MWD=6-perces sétatávolság; Szignifikancia szint: $p < 0,05$;

A BMI és FEV₁ (ref%) értékek közti összefüggés szoros volt, a BMI emelkedésével a FEV₁ értékek emelkedését figyeltük meg (20 táblázat). Az összefüggés nemenkénti bontásban is igazolható volt, a korreláció értéke: BMI – FEV₁ ($\rho=0,26$, $p=0,007$) volt, az exacerbációk száma és a BMI között ($\rho=0,37$, $p=0,008$) volt.

20. táblázat A BMI korrelációja a demográfiai és különböző funkcionális paraméterekkel.

Változó	Férfi		Nő		Teljes	
	ρ	p-érték	ρ	p-érték	ρ	p-érték
Kor (év)	0,14	0,301	0,10	0,480	0,13	0,197
FEV ₁ (ref%)	0,31	0,024	0,19	0,150	0,26	0,007
6MWD (m)	0,16	0,245	-0,11	0,420	0,09	0,496
mMRC	-0,33	0,015	0,08	0,577	-0,12	0,225
Dohányzás (év)	-0,21	0,133	0,05	0,733	-0,04	0,664
Exacerbációk száma előző évben	0,37	0,006	0,36	0,009	0,37	0,008

ρ =Spearman féle korrelációs együttható; 6MWD=6-perces sétatávolság; FEV₁=erőltetett kilégzés első másodpercében kifújott volumen; FVC=forszírozott vitálkapacitás; BMI=body mass index; Szignifikancia szint: $p < 0,05$;

Korrelációvizsgálatot végeztünk a tápláltsági állapot, terhelhetőség (6MWD) és a légúti tünetek között is (21 táblázat). Eredményeink alapján elmondható hogy a légszomj-skála (mMRC) szignifikáns korrelációt mutatott a mért paraméterekkel, a 6 perces sétatávolsággal ($\rho = -0,47$, $p < 0,001$), a $FEV_1(\text{ref}\%)$ -kal ($\rho = -0,27$, $p = 0,005$) és az alapanyagcserével ($\rho = -0,24$, $p = 0,011$).

21. táblázat Az mMRC dyspnoe skála korrelációja a demográfiai és különböző funkcionális paraméterekkel.

Változó	Férfi		Nő		Teljes	
	ρ	p-érték	ρ	p-érték	ρ	p-érték
$FEV_1(\text{ref}\%)$	-0,38	0,004	-0,17	0,228	-0,27	0,005
FVC (%)	-0,23	0,102	-0,14	0,327	-0,19	0,047
Izom (%)	0,07	0,633	-0,24	0,073	-0,08	0,382
Testzsír (%)	-0,19	0,179	0,10	0,467	0,00	0,983
Alapanyagcsere (kcal)	-0,38	0,004	-0,10	0,468	-0,24	0,011
6MWD (m)	-0,56	<0,001	-0,39	0,004	-0,47	<0,001

ρ =Spearman féle korrelációs együttható; 6MWD=6-perces sétatávolság; FEV_1 =erőltetett kilégzés első másodpercében kifújott volumen; FVC=forszírozott vitálkapacitás; BMI=body mass index; Szignifikancia szint: $p < 0,05$;

5.2 A COPD-s betegek életminőségét meghatározó egyéb tényezők

A bevont betegek (n=200) medián életkora 67 év (IQR: 61-72) volt, nemi megosztást tekintve 48% férfi és 52% nő. A medián BMI: 25 (IQR: 21-31) kg/m², a medián FEV₁ (ref%): 45 (IQR: 33-58) volt. A valaha (95%) és jelenleg még dohányzó (43,5%) betegek átlagosan 40 éven át 20 szál/nap cigarettát szívtak el. A betegek legmagasabb iskolai végzettségét tekintve 37,5%-ban általános iskola, 46,5%-ban középiskola-szakközépiskola-gimnázium és 16,0%-ban főiskolai-egyetemi volt. A kutatásban részt vevő COPD-s betegek bemutatását nemek szerinti bontásban a légzésfunkcióval és a különböző antropometriai paraméterekkel a 22-es táblázat tartalmazza.

22. táblázat A vizsgálatban részt vevő COPD-s betegek antropometriai és funkcionális jellemzői

	Férfi	Nő	p-érték
	(n=96)	(n=104)	
Életkor (év) (IQR)	67 (61-72)	67 (61-73)	0,421
Dohányzási státusz			
Aktív (n, %)	43 (46,23)	44 (42,31)	0,582
Korábban dohányzott (n, %)	47 (48,96)	56 (53,85)	
Sosem dohányzott (n, %)	6 (6,25)	4 (3,84)	
Dohányzás (év)	40 (26-46)	40 (30-46)	0,406
Cigaretták száma/nap	20 (15-25)	20 (10-20)	0,014
BMI (kg/m ²)	24,3 (20,8-	25,6 (21,7-	0,053
FEV ₁ (ref%)	44 (31-58)	46 (35-58)	0,121
FVC (%)	68 (55-83)	72 (60-85)	0,046
FEV ₁ /FVC (%)	49 (41-61)	52 (44-65)	0,006
GOLD csoportok			
GOLD A (n, %)	5 (5,37)	10 (9,61)	0,049
GOLD B (n, %)	30 (31,25)	32 (30,77)	0,797
GOLD C (n, %)	43 (44,79)	48 (46,15)	0,555
GOLD D (n, %)	18 (18,76)	14 (13,46)	0,392

BMI = testtömeg-index; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás; GOLD = COPD súlyossági fokát besoroló nemzetközi ajánlás; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

Társbetegségek (n, %)			
Hypertonia	69 (71,88)	76 (73,07)	0,684
Ischemiás szívbetegség	14 (14,58)	18 (17,31)	0,599
Diabetes mellitus	16 (16,66)	20 (19,23)	0,365
Metabolikus szindróma	48 (50,00)	54 (51,92)	0,666
Pszichiátriai betegség	9 (9,37)	15 (14,42)	0,135
Osteoporosis	8 (8,33)	20 (19,2)	0,026
Tüdőrák	3 (3,13)	2 (1,92)	0,586
6MWD (m)	300 (200-376)	225 (129-310)	<0,001

Az adatok medián (IQR) vagy gyakoriság és százalék formában kerültek feltüntetésre; p <0,05 azt jelenti, hogy a két mutató szignifikánsan korrelált. 6MWD = hatperces járástávolság

A betegek életminőségét meghatározó tényezőnek bizonyult a betegek iskolázottsága, dohányzási szokása, orvossal való együttműködése, tápláltsági állapota, a fizikai terhelhetősége, légzésfunkciója (23. táblázat).

23. táblázat A COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők

Kor (év)	<65 (n=69)	≥65 (n=131)		p-érték
CAT (pont)	26 (21-32)	26 (19-31)		0,238
Nem	Férfi (n=96)	Nő (n=104)		
CAT (pont)	25 (18-30)	27 (21-31)		0,075
Iskola	Általános (n=75)	Középiskola (n=93)	Főiskola/Egyetem (n=32)	
CAT (pont)	29 (26-32,75)	25 (20-28)	23 (17-28)	<0,001
Dohányzási szokás	Dohányzó (n= 87)	Leszokott (n=103)	Nem dohányzó (n=10)	
CAT (pont)	27,5 (21-31)	25,5 (19-30)	22,5 (18-31)	0,049
Alkohol	Fogyasztó (n=35)	Nem fogyasztó (n=165)		
CAT (pont)	28 (22-32)	25 (19-31)		0,138
Gyógyszer adherencia	Együttműködő beteg (n=138)	Nem együttműködő beteg (n=62)		
CAT (pont)	22 (10-30)	26 (21-31)		<0,001
BMI (kg/m ²)	<21 (n=44)	21-25 (n=55)	> 25 (n=101)	
CAT (pont)	27 (22-33)	25,5 (19-30)	25 (18-31)	0,046
Koleszterin (mmol/l)	≥5,2 (n=86)	<5,2 (n=114)		
CAT (pont)	26 (20-32)	26 (19-31)		0,152
Triglicerid (mmol/l)	≥1,7 (n=61)	<1,7 (n=129)		
CAT (pont)	26,5 (20-32)	26 (19,25-30)		0,301

Vitamin D fogyasztása	Fogyasztó (n=54)	Nem fogyasztó (n=146)			p-érték
CAT (pont)	25 (18-28)	26,5 (21-31)			0,049
Omega-3 fogyasztása	Fogyasztó (n=10)	Nem fogyasztó (n=190)			
CAT (pont)	26 (20-28,5)	27 (20,5-29,5)			0,119
FEV ₁ (ref%)	> 80 ref% (n=15)	50–80 ref% (n=64)	30–50 ref% (n=91)	<30 ref% (n=30)	
CAT (pont)	24 (18-30)	26 (19-31)	27 (22-33)	29 (23-33)	<0,001
6MWD (m)	<250 (n=94)	≥ 250 (n=106)			
CAT (pont)	28 (22-32)	24 (18-29)			<0,001
Influenza vakcina	Oltott (n=42)	Nem oltott (n=158)			
CAT (pont)	26 (23-30)	27 (22-31)			0,532
Pneumococcus vakcina	Oltott (n=25)	Nem oltott (n=175)			
CAT (pont)	26 (21-29)	27 (22-31)			0,895
Társbetegség	0 (n=17)	1-2 (n=99)	3-4 (n=65)	≥5 (n=19)	
CAT (pont)	25 (18-31)	25 (19-31)	27 (20-32)	29,5(22-34)	0,143

BMI = testtömeg-index; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; 6MWD = hatperces járástávolság; CAT = COPD életminőségi kérdőív; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen. Az adatokat medián (IQR) adjuk meg; p <0,05 azt jelenti, hogy a két mutató szignifikánsan korrelált.

Kiemelendő, hogy a betegek között nagyon alacsony arányban fogyasztanak D-vitamint (27,0%) az orvosi ajánlás szerint (2000-3000 NE/nap) pedig szignifikánsan jobb életminőséget detektáltunk körükben CAT: 25,0 (18-28) vs. 26,5 (21-31); p=0,049. Jóval kevesebben (5,0%) szupplementálnak omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavakat. Szignifikáns összefüggést találtunk a betegek életminőségét tekintve fizikai terhelhetőségükben (CAT: 28 (22-32) vs. 24 (18-29); p<0,001), légzésfunkció (CAT: 29 (23-33) vs. 24 (18-30); p<0,001) és tápláltsági állapotukban (CAT: 27 (22-33) vs. 25 (18-31); p=0,046). Az influenza és/vagy pneumococcus ajánlott oltásokat a betegek nagyon alacsony aránya igényelte és kapta meg kezelőorvosától. Életminőség tekintetében nem volt meghatározó tényező a betegek neme, kora, szérum koleszterin és vérzsír szintje.

A gyógyszeres terápiahűségnek az életminőségre gyakorolt hatását vizsgálva elmondható, hogy szignifikáns mértékben különböztek egymástól az adherens (n=138; 69,0%) és non-adherens (n=62; 31,0%) betegek életminőség mutatói (CAT: 26 (21-31); 22 (10-30); p <0,001). Az együttműködő betegek szignifikánsan kevesebb éven át dohányoztak (35 (25-45) vs. 40 (30-50); p=0,025) és szignifikánsan kevesebben

fogyasztottak alkoholt (19 (13,76%) vs.16 (25,81%); $p=0,045$). A gyógyszeres kezeléssel együttműködő betegek kevesebb társbetegséggel rendelkeztek, de a különbség nem volt szignifikáns (hypertonia, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, osteoporosis, pszichiátriai betegség) és jelentősen alacsonyabb volt az eköző évi exacerbációk száma (1 (0-3) vs. 2 (1-4); $p < 0,05$). Az idősebb életkorú (≥ 65 év), alacsonyabb iskolázottságú (általános iskola), valamint a jelenleg is aktívan dohányzó betegek körében (43,5%) magasabb volt a terápiás non-adherencia prevalenciája (24. és 25. táblázat).

24. táblázat A COPD-s betegek gyógyszerelésben való együttműködése

	n	(%)
Adherens beteg (MMAS pont = 3-4)	138	69,00
Nem adherens beteg (MMAS pont = 0-2)	62	31,00
A COPD gyógyszeres kezelésével kapcsolatos MMAS-kérdések (n, %)	igen (n, %)	nem (n, %)
Előfordult már, hogy elfelejtette bevenni a gyógyszerét? (igen=0, nem=1)	52 (26,00)	148 (74,00)
Előfordult-e, hogy gondatlanságból elmulasztotta bevenni a gyógyszerét? (igen=0, nem=1)	62 (31,00)	138 (69,00)
Előfordult-e, hogy amikor javulást észlelt egészségi állapotában abbahagyta a gyógyszer szedését? (igen=0, nem=1)	68 (34,00)	132 (66,00)
Előfordult-e, hogy amikor rosszabbodást észlelt egészségi állapotában, abbahagyta a gyógyszer szedését? (igen=0, nem=1)	58 (29,00)	142 (71,00)

MMAS = beteg-együttműködést mérő kérdőív; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

25. táblázat Az együttműködő és a nem együttműködő betegek összehasonlítása

Változók	Együttműködő (n, %)	Nem- együttműködő (n, %)	p-érték
n= 200	138 (69,00)	62 (31,00)	
Életkor (években)	59 (62-73)	66 (60-71)	0,367
Nem			
Férfi	62 (44,92)	34 (54,84)	0,194
Nő	76 (55,08)	28 (45,16)	
Iskolai végzettség			
Általános iskola	43 (31,16)	32 (51,61)	0,009
Középiskola / Gimnázium	70 (50,72)	23 (37,09)	0,089
Főiskola/egyetem	25 (18,12)	7 (11,30)	0,291
Dohányzási státusz			
Aktívan dohányzó	59 (43,38)	28 (43,75)	0,961
Nem dohányzó	8 (5,88)	2 (3,12)	0,403
Korábban dohányzott	69 (50,74)	34 (53,13)	0,752
Dohányzás (év)	35 (25-45)	40 (30-50)	0,025
Alkoholfogyasztó			
Igen	19 (13,76)	16 (25,81)	0,045
Nem	119 (86,23)	46 (74,19)	
Társbetegség			
Nincs	14 (10,14)	3 (4,84)	0,213
≥1	124 (89,86)	59 (95,16)	
GOLD stádium			
A, B	57 (41,31)	20 (32,26)	0,223
C, D	81 (58,69)	42 (67,74)	
FEV ₁ (ref%)	47 (34,2-58,7)	45 (33,5-53,5)	0,262
6MWD (m)	310 (158-345)	250 (150-358)	0,878
CAT (pont)	22 (10-30)	26 (21-31)	<0,001
COPD exacerbáció ≥2	23 (16,67)	22 (35,48)	0,041

6MWD = hatperces járástávolság; CAT = COPD életminőségi kérdőív; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; GOLD = COPD súlyossági fokát besoroló nemzetközi ajánlás. Az adatok medián (IQR) vagy gyakoriság és százalékban vannak feltüntetve; p < 0,05 azt jelenti, hogy a két mutató szignifikánsan korrelált.

5.3 A COPD-s betegek influenza és a pneumococcus átoltottsági státusza az akut exacerbációk előfordulásával összefüggésben

Összesen 250 krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő beteg adatait vizsgáltuk, a minta 109 férfi betegből (43,6%) és 141 női betegből (56,4%) állt. A megfigyelt populáció medián életkora 67 (61-72) volt, férfiaknál 67, nőknél 66 év. A betegek 7,2%-a (n = 18) soha nem dohányzott, a dohányzó betegek átlagosan napi 20 szál cigarettát szívtak el átlagosan 38 éven át. Egyharmaduk (30,4%) (n=76) még mindig aktívan dohányzó. Azok a betegek, akik sikeresen leszoktak a dohányzásról, átlagosan öt évvel a vizsgálat előtt szívták el az utolsó cigarettájukat. Az influenza és a pneumococcus elleni védőoltás prevalenciáját a főbb klinikai és szociodemográfiai jellemzőkkel együtt a 26-os táblázat mutatja be.

26. táblázat Az influenza elleni védőoltás gyakorisága a főbb klinikai és szociodemográfiai jellemzők szerint

	Oltott		Oltatlan		Teljes		p-érték
	n=59	% sor	n=191	% sor	n=250	% oszlop	
Nem							
Férfi	29	26,61	80	73,39	109	43,60	0,325
Nő	30	21,28	111	78,72	141	56,40	
Életkor (év)							
Medián	68	6,63	67	8,78	67	8,34	0,111
(IQR)	(64-72)		(61-72)		(61-72)		
BMI (kg/m ²)							
Medián	26,6	6,31	25,4	6,15	25,9	6,25	0,112
(IQR)	(23,3-32,1)		(21,2-30,8)		(21,5-31)		
Alultáplált	2	9,09	20	90,91	22	8,80	0,108
Normál	21	24,14	66	75,86	87	34,80	
Túlsúlyos	19	26,39	53	73,61	72	28,80	
Elhízott	17	24,64	52	75,36	69	27,60	

	Oltott		Oltatlan		Teljes		p-érték
	n=59	% sor	n=191	% sor	n=250	% oszl.	
Dohányzási szokások							
Aktív dohányzó	10	13,16	66	86,84	76	30,4	0,010
Nem dohányzó	49	28,16	125	71,84	174	69,6	
Korábban dohányzott	51	23,39	167	76,61	218	87,2	
Alkoholfogyasztás							
Rendszeresen fogyaszt	10	29,41	24	70,59	34	13,6	0,385
Nem fogyaszt	47	22,60	161	77,40	208	83,2	
Nincs adat	2	25,00	6	75,00	8	3,2	
FEV₁ref%							
Medián	51,5	17,2	46	17,55	47	17,7	0,014
(IQR)	(42,5-65)		(34-54)		(36-57)		
GOLD							
Enyhe	3	25,00	9	75,00	12	4,8	0,006
Mérsékelten súlyos	32	35,96	57	64,04	89	35,6	
Súlyos	20	17,24	96	82,76	116	46,4	
Nagyon súlyos	4	12,12	29	87,88	33	13,2	
Társbetegségek							
Magas vérnyomás	39	23,21	129	76,79	168	67,2	0,203
Cukorbetegség	25	32,89	51	67,11	76	30,4	
Szívelégtelenség	8	16,67	40	83,33	48	19,2	
Ischaemiás szívbetegség	7	17,07	34	82,93	41	16,4	
Metabolikus szindróma	2	15,38	11	84,62	13	5,2	
Csontritkulás	6	16,67	30	83,33	36	14,4	
Tüdőrák	2	33,33	4	66,67	6	2,4	
Pszichiátriai előzmények	32	30,19	74	69,81	106	42,4	
Pneumococcus ellen oltottság							
Igen	22	81,48	5	18,52	27	10,8	<0,001
Nem	37	16,59	186	83,41	223	89,2	
Exacerbáció (n, %)							
Medián	2		1		2		0,003
(IQR)	(2-2)		(1-2)		(1-2)		

FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; GOLD = COPD súlyossági fokát besoroló nemzetközi ajánlás; BMI = testtömeg-index

Az átoltottsági arány influenza esetében 23,6%, pneumococcus esetében 10,8% volt. A betegség súlyossági fokozatai (GOLD stádiumai) az oltottság szerint jelentős eltérést mutattak ($p=0,006$), az oltatlanok aránya a súlyos, illetve a nagyon súlyos kategóriákban meghaladta a 80%-ot. A légzésfunkciók medián értékei is szignifikáns eltérést mutattak az oltottsági kategóriák szerint ($p=0,014$). Az influenza elleni oltási lefedettség 26,6% volt a férfiaknál és 21,2% a nőknél, a pneumococcus elleni oltási arány 13,7% volt a férfi betegeknél és 8,5% a női betegeknél. A dohányosok 13,2%-a volt beoltva influenza ellen és 5,2%-a pneumococcus ellen. A nemdohányzók körében az influenza elleni oltási arány 28,2% volt, és szignifikánsan különbözött a pneumococcus elleni oltási aránytól (13,2%, $p < 0,05$).

Kapcsolatot találtunk az influenza- és a pneumococcus elleni védőoltás felvétele és a súlyos akut exacerbációk csökkent esélye között, az influenza elleni védőoltás esélyhányados: OR: 2,11 (95% CI: 0,88 - 5,02); a pneumococcus elleni védőoltás OR: 1,06 (95% CI: 0,84 - 1,34) volt (27. táblázat).

27. táblázat Influenza és Pneumococcus elleni átoltottsági arány és esélyhányados a COPD-s betegek körében

Total n=250		Exacerbációk száma ≥ 1 n=59	
Oltottsági arány	(%)	OR	(95% CI)
Influenza elleni védőoltás (n=59)		2,11	0,88-5,02
GOLD I-II. (n=101)	21,62	-	-
GOLD III-IV. (n=149)	25,71	-	-
Pneumococcus elleni védőoltás (n=27)		1,06	0,84-1,34
GOLD I-II. (n=101)	10,23	-	-
GOLD III-IV. (n=149)	11,44	-	-

OR = esélyhányados; CI = konfidencia intervallum; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

5.4 A krónikus obstruktív tüdőbetegség metabolikus következményei

Összesen 401 stabil állapotban lévő COPD-s beteget vontunk be ebbe a vizsgálatba, a betegek átlagéletkora 67 (61-73) év volt, 47,6% férfi és 52,4% nő. A COPD-s betegek demográfiai jellemzőit és a dohányzás előzményeit a 28-as táblázatban szemléltetjük. A páciensek 5,2 % -a sosem dohányzott, 51,4 % leszokott a dohányzásról és 43,4% - a jelenleg aktívan dohányzó. A betegek GOLD stádium szerinti megoszlása GOLD A: 7,5% GOLD B: 29,9% GOLD C: 45,4% és GOLD D: 17,2%.

28. táblázat A betegek jellemzői BMI-kategóriák szerint.

n=401	BMI<21 kg/m ² n=89	BMI 21– 25 kg/m ² n=110	BMI>25 kg/m ² n=202	p-érték
Medián életkor (év) (IQR)	66,0 (60-71)	69,5 (63-74)	67,0 (61-72)	0,026
Férfiak (n, %)	47 (52,80)	56 (50,91)	88 (43,56)	0,232
Nők (n, %)	42 (47,20)	54 (49,09)	114 (56,44)	
Dohányzási státusz				
Jelenlegi dohányosok (n, %)	51 (57,30)	40 (36,36)	83 (41,09)	0,006
Korábbi dohányosok (n, %)	36 (40,45)	60 (54,55)	110 (54,46)	
Soha nem dohányzók (n, %)	2 (2,25)	10 (9,09)	9 (4,45)	
Vérnyomás (Hgmm)	136,1/80,6	140,9/81,3	146,8/86,6	<0,001
FEV ₁ (ref%)	36,0 (28-48)	45,5 (35-58)	49,0 (39-63)	<0,0001
FVC (%)	68,0 (54-79)	73,5 (60-85)	70,0 (58-83)	0,062
FEV ₁ /FVC (%)	42,0 (38-52)	49,0 (42-62)	56,5 (48-66)	<0,0001
GOLD stádium (n, %)				
A	3	12	15	<0,001
B	14	28	78	
C	47	49	86	
D	25	21	23	
C-reaktív protein (mg/l)	4 (1-21)	6 (2-16)	7 (2-18)	0,481
Metabolikus változók				
Triglicerid (mmol/l)	1,1 (0,9-1,7)	1,3 (1-2)	1,6 (1,2-2,1)	<0,0001
HDL (mmol/l)	1,5 (1,2-1,8)	1,4 (1,2-1,7)	1,3 (1,0-1,6)	<0,0001
LDL (mmol/l)	2,7 (2,0-3,3)	2,8 (2,3-3,4)	2,9 (2,2-3,5)	0,547
Vércukor (mmol/l)	5,1 (4-7)	6,0 (5-7)	6,6 (5-8)	<0,001
HbA _{1c} (mmol/mol)	37,1 (33,1-40,4)	37,4 (34,4-40,3)	39,0 (34,7-45,2)	0,005
Életminőség				
CAT (pont)	27 (22-33)	25,5 (19-31)	25,0 (18-30)	0,046
Társbetegségek				
Hypertonia (n, %)	51 (57,30)	76 (69,09)	166 (82,18)	<0,0001
Diabetes mellitus (n, %)	6 (6,75)	16 (14,55)	51 (25,25)	0,003
Metabolikus szindróma (n, %)	20 (22,47)	57 (51,81)	161 (79,70)	<0,0001
Ischemiás szívbetegség (n, %)	43 (48,30)	44 (40,00)	119 (58,91)	0,014
Pszichiátriai betegség (n, %)	10 (11,24)	11 (10,00)	29 (14,36)	0,390
Kezelés (n)				
SABA	30	41	74	<0,001
LAMA	5	5	19	0,216
LABA	4	3	5	0,397
LABA + LAMA	4	6	13	0,604
ICS + LABA	9	19	26	0,136
LABA +LAMA + ICS	22	26	50	0,837
Theophyllin-nel liegészítve	36	39	61	0,178
LTRA-val kiegészítve	5	7	11	0,239
Nincs elérhető adat	8	9	9	-
Influenza ellen oltott (n, %)	16 (17,98)	42 (38,18)	56 (27,72)	0,002
Pneumococcus ellen oltott (n, %)	8 (8,99)	22 (20,00)	20 (9,90)	0,010

BMI = testtömeg-index; CAT = COPD életminőségi kérdőív; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás; GOLD = COPD súlyossági fokát besoroló nemzetközi ajánlás; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; HDL = nagy sűrűségű lipoprotein; LAMA = hosszú hatású muszkarinerg-antagonista; SABA = gyors hatású béta-2-agonista; ICS = inhalációs kortikoszteroid; LTRA = leukotrién receptor antagonist

BMI-re történő sztratifikáció után a vizsgált betegek 22,2%-ának BMI-je 21 kg/m² alatt volt, 27,4% 21-25 kg/m² között és 50,4% volt túlsúlyos és elhízott (BMI > 25 kg/m²). A BMI szignifikáns összefüggésben állt a dohányzási státusszal (p=0,006), a vérnyomással (p<0,001) a légzésfunkcióval (p<0,0001) a metabolikus változókkal (LDL és HDL koleszterin, trigliceridek; p<0,0001), az életminőséggel és a társbetegségekkel is. A metabolikus szindróma prevalenciája és inhalatív gyógyszereket (SABA, LAMA, LABA, ICS, Theophylline) használó betegek aránya magasabb volt a túlsúlyos és elhízott betegek között (BMI > 25 kg/m²) (p<0,0001) (28. táblázat). Érdekes, hogy az alultáplált betegek (BMI < 21 kg/m²) influenza és pneumococcus átoltottsági aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (p < 0,05), mint a normál vagy túlsúlyos betegek esetében. A lipid profilban a túlsúlyos betegek között (BMI > 25 kg/m²) emelkedett LDL koleszterinszintet és szignifikánsan csökkent HDL koleszterinszintet (p<0,0001) detektáltunk, valamint a szérum triglicerid értéke is szignifikáns eltérést mutatott a normál táplált betegekhez képest (28. táblázat).

A metabolikus szindróma (MetS) prevalenciáját és az emelkedett C-reaktív protein (CRP) szinteket a különböző GOLD stádiumokban a 29-es táblázatban mutatjuk be. A CRP (mg/l) szint a betegek 55,1% -ában emelkedett volt, a legmagasabb értékeket a GOLD C és GOLD D csoportokban mértük. A MetS prevalenciája a teljes betegpopulációban: 59,1%, nők (59,9%) esetében gyakoribb volt (142/210), mint férfiak (95/191) esetében (40,1%), a különbség szignifikáns (p < 0,001). A legmagasabb prevalenciát a B és C csoportban mértük (65% és 60%).

29. táblázat A betegek besorolása és a vizsgált paraméterek összehasonlítása GOLD-stádiumok szerint

n (%)	GOLD A n=30 (7,48)	GOLD B n=120 (29,93)	GOLD C n=182 (45,39)	GOLD D n=69 (17,21)	p-érték
CRP					
Normál (≤ 5 mg/l)	17 (56,67)	62 (51,67)	79 (43,41)	22 (31,88)	0,048
Magas (> 5 mg/l)	13 (43,33)	58 (48,33)	103 (56,59)	47 (68,12)	
Metabolikus szindróma					
Van	17 (56,66)	78 (65,00)	110 (60,44)	32 (46,38)	0,180
Nincs	13 (43,33)	42 (35,00)	72 (39,56)	37 (53,62)	
BMI (kg/m ²)	24,8 (22,2-26,8)	28,0 (23,7-32,6)	24,4 (20,8-29,7)	22,2 (19,3-27,4)	<0,001
6MWD (m)	287 (200-400)	300 (177-365)	250 (150-325)	235 (130-300)	0,003
CRP (mg/l)	3,7 (1,7-13,4)	4,8 (1,7-16,1)	6,3 (2,2-15,7)	12,1 (4,4-27,7)	0,014
FEV ₁ (ref%)	92 (84-100)	62 (54-69)	42 (36-46)	24 (21-26)	<0,001
FVC (%)	108 (100-116)	81 (70-90)	67 (59-76)	49 (43-55)	<0,001

6MWD = hatperces járástávolság; BMI = testtömeg-index; CRP = C-reaktív protein; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás. Az adatok medián (IQR) vagy gyakoriság és százalékban vannak feltüntetve; p <0,05 azt jelenti, hogy a két mutató szignifikánsan korrelált.

A MetS előfordulási gyakorisága a különböző GOLD csoportokban GOLD A: 56,6% GOLD B: 65,0% GOLD C: 60,4% GOLD D: 46,4%, látható, hogy GOLD B-ben és GOLD C-ben a leggyakoribb. Szintén GOLD B-ben és GOLD C-ben volt a legtöbb betegnek emelkedett a C-reaktív protein szintje. A CRP szint magasabb volt metabolikus szindrómás betegeknél, de a különbség nem volt szignifikáns.

A metabolikus szindrómára vonatkozó International Diabetes Federation (IDF) kritériumokat a 30-as táblázatban mutatjuk be. Az emelkedett derékkörfogat (95,4%) mellett a MetS összetevői közül a leggyakoribbak a hipertónia (89,8%) és a hiperglikémia (79,3%) voltak, kevésbé volt gyakori az emelkedett triglicerid szint (48,5%) valamint a csökkent HDL-koleszterinszint (38,8%).

30. táblázat A metabolikus szindróma IDF kritériumai

MS kritériumok	MS-val n=237	MS nélkül n=164	Total n=401
Emelkedett derékkörfogat ≥ 94 cm férfiaknál, ≥ 80 cm nőknél (n, %)	226 (95,36)	78 (47,56)	304 (75,81)
Emelkedett vérnyomás: szisztolés ≥ 130 és/vagy diasztolés ≥ 85 Hgmm (vagy terápia alatt) (n, %)	213 (89,78)	80 (48,78)	293 (73,07)
Trigliceridek $\geq 1,7$ mmol/l (vagy kezelés alatt) (n, %)	115 (48,52)	24 (14,63)	139 (34,66)
Éhomi glükóz $\geq 5,6$ mmol/l (vagy kezelés alatt) (n, %)	188 (79,32)	51 (31,10)	239 (59,60)
HDL $< 1,03$ mmol/l férfiaknál, $< 1,29$ mmol/l nőknél (vagy kezelés alatt) (n, %)	92 (38,82)	10 (6,01)	102 (25,44)

MS = metabolikus szindróma; IDF= International Diabetes Federation

Azoknak a betegeknek, akiknek metabolikus szindrómájuk volt, rosszabbak voltak a légzésfunkciós értékei (FEV₁/FVC: (50 (39-58) vs. 54 (44-64); $p < 0,001$), rövidebb a 6 perces sétatávolsága (m) (250 (150-330) vs. 277 (162-360); $p = 0,235$), de ez a különbség nem volt szignifikáns. E mellett alacsonyabb volt az életminőségük (CAT: 26 (21-32) vs. 24,5 (19-29); $p = 0,049$), és szignifikánsan több exacerbációjuk volt az előző évben (2 (1-3) vs. 1 (0-2); $p < 0,05$), mint azoknál a betegeknek, ahol nem volt MetS (31. táblázat).

31. táblázat A kutatásba bevont betegek jellemzői metabolikus szindrómával (MetS) és anélkül

	MetS-val n=237	MetS nélkül n=164	p-érték
Medián életkor (év) (IQR)	67 (61-72)	67 (62-73)	0,852
Férfiak (n, %)	95 (40,08)	96 (58,54)	<0,001
Nők (n, %)	142 (59,92)	68 (41,46)	
Dohányzási státusz			
Jelenlegi dohányosok (n, %)	100 (42,19)	74 (45,12)	0,192
Korábbi dohányosok (n, %)	127 (53,59)	79 (48,17)	
Soha nem dohányzók (n, %)	10 (4,22)	11 (6,70)	
Életminőség			
CAT (pont)	26 (21-32)	24,5 (19-29)	0,049
FEV ₁ (ref%)	43 (30-56)	47 (36-61)	0,028
FVC (%)	71 (55-84)	70 (60-83)	0,608
FEV ₁ /FVC (%)	50 (39-58)	54 (44-64)	<0,001
C-reaktív protein (mg/l)	7,0 (2-18)	5,1 (1-17)	0,064
BMI (kg/m ²)	28,0 (24-32)	21,6 (18-24)	<0,0001
6MWD (m)	250 (150-330)	277 (162-360)	0,235

6MWD = hatperces járástávolság; BMI = testtömeg-index; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; CAT = COPD életminőségi kérdőív

5.5 A BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréning hatása a fiziológiai paraméterekre súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben

A pulmonológiai rehabilitáció komplex folyamatában az intervallum tréning alkalmazása csak az egyik komponens, de hatásosságát illetően a bizonyítékok rendkívül meggyőzőek. Két súlyos állapotú, de stabil COPD-s betegcsoportban külön vizsgáltuk a komplex pulmonális rehabilitáció hatékonyságát, és azt, hogy van-e különbség a két csoport végső eredményei között. Az 1-es csoport volt a BIPAP-ventiláció segítségével intervallum tréningező csoport, melyet 18 COPD-s beteg alkotott. Jellemzői: férfi/nő (n): 10/8; FEV₁ (ref%): 32,0 (25,0-39,5); életkor: 65,0 (61,5-68,5); BMI (kg/m²): 22,6 (19,2-25,4). A 2-es kontroll csoportba (BIPAP-ventiláció nélkül tréningező csoport) szintén 18 COPD-s beteg vett részt. Jellemzőik: életkor: 64,5 (60,2-67,7) év, férfi/nő: 10/8, BMI: 21,1 (19,9-23,9), FEV₁ (ref%): 24,0 (20,5-26,7). A betegek demográfiai és funkcionális jellemzőit medián és interkvartilis terjedelemben az 32-es táblázat tartalmazza. A vizsgált betegek 6,3% -a sosem dohányzott, több mint fele (52,7%) már leszokott és 41%-

uk jelenleg is aktív dohányos, a dohányzással töltött átlagos évek száma 40 (30-50) év volt, az átlagosan elszívott cigarettaszám 20 (10-30) szál/nap volt.

32. táblázat A COPD-s betegek demográfiai és funkcionális jellemzői

	Eset (n=18)	Kontroll (n=18)	p-érték
Átlagos életkor (év)	65,0 (61,5-68,5)	64,5 (60,2-67,7)	0,280
Férfi/nő (n, %)	10 (55,6) / 8 (44,4)	10 (55,6) / 8 (44,4)	-
BMI (kg/m ²)	22,6 (19,2-25,4)	21,1 (19,9-23,9)	0,309
FEV ₁ (ref%)	32,0 (25,0-39,5)	24,0 (20,5-26,7)	0,001
FVC (ref%)	63,0 (61,5-64,0)	53,5 (49,2-62,0)	0,042
IVC (ref%)	65,0 (63,0-69,0)	53,0 (49,0-57,7)	0,001

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; BMI = testtömeg-index; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás; IVC (ref %) = belégzési vitálkapacitás referenciaszázalékban

A különböző funkcionális paramétereket (6MWD (m), FVC (ref%), IVC (ref%), CK (cm), WR (W), VO₂/ml/kg/min; MIP (cmH₂O); HGS (kg); BODE-index; mMRC; CAT) a pulmonális rehabilitációs programban rögzítettük állapotfelmérő lapon a program kezdetekor és végén is. A program hatására a BIPAP-ventilációval intervallum tréninget végző COPD-s csoportban mind a mellkasi kinematika, mind a terhelési tolerancia, valamint a légzésmechanikai paraméterek szignifikáns javulását állapítottuk meg (33. táblázat).

33. táblázat A nem invazív lélegeztetett és a kontroll COPD-s betegek funkcionális paraméterei a pulmonális rehabilitáció előtt és után

Funkcionális paraméterek	Eset (n=18)			Kontroll (n=18)		
	Rehabilitáció előtt	Rehabilitáció után	p-érték	Rehabilitáció előtt	Rehabilitáció után	p-érték
6MWD (m) ((IQR)	216,0 (211,5-233,7)	274,0 (247,5-313,5)	<0,001	333,5 (141,0-378,0)	345,0 (303,0-433,5)	0,194
FVC (ref%)	63,0 (61,5-64,1)	73,0 (70,0-76,0)	0,012	53,5 (49,3-62,0)	60,0 (44,5-65,0)	0,966
IVC (ref%)	65,0 (63,0-69,0)	74,7 (70,5-75,0)	0,015	53,0 (49,0-57,7)	58,5 (50,0-66,7)	0,159
CK (cm)	3,0 (2,5-4,0)	5,5 (4,0-6,5)	<0,001	3,5 (2,1-4,0)	4,7 (4,0-6,0)	0,008
WR (Watt)	25,0 (24,0-27,0)	36,0 (35,0-38,0)	<0,001	23,1 (22,0-25,4)	29,4 (27,5-32,1)	<0,001
VO ₂ /mL/kg/min	8,8 (8,5-9,2)	10,3 (10,2-10,7)	<0,001	7,3 (6,8-8,3)	8,8 (7,9-9,6)	0,029
MIP (cmH ₂ O)	74,0 (60,5-77,2)	76,0 (70,5-84,2)	0,687	44,5 (36,7-69,7)	46,0 (38,2-70,5)	0,539
HGS (kg)	22,2 (19,7-33,1)	25,1 (19,6-32,1)	0,825	27,0 (18,2-31,4)	27,4 (22,4-35,7)	0,335
BODE index	5,0 (5,0-6,7)	4,0 (3,0-5,0)	0,006	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (4,2-6,0)	0,118
mMRC	2,0 (1,5-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,009	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (2,0-2,0)	0,101
CAT	29,0 (26,9-32,0)	15,0 (13,5-17,5)	<0,001	20,5 (18,0-25,8)	16,0 (12,3-18,0)	0,077

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; 6MWD = hatperces járástávolság; FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás; IVC (ref %) = belégzési vitálkapacitás referencia%-ban; CK = mellkasi kinematika; WR = teljesítmény; VO₂max = maximális oxigénfelvétel; MIP = maximális belégzési nyomás; HGS = kézi szorítóerő; BODE-index = COPD súlyosságát mutató index; mMRC = Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája; CAT = COPD életminőségi kérdőív

A komplex légzésrehabilitációs program hatására jelentősen javult a betegek terhelhetősége, mind a légzőizmok mind a perifériás izmok működése is, mert az anyagcserére kedvezően hatott a nem-invazív pozitív nyomású lélegeztetéssel végzett intervallum tréning. Szignifikánsan nőtt a mellkas kitérése, a program hatására jelentősen javult a betegek életminősége, a nehézlégzés skála pontszáma, továbbá csökkent az életminőséget és terhelhetőséget jelentős mértékben korlátozó dinamikus hiperinfláció, melyre a belégzési vitálkapacitás növekedése enged következtetni. A terhelhetőség növekedésével nagymértékben csökkent a betegség súlyossága, azaz a BODE-index (34. táblázat).

34. táblázat A BODE-index változása a nem invazív lélegeztetett és a kontroll COPD-s betegek körében a pulmonális rehabilitáció előtt és után

A BODE-index változása a nem invazív lélegeztetett COPD-s betegek körében.												
BODE-index	Rehabilitáció előtt					Rehabilitáció után					Változás	p-érték
	0	1	2	3	SUM	0	1	2	3	SUM		
FEV ₁ (ref%) (n)	0	3	3	12	45	0	3	6	9	42	-3	0,524
6MWD (m) (n)	1	1	16	0	33	3	10	5	0	20	-13	<0,001
mMRC (n)	6	10	2	0	14	12	5	1	0	7	-7	0,071
BMI (kg/m ²) (n)	12	6	0	0	6	14	4	0	0	4	-2	0,471
Total					98					73	-25	0,006

A BODE-index változása a kontroll COPD-s betegek körében.												
BODE-index	Rehabilitáció előtt					Rehabilitáció után					Változás	p-érték
	0	1	2	3	SUM	0	1	2	3	SUM		
FEV ₁ (ref%) (n)	0	0	0	18	54	0	0	1	17	53	-1	0,324
6MWD (m) (n)	8	4	6	0	16	9	6	3	0	12	-4	0,430
mMRC (n)	1	10	6	1	25	4	10	4	0	18	-7	0,100
BMI (kg/m ²) (n)	9	9	0	0	9	10	8	0	0	8	-1	0,747
Total					104					91	-13	0,118

BODE-index = COPD súlyosságát mutató index; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV₁ (ref%) = erőltetett kilégzés során az első másodperc alatt kifújott tüdővolumen; 6MWD = hatperces járástávolság; BMI = testtömeg-index; mMRC = Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája; p <0,05 azt jelenti, hogy a két mutató szignifikánsan korrelált.

A kontroll COPD-s betegcsoportban a komplex pulmonológiai rehabilitációs program hatására javult a 6 perces sétatávolság, a légzésfunkció, az életminőség, az mMRC és a BODE index, de a különbség nem volt szignifikáns (34. táblázat). Szignifikánsan csak CK és a WR javult.

6. Megbeszélés

6.1.COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők

Kutatásunk a COPD-s betegek életminőségét és kapcsolódó tényezőit vizsgálta. Ez a kérdésfeltevés azért különösen releváns, mert a COPD prevalenciája világszerte nő, a betegség krónikusan progrediál és az életminőség emelése kiemelt feladat kell, legyen. Szakirodalmi adatok alapján a COPD-s betegek rendkívül rossz életminőséggel rendelkeznek (160), ezért arra kell törekednünk a jobb életminőség fenntartása és a várható élettartam növelése érdekében, hogy a betegek mindennapi életmódjukon változtassanak, és orvosokkal tartósan együttműködjenek. Eredményeink alapján elmondható, hogy életminőségüket jelentősen befolyásoló tényező a betegek tápláltsági állapota és testösszetétele, a dohányzás státusza, fizikai aktivitása, orvossal való együttműködése, amelynek alapja a jó orvos-beteg kommunikáció.

A COPD egy olyan krónikus és fokozatosan progrediáló obstruktív betegség, melyet a kislégutak áramlási limitációja jellemez. A betegséget szisztémás gyulladás jellemzi, mely érinti a tüdőparenchymát, a kislégutakat és a tüdő vaszkulaturáját is (161). Károsodik a tüdő epiteliális barrierje, és a krónikus gyulladás miatt gyulladós mediátorok hatására szöveti destrukció lép fel (162). Mindezen hatásokra a beteg kilégzése nehezítetté válik, terhelhetősége fokozatosan csökken, életminősége romlik és nehézlégzés lép fel. Kíséri dinamikus hiperinfláció, melynek következtében változik a légzésmechanika, csökken a mellkasfal mozgása, csökken a rekeszizom ereje és fokozódik a légzőizmok diszfunkciója is (163).

A COPD-s betegek életkilátásait, életminőségét és ez által várható élettartamát befolyásoló tényezők közül kiemelendő a betegség korai felismerése, azaz a korai diagnózis felállítása, a beteg életmódja, dohányzás megléte, a beteg terhelhetősége, fizikai aktivitása (164). Rendkívül lényeges a gyógyszeres kezelés optimális beállítása, a beteg tartós gondozásba vétele, rendszeres, legalább évente történő légzésfunkciós ellenőrzése, esetleges gyógyszer módosításokkal (165). Ezeken felül nagyon fontos tényező a beteg orvossal való együttműködése, pszichés támogatása, motivációja, ezeken kívül életminőségét számos egyéb társbetegség is befolyásolja pl. érzékszervi, szívbetegségek, magas vérnyomás, egyéb keringési betegségek (pl. stroke), tüdőgyulladás, tüdőrák, diabetes, osteoporosis, szorongás, depresszió, anaemia, melyek

megfelelő kezelése, illetve elkerülése érdekében növeli a COPD-s betegek várható élettartamát és javítja a betegség kimenetelét (166).

Azonban a betegek életminőségét egy ritkábban emlegetett tényező, a tápláltsági állapot és testösszetétel is befolyásolja, az alultápláltság gyakori, akár a vizsgált betegek negyedében-felében (10–45%) is kialakulhat, és rossz prognózissal társul. Emeli az egészségügyi költségeket, a kórházi tartózkodás hosszát, valamint az akut állapotrosszabbodások számát is (167, 168). Az alacsony testtömegindex a COPD-s betegek esetében meghatározó a túlélés szempontjából, számtalan oka lehet pl. gyógyszer mellékhatás, étvágytalanság, infekció, légszomj, depresszió, felszívódási zavar, és a nyomasztó kórházi környezet is negatívan hathat a beteg étvágyára (169). Cochrane metaanalízise szerint összefüggés van az alultápláltság valamint a gyenge légzésfunkció között COPD-ben (170), ezért is nagyon fontos a COPD-s betegek dietetikai gondozása. Az alultápláltság következményeként kialakulhat további vitálkapacitás csökkenés, ami ördögi körként tovább rontja a gázcserét, romlik a szervezet védekezőképessége, a vesékben csökken a filtráció, és a bélfal további sorvadása felszívódási és végül emésztési zavarokhoz vezet (171). A testtömeg emelése javítja a légzőizmok teljesítményét, javul a betegek terhelhetősége és a ventiláció, mely csökkenti az akut exacerbációk kockázatát (172). Az alultáplált betegek korai táplálásterápiája indokolt, melyben javasolt a fehérjedús és magas kalóriatartalmú táplálék fogyasztása (173-178).

A fentebb említett okok miatt célunk volt a COPD-s betegek tápláltsági állapotának és testösszetételének kombinált rizikósűrűse, a testtömeg rendellenességének és kapcsolatának vizsgálata a funkcionális és légzőszervi paraméterekkel, valamint a rendellenességek hatásának elemzése az életminőségre. Kombinált tápláltsági rizikósűrűst végeztünk MUST kérdőívvel és bioelektromos impedancia analízis elvén működő testösszetétel-elemző mérőkészülékekkel az OKPI COPD-s betegek körében. Eredményeink alapján elmondható hogy a kiszűrt, alultáplált betegek rosszabb életminőséggel és gyengébb légzésfunkcióval bírnak, valamint hogy a betegség súlyosabb stádiumaiban a betegek tápláltsági állapota és testösszetétele rosszabb, mint a betegség enyhébb kategóriáiban. Kutatások leírják (179, 180), hogy a füstben található nikotin emeli az anyagcserét, csökkenti az étvágyat és a testtömeget, elősegíti a fogyást. Kutatásunkban mind a valaha dohányzók (94,8%) mind a jelenleg is aktívan dohányzók

aránya magas (43,4%) volt, mely egyben magyarázó tényezőként is szolgálhat az alultápláltság magas arányára. Ezen kívül leírtuk azt is, hogy a dohányzással töltött átlagos életevek száma azon betegek körében a legmagasabb, kiknél az alultápláltság aránya legsúlyosabb. Mindezen megfigyelések megalapozzák azt, hogy a betegeket el kell látni tanácsokkal nem csak a mozgás és dohányzás abbahagyása területén, hanem dietetikai tanácsokra is szükségük van (181). A vizsgálatunkban résztvevők közel fele (44,5%) fogyott az elmúlt egy év során, átlagosan három kg-ot, mely összecseng korábbi kutatásokkal is, ahol leírták, hogy enyhe COPD-ben kb. 15%-ban, míg súlyosban a betegek kb. fele tapasztal súlyvesztést (182). Kutatásunk keresztmetszeti volt, ezért nem tudhatjuk, hogy folytatódott-e a fogyás a betegeknél. Kutatások leírják, hogy a súlygyarapodás - már akár két kg is - javítja a betegek életminőségét és terhelhetőségét, a táplálásterápia bevezetése és fenntartása valamint a további fogyás megelőzése is elsődleges cél a terápiában (173-178, 183). Javasolt a kalóriadús és fehérjedús táplálék fogyasztása (184, 185) és lényeges a napi többszöri kisebb adagban történő étkezés. A malnutrició kiszűrése, majd a megfelelő tápláltság elérése és fenntartása is lényeges az optimális terápia kialakításában (186). COPD-ben ellenőrizni szükséges kb. fél-egyévente a testsúlyt és/vagy a testsúlycsökkenést, ugyanis megfelelően megválasztott étrenddel, és életmóddal, rendszeres fizikai aktivitással bizonyítottan javul a betegek életminősége (186).

Számtalan kutatás leírja a testösszetétel analizálásának fontosságát és egyre inkább megismerjük az izomszövet funkcióját, mely jóval több a szervezetben, mint hogy a mechanikai mozgást biztosítja. Beigazolódott, hogy hatással van távoli és szomszédos szervek működésére is, azaz parakrin, endokrin és autokrin szervként szolgálja a szervezetet (187). Kutatások leírják, hogy edzés esetén az izomrostok hormonszerű anyagokat, úgynevezett miokineket termelnek, mint pl. interleukinokat, leukemia inhibitory factort, brain-derived neurotrophic factort, melyek közül némelyik gyulladáscsökkentő hatással bír (188).

Magyarországon a COPD-ben szenvedők esetében még nem rutinszerű a testösszetétel-vizsgálat, pedig ez indokolt lenne, mert a gyulladással kapcsolatos citokinek az anyagcserét eltolhatják az egyensúlyi helyzetből a katabolizmus irányába, melyhez még társulhat beszűkült étrend és inaktivitás is (189, 190). A kóros tápláltsági állapot és kóros testösszetétel emeli a morbiditást és mortalitást, a fertőzőes szövődmények gyakoriságát,

a kórházban eltöltött időt és csökkenhet az életminőség is (191). Nemzetközi szakirodalom alapján más kutatók is végeztek malnutrició rizikószűrést COPD-ben (192) valamint testösszetétel-analizálást is (193) külön-külön, azonban a kettőt együttesen alkalmazva nagyon ritkán került sor (194).

Az FFMI a terhelhetőség fontos előrejelzője. Az FFMI pozitívan korrelál a 6MWD-vel (195), amint azt a jelen eredmények is mutatják. Az alultáplált COPD-s betegek a vázizomzat atrófiája miatt különösen hajlamosak a terheléses intoleranciára (196), az FFMI az izomtömeget is pontosabban tükrözi, mint más mutatók (197). Az FFM felmérése fontos a tüdőrehabilitációra utalt betegeknél, mivel az edzés az FFM jelentős növekedését eredményezi normál testsúlyú COPD-s betegeknél (198). Az exacerbációkban és a betegség fenntartó terápiájában is fő kezelésként alkalmazott glükokortikoidok fontos szerepet játszanak a szarkopénia kialakulásában, mivel gátolják a fehérjeszintézist és elősegítik a katabolizmust. Ezek a mellékhatások dózisfüggőek, és kb. 60 mg/nap feletti adagnál jelentkeznek (199).

Korábbi tanulmányok szerint a BMI gyengén korrelál a COPD súlyosságával (200, 201), és ezért a BODE-indexben szerepe vitatott (202). Az FFMI ígéretesebbnek tűnik, mint a BMI, akár helyettesítő változó lehetne a COPD többdimenziós értékelési rendszerében.

Az előzőekben tárgyalt alultápláltság ellentettje a túlsúly, a COPD-ben szenvedő betegek körében szintén kockázati tényező, mert gyakoribb a metabolikus szindróma vagy „kardiometabolikus szindróma” kialakulásának valószínűsége, mely rosszabb betegségfolyással, gyakoribb exacerbációkkal, gyengébb légzésfunkcióval, rosszabb terhelési toleranciával társul, azaz megnő az együttes morbiditási index (203). A hasi (viscerális) zsírszövet megnövekedése összefüggést mutat az atherosclerotikus érbetegségek okozta szervkárosodásokkal, többek között a miokardiális infarktus kockázatával is, melynek hátterében a zsigeri zsírszövet által termelt adipokinek állnak, amelyeknek vérnyomásemelő, trombogén és aterogén, inzulinrezisztenciát is kiváltó hatásaik végett az érbetegségek és egyéb társbetegségek kockázatát megsokszorozzák (204). A hyperinsulinaemia következménye az emelkedett nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) termelés és az aterogén lipoproteinek felszaporodása, mint például a csökkent HDL-szint, emelkedett LDL-szint és a hypertrigliceridaemia (205). Ezen kívül a fibrinolitikus aktivitás csökkenése prothrombogén állapotot okozhat, melyek

eredőjeként vaszkuláris gyulladás és oxidatív stressz alakul ki. Kutatások szerint krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél a magasabb koleszterin és/vagy vérzsír szint súlyosabb GOLD stádiumú betegséggel, valamint gyakoribb exacerbációval társul (206, 207). Jelen vizsgálatunk célja volt mindezért felmérni a különböző tápláltsági és testösszetételű COPD-s betegek életminőségét, a MetS prevalenciáját, valamint azt is, hogy milyen mértékben függ össze az obesitas és a metabolikus szindróma egyéb társbetegségekkel, korral, nemmel, légzésfunkció károsodásának mértékével, és a terhelhetőséggel. Kutatásunkban a MetS definíciójaként az International Diabetes Federation (IDF) szerint leírt diagnosztikai kritériumrendszert használtuk (208). A hasi elhízás, a magas vérnyomás, a hyperglycaemia valamint a MetS is legfőképpen a túlsúlyos csoportban ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$) volt gyakori. A vizsgált betegek több mint felénél, 59,1%-ánál MetS-et találtunk, amely magasabb a korábbi tanulmányokhoz képest, melyek 21%-58% közötti értékeket mutatnak (209). Ennek alapvető oka lehet a különböző MetS diagnosztikai kritériumok alkalmazása, mi a legszigorúbb IDF kritériumokat használtuk. A COPD alapbetegségre szedett gyógyszerek szintén befolyásolhatják a MetS prevalenciáját, mint például az orális glükokortikoszteroidok emelik a vércukorszintet az LDL koleszterin szintjét és az étvágyat is, ezen kívül hasi elhízást és izomatrófiát is okozhatnak (210). A COPD-ben használt antidepresszánsok szintén csökkent glükóztoleranciát okozhatnak (211), és ezzel hozzájárulhatnak a MetS kialakulásához is. A testsúly csökkenése már önmagában is jótékony hatású és befolyásol számos kockázati tényezőt, mint pl. dyslipidaemiát, hypertóniát, inzulinrezisztenciát, a mozgás jótékony hatása elhízott betegek esetében egyértelműen bizonyított, csökken a vérnyomás, javul a lipid profil, a glükózháztartás, és az inzulinérzékenység is. A testmozgás módozatánál lényegesebb a testmozgás időtartama (212), összességében, bármilyen aerob, dinamikus testmozgás szubintenzíven végezve jótékony hatású a metabolikus szindrómára. Eredményeink szerint a MetS negatívan befolyásolja a COPD-s betegek életkilátásait, tehát COPD-ben fontos időben kiszűrni és hatékonyan kezelni ennek a rendkívül fontos tünetegyüttesnek az összetevőit.

Ritkán esik szó a COPD-s betegek gondozásában kulcsszerepet játszó orvosi terápiás együttműködésről (adherenciáról) és annak befolyásoló tényezőiről, azaz betegségükkel összefüggő tájékozottságukról, valamint szociális támogatottságukról. Az együttműködés kifejezi, hogy a beteg mennyire képes betartani a számára javasolt

gyógyszeres kezelés idejét, a felírt gyógyszerek adagját, alkalmazási előírását, azaz a gyógyszerek szedésének pontosságáról nyújt felvilágosítást az egészségügyi személyzetnek (213). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerint az adherencia vagy más szóval ragaszkodás, együttműködés: „az egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszeresedés, a diéta és az életmódváltozás területén” (214, 215). Az adherencia szó elsősorban a beteg orvossal való együttműködését fejezi ki, míg a compliance az orvosi utasítások betartására vonatkozik legfőképpen (216, 217).

Bizonyított, hogy a megfelelően tájékoztatott és jól informált beteg inkább betarja a kezelés szabályait. Kutatási célunk volt annak felmérése is, vajon elegendő információval rendelkeznek a COPD-s betegek az állapotukról és a gondozásukban kulcsszerepet játszó terápiás együttműködés vajon mennyire valósul meg körükben. Eredményeink alapján a gyógyszeres adherencia kihat a betegek életminőségére, valamint az exacerbációk számára is. Ugyanakkor az életminőség is kihat a betegek terápiahűségére, az életminőség és a betegegyüttműködés többértékű kapcsolatában nagyon sok kérdés még megválaszolatlan. Eredményeink szerint a betegek neme, légzésfunkciós értéke nem változtatta jelentős mértékben a gyógyszeres terápiahűség mértékét, mint más, előzőleg végzett kutatás sem talált kapcsolatot a betegek neme és a gyógyszeres együttműködés mértéke között (218, 219). Más tanulmányban az aktívan dohányzó betegek compliance-e gyengébb volt, mint a nem dohányzó pácienseké (220), melyet jelen kutatásunk is megerősít. Eredményeink szerint szignifikáns kapcsolatot igazoltunk a terápiás együttműködés és a betegség-specifikus életminőség (CAT) között, az eredmény összecseng Corden és munkatársai által végzett korábbi vizsgálat adataival (219).

A gyógyszeres kezelés abbahagyása növelheti az exacerbációk gyakoriságát, a kórházi kezelések számát és a halálozási arányt, a terápiák be nem tartása rosszabb egészségi állapotot és megnövekedett egészségügyi költségeket eredményezhet (221, 222). A non-adherencia sokdimenziós jelenség, gyakran különböző okok miatt fordul elő. Ide tartoznak a betegek jellemzőivel, a betegséggel, a terápiákkal, valamint az orvos és a beteg viszonyával kapcsolatos tényezők is (223). A csökkent beteg-együttműködés veszélyezteti a kezelés eredményességét, súlyosbíthatja a betegségét (224).

A kardiovaszkuláris betegekkel ellentétben a COPD-s betegek alacsonyabb terápiás együttműködéssel bírnak (20%-70%) (225), bár jelen kutatásunkban az együttműködő betegek aránya viszonylag magas volt (69%), egy másik magyarországi hasonló jellegű kutatás szerint a megfelelően együttműködő COPD-s betegek aránya kb. 60% (226). Jelen kutatásunkban a magas arány (69%) annak köszönhető és magyarázó tényező is egyben, hogy olyan betegeket kérdeztünk meg akik együttműködően jelen voltak a kezeléseikben, életmódjukon változtatni szerettek volna és motiváltak voltak gyógyulásukban. Egy másik szintén magyar kutatás szerint, mely a COPD-s betegek gyógyszeres együttműködését befolyásoló tényezőket írja le, fontos és meghatározó az adherenciában a betegség stádiuma, a gyógyszer ára és használhatósága, az orvos–beteg kapcsolat, azaz a kommunikáció is (227). A ragaszkodást befolyásoló szempontok között megjelent még a betegek anyagi helyzete, a betegségbelátás, és kevésbé volt fontos az alkalmazott inhalátor típusa (227).

Összefüggést találtunk az akár életveszélyes szövődménnyel járó exacerbációk gyakoriságával a betegek átoltottsága, a különböző számukra javasolt oltások felvétele (pl. influenza, pneumococcus vakcina) mert az állapotrosszabbodások leginkább tracheobronchialis fertőzésekkel (70%) és légszennyezettséggel kapcsolatosak (228). Vizsgálatunkban az influenza elleni átoltottsági arány a COPD-s betegek körében 23,6% volt, a pneumococcus átoltottsági arány pedig 10,8%. A nemzetközi és hazai szakmai irányelvek egyértelműen javasolják évente a szezonális influenza elleni oltást, mert a vakcináció csökkenti a légúti fertőzések kialakulásának valószínűségét és ezzel együtt a mortalitást is (A bizonyíték). Ugyanakkor a pneumococcus oltást B bizonyíték szintjén javasolják a közösségben szerzett tüdőgyulladás kockázatának csökkentése érdekében (229). A COPD-ben szenvedő betegek számára a WHO átoltottsági célértékeit a 35-ös táblázat mutatja, azonban a tanulmányok azt mutatják világszerte, hogy az átoltottsági arány sokkal alacsonyabb, mint a javasolt célérték.

35. táblázat Influenza és pneumococcus átoltottsági arány és WHO ajánlás COPD-s betegek részére

	Átoltottsági arány		
	Influenza átoltottsági arány (%)	Pneumococcus átoltottsági arány (%)	WHO ajánlás (%)
Magyarország	20,3	8,11	75
USA	70,0	49,9	90
UK	36,1	16,8	75
Spanyolország	49,4	32,5	75
Németország	46,5	14,6	75
Franciaország	73,0	53,0	75
Olaszország	30,5	13,3	75
Törökország	36,5	14,1	75

WHO = Egészségügyi Világszervezet; USA = Amerikai Egyesült Államok; UK = Egyesült Királyság

Olaszországban az influenza elleni átoltottsági arány 30,5% volt, míg a pneumococcus átoltottsági arány 13,3% (230). Spanyolországban az influenza elleni oltás mértéke 55,3% (231), míg a pneumococcus átoltottság értéke 32,5% (232). Törökországban az arányok 36,5% influenza esetében, míg pneumococcus esetében 14,1% (233). Egy németországi tanulmány szerint a betegek 46,5%-a kapott influenzaoltást, 14,6% pedig pneumococcus oltást (234). Idősebb korban, súlyosabb COPD stádiumokban és társbetegségekkel küzdő betegek esetében valamint dohányzásról leszokottak esetében az influenzaoltás és a pneumococcus oltás magasabb arányú volt (235-237).

Amennyiben az oltások megtagadásának okait kutatjuk Vandebos és kutatócsoportja szerint az influenza elleni oltás elutasításának legfőbb oka az oltások elleni negatív attitűd, valamint a házi orvos vagy egyéb orvosok ajánlásának hiánya, nagyon fontos lenne, hogy az orvosok, egészségügyi dolgozók ajánlják ezeket az oltásokat a betegeknek (238). Cíblak és kutatótársai tanulmányukban a vakcinázás elmaradásának legfontosabb okaiként a következőket jelölték meg: a betegek nem hisznek az oltások hatékonyságában, nem hiszik azt, hogy ők ennek a kockázatnak ki

vannak téve, valamint a betegek aggódnak az oltások nem kívánatos következményei miatt (239). Ezek a megfigyelések azt mutatják, hogy a betegek nincsenek jól tájékoztatva az oltásokról és felhívják a figyelmet az orvosok szerepére az oltások hatékonyságának ismertetésében (240-242).

Az idősebb (≥ 65 év) emberek esetében az influenzaoltással kapcsolatos tanulmányok metaanalízise leírja, hogy a légzőszervi betegségek 56%-kal, a tüdőgyulladás 53%-kal, a kórházi ápolás 50%-kal, és az összes ok miatti halálozás akár 68%-kal csökken az influenzajárvány kitörésekor oltott betegek esetében. A legtöbb tanulmány szerint az oltások adása egyértelműen költséghatékony (243), a COPD-s irányelvek szinte egyetemesen ajánlják, mégis nagyon alacsony az átoltottság, melyet jelen tanulmányunk is alátámaszt. Egy év utánkövetés után randomizált kontrollált vizsgálatokban (RCT) leírták, hogy az oltott betegek szignifikánsan ($p=0,005$) kevesebb exacerbációt tapasztaltak a nem vakcinázott betegekkel szemben (244). Az oltott betegeknél lényegesen kevesebb influenzaszerű betegség (ILI) volt, mint a nem vakcinázott betegek esetében. Ezen kívül COPD-ben szenvedő betegeknél az akut koronária szindróma miatt bekövetkezett kórházi ápolások jelentős csökkenését eredményezte az oltás felvétele ($p < 0,001$) (245).

COPD-s betegek számára nagyon fontos a fertőzések által okozott exacerbációk megelőzése. COPD-ben szenvedő betegekben a *Streptococcus pneumoniae*, a *Haemophilus influenzae* és a *Moraxella catarrhalis* a fő kórokozók, amelyek a COPD akut exacerbációját okozzák (246, 247). Ezek a baktériumok krónikusan kolonizálhatják a légutakat, és akut exacerbációt okozhatnak egy egyszerű felső légúti vírusos fertőzés hatására vagy akár környezeti stresszre is (248). A szezonális influenza elleni oltást, valamint a pneumococcus elleni oltást a nemzetközi és nemzeti egészségügyi szervezetek egyöntetűen javasolják, mégis az átoltottság továbbra sem optimális világszerte (249).

Életminőségüket szintén pozitív irányba befolyásolja a D-vitamin szupplementációja, mert a D-vitamin hiány fokozza a gyulladást, mely rendkívül veszélyes azon súlyos COPD-s betegek esetében, akiknek alacsony a FEV₁ (erőltetett kilégzés első másodpercében kifújott volumen) értékük (250). Fontos megjegyezni, hogy az alacsony 25(OH)D vérszint súlyos COPD-ben akár 60–75% -ban is előfordul (251). A 30 - 40 ng/ml feletti D-vitamin érték bizonyítottan csökkenti a COPD-ben kialakuló exacerbációk valószínűségét (252). A fokozott kockázatnak kitett személyeknél a

megfelelő szérumban 25-hidroxi-D-vitamin szint elérése érdekében a megfelelő D-vitamin dózist úgy szükséges meghatározni, hogy a betegeken a szupplementáció előtt és után ellenőrizni kell a vér 25(OH)D-vitamin szintjét és a hiánynak megfelelően kell pótolni azt (253). Adataink alátámasztják és megerősítik, hogy a D-vitamin adása COPD esetében is hatékony, mégis nagyon kevés beteg fogyasztja rendszeresen (jelen kutatásban: 27,0%). A magyar emberek étrendje kevés D-vitamint tartalmaz, ezen kívül ezen a szélességi körön D-vitamin pótlás nélkül, tél végére közel a lakosság egésze D-vitamin-hiányossá válik (254).

A COPD-s betegek idősek, sokszor elesettek, csökkent a fizikai aktivitásuk és kevés időt töltenek szabadban és napfényen így még tovább csökken a D-vitamin-termelés a bőrben (255). Sok esetben a táplálkozásuk sem megfelelő (256-259). Rezk és munkatársai leírták az mMRC dyspnoe skála szignifikáns javulását ($p < 0,003$), valamint az exacerbációk számának ($p < 0,001$) és a CRP szintnek a szignifikáns csökkenését ($p < 0,001$) egy évvel a D-vitamin-pótlás elkezdése után (260). Összefoglalva elmondható hogy a D-vitamin többféle élettani funkciót tölt be a szervezetben és elengedhetetlen az immunrendszer megfelelő működéséhez. Normál szinten tartása elsődleges feladat kell, hogy legyen, mert csökkenti a légúti infekciók kialakulását, és a COPD akut exacerbációk kialakulását (250-265).

Még ritkábban említett fontos táplálékkiegészítő az omega-3 többszörösen telítetlen zsírsav, mely bizonyítottan csökkenti a gyulladásos paramétereket a vérben, mint például: C-reaktív protein (CRP); interleukin-6 (IL-6); interleukin-8 (IL-8); tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α), ezeken kívül mérsékli a hipoxia okozta pulmonáris vazokonstriktiót és a pulmonáris hipertenzio mértékét (266). Számos kutató leírta jótékony hatását COPD-ben, az omega-3 kiegészítés mind a fizikai teljesítőképességet (267, 268), mind a betegek légúti tüneteit javította, ugyanis bronchodilátor hatásának bizonyultak (268). Az American Dietetic Association által kiadott javaslat szerint a napi PUFA beviteli javasolt érték $> 0,5$ g EPA + DHA (269), melyhez képest a betegek napi bevétele rendkívül alacsony, az átlagos EPA + DHA bevétel $0,11 \pm 0,21$ g (270). A többszörösen telítetlen zsírsavak pótlása gyulladáscsökkentő hatású, javítja a betegek életminőségét és terhelési toleranciáját. Különböző tanulmányok más betegségek esetében is leírták kedvező hatását, pl. az omega-3-kiegészítést kapó betegek csökkenteni tudták a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását szisztémás lupus

erythematosusban, rheumatoid arthritisben, lupus nephritisben valamint osteoarthritisben is (271-274). Az omega-3 zsírsavak (PUFA-k) adása pozitív hatású COPD-ben is, mert lassul a krónikus progresszív gyulladásos folyamat - csökken a szérum C-reaktív protein szint - és ezzel egyidőben javulhat az életminőség (275). Számos kutató leírta hatékonyságát a fertőzések megelőzésében és kezelésében (276-278), az omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavakban gazdag étrend biztonságos és hatékony módszernek bizonyult a COPD terápiájában. Eset-kontroll vizsgálatokban leírták, hogy azon betegek, akik kaptak omega-3 pótlást (0,5-1,0 g/nap), magasabb értékű volt a 6MWD és kevesebb az exacerbáció szám (276-278). További tanulmányokban érdekes lehet nagy adagban az omega-3 étrendkiegészítés a COPD kezelésében.

Az természetes és bizonyított, hogy a kor előrehaladtával romlik a betegek légzésfunkciója és életminősége, eredményeink szerint a nők és férfiak életminőségértékei között szignifikáns különbséget igazolni nem tudtunk. Hasonló eredményekről számoltak be Rosińczuk J és munkatársai kutatásukban, ahol is az életminőség nem függött a betegek nemétől, korától azonban a magasabb iskolai végzettség javította az életminőség pontszámokat, meghatározó tényezőnek azonosította a társbetegségek jelenlétét, a betegség hosszabb időtartamát, a légzésfunkció súlyosbodását és az oxigénterápia szükségességét (279, 280).

6.2.BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréning hatása a fiziológiai paraméterekre súlyos COPD-ben

A pulmonológiai rehabilitáció komplex folyamatában az intervallum tréning csak az egyik komponens, de rendkívül hatásos, mely széleskörűen bizonyított. A gyenge fizikai terhelhetőség, amely rontja a betegek életkilátásait egyrészt a légzőizmok diszfunkciója, másrészt a tüdő dinamikus hiperinflációja miatt alakul ki. Súlyos COPD-ben amennyiben szükséges oxigéntámogatással is végeztethetjük az intervallum tréninget, mert kedvező hatású az anyagcsere-folyamatokra, pozitívan befolyásolja a szöveti vérátáramlást (perfúziót) és a perifériás izmok működését. Jelen kutatásunkban 18+18 súlyos, de stabil állapotú COPD-s beteget vizsgáltunk és azt tapasztaltuk, hogy a komplex pulmonális rehabilitáció és a nem-invazív pozitív nyomású lélegeztetéssel végzett intervallum tréning hatására szignifikánsan javult a betegek életminősége és fizikai terhelhetősége, a perifériás izomfunkció és a mellkasi kinematika is, a kontroll csoport betegeihez képest. Vizsgálatunk az első olyan kutatás Magyarországon mely súlyos COPD-s betegek között

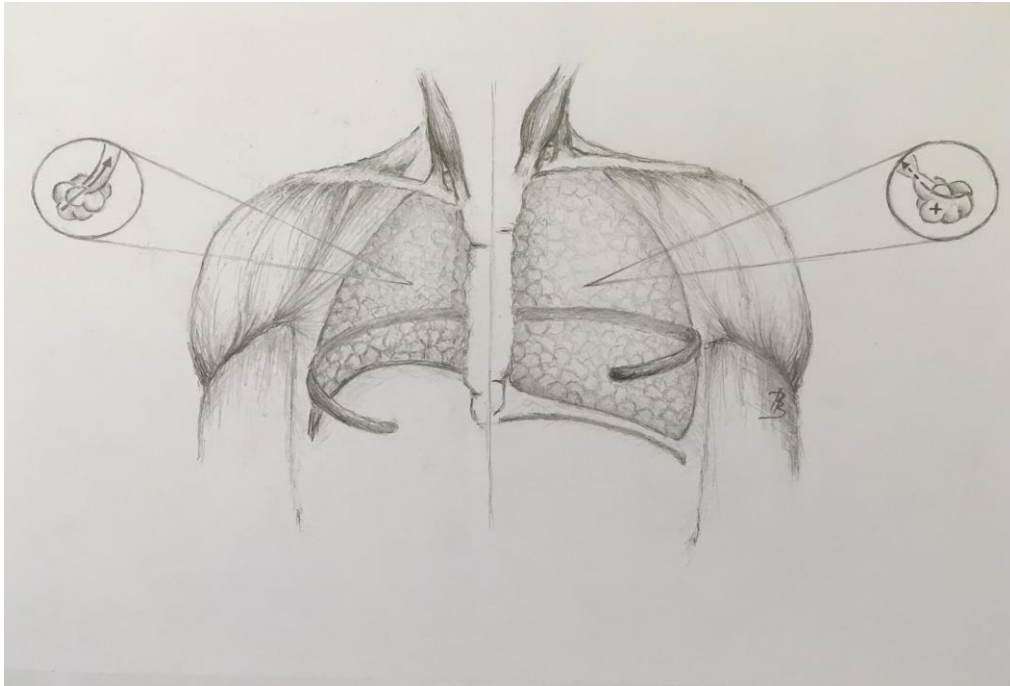
a tréning alatti nem invazív oxigén-supplementáció jelentős teljesítménynövelő hatását igazolta. A két csoport betegei azonos alkotóelemeket tartalmazó pulmonális rehabilitációs programban vettek részt kivéve a BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréninget (1-es csoport BIPAP-ventilációval intervallum tréningezett, a 2-es csoport nem). A két csoport betegei különbözőképpen reagáltak a komplex légzésrehabilitációs programra, míg a BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréninget végző COPD-s betegcsoportban szignifikánsan javultak a mért funkcionális paraméterek és kedvezően befolyásolta a terhelhetőséget, az izomanyagcsere-folyamatokat, az életminőséget, addig a kontroll betegcsoportban a javulás nem volt szignifikáns. A komplex pulmonológiai rehabilitáció hatására csökkent a dinamikus hiperinfláció mértéke, mely nagy jelentőségű, mert a DH a betegek terhelhetőségét valamint életminőségét jelentős mértékben limitálja (281, 282).

A pulmonológiai rehabilitáció hatékonyságát a legmagasabb szintű bizonyítékok, randomizált, kontrollált vizsgálatok támasztják alá (283, 284). Bizonyítottan javítja a betegek teljesítőképességét, terhelési toleranciáját, légzésfunkcióját és életminőségét, függetlenül a betegség súlyosságától (285, 286). Az intervallum tréning kedvező légzési, keringési és metabolikus hatása szintén jól ismert (287). A folyamatos tréninggel összehasonlítva az intervallum edzés kisebb mértékű dinamikus pulmonális hiperinflációhoz vezet, és ez az egyik oka annak, hogy ez lehetővé teszi a lényegesen hosszabb tolerálható edzésidőszakot, és ezzel egyidejűleg az alacsonyabb fokú terhelési nehézlégzést (287). A csökkent terhelhetőség különösen a súlyos stádiumban lévő COPD-s betegek elszigetelődésének faktora, és az alacsony fizikai aktivitás elősegítheti egy következő exacerbációs roham kialakulását is. Nagyon előrehaladott betegség esetén a nem invazív pozitív nyomású lélegeztetésnek létjogosultsága van a komplex pulmonológiai rehabilitációs programban és lényeges a megfelelő intenzitás meghatározása és a terhelés lassú emelése azért, hogy a legoptimálisabb kardiopulmonális és teljesítménynövelő hatást érjük el (288, 289). Ezen kívül központi jelentőséggel bír a betegek oktatása és motiválása, a reális célok meghatározása a páciensek számára az aktívabb és egészségorientáltabb életmód hosszú távú elfogadására, mivel a mindennapi élet fizikai aktivitása döntő fontosságú prognózisuk szempontjából (290).

A vizsgálati csoportunk súlyos, de stabil COPD-s betegekből állt, többségükben dohányosok (93,7%) átlagosan 60 év feletti betegek voltak. Jól ismert, hogy nem minden COPD-ben szenvedő beteg képes intenzív edzéseket végezni a nehézlégzés, fáradtság és a gyors kimerülés miatt, az intervallum edzés jobban tolerálható számukra a folyamatos terhelés helyett (291). A noninvazív pozitív nyomású légzéstámogatás előnye az intervallum edzések során a megmaradó spontán légzés, a jobb oxigénellátottság, a nagyobb szívperctérfogat, a jobb szöveti perfúzió és a jobb perifériás izomműködés, és ez által szignifikáns teljesítménynövekedés érhető el (292).

A dinamikus hiperinfláció (DH) gyakori COPD-ben (5. ábra). Ez klinikailag rendkívül jelentős, mert hatására csökken a betegek terhelhetősége, hozzájárul a dyspnoe és fulladásérzet kialakulásához és a kapcsolódó társbetegségek gyakorisága is fokozódhat (293). A szisztémás gyulladással kaszkád aktiválódása miatt a kis légutakban szöveti átalakulás következik be, mely a tüdőparenchyma pusztulásával jár (294). A dinamikus hiperinfláció hatására a jobb kamra és a teljes kardiovaszkuláris rendszer terhelése fokozódik az emelkedett légúti áramlási ellenállás miatt. A bal kamra működése szintén terhelődik, mert nő az intrathorakális nyomás (295, 296). A mellkasi hiperinfláció miatt a szervezet oxigén-ellátottsága csökken, a pulmonális nyomás fokozódik, a légzőizmok elégtelensége miatt emelkedhet a vér szén-dioxid szintje (hyperkapnia alakulhat ki) és ez fokozhatja az akut exacerbációk gyakoriságát, mely végül ördögi körhöz vezet. Nagy jelentőségű a rekeszizom működése is COPD-ben, mint elsődleges belégzőizom (297), jelen tanulmányunkban nőtt a rekeszizomerő (MIP) a pulmonális rehabilitáció hatására, amely teljesítményben gazdaságos légzés irányába hangolja a légzést.

5. ábra Mellkasi hiperinfláció



Az ábra szemlélteti a bordák vízszintes lefutását, a rekeszizom mély helyzetben történő állását, valamint a tüdő megnövelt térfogatát. A hyperinfláció hatására romlik a COPD-s betegek terhelhetősége és életminősége.

Menadue C és kutatótársai által végzett vizsgálatban a súlyos vagy nagyon súlyos COPD-s betegek esetén a noninvazív pozitív nyomású lélegeztetés a komplex pulmonológiai rehabilitációs programban javította a csúcsteljesítményt (17%-os javulás) és az állóképességi edzőképességet (59%-os javulás), valamint az edzés intenzitása is 13%-kal nőtt (298). Kutatásunkban a BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréning során szignifikáns javulást találtunk a dyspnoe skálában (mMRC), és az életminőségben (CAT) is, eredményeink összhangban vannak Hui és mtsai (299), Hildegrade és mtsai (300) valamint Spencer és mtsai (301) eredményeivel. Suh és mtsai (302) ezt úgy magyarázták, hogy a rendszeres állóképességi tréning a vázizom olyan adaptációjához vezet, amely megakadályozza a laktát szint emelkedését, azaz oxigén jelenlétében a termelődő laktátot a szervezet képes lebontani a terhelés alatt. Ehhez viszonylagosan alacsony intenzitásra van szükség (302). Ezt a folyamatot a peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 α) aktivációja közvetíti, amely megváltoztatja a laktát dehidrogenáz (LDH) összetételét és csökkenti a laktátot előállító LDH-A enzim aktivitását, miközben növeli az LDH-B laktátot metabolizáló enzim

aktivitását (303). A fizikai aktivitás PGC-1 α -n keresztül hat a vaszkularizációra, a reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) detoxifikációjára, és csökkenti a gyulladásos paramétereket is (pl. CRP, IL-6, IL-8 stb.). Összességében a fizikai aktivitás kedvezően hat a kardiovaszkuláris és metabolikus állapotra, az izomfunkcióra valamint a szellemi frissességre is (302, 303).

COPD-s betegek számára a rehabilitációban különböző tréningprogramok állnak rendelkezésre – alsó és felsővégtagi tréningek, erőfejlesztő és állóképességi tréningek, légzőizom-tréningek, teljestest-vibrációs tréningek stb. – melyek bizonyos esetekben egyéni terápiával, gyógytornával kiegészíthetők. A légzésrehabilitációs kezelési tervet komplexen és átgondolva a gyógytornász, diétetikus és a légzésterápiás szakorvos, teamben együttműködve, a betegek társbetegségeit is figyelembe véve, funkcionális állapotfelmérés és kardiológiai kivizsgálás után állítják fel. A torna és a csoportos foglalkozások kedvezően hatnak a betegek testi és lelki állapotára egyaránt.

Összességében elmondható hogy a komplex légzésrehabilitációs program elemei javították a betegek teljesítőképességét, a légzőizmok és a perifériás izmok funkcióját. 18 súlyos, de stabil állapotú beteget terhelve azt tapasztaltuk, hogy a BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréning hatására szignifikánsan javult a betegek életminősége és tehelhetősége, a mellkasi kinematika valamint az izomfunkció, míg a kontroll csoport eredményei nem voltak szignifikánsak. Jelentős javulást találtunk a BIPAP-ventilációval tréningező betegcsoportban a légzőizmok funkciójában és a mellkas kitérésében is, valamint jelentősen csökkent a dinamikus hiperinfláció.

Összegezve a tanulmány eredményeit elmondható hogy a COPD jelentősen rontja a betegek életminőségét, ennek mérése rendkívül fontos a klinikai gyakorlatban, hiszen a betegség korai felismerését, a COPD-s betegek hosszútávú kezelését segíti elő.

7. Következtetések

A COPD jelentős betegségteherrel bír, ez a krónikus betegség nagyban rontja a betegek életminőségét. Értekezésemben több, az életminőséget pozitívan befolyásoló, a mindennapi orvosi gyakorlatban is használható javaslatot fogalmaztam meg.

Tanulmányunk egyik célja volt a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegek tápláltsági állapotának vizsgálata, valamint kombinált tápláltsági állapot rizikósűrűs eredményének a bemutatása, a testtömeg rendellenességének és hatásának elemzése az életminőségre. Megfigyeltük, hogy az alultáplált COPD-s betegek gyengébb terhelhetőséggel és légzésfunkcióval rendelkeznek, összességében rosszabb az életminőségük, mint a normál vagy túlsúlyos betegtársaiké. Azt is leírtuk, hogy azon betegek, kiknek magasabb az izomszázalékuk jobb légzésfunkciós értéket mutatnak. Mintánkban az alultápláltság gyakorisága magas, nemtől és életkortól függetlenül 22,2%. E betegcsoportban a kóros tápláltsági állapot kialakulásának a rizikója magas, ezért lényeges a betegek rendszeres ellenőrzése és gondozása, a szűrőmódszerek eltérő szenzitivitása miatt javasoljuk a MUST kérdőív és BIA módszer egyidejű alkalmazását. Továbbá a kiszűrt betegek esetében javasoljuk a rendszeres követést és a táplálásterápia hatékonyságának mérését és értékelését.

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben a csökkent terhelhetőség és fizikai aktivitás rendkívüli mértékben fokozza az elhízás és a MetS kialakulásának kockázatát. Célunk volt felmérni a MetS prevalenciáját, mely a betegek 59,1 %-ánál fordult elő, férfiak (95/191) nők (142/210); $p < 0,001$. Metabolikus szindrómával társult betegeknél alacsonyabb volt a hat perces járástávolság értéke és szignifikánsan magasabb volt az előző évi exacerbációk száma. A hasra lokalizálódó elhízás, a hypertonia, a hiperlipidemia és a hiperglikémia jelentősen gyakoribbak voltak a $BMI \geq 25$ kg/m^2 kategóriában. Eredményeink az sugallják, hogy a MetS jelenléte negatívan befolyásolja a betegek túlélését. Elmondható, hogy ebben a betegcsoportban rendkívül fontos felismerni és kezelni a metabolikus szindróma minden elemét.

A COPD krónikus progrediáló jellegéből adódóan kiemelten fontos felhívni a figyelmet az életmódbeli változtatásokra, azaz a dohányzás és alkohol elhagyására, terhelhetőségtől függően a rendszeres testmozgásra a szabad levegőn -, és a létfontosságú vitaminok szupplementációjára is (pl. D-vitamin) mivel kutatásunkban a D-vitamin-bevitel is szuboptimálisnak bizonyult (a betegek 27%-a szedi rendszeresen). Lényeges

megjegyezni azt is, hogy a szérumban alacsony 25(OH)D szint, mely reprodukálja a szervezet D-vitamin státusát, a súlyos COPD-ben szenvedő betegek kb. 60–70% -ában kimutatott. Kutatások leírják, hogy a D-vitamin szupplementációja biztonságos, hatékony, költséghatékony és szükséges a COPD-s betegek terápiájában, a D-vitamin optimális szérumszintje csökkenti a szisztémás gyulladást és az exacerbációk gyakoriságát, mégis nagyon alacsony arányban fogyasztják a betegek. Összességében tehát elmondható, hogy a D-vitamin elengedhetetlen az immunrendszer optimális működéséhez, és javítja a betegek életminőségét mégis nagyon kevés beteg szedi rendszeresen.

Kutatók egyre nagyobb figyelmet fordítanak arra, hogy a COPD-s betegek holisztikus megközelítést igényelnek az egészségügyi dolgozóktól, akiknek nemcsak az alapvető orvosi paramétereket, hanem az általános jólétet befolyásoló egyéb mutatókat is figyelembe kell venniük, azaz azonosítják az életminőségüket potenciálisan pozitívan befolyásoló tényezőket, és beépítik az átfogó kezelési programba. Kutatások leírják, hogy a PUFA-k szupplementációja összefüggésben lehet az életminőséggel. Kutatásunk alapján elmondható, hogy a COPD-s betegek omega-3 bevitele rendkívül alacsony, mindösszesen a betegek 5%-a szedi rendszeresen. Az is egyértelmű és bizonyos hogy nagy szükség van egyéb gyulladáscsökkentő stratégiák kidolgozására is, mivel egy gyógyszer - beleértve a kortikoszteroidokat is - nem elegendő arra, hogy lassítsa a COPD progresszív gyulladást okozó folyamatát.

Köztudott tény, hogy a jól tájékozott és informált beteg a kezelés szabályait érti és nagyobb valószínűséggel be is tartja azt. Eredményeink szerint szignifikáns kapcsolatot igazoltunk a terápiás együttműködés (adherencia) és a betegség-specifikus életminőség (CAT) között, kutatásunkban az együttműködő betegek aránya 69% volt. A gyógyszeres kezelés abbahagyása növelheti az akut állapotsúlyosbodások gyakoriságát, a kórházi felvételek és kezelések számát és a halálozási arányt, a terápiák be nem tartása rosszabb egészségi állapotot és megnövekedett egészségügyi költségeket eredményezhet.

Végül, de nem utolsó sorban említjük meg kutatásunk egyik rendkívül fontos elemét az influenza és pneumococcus oltások felvételét, melyek minden COPD-s beteg számára javasoltak a WHO által. Jelen vizsgálatunkban az influenza elleni átoltottsági arány a betegek körében 23,6%, a pneumococcus átoltottság arány 10,8% volt, azaz az átoltottsági arány sokkal alacsonyabb mindkét oltás tekintetében, mint a célérték.

Megfigyeléseink azt mutatják, hogy a betegek nincsenek jól tájékoztatva, és felhívják a figyelmet az orvosok, egészségügyi dolgozók megelőző szerepére az oltások hatékonyságának ismertetésében, mely jelen járványügyi helyzetben kiemelkedően fontos lenne. Összegzésként elmondható, hogy a COPD-s betegek életminőségének valamint annak befolyásoló tényezőinek a mindennapos klinikai betegellátásban történő figyelembevétele optimalizálná a betegek ápolását és gondozását, ami hosszútávon a COPD ösztársadalmi betegségterhének (DALY) csökkenéséhez vezethetne.

Kutatásunkban másik részében 18+18 súlyos, de stabil állapotú COPD-s beteget vizsgáltunk és azt tapasztaltuk, hogy a komplex pulmonális rehabilitáció és a nem-invazív pozitív nyomású lélegeztetéssel végzett intervallum tréning hatására jelentősen javult a COPD-s betegek életminősége és terhelhetősége, a légzésfunkció, a mellkasi kinematika valamint a perifériás izomfunkció is a kontroll csoport betegeihez viszonyítva. Vizsgálatunk az első olyan kutatás mely súlyos fokú COPD-s betegek között az intervallum tréning alatti nem invazív oxigénsupplementáció jelentős teljesítménynövelő hatását igazolta. A BIPAP-ventilációval végzett intervallum tréninget végző COPD-s betegcsoportban szignifikánsan javultak a funkcionális paraméterek, kedvezően befolyásolta a terhelhetőséget, az izomanyagcsere-folyamatokat, az életminőséget, míg a kontroll betegcsoportban a javulás nem volt szignifikáns. A komplex pulmonológiai rehabilitáció hatására csökkent a dinamikus hiperinfláció mértéke, mely kiemelt jelentőségű, mert a DH korlátozza a betegek terhelhetőségét és életminőségét.

Összességében a COPD standard kezelési eszközei közé tartozó pulmonális rehabilitáció multidimenziós, nem-farmakológiai beavatkozás, ami bizonyítottan csökkenti a nehézlégzést, növeli a betegek teljesítőképességét és életminőségét. A komplex légzésrehabilitáció elemei javították mind a légzőizmok, mind a periférián lévő izmok funkcióját.

7.1. A vizsgálat korlátai

A vizsgálatban résztvevő 401 COPD-s beteg mindegyike az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet krónikus obstruktív légúti betegséggel küzdő betege. A kutatás tervezésénél célunk volt a betegek egyéves követése és ismételt kikérdezése, valamint ismételt státusz felvétele, azonban a COVID-19 pandémia miatt a COPD-s betegek számára kialakított légzésrehabilitációs osztályt COVID osztállyá alakították át, így a

betegkövetése meghiúsult. Ezért az értekezés eredményei a keresztmetszeti kutatás szabályai szerint íródtak, ok-okozati összefüggés nem vonható le betegkövetés hiányában. A betegbevonás és adatfelvétel időben folyamatos volt, az elemszám longitudinálisan bővült, hipotéziseinket, kutatási ötleteinket már kisebb elemszámokon is vizsgáltuk és publikáltuk, mint a minta végső teljes mérete. A kutatás önkitöltéses, validált kérdőívekkel történt a szérum albumin, prealbumin és D-vitamin szintek meghatározása nélkül.

Jelen kutatómunkánk másik részében történt betegkövetés, azonban vannak bizonyos korlátok, amelyeket meg kell említenünk. Ezek az alacsony mintaméret (18+18 fő) és az egycentrumos betegbevonás. Azonban súlyos állapotú, de stabil COPD-s betegeket terhelünk először Magyarországon noninvazív pozitív nyomású lélegeztetéssel teljes arcmaszk használatával - a csak orrmaszk használata helyett - így szivárgás nem fordulhatott elő. A vizsgálatban 18 COPD-s beteget kezeltünk ilyen módon, és hasonlítottuk a 18 hasonló demográfiai és funkcionális állapotú COPD-s kontroll csoport betegeihez. A kutatásban a betegek mindkét betegcsoportban azonos elemeket tartalmazó komplex pulmonális rehabilitációban vettek részt. Eredményeink szerint a CK, IVC (ref%), CAT, mMRC és a 6-perces sétatávolság eredményei is jelentősen javultak, azaz biztonságos és hatékony terápiás előny lehet a noninvazív ventilációval történő intervallum tréning a komplex pulmonológiai rehabilitációs program során.

7.2. A kutatás fejlesztése a jövőben

A betegség kialakulásában számtalan tényező szerepet játszik pl. dohányzás, oxidatív stressz, környezeti- foglalkozási- és örökletes tényezők, inhalációt károsító anyagok, alacsony szociális/gazdasági státusz, minőségi táplálkozás hiánya (pl. fehérjék, vitaminok, antioxidánsok alacsony bevitel stb). Ez a betegség jelenleg nem gyógyítható, azonban légzésrehabilitációval, ezen belül a megfelelő tápláltsági állapot elérésével és megtartásával, a betegek életminősége javítható. Kiemelendő, hogy a testtömeg-index nem ad tájékoztatást arról, hogy a testtömegben belül milyen az izomszövet, a zsírszövet és a víz aránya, ezért követéses vizsgálatot tervezünk bioimpedanciás testösszetétel-analizátorral a veszélyeztetett populáció kiszűrése után, szükség esetén táplálásterápia indításával a komplex légzésrehabilitációs program részeként és ezen intervenció hatékonyságát szeretnénk látni és követni. Jövőbeni célunk felmérni, hogyan változik az FFMI a betegség előrehaladtával és tükrözi-e a betegség GOLD stádiumát. Célunk

felmérni továbbá a COPD-s betegek terhelhetőségének változását, és feltárjuk, hogyan korrelál a zsírmassza alakulásával a két nemből a 6MWD, és hogyan korrelál a betegség súlyosságával. Kutatási célunk a jövőben felmérni a többszörösen telítetlen zsírsavak pontos bevitelét és követését, mert a PUFA-k a sejtek membránösszetételének megváltoztatása révén csökkentik a hipoxia okozta tüdőbeli érszűkület és a pulmonális hipertóniát, csökkentik a gyulladásos citokinek képződését, valamint hörgőtágító hatásúak. Célunk követéssel e dietetikai intervenció hatékonyságának a felmérése. Elsődleges célunk segítséget nyújtani a betegekkel foglalkozó szakembereknek a komplex kezelés hatékonyságának fokozásában.

8. Összefoglalás

A krónikus obstruktív tüdőbetegség progrediáló népbetegség, mely idővel egyre rosszabbodó légzésfunkcióval, exacerbációkkal és társbetegségekkel jár, a betegek életminőségét számtalan tényező befolyásolja. A betegség progressziójában meghatározó a tüdő állapota, a fizikai aktivitás szintje és a tápláltsági állapot. Kutatásunkban elsőként került sor a hazai COPD-ben szenvedő felnőtt betegek tápláltsági állapotának, testösszetételének és betegség-specifikus életminőségének egyes nagyon fontos befolyásoló tényezőinek felmérésére. Keresztmetszeti kutatásunk célja volt a COPD-s betegek életminőségének és annak befolyásoló tényezőinek feltárása, míg követéses vizsgálatunk célul tűzte ki súlyos COPD-s betegeknél, a BIPAP-ventiláció hatását mérni intervallum tréning terhelés alatt kontroll COPD-s betegcsoporthoz viszonyítva. Életminőség mérésére a betegség-specifikus COPD Assessment Test kérdőívet és a Szent György Légzési Kérdőívet használtuk, a betegek gyógyszeres együttműködését Morisky Medication Adherence Scale kérdőívvel, valamint egy saját fejlesztésű kérdőívvel mértük. Kutatásunkban az alultáplált betegek életminősége szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a normál vagy túlsúlyos betegeké. A BMI szignifikáns összefüggésben állt a dohányzási státusszal, a vérnyomással, a légzésfunkcióval a metabolikus változókkal, az életminőséggel és a társbetegségekkel is. Az eredmények leírásánál figyelembe vettük, hogy a testtömeg-index leírása önmagában kevés a tápláltsági állapot monitorozására, ezért a zsírintes testtömegindexet valamint a testösszetételt is vizsgáltuk COPD-s betegek esetében. A komplex pulmonális rehabilitációs program hatására a BIPAP-ventilációval intervallum tréninget végző COPD-s betegeknél a terhelési tolerancia, a légzésfunkció és a légzésmechanikai paraméterek esetében is szignifikáns pozitív változást figyeltük meg, továbbá szignifikánsan csökkent a betegek terhelhetőségét és életminőségét korlátozó dinamikus hiperinfláció és nagymértékben javult a mellkasi kinematika. Eredményeink alapján elmondható, hogy életminőséget jelentősen befolyásoló tényező a betegek tápláltsági állapota, testösszetétele, orvossal való együttműködése. Nemzetközi publikációk és jelen kutatásunk adatai is megerősítik azt a hipotézist, mely szerint, a krónikus obstruktív tüdőbetegséggel küzdő betegek tápláltsági állapota és testösszetétele egy rendkívül fontos tényezője lehet a betegség stratifikációjának.

9. Summary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is a progressive disease associated with worsening of the lung function, the exacerbations and the extrapulmonary comorbidities, with a lot of factors affecting patients' quality of life. Lung condition, physical activity level and nutritional status are determinants of the disease progression. Our study was the first to assess some very important determinants of nutritional status, body composition and disease-specific quality of life in adult COPD patients in Hungary. Our cross-sectional study aimed to investigate the quality of life of the COPD patients and its determinants, while the aim of our follow-up study was to measure the effect of BIPAP-ventilation in severe COPD patients during interval training exercise compared to a control COPD patient group. To measure quality of life, we used the disease-specific COPD Assessment Test questionnaire and the Hungarian validated version of the St. George Respiratory Questionnaire, and patients' medication adherence was assessed by the Morisky Medication Adherence Scale questionnaire and a self-developed questionnaire. In our study underweight patients had a significantly lower quality of life than normal or overweight patients. BMI was also significantly associated with smoking status, blood pressure, respiratory function, metabolic variables, quality of life and comorbidities. However, BMI in itself is not enough, the role of fat-free body mass index and body composition in COPD patients should also be considered. As a result of the complex pulmonary rehabilitation programme, significant positive changes in chest kinematics, exercise tolerance, respiratory function values and respiratory mechanics parameters were observed in the group of COPD patients who underwent interval training with BIPAP-ventilation, and dynamic hyperinflation, which limits exercise tolerance and quality of life, was significantly reduced. Our results suggest that patients' nutritional status, body composition and cooperation with physicians are significant factors, which are influencing quality of life. International studies and our present data confirm observations suggesting that the nutritional status and body composition of COPD patients may be a very important factor in disease outcome.

10. Irodalomjegyzék

1. Böszörményi Nagy G, Balikó Z, Somfay A, Strausz J. (2014) Egészségügyi szakmai irányelv a krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikájáról és kezeléséről, az alap-, a szak- és a sürgősségi ellátás területén. *Med Thor*, 67: 76–112.
2. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, MacNee W, Make BJ, Rennard SI, Stockley RA, Vogelmeier C, Anzueto A, Au DH, Barnes PJ, Burgel PR, Calverley PM, Casanova C, Clini EM, Cooper CB, Coxson HO, Dusser DJ, Fabbri LM, Fahy B, Ferguson GT, Fisher A, Fletcher MJ, Hayot M, Hurst JR, Jones PW, Mahler DA, Maltais F, Mannino DM, Martinez FJ, Miravittles M, Meek PM, Papi A, Rabe KF, Roche N, Sciurba FC, Sethi S, Siafakas N, Sin DD, Soriano JB, Stoller JK, Tashkin DP, Troosters T, Verleden GM, Verschakelen J, Vestbo J, Walsh JW, Washko GR, Wise RA, Wouters EF, ZuWallack RL. (2015) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 191(7): 4-27.
3. World Health Statistics 2019. (elérés 2022. január 23.) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
4. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. (2006) Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 28(3): 523-532.
5. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. (2008) Worldwide burden of COPD in high- and low income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12: 703-708.
6. Salvi SS, Barnes PJ. (2009) Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*, 374(9691): 733-743.
7. Mathers CD, Loncar D. (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3(11): e442.
8. Koranyi Bulletin 2019. (elérés 2022. január 24) <https://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2019.pdf>
9. DiBonaventura Md, Paulose-Ram R, Su J, McDonald M, Zou KH, Wagner JS, Shah H. (2012) The burden of chronic obstructive pulmonary disease among employed adults. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 7: 211-219.

10. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacha Z. (2016) Waterpipe tobacco smoking. *Tuberkuloz ve toraks*, 64(1): 94-96.
11. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, Buist SA, Sin DD. (2009) Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 180(8): 814-820.
12. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, Zhang WS, Thomas GN, Adab P. (2007) Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*, 370(9589): 751-757.
13. Stoller JK, Aboussouan LS. (2005) Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 365(9478): 2225-2236.
14. Silverman EK, Sandhours RA. (2009) Alpha1-antitrypsin deficiency. *New Engl J Med*, 360: 2749-2757.
15. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. (1999) Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54(7): 581-586.
16. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, López Varela MV, Martinez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*, 53: 1900164.
17. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, Rutten EP, Op 't Roodt J, Wouters EF, Franssen FM. (2013) Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(7): 728-735.
18. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Vestbo J, Wouters E, Yates JC, Macnee W. (2013) Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*, 107(9): 1376-1384.

19. Remels AH, Gosker HR, Langen RC, Schols AM. (2013) The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md: 1985), 114(9): 1253-1262.
20. Li H, Malhotra S, Kumar A. (2008) Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med (Berl)*, 86(10): 1113-1126.
21. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, Make BJ, Rabe KF, Rennard SI, Sciurba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martinez FJ. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 182(5): 598-604.
22. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. (2012) Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. *Archivos de Bronconeumología*, 48(3): 86-98.
23. Schols AM. (2015) The 2014 ESPEN Arvid Wretling Lecture: Metabolism & nutrition: Shifting paradigms in COPD management. *Clin Nutr*, 34(6): 1074-1079.
24. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*, 36(1): 49-64
25. Lázár G Jr, Varga J, Lázár G, Duda E, Takács T, Balogh A, Lonovics J. (1997) The effects of glucocorticoids and a glucocorticoid antagonist (RU 38486) on experimental acute pancreatitis in rat. *Acta Chir Hung*, 36(1-4): 190-191.
26. Collins PF, Yang IA, Chang YC, Vaughan A. (2019) Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis*, 2019; 11: S2230-S2237.
27. Yao Y, Zhou J, Diao X, Wang S. (2019) Association between tumor necrosis factor- α and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*, 13: 1753466619866096.
28. Gronberg AM, Slinde F, Engstrom CP, Hulthen L, Larsson S.(2005) Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*, 18(6): 445-452.

29. Goris AH, Vermeeren MA, Wouters EF, Schols AM, Westerterp KR.(2003) Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br J Nutr*, 89(5): 725-731.
30. Layec G, Haseler LJ, Hoff J, Richardson RS.(2011) Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 300(5): 1142-1147.
31. Hsu MF, Ho SC, Kuo HP, Wang JY, Tsai AC. (2014) Mini-nutritional assessment (MNA) is useful for assessing the nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *COPD*, 11(3): 325-332.
32. Tomsits E. (2012) Malnutrióció rizikójának szűrése a magyar kórházakban. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 14: 510–512.
33. Hsueh SW, Lai CC, Hung CY, Lin YC, Lu CH, Yeh KY, Tsang NM, Hung YS, Chang PH, Chou WC. (2021) A comparison of the MNA-SF, MUST, and NRS-2002 nutritional tools in predicting treatment incompleteness of concurrent chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*, 29(9): 5455-5462.
34. Hammond MI, Myers EF, Trostler N. (2014) Nutrition care process and model: an academic and practice odyssey. *J. Acad. Nutr. Diet*, 114(12): 1879–1894.
35. Hakel-Smith N, Lewis NM. (2004) A standardized nutrition care process and language are essential components of a conceptual model to guide and document nutrition care and patient outcomes. *J. Am. Diet. Assoc*, 104(12): 1878–1884.
36. MAE van Bokhorst, de van der Schueren. Diagnosis of malnutrition – screening and assessment. In: L. Sobotka, editor. *Basic in Clinical Nutrition*. Galén. Prague. 2011. p. 21–31.
37. 001267 sz. EMMI klinikai egészségügyi szakmai irányelv. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a kórházi, az egészségügyi ápolási otthonokban és az otthoni ellátásra szoruló felnőtt betegek tápláltsági állapotának felmérése és a tápláltsági zavarok táplálásterápiával történő kezeléséről. 2016. https://www.doki.net/tarsasag/aneszteziologia/upload/aneszteziologia/document/emmi_otthoni_ellatas_szakmai_iranyelv_2017.pdf?web_id=

38. 1/2012 EMMI rendelet az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről szóló 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet és az egészségügyi szolgáltatók és működési engedélyük nyilvántartásáról, valamint az egészségügyi szakmai jegyzékről szóló 2/2004. (XI. 17.) EüM rendelet módosításáról. (elérés: 2022. február 3.)
<https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=A1200001.EMM&txtreferer=A0300060.ESC>
39. Joosten KF, Hulst JM. (2014) Nutritional screening tools for hospitalized children: methodological considerations. *Clin. Nutr*, 33(1): 1–5.
40. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. (2004) Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr*, 92(5): 799-808.
41. Elia, M. (Ed.) The MUST Report: Nutritional screening of adults. A multidisciplinary responsibility. BAPEN (MAG), Maidenhead, Berks/UK, 2003.
42. Sanders KJ, Kneppers AE, van de Bool C, Langen RC, Schols AM. (2016) Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 7(1): 5-22.
43. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP.(1999) Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 160(6): 1856-1861.
44. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, Pison C, Rutten-van Mölken M, Slinde F, Steiner MC, Tkacova R, Singh SJ. (2014) Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 44(6): 1504-1520.
45. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA.(2002) Body mass index and the risk of COPD. *Chest*, 121: 370–376.
46. Benton MJ, Wagner CL, Alexander JL.(2010) Relationship between body mass index, nutrition, strength, and function in elderly individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 30: 260–263.
47. Ezzell L, Jensen GL.(2000) Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 72: 1415–1416.

48. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihlerl K, Kosnik M, Anker SD, Suskovic S. (2011) Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2(2): 81-86.
49. Gea J, Sancho-Muñoz A, Chalela R. (2018) Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *J Thorac Dis*, 10: S1332-S1354.
50. Hallin R, Janson C, Arnardottir RH, Olsson R, Emtner M, Branth S, Boman G, Slinde F. (2011) Relation between physical capacity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Clin Respir J*, 5(3): 136-142.
51. Yang L, Zhou M, Smith M, Yang G, Peto R, Wang J, Boreham J, Hu Y, Chen Z. (2010) Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China. *Int J Epidemiol*, 39(4): 1027-1036.
52. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W (2012) Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 7: e43892.
53. Stoll P, Foerster S, Virchow JC.(2016) Overweight is a predictor of long-term survival in hospitalized patients with exacerbations of COPD. *Respir Med*, 116: 59–62.
54. Liu XM, Liu YJ, Zhan J, He QQ. (2015) Overweight, obesity and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*, 30: 35–45.
55. Bagheri M, Speakman JR, Shabbidar S, Kazemi F, Djafarian K. (2015) A dose-response meta-analysis of the impact of body mass index on stroke and all-cause mortality in stroke patients: a paradox within a paradox. *Obes Rev*, 16: 416–423.
56. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. (2007) Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis*, 49: 581–591.
57. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Tarantini S, Szollosi G, Pako J, Nemeth AN, Varga JT. (2021) Effect of malnutrition and body composition on the quality of life of COPD patients. *Physiol Int*, 10.1556/2060.2021.00170.

58. Earthman CP. (2015) Body Composition Tools for Assessment of Adult Malnutrition at the Bedside: A Tutorial on Research Considerations and Clinical Applications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 39(7): 787-822.
59. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sørensen TI, Lange P. (2006) 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*, 173(1): 79-83.
60. Gologanu D, Ionita D, Gartonea T, Stanescu C, Bogdan MA. (2014) Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica (Buchar)*, 9(1): 25-32.
61. Koo HK, Park JH, Park HK, Jung H, Lee SS. (2014) Conflicting role of sarcopenia and obesity in male patients with chronic obstructive pulmonary disease: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*, 9(10): e110448.
62. Engelen Gosselink R, Troosters T, Decramer M. (2000) Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*, 20(6): 353-360.
63. Yawn BP, Kaplan A. (2008) Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation? *Prim Care Respir J*, 17(4): 199-205.
64. Roth M. (2008) Pathogenesis of COPD. Part III. Inflammation in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12(4): 375-380.
65. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. (2007) Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int*, 18(9): 1197-1202.
66. de Blasio F, Santaniello MG, de Blasio F, Mazzarella G, Bianco A, Lionetti L, Franssen FME, Scalfi L. (2017) Raw BIA variables are predictors of muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Nutr*, 71(11): 1336-1340.
67. de Blasio F, de Blasio F, Miracco Berlingieri G, Bianco A, La Greca M, Franssen FM, Scalfi L. (2016) Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 11: 2419-2426.

68. Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. (1981) Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. *Am J Clin Nutr*, 34(11): 2530-2539.
69. Gibson RS. (2005) Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, New York, 245-402.
70. Minetto MA, Caresio C, Menapace T, Hajdarevic A, Marchini A, Molinari F, Maffiuletti NA. (2016) Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults. *PM R*, 8(5): 453-462.
71. de Blasio F, de Blasio F, Miracco Berlingieri G, Bianco A, La Greca M, Franssen FM, Scalfi L. (2016) Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 11: 2419-2426.
72. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998; 6 Suppl 2: 51S-209S.
73. Lau DC DJ, Morrison KM, Hramiac IM, Sharma AM, Ur E. (2007) 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children (summary). *CMAJ*, 178: S1 - S13.
74. Despres JP, Lemicux I, Prud'homme D. (2001) Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*, 322: 716 - 720.
75. Nischida C, Ko GT, Kumanyika S. (2010) Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*, 62: 2 - 5.
76. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. (2004) Bioelectrical impedance analysis part 1: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 23: 1226 - 1243.
77. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. (2004) Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*, 23: 1430-1453.

78. Simopoulos AP. (1991) Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 54: 438 - 463.
79. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. (2005) Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60(5): 376-382.
80. Navarini L, Afeltra A, Gallo Afflitto G, Margiotta DPE. (2017) Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis*, 16: 197.
81. Pestka JJ. (2010) n-3 polyunsaturated fatty acids and autoimmune-mediated glomerulonephritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 82: 251-258.
82. Behboudi-Gandevani S, Hariri FZ, Moghaddam-Banaem L. (2018) The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: a randomized clinical trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 39: 266–272.
83. Moeinzadeh F, Shahidi S, Mortazavi M, Dolatkhah S, Kajbaf M, Haghjooy Javanmard S, Moghtaderi A. (2016) Effects of omega-3 fatty acid supplementation on serum biomarkers, inflammatory agents, and quality of life of patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*, 10: 381–387.
84. Fuentes NR, Kim E, Fan YY, Chapkin RS. (2018) Omega-3 fatty acids, membrane remodeling and cancer prevention. *Molecular aspects of medicine*, 64: 79-91.
85. Németh E, Feher J, Nagy V, Lengyel G, Fehér J. (2006) Antioxidánsok szerepe a prevencióban. *Orv Hetil*, 147: 603-607.
86. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. (2002) Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106: 2747-2757.
87. Fehér J, Lengyel G. (2006) Táplálkozás és a szív- és érrendszeri betegségek miatti halálozás. *Orv Hetil*, 147: 1491-1496.
88. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH. (1995) Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*, 274: 1363-1367.
89. Kiss O, Sydó N, Merkely B. (2012) Az omega-3 zsírsav étrend-kiegészítés kedvező hatásai sportolóknál. *Cardiologia Hungarica*, 42: 312–316.

90. Walz CP, Barry AR, Koshman SL.(2016) Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the prevention of cardiovascular disease. *Can Pharm J (Ott)*, 149: 166-173.
91. Wood LG. (2015) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18: 128-132.
92. Gurgun A, Deniz S, Argin M, Karapolat H. (2011) The effects of nutritional supplementation added to pulmonary rehabilitation in muscle wasted chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, controlled, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*, 183: 1.
93. Gold DR, Litonjua AA, Carey VJ, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Gordon D, Walter J, Friedenberg G, Hankinson JL, Copeland T, Luttmann-Gibson H. (2016) Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults. *Contemp Clin Trials*, 47: 185-195.
94. Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. (2018) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. *Nutrients*, 11: 46.
95. Berthon BS, Wood LG. (2015) Nutrition and respiratory health—feature review. *Nutrients*, 7: 1618–1643.
96. Joshi P, Kim WJ, Lee S-A (2015) The effect of dietary antioxidant on the COPD risk: the community-based KoGES (Ansan-Anseong) cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10: 2159–2168.
97. Varraso R, Willett WC, Camargo CA (2010) Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol*, 171: 776–784.
98. Kaluza J, Larsson SC, Orsini N, Linden A, Wolk A (2017) Fruit and vegetable consumption and risk of COPD: a prospective cohort study of men. *Thorax*, 72: 500–509.
99. Varraso R, Chiuve SE, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett WC, Camargo CA. (2015) Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *Bmj*, 350: h286–h286.

100. Varraso R, Camargo CA. (2012) More evidence for the importance of nutritional factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 95: 1301–1302.
101. Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Cooper C, Robinson SM. (2010) The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD. *Eur Respir J*, 36: 277–284.
102. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Zhao Y, Hiramatsu T, Tanikawa Y, Nishimura K, Taniguchi H. (2009) Do vegetables and fruits reduce the risk of chronic obstructive pulmonary disease? A case–control study in Japan. *Prev Med*, 49: 184–189.
103. Yazdanpanah L, Paknahad Z, Moosavi AJ, Maracy MR, Zaker MM. (2016) The relationship between different diet quality indices and severity of airflow obstruction among COPD patients. *Med J Islam Repub Iran*, 30: 380.
104. Brigham EP, Steffen LM, London SJ, Boyce D, Diette GB, Hansel NN, Rice J, McCormack MC. (2018) Diet pattern and respiratory morbidity in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Am Thorac Soc*, 15: 675–682.
105. Wacker M, Holick MF. (2013) Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*, 5: 51-108.
106. Nair R, Maseeh A. (2012) Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*, 3: 118-126.
107. Szabó B, Merkely B, Péter I. (2009) A D-vitamin szerepe a krónikus szívelégtelenség kialakulásában *Orv Hetil*, 150: 1397-1402.
108. A D-vitamin anyagcsere klinikai vonatkozásai. Doktori értekezés. (elérés: 2022. április 19.) http://old.semmelweis.hu/wp-content/phd/phd_live/vedes/export/takacsneszaboboglarka.d.pdf
109. Salamon A, Toldy E, Biró Cs, Mátrai Á, Balassa T, Lócsei Z. (2017) D-vitamin és kalciumpótlás az időskori csípőtáji törések megelőzésében. *Orv Hetil*, 158: 1699–1707.
110. Lugasi A, Sarkadi Nagy E, Zentai A, Bakacs M, Illés É, Baldauf Zs, Martos É. (2012) Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat - OTÁP2009. V. A magyar lakosság mikroelem-bevitele. *Orv Hetil*, 153: 1177-1184.
111. Takács I, Dank M, Majnik J, Nagy G, Szabó A, Szabó B, Szekanecz Z, Sziller I, Toldy E, Tislér A, Valkusz Z, Várbíró S, Wikonkál N, Lakatos P. (2022)

- Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orv Hetil*, 163(15): 575-584.
112. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356: i6583.
113. Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Z, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horváth HC, Bittner N, Várbíró S, Lakatos P. (2012) Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében [Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases]. *Orvosi hetilap*, 153 Suppl, 5–26. doi: 10.1556/OH.2012.29410.
114. IOF comments on US Task Force recommendations regarding vitamin D and calcium supplementation. (elérés: 2022. április 10.) <https://www.iofbonehealth.org/iof-comments-us-task-force-recommendations-regarding-vitamin-d-and-calcium-supplementation>
115. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, Grübler MR, März W, Pandis M. (2019) Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*, 8: R27-R43.
116. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, Zheng SG. (2017) Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis*, 8: 346-353.
117. Waterhouse JC, Perez TH, Albert PJ. (2009) Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1173: 757-765.
118. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agustí A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA. (2010) Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*, 363: 1128–1138.
119. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ,

- Shapses SA. (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 53–58.
120. Leader D. The Truth About Vitamin D Deficiency and COPD. Is Vitamin D an Important Supplement in COPD? Medical Review board 2013 (elérés: 2022. április 21.) <http://copdaboutcom/od/livingwithcop1/a/Exploring-The-Relationship-Between-Vitamin-D-Deficiency-And-Copdhtm>
121. Varga J. (2018) Chronic obstructive pulmonary disease. *Háziorv Továbbk Szle*, 23: 26– 30.
122. Varga J, Casaburi R, Ma S, Hecht A, Hsia D, Somfay A, Porszasz J. (2016) Relation of concavity in the expiratory flow-volume loop to dynamic hyperinflation during exercise in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*, 234: 79-84.
123. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, Ribeiro F, Saey D. (2014) Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9: 187-201.
124. Ma S, Hecht A, Varga J, Rambod M, Morford S, Goto S, Casaburi R, Porszasz J. (2010) Breath-by-breath quantification of progressive airflow limitation during exercise in COPD: a new method. *Respir Med*, 104(3): 389-396.
125. Varga J, Porszasz J, Boda K. (2007) Supervised high intensity continuous and interval training vs. self-paced training in COPD. *Respir. Med*, 101(11): 2297-2304.
126. Szucs B, Petrekanits M, Varga J. (2018) Effectiveness of a 4-week rehabilitation program on endothelial function, blood vessel elasticity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*, 10(12): 6482-6490.
127. Varga J, Boda K, Somfay A. (2005) A kontrollált és nem kontrollált alsó végtagi dinamikus tréning hatása krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők rehabilitációjában. *Orv Hetil*, 146: 2249–2255.
128. Licker M, Schnyder JM, Frey JG, Diaper J, Cartier V, Inan C, Robert J, Bridevaux PO, Tschopp JM. (2011) Impact of aerobic exercise capacity and procedure-related factors in lung cancer surgery. *Eur Respir J*, 37(5): 1189-1198.
129. van 't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. (2006) Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *Eur Respir J*, 26: 65–72.

130. Varga JT, Madurka I, Boros E, Czibók Cs, Kováts Zs, Bogos K, Müller V, Szilasi M. COVID-19 betegek komplex rehabilitációja. Szakmai protokoll 2020. (elérés: 2022. április 23.) <https://tudogyogyasz.hu/Media/Download/29632>
131. Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D, Hamnegård CH, Sherwood R, Polkey MI, Moxham J. (2002) Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 57: 853–859.
132. COPD Working Group. (2012) Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 12(9): 1-51.
133. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. (2004) Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD004104.
134. Bülow HH, Thorsager B, Hoejberg JM. (2007) Experiences from introducing non-invasive ventilation in the intensive care unit: a 2-year prospective consecutive cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 51(2): 165-170.
135. Sabapathy S, Kingsley RA, Schneider DA, Adams L, Morris NR. (2004) Continuous and intermittent exercise responses in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 59: 1026–1031.
136. Maria K, Zsuzsanna B, Adrien H, Krisztina K, Janos V. (2015) *European Respiratory Journal*, 46: PA2218.
137. López-Pintor E, Grau J, González I, Bernal-Soriano MC, Quesada JA, Lumbreras B. (2021) Impact of patients' perception of COPD and treatment on adherence and health-related quality of life in real-world: Study in 53 community pharmacies. *Respir Med*, 176: 106280.
138. Marton J, Farkas G, Takacs T, Nagy Z, Szasz Z, Varga J, Jarmay K, Balogh A, Lonovics J. (1998) Beneficial effects of pentoxifylline treatment of experimental acute pancreatitis in rats. *Res Exp Med (Berl)*, 197(5): 293-299.
139. Restrepo MI, Sibila O, Anzueto A. (2018) Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 81(3): 187-197.
140. Fehér Á, Fekete M, Varga JT, Horváth I. (2019) Az orvostanhallgatók vakcinológiai tájékozottsága [Medical students' knowledge on vaccinology]. *Orv Hetil*, 160(30): 1193-1199.

141. Fekete M, Pako J, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT. (2020) Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations. *J Thorac Dis.* 12(8): 4233-4242.
142. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. (2006) Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD002733.
143. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. (2017) Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD001390.
144. EMMI módszertani levele a 2018. évi védőoltásokról. 2018; 1–45. (elérés: 2022. április 12.) https://www.antsz.hu/data/cms84807/EMMI_VML2018_kozlony.pdf
145. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. (2011) Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. *BMC Pulm Med*, 11: 42.
146. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. (1992) A self-complete measure for health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 145: 1321–1327.
147. Barnestein-Fonseca P, Leiva-Fernandez J, Vidal-Espana F, Garcia-Ruiz A, Prados-Torres D, Leiva-Fernandez F. (2011) Is it possible to diagnose the therapeutic adherence of patients with COPD in clinical practice? A cohort study. *BMC Pulm Med*, 11: 6.
148. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. (2003) European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*, 22: 415–421.
149. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. (2017) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Respirology*, 22(3): 575–601.

150. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults. (1998) Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*, 158: 1855–1867.
151. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350(10): 1005-1012.
152. D'Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, López Varela MV, Martínez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*, 18;53(5):1900164.
153. Boutou AK, Tanner RJ, Lord VM, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Corner EJ, Falzon C, Lee C, Garrod R, Polkey MI, Hopkinson NS. (2014) An evaluation of factors associated with completion and benefit from pulmonary rehabilitation in COPD. *BMJ Open Respir Res*, 1: e000051.
154. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, López Varela MV, Martínez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*, 53(5): 1900164.
155. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, 16: 5-40.
156. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, Perotin J-M, Dury S, Lebargy F, Deslee G. (2012) The modified Medical Research Council scale for the asSu J, Dai HP, Ban

- CJ, Ye Q, sessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med*, 12: 61.
157. de Sá RB, Pessoa MF, Cavalcanti AGL, Campos SL, Amorim C, Dornelas de Andrade A. (2017) Immediate effects of respiratory muscle stretching on chest wall kinematics and electromyography in COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol*, 242: 1-7.
158. Jeong M, Kang HK, Song P, Park HK, Jung H, Lee SS, Koo HK. (2017) Hand grip strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12: 2385-2390.
159. Cote CG, Celli BR. (2005) Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*, 26(4): 630-636.
160. Ahmed MS, Neyaz A, Aslami AN. (2016) Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India. *Lung India*, 33(2): 148-153.
161. Vastag E, Magyar P. Krónikus obstruktív tüdőbetegség-COPD. In: A pulmonológia kézikönyve, Magyar P, Losonczy Gy (szerk.). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2012. 256-281.
162. Varga J. (2015) Mechanisms to dyspnoea and dynamic hyperinflation related exercise intolerance in COPD. *Review*, 102: 163–175.
163. Varga J. (2016) A légzésrehabilitáció elméleti és gyakorlati alapjai, ellátási szinterei. *Korányi Bulletin*, 1: 44-47.
164. Varga J. (2018) Krónikus obstruktív tüdőbetegség. *Háziorv Továbbk Szle*, 23: 26–30.
165. Márton J, Farkas G, Nagy Z, Takács T, Varga J, Szász Z, Balogh A, Lonovics J. (1997) Plasma levels of TNF and IL-6 following induction of acute pancreatitis and pentoxifylline treatment in rats. *Acta Chir Hung*, 36(1-4): 223-225.
166. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. (2019) Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*, 20(18): 4329.
167. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, Pison C, Rutten-van Mölken M, Slinde F, Steiner MC, Tkacova R, Singh SJ. (2014)

- Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*, 44: 1504–1520.
168. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. (2018) Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13: 1289– 1296.
 169. Benton MJ, Wagner CL, Alexander JL. (2010) Relationship between body mass index, nutrition, strength, and function in elderly individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 30(4): 260-263.
 170. Cochrane WJ, Afolabi OA. (2004) Investigation into the nutritional status, dietary intake and smoking habits of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*, 17(1): 3-11.
 171. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. (2016) Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*, 4(11): 911-924.
 172. Varga J, Munkácsi A, Máthé Cs, Somfay A, Balint B, Lovasz O, Vardi K, Pesti A, Koncz M, Szilasi M. (2018) A belégző izmok tréningjének hatása a betegek fizikai állapotára COPD-ben. *Med Thor*, 71: 96–102.
 173. Huber MB, Schneider N, Kirsch F, Schwarzkopf L, Schramm A, Leidl R. (2021) Long-term weight gain in obese COPD patients participating in a disease management program: a risk factor for reduced health-related quality of life. *Respir Res*, 22(1): 226.
 174. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. (2012) Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PloS One*, 7(8): e43892.
 175. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, Wu C, He J. (2016) Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(28): e4225.
 176. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA, Celli BR, Tashkin DP, Metzdorf N, Mueller A, Wise RA. (2022) Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc*, 19(2): 204-213.
 177. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. (2022) Effects of omega-3 supplementation on quality of life, nutritional status,

- inflammatory parameters, lipid profile, exercise tolerance and inhaled medications in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Palliat Med*, 11(9): 2819-2829.
178. Lan CC, Yang MC, Lee CH, Huang YC, Huang CY, Huang KL, Wu YK. (2011) Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and quality of life in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 16(2): 276-283.
179. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. (2011) The influence of smoking status on malnutrition risk and 1-year mortality in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*, 24: 382–383.
180. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. (2011) Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin Pharmacol Ther*, 90: 164–168.
181. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. (2011) The influence of smoking status on malnutrition risk and 1-year mortality in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*, 24: 382–383.
182. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF (1993) Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*, 147: 1151–1156.
183. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, Perez T, Soler-Cataluña JJ, van der Molen T, Adamek L, Banik N. (2011) Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respir Med*, 105: 57–66.
184. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. (2013) Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*, 14: 542–559.
185. Raynaud-Simon A, Revel-Delhom C, Hébuterne X. (2011) Clinical practice guidelines from the French Health High Authority: nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. *Clin Nutr*, 30: 312–319.
186. Eyles HC, Mhurchu CN. (2009) Does tailoring make a difference? A systematic review of the long-term effectiveness of tailored nutrition education for adults. *Nutr Rev*, 67: 464–480.
187. Pedersen BK, Febbraio MA. (2008) Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 88(4): 1379–1406.

188. Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. (2013) Skeletal muscle: An endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 10(1): 11–14.
189. Langen RC, Gosker HR, Remels AH, Schols AM. (2013) Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 45: 2245-2256.
190. Remels AHV, Gosker HR, Langen RCJ, Schols AMWJ. (2013) The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*, 114(9): 1253–1262.
191. de Blasio F, de Blasio F, Miracco Berlingieri G, Bianco A, La Greca M, Franssen FM, Scalfi L. (2016) A, La Greca M, Franssen FME, et al. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J COPD*, 11(1): 2419–2426.
192. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. (2018) The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinical Nutrition*, 37(1): 144-148.
193. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, Wouters EF; COSMIC Study Group. (2006) Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*, 100(8): 1349–1355.
194. Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. (2005) To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clinical nutrition*, 24(6): 867-884.
195. Budweiser S, Meyer K, Jörres RA, Heinemann F, Wild PJ, Pfeifer M. (2008) Nutritional depletion and its relationship to respiratory impairment in patients with chronic respiratory failure due to COPD or restrictive thoracic diseases. *Eur J Clin Nutr*, 62: 436–443.
196. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E, Batle S, Busquets X. (2002) Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(4): 485-459.
197. Rutten EP, Spruit MA, Wouters EF. (2010) Critical view on diagnosing muscle wasting by single-frequency bio-electrical impedance in COPD. *Respir Med*, 104(1): 91-98.

198. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. (2004) Effects of Whole-Body Exercise Training on Body Composition and Functional Capacity in Normal-Weight Patients With COPD. *Chest*, 125: 2021–2028.
199. Balkom van RH, Heijden van der HF, Herwaarden van CL, Dekhuijzen PN. (1994) Corticosteroid induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med*, 45: 114-122.
200. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. (2007) Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest*, 132(1): 164-169.
201. Steuten LMG, Creutzberg EC, Vrijhoef HJM, Wouters EF. (2006) COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J*, 15(2): 84-91.
202. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350(10): 1005-1012.
203. James BD, Jones AV, Trethewey RE, Evans RA. (2018) Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer? *Chron Respir Dis*, 15(2): 173-181.
204. Doehner W, Haeusler KG, Endres M, Anker SD, MacNee W, Lainscak M. (2011) Neurological and endocrinological disorders: orphans in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med*, 105: S12–S19.
205. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, Lenz M, Hofbauer SL, Wonnerth A, Koller L, Katsaros KM, Pongratz T, Goliash G, Niessner A, Gaspar L, Huber K, Maurer G, Dostal E, Wojta J, Oravec S, Speidl WS. (2015) Association of small dense LDL serum levels and circulating monocyte subsets in stable coronary artery disease. *PLoS one*, 10(4): e0123367
206. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L, Milewski R, Lisowska A, Boros P, Sobkowicz B, Duszewska AM, Chyczewska E, Musial WJ, MacNee W. (2015) Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Pharmacol*, 66: 111–128.
207. Kahnert K, Lucke T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Vogt A, Watz H, Alter P, Fähndrich S, Bals R, Holle R, Karrasch S, Söhler S, Wacker M, Ficker JH, Parhofer

- KG, Vogelmeier C, Jörres RA. (2017) Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort. *PLoS One*, 12(5): e0177501.
208. IDF, Global; IDF, Global. (2016) *ISPAD Guideline for diabetes in childhood and adolescence*, 2011. International Diabetes Federation.
209. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. (2016) The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD*, 13: 399–406.
210. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, López García F, Montero L, Soriano JB; Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine. (2014) COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern. Emerg. Med*, 9: 419–425.
211. Khoza S, Barner JC. (2011) Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm*, 33: 484–492.
212. Varga J. (szerk.) (2018) *A pulmonológiai rehabilitáció kézikönyve*. SpringMed Kiadó.
213. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 11: 44–47.
214. Chaudri NA. (2004) Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med*, 24(3): 221–222.
215. Świątoniowska N, Chabowski M, Polański J, Mazur G, Jankowska-Polańska B. (2020) Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol*, 1271: 37-47.
216. Kontz K, Tomisa G, Szenasi G, Farkas Á, Jokay Á, Horváth A. (2016) Asztmás és COPD-s betegek ellátásának jellemzői a magyar egészségügyben. *Med Thorac*, 69: 243–251.
217. Bollmeier SG, Hartmann AP. (2020) Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. *Am J Health Syst Pharm*, 77(4): 259-268.

218. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. (1998) Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(6 Pt 1): 1810-1817.
219. Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ, Cochrane GM. (1997) Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest*, 112(5): 1278-1282.
220. Turner J, Wright E, Mendella L, Anthonisen N. (1995) Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. The IPPB Study Group. Intermittent Positive Pressure Breathing. *Chest*, 108(2): 394-400.
221. Osthoff M, Leuppi JD. (2010) Management of chronic obstructive pulmonary disease patients after hospitalization for acute exacerbation. *Respiration*, 79: 255–261.
222. Kerti M, Balogh Zs, Varga JT. (2015) Új eszközök a pulmonológiai fizioterápiában. *Med. Thor*, 68: 200–205.
223. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. (2009) Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 9: 228–233.
224. Farkas Á, Szipócs A, Horváth A, Horváth I, Gálffy G, Varga J, Galambos K, Kugler S, Nagy A, Szalai Z. (2019) Establishment of relationships between native and inhalation device specific spirometric parameters as a step towards patient tailored inhalation device selection. *Respir Med*, 154: 133-140.
225. Sanaullah T, Khan S, Masoom A, Mandokhail ZK, Sadiqa A, Malik MI. (2020) Inhaler Use Technique in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Errors, Practices and Barriers. *Cureus*, 12(9): e10569.
226. Chakrabarti S. (2014) What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World J Psychiatry*, 4: 30–36.
227. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. (2011) Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 82: 328–334.
228. Miravittles M, Anzueto A. (2015) Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, 21: 278–283.
229. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, Agusti AA, Vogelmeier CF. (2021) Global Initiative for the Diagnosis, Management, and

- Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 203(1): 24-36.
230. Chiatti C, Barbadoro P, Marigliano A, Ricciardi A, Stanislao F, Di, Prospero E. (2011) Determinants of influenza vaccination among the adult and older Italian population with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of the multipurpose ISTAT survey on health and health care use. *Hum Vaccin*, 7: 1021–1025.
231. Vandebos F, Gal J, Radicchi B. (2013) Vaccination coverage against influenza and pneumococcus for patients admitted to pulmonary care service. *Rev Mal Respir*, 30: 746–751.
232. Arinez-Fernandez MC, Carraco-Garrido P, Garcia-Carballo M, Hernandez-Barrera V, Miguel AG, de, Jimenez-Garcia R. (2006) Determinants of pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Hum Vaccin*, 2: 99–104.
233. Aka Aktürk Ü, Görek Dilektaşlı A, Şengül A, Musaffa Salepçi B, Oktay N, Düger M, Arık Taşyikan H, Durmuş Koçak N. (2017) Influenza and Pneumonia Vaccination Rates and Factors Affecting Vaccination among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan Med J*, 34(3): 206–211.
234. Schoefer Y, Schaberg T, Raspe H, Schaefer T. (2007) Determinants of influenza and pneumococcal vaccination in patients with chronic lung diseases. *J Infect*, 55: 347–352.
235. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, León C, Llorca J, Santibañez M. (2016) Prevalence of influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients and impact on the risk of severe exacerbations. *Arch Bronconeumol*, 52: 88–95.
236. Eagan TM, Hardie JA, Jul-Larsen Å, Grydeland TB, Bakke PS, Cox RJ. (2016) Self-reported influenza vaccination and protective serum antibody titers in a cohort of COPD patients. *Respir Med*, 115: 53–59.
237. Santaularia J, Hou W, Perveen G, Welsh E, Faseru B. (2016) Prevalence of influenza vaccination and its association with health conditions and risk factors among Kansas adults in 2013: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 16: 185.

238. Domnich A, Cambiaggi M, Vasco A, Maraniello L, Ansaldi F, Baldo V, Bonanni P, Calabrò GE, Costantino C, de Waure C, Gabutti G, Restivo V, Rizzo C, Vitale F, Grassi R. (2020) Attitudes and Beliefs on Influenza Vaccination during the COVID-19 Pandemic: Results from a Representative Italian Survey. *Vaccines (Basel)*. 30;8(4): 711.
239. Ciblak MA. Grip Platformu. (2013) Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine*, 31: 518–523.
240. Brown T. (2019) Flu vaccine recommendations updated by CDC. *Medscape Medical News*. August 22, 2019.
241. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. (2019) Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2019-20 influenza season. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 68(3): 1-21.
242. Ludwig Endre, Mészner Zsófia. (2014) Prevention of *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcal) infections in adults: recommendation of the vaccinology section of the Hungarian society of infectious disease and clinical microbiology (October 2014). *Orvosi hetilap*, 155.50: 1996-2004.
243. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. (1995) The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, 123: 518-527.
244. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. (2004) Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*, 125.6: 2011-2020.
245. Sung LC, Chen CI, Fang YA, Lai CH, Hsu YP, Cheng TH, Miser JS, Liu JC. (2014) Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Vaccine*, 32: 3843–3849.
246. Domenech, A, Ardanuy, C, Calatayud, L. (2011) Serotypes and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing pneumonia and acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Antimicrob Chemother*, 66: 487–493.

247. Sethi, S, Murphy, TF. (2008) Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 359: 2355–2365.
248. MacIntyre, N. (2008) Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 5: 530–535.
249. Nicolas Roche, Bernard Aguilaniu, Pierre-Régis Burgel, Maeva Zysman, David Hess, El-Hassane Ouaalaya, Thi-Chien Tran, Chantal Raheison. (2020) Influenza and pneumococcal vaccination in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 56: 2415.
250. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA. (2010) Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*, 363: 1128–1138.
251. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Fenger RV, Linneberg A. (2014) Vitamin D status and chronic obstructive pulmonary disease: a prospective general population study. *PLoS One*, 4;9(3): e90654.
252. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. (2016) The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 19;11: 2597-2607.
253. Leader D. The Truth About Vitamin D Deficiency and COPD. Is Vitamin D an Important Supplement in COPD? Medical Review board 2013 (elérés: 2022. április 3.) <http://copdaboutcom/od/livingwithcop1/a/Exploring-The-Relationship-Between-Vitamin-D-Deficiency-And-Copdhtm>
254. Schreiberne Molnár E, Nagy-Lőrincz Z, Nagy B, Bakács M, Kis O, Nagy Sarkadi E, Martos É (2017) Országos Táplálkozás- és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP2014. V. A magyar lakosság vitaminbevitelére. *Orv Hetil*, 158: 1302-1313.
255. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. (2011) Vitamin D and Chronic Lung Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Studies. *Amer Soc Nutr Adv Nutr*, 2: 244–253.
256. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Entezari-Maleki T. (2016) A review of Vitamin D effects on common respiratory diseases: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis. *J Res Pharm Pract*, Jan-Mar;5(1): 7-15.

257. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. (2016) The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 11: 2597-2607.
258. Martineau AR, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, Islam K, McLaughlin D, Bhowmik A, Timms PM, Rajakulasingam RK, Rowe M, Venton TR, Choudhury AB, Simcock DE, Wilks M, Degun A, Sadique Z, Monteiro WR, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM, Griffiths CJ. (2015) Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 3: 120-130.
259. Saleem A, Sharif S, Jarvis S, Madouros N, Koumadoraki E, Khan S. (2021) A Comprehensive Review on Vitamin D as a Novel Therapeutic Agent in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus*, 3;13(2): e13095.
260. Rezk NASA, Aly NYA, Hewidy AAH. (2015) Effect of vitamin D replacement in chronic obstructive pulmonary disease patients with vitamin D deficiency. *Egyptian J Chest Dis Tuber*, 64: 353–357.
261. Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH, Khan I, Khan AH. (2019) Osteoporosis among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Severity, and Therapeutic Outcomes. *J Pharm Bioallied Sci*, 11(4): 310-320.
262. Kokturk N, Baha A, Oh YM, Young Ju J, Jones PW. (2018) Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J*, 12: 382-397.
263. Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z. (2007) 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103: 467–472.
264. Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE. (2005) Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med*, 99: 703–710.
265. Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R. (2010) Upregulation of MMP-9 production by TNF α in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol*, 222: 729–737.

266. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. (2005) Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60(5): 376–382.
267. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. (2005) Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60: 376-382.
268. Brannan JD, Bood J, Alkhabaz A, Balgoma D, Otis J, Delin I, Dahlén B, Wheelock CE, Nair P, Dahlén SE, O'Byrne PM. (2015) The effect of omega-3 fatty acids on bronchial hyperresponsiveness, sputum eosinophilia, and mast cell mediators in asthma. *Chest*, 147(2): 397-405.
269. Kris-Etherton PM, Innis S. (2007) American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc*, 107(9): 1599-1611.
270. Fulton AS, Hill AM, Williams MT, Howe PR, Coates AM. (2015) Paucity of evidence for a relationship between long-chain omega-3 fatty acid intake and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Nutr Rev*, 73(9): 612–623.
271. Fehér J, Kovács I, Balacco Gabrieli C. (2011) A krónikus gyomor-bél gyulladások szerepe a depresszió kialakulásában és kezelésében. *Orv Hetil*, 152: 1477-1485.
272. Navarini L, Afeltra A, Gallo Afflitto G, Margiotta DPE. (2017) Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis*, 16: 197.
273. Pestka JJ. (2010) n-3 polyunsaturated fatty acids and autoimmune-mediated glomerulonephritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 82: 251-258.
274. Duarte-García A, Myasoedova E, Karmacharya P, Hocaoglu M, Murad MH, Warrington KJ, Crowson CS. (2020) Effect of omega-3 fatty acids on systemic lupus erythematosus disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*, 19(12): 102688.
275. Mortazavi A, Nematipoor E, Djalali M, Keshavarz SA, Samavat S, Zarei M, Javanbakht MH. (2018) The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Serum Apelin Levels in Cardiovascular Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rep Biochem Mol Biol*, 7(1): 59-66.
276. Wood LG. (2015) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18: 128-132.

277. Kim JS, Thomashow MA, Yip NH, Burkart KM, Lo Cascio CM, Shimbo D, Barr RG. (2021) Randomization to Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Endothelial Function in COPD: The COD-Fish Randomized Controlled Trial. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 8(1): 41–53.
278. Gold DR, Litonjua AA, Carey VJ, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Gordon D, Walter J, Friedenberg G, Hankinson JL, Copeland T, Luttmann-Gibson H. (2016) Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults. *Contemp Clin Trials*, 47: 185-195.
279. Rosińczuk J, Przyszlak M, Uchmanowicz I. (2018) Sociodemographic and clinical factors affecting the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13: 2869-2882.
280. Cruz Rivera PN, Goldstein RL, Polak M, Lazzari AA, Moy ML, Wan ES. (2022) Performance of bioelectrical impedance analysis compared to dual X-ray absorptiometry (DXA) in Veterans with COPD. *Sci Rep* 12, 1946.
281. Varga J. (2015) Mechanism to dyspnoea and dynamic hyperinflation related exercise intolerance in COPD. *Acta Physiol Hung*, 102(2): 163-175.
282. Fekete M, Kerti M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Csizmadia Z, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT. (2021) Effect of interval training with non-invasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease-a prospective cohort study with matched control group. *Ann Palliat Med*, 10(5): 5289-5298.
283. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. (2015) Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*,(2): CD003793.
284. He M, Yu S, Wang L, Lv H, Qiu Z. (2015) Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*, 21: 806-812.
285. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. (2016) Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12): CD005305.

286. Hegedűs B, Varga J, Somfay A. (2016) Az interdiszciplináris rehabilitáció hatása spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegekben. *Orv Hetil*, 157(28): 1126-1132.
287. Gloeckl R, Halle M, Kenn K. (2012) Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant*, 31: 934–941.
288. Vágvolgyi A, Rozgonyi Z, Vadász P, Varga JT. (2017) A mellkassebészeti műtéti teherbíró képesség megítélése, perioperatív légzésrehabilitáció. *Orv Hetil*, 158(50): 1989-1997.
289. Kerti M, Balogh Zs, Varga J. (2015) Új eszközök a pulmonológiai fizioterápiában. *Med. Thor*, 68(3): 200-205.
290. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. (2011) Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*, 140: 331–342.
291. Lee AL, Holland AE. (2014) Time to adapt exercise training regimens in pulmonary rehabilitation--a review of the literature. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9: 1275-1288.
292. Varga J, Pórszász J, Boda K, Casaburi R, Somfay A. (2008) Felügyelt magas intenzitású folyamatos és intervallum, valamint otthoni tréning hatásának vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegek rehabilitációjában. *Med Thor*, 61: 135–143.
293. Jones RL, Noble PB, Elliot JG, James AL. (2016) Airway remodelling in COPD: It's not asthma! *Respirology*, 21(8): 1347-1356.
294. Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, Agathou G, Vadasz P, Varga J. (2018) Effectiveness of pulmonary rehabilitation and correlations in between functional parameters, extent of thoracic surgery and severity of post-operative complications: randomized clinical trial. *J Thorac Dis*, 10(6): 3519-3531.
295. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. (2001) Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(5): 770-777.
296. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, Kalhan R, Lima JA, Liu CY, Michos ED, Prince MR, Rabbani L, Rabinowitz D, Shimbo D, Shea S, Barr RG. (2013) Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*, 127(14): 1503-1511.

297. Kerti M, Balogh Z, Kelemen K, Varga JT. (2018) The relationship between exercise capacity and different functional markers in pulmonary rehabilitation for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13: 717-724.
298. Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, Wong KK. (2014) Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 5: CD007714.
299. Hui KP, Hewitt AB. (2003) A simple pulmonary rehabilitation program improves health outcomes and reduces hospital utilization in patients with COPD. *Chest*, 124(1): 94-97.
300. Paz-Díaz H, Montes de Oca M, López JM, Celli BR. (2007) Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil*, 86(1): 30-36.
301. Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. (2010) Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*, 35(3): 571-577.
302. Varga J, Palinkas A, Lajko I, Horváth I, Boda K, Somfay A. (2016) Pulmonary Arterial Pressure Response During Exercise in COPD: A Correlation with C-Reactive Protein (hsCRP). *Open Respir Med J*, 29;10: 1-11.
303. Fekete M, Szollosi G, Tarantini S, Lehoczki A, Nemeth AN, Bodola C, Varga L, Varga JT. (2022) Metabolic syndrome in patients with COPD: Causes and pathophysiological consequences. *Physiol Int*, 10. 1556/2060.2022.00164.

11. Saját publikációk

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó eredeti közlemények

Fekete M, Pako J, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT. (2020) Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations. *J Thorac Dis.* 12(8): 4233-4242. doi:10.21037/jtd-20-814 **IF: 2,895**

Fekete M, Kerti M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Csizmadia Z, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT. (2021) Effect of interval training with non-invasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease-a prospective cohort study with matched control group. *Ann Palliat Med.* 10(5): 5289-5298. doi: 10.21037/apm-21-378. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33977734. **IF: 1,925**

Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. (2022) Effects of omega-3 supplementation on quality of life, nutritional status, inflammatory parameters, lipid profile, exercise tolerance and inhaled medications in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Palliat Med.* 11(9): 2819-2829. doi:10.21037/apm-22-254 **IF: 1,925**

Fekete M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Tarantini S, Szollosi G, Pako J, Nemeth AN, Varga JT. (2021) Effect of malnutrition and body composition on the quality of life of COPD patients. *Physiol Int.* doi: 10.1556/2060.2021.00170. Epub ahead of print. PMID: 34224400. **IF: 1,697**

Fekete M, Szollosi G, Tarantini S, Lehoczki A, Nemeth AN, Bodola C, Varga L, Varga JT. (2022) Metabolic syndrome in patients with COPD: Causes and pathophysiological consequences. *Physiol Int.* doi: 10.1556/2060.2022.00164. Epub ahead of print. PMID: 35238797. **IF: 1,697**

11.2. Egyéb közlemények

Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Kováts Z, Müller V, Varga JT. (2021) Ambuláns rehabilitációs programok COVID-19-betegek számára (Outpatient rehabilitation programs for COVID-19 patients). *Orv Hetil.* 162(42): 1671-1677. doi:10.1556/650.2021.32332 **IF: 0,707**

Fehér Á, **Fekete M**, Varga JT, Horváth I. (2019) Az orvostanhallgatók vakcinológiai tájékozottsága (Medical students' knowledge on vaccinology). *Orv Hetil.* 160 (30): 1193-1199. doi:10.1556/650.2019.31426 **IF: 0,707**

Fekete M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Tarantini S, Nemeth AN, Varga JT. (2021) Role of new digital technologies and telemedicine in pulmonary rehabilitation: Smart devices in the treatment of chronic respiratory diseases. *Wien Klin Wochenschr.* 133(21-22): 1201-1207. doi: 10.1007/s00508-021-01930-y. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34460006; PMCID: PMC8599213. **IF: 2,275**

Fazekas-Pongor V, **Fekete M**, Csáky-Szunyogh M, Cseh K, Péntes M. (2021) Parental occupational exposure and congenital heart diseases in a Hungarian case-control study. *Int Arch Occup Environ Health.* 94(3): 515-527. doi: 10.1007/s00420-020-01589-4. PMID: 33170344; PMCID: PMC8032570. **IF: 2,851**

Fazekas-Pongor V, Péterfi A, Major D, Szarvas Z, **Fekete M**, Tabak AG, Csizsar A, Sonntag WE, Austad SN, Ungvari ZI. (2022) Decreased lifespan in female "Munchkin" actors from the cast of the 1939 film version of The Wizard of Oz does not support the hypothesis linking hypopituitary dwarfism to longevity [published online ahead of print, 2022 Nov 5]. *Geroscience.* 10.1007/s11357-022-00680-7. doi:10.1007/s11357-022-00680-7 **IF: 7,581**

Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Csipo T, Forrai J, Dosa N, Peterfi A, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. (2022) Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases. *Nutrients.* 2022; 15(1): 47. doi:10.3390/nu15010047 **IF: 6,706**

Szucs B, Petrekanits M, **Fekete M**, Varga JT. The use of near-infrared spectroscopy for the evaluation of a 4-week rehabilitation program in patients with COPD. *Physiol Int.* 2021 Oct 14. doi: 10.1556/2060.2021.00185. Epub ahead of print. PMID: 34662293. **IF: 1,697**

Fekete M, Horvath A, Santa B, Tomisa G, Szollosi G, Ungvari Z, Fazekas-Pongor V, Major D, Tarantini S, Varga JT. COVID-19 vaccination coverage in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A cross-sectional study in Hungary. *Vaccine.* 2023; 41(1): 193-200. doi:10.1016/j.vaccine.2022.11.020 **IF: 4,169**

Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Dosa N, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. (2022) COVID-19 infection in patients with chronic obstructive pulmonary

disease: From pathophysiology to therapy. Mini-review. *Physiol Int.* doi: 10.1556/2060.2022.00172. Epub ahead of print. PMID: 35230261. **IF: 1,697**

Fazekas-Pongor V, **Fekete M**, Balazs P, Árva D, Péntzes M, Tarantini S, Urbán R, Varga JT. (2021) Health-related quality of life of COPD patients aged over 40 years. *Physiol Int.* doi: 10.1556/2060.2021.00017. Epub ahead of print. PMID: 34166221. **IF: 1,697**

Fehér Á, Szarvas Z, Lehoczki A, **Fekete M**, Fazekas-Pongor V. (2022) Co-infections in COVID-19 patients and correlation with mortality rate. Minireview. *Physiol Int.* 2022 Feb 25. doi: 10.1556/2060.2022.00015. Epub ahead of print. PMID: 35218335. **IF: 1,697**

Fazekas-Pongor V, Csáky-Szunyogh M, **Fekete M**, Mészáros Á, Cseh K, Péntzes M. (2021) Congenital heart diseases and parental occupational exposure in a Hungarian case-control study in 1997 to 2002. *Congenit Anom (Kyoto)*, 61(2): 55-62. doi:10.1111/cga.12401 **IF: 1,474**

Péterfi A, Mészáros Á, Szarvas Z, Péntzes M, **Fekete M**, Fehér Á, Lehoczki A, Csípő T, Fazekas-Pongor V. (2022) Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review. *Physiol Int.* 10.1556/2060.2022.00206. doi:10.1556/2060.2022.00206 **IF: 1,697**

Fekete M, Pákó J, Szöllősi G, Tóth K, Szabó M, Horváth D, Varga JT. (2020) A tápláltsági állapot felmérése és jelentősége krónikus obstruktív tüdőbetegségben [Significance of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: a survey]. *Orv Hetil.* 4; 161(40): 1711-1719. doi: 10.1556/650.2020.31824. PMID: 33011707. **IF: 0,707**

Fekete M, Pongor V, Fehér Á, Veresné Bálint M, Varga JT, Horváth I. (2019) Krónikus légzőszervi betegek tápláltsági állapotának vizsgálata – klinikai megfigyelések [Relationship of chronic obstructive pulmonary disease and nutritional status - clinical observations]. *Orv Hetil.* 160(23): 908-913. doi: 10.1556/650.2019.31386. **IF: 0,707**

12. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik hozzásegítettek tudományos tevékenységem elvégzéséhez, segítettek és biztattak munkám megvalósításában. Elsőként említeném Dr. habil. Varga János Tamás Tanár Urat, témavezetőmet, aki sűrű időbeosztása ellenére is mindig szakított rám időt, és tudományos tapasztalatával, lényegre törő meglátásaival hozzájárult a kutatás kivitelezéséhez. A tudományos cikkek, valamint a disszertáció megírásában is magas szakmai ismeretével segítette a munkámat. Ő szerettette meg velem a tudományos munkát, Ő volt az, aki a tudománygyógyászat sokszínűségét megvilágította számomra, segítsége felbecsülhetetlen.

Köszönetet szeretnék mondani az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet vezetőjének Dr. Kovács Gábor és Dr. Bogos Krisztina Főigazgató Asszonynak, hogy hozzájárulásukat adták a kutatás lefolytatásához és a disszertációm elvégzéséhez. Köszönöm Prof. Dr. Horváth Ildikónak hogy elindított ezen a pályán, kedvességével, szeretetével övezve indulhattam a Semmelweis Egyetem Klinikai Doktori Iskolába. Köszönetet szeretnék mondani Veresné Dr. Bálint Mártának, aki felajánlotta számunkra az InBody 170 testösszetétel-analizáló készülék használatát, az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet dietetikusainak, akik az eszközzel lemérték a betegeket. Köszönet szeretnék mondani Dr. Pákó Juditnak és koordinátorunknak, Kecskés Anitának, kik mindvégig jelen voltak a kutatás adatfelvételében, koordinálásában. Nagyon szépen köszönöm Szöllősi Gergőnek és Fazekas-Pongor Vincének a statisztikai elemzések elvégzését, mindig kedves és biztató szavaikat. Hálás vagyok a korányis COPD-s betegeknek, hogy készségesen rendelkezésünkre álltak az adatfelvételek során.

Meg szeretném köszönni munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Ungvári Zoltánnak, aki mindig segített, motivált, elismert és támogatott végig a cikkek és az értekezés írásakor és valamennyi kollégámnak, akik hozzájárultak jelen disszertáció megszületéséhez.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak, különösen férjemnek, gyermekeimnek és szüleimnek, hogy mindvégig hittek munkám sikerében, támogattak mindenben és megteremtették a dolgozat megírásához szükséges nyugodt körülményeket. Köszönöm két nagylányomnak Görög Diánának és Görög Dorinának, hogy nagy türelemmel viselték, hogy hosszan nélkülözniük kellett és mindvégig támogattak és biztattak, segítettek és szerettek engem.

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat A malnutrició diagnózisa	14
2. táblázat Az alultápláltság okai krónikus obstruktív tüdőbetegségben.....	16
3. táblázat WHO szerinti testömegindex kategóriák	18
4. táblázat A D-vitamin hiány rizikófaktora.....	24
5. táblázat Javasolt D-vitamin dózisok a D-vitamin-hiány megelőzésére.....	25
6. táblázat A Nemzetközi Osteoporosis Alapítvány javaslata a D-vitamin bevitelről ...	25
7. táblázat A COPD életminőségi (CAT) kérdőív.....	34
8. táblázat Mért funkcionális változók a komplex légzésrehabilitációs programban.....	41
9. táblázat mMRC-kérdőív elemei.....	44
10. táblázat BODE-index pontszámai	46
11. táblázat A COPD-s betegek jellemzése	47
12. táblázat A COPD-s betegek testösszetétel mérésének eredményei	47
13. táblázat Az alacsony FFMI-vel és a normál FFMI-vel rendelkező betegek jellemzői férfi/nő bontásban	49
14. táblázat A betegek jellemzői BMI-kategóriák szerint	50
15. táblázat Az mMRC nehézlégzés-skála és a mért paraméterek közötti korreláció....	50
16. táblázat Az FFMI és a mért paraméterek közötti korreláció	51
17. táblázat Spearman korrelációs együtthatók	51
18. táblázat COPD-s betegek jellemzői derék-csípő arány szerint kategorizálva	52
19. táblázat A betegek súlyossági osztályozása és ennek megfelelően a paraméterek összehasonlítása GOLD stádiumok szerint.	53
20. táblázat A BMI korrelációja a demográfiai és különböző funkcionális paraméterekkel.	54
21. táblázat Az mMRC dyspnoe skála korrelációja a demográfiai és különböző funkcionális paraméterekkel.....	55
22. táblázat A vizsgálatban részt vevő COPD-s betegek antropometriai és funkcionális jellemzői	56
23. táblázat A COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők.....	57
24. táblázat A COPD-s betegek gyógyszerelésben való együttműködése	59
25. táblázat Az együttműködő és a nem együttműködő betegek összehasonlítása	60

26. táblázat Az influenza elleni védőoltás gyakorisága a főbb klinikai és szociodemográfiai jellemzők szerint	61
27. táblázat Influenza és Pneumococcus elleni átoltottsági arány és esélyhányados a COPD-s betegek körében	63
28. táblázat A betegek jellemzői BMI-kategóriák szerint.	65
29. táblázat A betegek besorolása és a vizsgált paraméterek összehasonlítása GOLD-stádiumok szerint.....	67
30. táblázat A metabolikus szindróma IDF kritériumai	68
31. táblázat A kutatásba bevont betegek jellemzői metabolikus szindrómával (MetS) és anélkül	69
32. táblázat A COPD-s betegek demográfiai és funkcionális jellemzői.....	70
33. táblázat A nem invazív lélegeztetett és a kontroll COPD-s betegek funkcionális paraméterei a pulmonális rehabilitáció előtt és után	71
34. táblázat A BODE-index változása a nem invazív lélegeztetett és a kontroll COPD-s betegek körében a pulmonális rehabilitáció előtt és után	72
35. táblázat Influenza és pneumococcus átoltottsági arány és WHO ajánlás COPD-s betegek részére	80

Ábrák jegyzéke

1. ábra Komplex állapotfelmérés COPD-ben a GOLD (2019) ajánlása alapján.....	12
2. ábra A táplálkozás és COPD kapcsolata (saját szerkesztés).....	23
3. ábra A MUST kérdőív elemei	37
4. ábra Állapotfelmérő lap	42
5. ábra Mellkasi hiperinfláció	86