

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIII**

VOICA SORINA ALINA



TEZĂ DE DOCTORAT
**IMPORTANȚA COMPOZIȚIE CORPORALE ȘI DEFICIENȚA
DE ECHILIBRU LA PACIENȚII CU BPOC**

R E Z U M A T

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. TUDORACHE VOICU MIRCEA

**Timișoara
2018**

CUPRINS

| | |
|--|------|
| Lista lucrărilor publicate | VI |
| Lista abrevierilor..... | VII |
| Indexul figurilor și imaginilor | VIII |
| Indexul tabelelor..... | X |
| INTRODUCERE. MOTIVATIA STUDIULUI | XI |

PARTEA GENERALĂ

| | |
|---|----|
| 1. Capitolul I..... | 1 |
| 1.1 Stadiul actual al cunoașterii..... | 1 |
| 1.1.1. Povara BPOC | 2 |
| 1.1.2. Prevalența | 2 |
| 1.1.3. Morbiditatea și mortalitatea..... | 3 |
| 1.1.4. Povara economică..... | 4 |
| 1.1.5. Povara socială..... | 4 |
| 1.2 Factorii de risc..... | 4 |
| 1.2.1. Fumul de țigară | 4 |
| 1.2.2. Praf ocupațional, vapori și fum | 5 |
| 1.2.3. Factorul genetic..... | 5 |
| 1.2.4. Poluarea aerului din interior | 5 |
| 1.2.5. Poluanții din aerul exterior | 6 |
| 1.2.6. Îmbătrânirea | 6 |
| 1.2.7. Infecțiile | 6 |
| 1.2.8. Astmul | 6 |
| 1.3 Patologia, patogeniza și fiziopatologia BPOC..... | 7 |
| 1.3.1. Patologia BPOC | 7 |
| 1.3.2. Patogeneza BPOC | 7 |
| 1.3.3. Stresul oxidativ | 7 |
| 1.3.4. Celulele inflamatorii | 8 |
| 1.3.5. Mediatorii inflamatori | 8 |
| 1.3.6. Fiziopatologia BPOC | 8 |
| 1.3.7. Limitarea fluxului de aer și fenomenul de „air trapping” | 8 |
| 1.3.8. Anomaliile schimburilor gazoase | 9 |
| 1.3.9. Hipersecreția de mucus..... | 9 |
| 1.3.10. Exacerbările | 9 |
| 1.3.11. Caracteristicile sistemice | 9 |
| 1.4. Diagnosticul și evaluarea | 10 |
| 1.4.1. Simptomatologie..... | 10 |

| | |
|---|----|
| 1.4.2. Dispnea | 11 |
| 1.4.3. Tusea | 11 |
| 1.4.4. Producția de spută | 11 |
| 1.4.5. Wheezing și constricție toracică..... | 12 |
| 1.4.6. Caracteristici adiționale în boala severă | 12 |
| 1.4.7. Evaluarea | 12 |
| 2. Capitolul II | 15 |
| 2.1 Structura corporală la pacienții cu bpoc..... | 15 |
| 2.2 Evaluarea nutrițională..... | 20 |
| 2.3 Obezitatea în BPOC..... | 22 |
| 2.4 Cașexia în BPOC | 24 |
| 2.5 Evaluarea structurii corporale..... | 27 |
| 2.5.1. Ancheta alimentară..... | 27 |
| 2.5.2. Evaluarea metabolismului bazal | 28 |
| 2.5.3. Densitometria | 28 |
| 2.5.4. Hidrometria..... | 29 |
| 2.5.5. Osteodensitometria cu raze X | 29 |
| 2.5.6. Plicometria | 30 |
| 2.5.7. Antropometria..... | 30 |
| 2.5.8. Analiza impedanței bioelectrice | 31 |
| 2.6 Căderile..... | 33 |
| 2.6.1. Incidență căderilor și rezultatele asociate | 33 |
| 2.6.2. Instituții rezidențiale pentru vârstnici | 33 |
| 2.6.3. Fracturile ca rezultat al căderilor..... | 34 |
| 2.6.4. Factorii de risc..... | 34 |
| 2.6.5. Factori de risc intrinseci: | 35 |
| 2.6.6. Factori de risc extrinseci: | 37 |
| 2.6.7. Expunerea la riscuri..... | 37 |
| PARTEA SPECIFICĂ | |
| 3. Contributii proprii | 38 |
| 3.1 Obiective științifice principale | 39 |
| 3.2 Obiective științifice secundare | 39 |
| 3.3 Principii etice ale studiului clinic | 40 |
| 4. Schema de lucru a tezei de doctorat | 41 |
| 5. Material și metodă..... | 42 |
| 5.1 Subiecții | 42 |
| 5.2 Instrumente de evaluare a echilibrului | 42 |
| 5.2.1. Chestionarul ABC – activities balance confidence scale | 42 |

| | |
|--|-----|
| 5.2.2 Testul BBS - berg balance scale..... | 44 |
| 5.2.3. Testul TUG – timed up and go test..... | 56 |
| 5.2.4 Testul SLS – single leg stance | 58 |
| 5.3 TM6 – testul de mers de 6 minute | 60 |
| 5.4 Chestionarul CAT – copd assessment test..... | 68 |
| 5.5 Compoziția corporală | 72 |
| 5.6 Evaluarea funcției pulmonare | 76 |
| 6. Analiza statistică | 80 |
| 7. Rezultate..... | 81 |
| 8. Discuții | 98 |
| 9. Concluzii finale..... | 115 |
| BIBLIOGRAFIE | 116 |
| ANEXE..... | I |

Cuvinte cheie:

BPOC, obezitate, casexie, echilibru, caderi,f enotip nutritional, mortalitate, preventie, CAT, BIA, SLS, ABC, TUG

INTRODUCERE. MOTIVATIA STUDIULUI

Nutriția și metabolismul reprezintă subiecte de interes în cercetările științifice legate de boala respiratorie. Acest lucru nu este surprinzător în contextul unei schimbări de paradigma în managementul bolii, de la diagnostic și tratament la predicție și prevenție. Alături de fumat și activitatea fizică, alimentația este un factor important nu doar în prevenția bolii, reprezentând un pion la fel de important și în progresia și prognosticul bolii.

În trecut, aspectele nutriționale în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), fibroza chistică și cancerul pulmonar, s-au concentrat în stadiile avansate ale bolii doar pe scăderea în greutate și pierderea masei musculare (cașexie) iar obezitatea a fost studiată doar în relație cu apariția și progresia astmului și a sindromului obstructiv de apnee în somn.

Obezitatea este acum identificată ca factor de risc în toate bolile respiratorii. Mai mult de atât, combinata cu schimbările induse de îmbătrânire în masa musculară (sarcopenie), importanța clinică a obezității sarcopenice a fost evidențiată la pacienții cu BPOC și cancer pulmonar.

BPOC este o boală inflamatorie progresivă care poate fi prevenită, având efecte extrapulmonare care pot duce la complicații semnificative. Unele efecte extrapulmonare duc la pierderea în greutate și slăbiciune musculară, ambele putând contribui la progresia bolii și la deteriorarea calității vieții. Malnutriția este o caracteristică extrapulmonară a pacienților cu BPOC, pierderea greutății corporale și epuizarea masei de grăsimi (FM) fiind factori de risc ce cresc mortalitatea în rândul pacienților cu BPOC.

Multe studii sunt de acord cu predicția în creștere atât a morbidității cât și a mortalității BPOC. Se estimează că până în 2020, BPOC va cauza peste 6 milioane de decese anual în lume, astfel devenind a treia cauză de mortalitate pe glob. Îmbătrânirea generală a populației întărește această evoluție datorită faptului că prevalența este mai mare la grupurile cu vârstă de peste 50 de ani (vârsta medie a pacienților cu BPOC este de 70 de ani) și pentru că incidența rămâne ridicată la vârstnici.

Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice în BPOC concentrate asupra inflamației sistemice, ne-au ajutat să explicăm frecvența crescută a comorbidităților (cum ar fi afecțiunile cardiovasculare, scheletale sau malnutriția) adițional condițiilor co-existente ale pacientului pe care le-ar avea la vârsta înaintată.

A fost demonstrat că malnutriția la pacienții cu BPOC, în mod special prezența indexului de masă corporală mai mic de 21, este asociată cu creșterea morbidității și a mortalității și cu o predispoziție mai mare la infecțiile respiratorii. Mai mult de atât, malnutriția la pacienții cu BPOC este o problemă frecventă care se accentuează odată cu agravarea bolii.

Malnutriția datorată BPOC afectează cele patru compartimente ale corpului (adipos, scheletal, intracelular și extracelular), deși aria predominant afectată este masa musculară (MM). De asemenea a mai fost demonstrat că o creștere în greutate după administrarea de suplimente nutriționale este urmată de scăderea mortalității.

Deși nu există o procedură standard de diagnostic pentru a evalua statusul nutrițional, diferite metode sunt utilizate: măsurători antropometrice (cum ar fi înălțimea și greutatea) care necesită valori de referință pentru a avea relevanța, indicele de masă corporală (IMC), ș.a. De asemenea, momentan există o metodă simplă și rapidă de estimare a compartimentelor corporale cu margini de eroare reduse

și anume analiza de impedanță bioelectrică (BIA), care calculează rezistența compartimentelor biologice la un curent electric de joasă frecvență.

Căderile reprezintă o problemă publică la adulții vârstnici. Unul din trei adulți cu vârsta peste 65 de ani cade o dată pe an și 20% până la 30% suferă accidente moderate spre severe care cresc riscul morbidității și mortalității. În Statele Unite costul direct al accidentărilor legate de căderi este de 23.3 miliarde de dolari pe an și se estimează că va fi de 54.9 miliarde de dolari până în anul 2020. Odată cu înaintarea în vârstă, factorii de risc majori pentru căderi sunt legați de activitatea fizică și deficiența de forță musculară. Slăbiciunea musculară, mersul și deficitele de echilibru cresc riscul de căderi de trei până la patru ori.

Căderile, care sunt des întâlnite la persoanele în vârstă, au efecte devastatoare asupra funcției generale, calității vieții și asupra speranței de viață. Deși bolile cronice au fost des asociate cu un risc crescut de căderi, implicațiile potențiale ale manifestărilor respiratorii cât și non-respiratorii ale BPOC asupra riscului de căderi nu au fost sistematic examinate. Mai mult de atât, lipsesc studii specifice care analizează incidența căderilor la pacienții cu BPOC.

Declinul care stă la baza masei musculare și a funcției musculare care apare odată cu înaintarea în vârstă este cunoscut sub denumirea de sarcopenie. Această condiție are o etiologie multi-factorială: boala cronică și medicația, atrofia datorată neutilizării musculaturii și dezechilibrul în metabolismul proteic, consumul nutrițional inadecvat și malnutriția, toate acestea joacă un rol important.

Cu toate acestea, malnutriția este deseori nedepistată deși este asociată cu creșterea șanselor de internare în spital, reducerea calității vieții și creșterea mortalității. Deși literatura sugerează că există o asociere între malnutriție și căderi în rândul persoanelor vârstnice, există doar câteva studii care analizează relația dintre deficitul de echilibru și statusul nutrițional.

Având în vedere că există puține studii în literatură care să investigheze relația dintre riscul de căderi și fenotipul BPOC la această populație, am considerat că această lucrare ar putea aduce un grad de noutate în literatură.

Designul de studiu folosit pentru demonstrarea scopurilor propuse ce au stat la baza cercetării doctorale a fost unul de tip caz-control, fiind înrolați pacienți din Compartimentului de Reabilitare Respiratorie internați pentru tratamentul BPOC precum și grupuri de control compuse din indivizi recrutați din aceeași instituție. Studiile au avut caracter observațional, neintervențional; criteriile de includere/excludere precum și procedurile de studiu fiind aprobate de comitetul de etică al Spitalului Clinic „Victor Babeș” din Timișoara. În colectarea și analiza datelor, s-a respectat cu rigurozitate confidențialitatea subiecților participanți la studiu.

Această lucrare este redactată conform criteriilor date de Universitatea de Medicină și Farmacie din Timișoara, fiind structurată în două părți mari, una generală formată din două capitole și una specifică.

În partea generală sunt prezentate elemente din patologia BPOC. Primul capitol conține date de actualitate legate de BPOC și fiziopatologia bolii, iar al doilea capitol face referire la manifestările sistemice, malnutriția și riscul de căderi din această patologie.

Partea experimentală este compusă din studiul de cercetare științifică, materialele și metodele folosite și rezultatele obținute.

PARTEA SPECIFICĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE

Fenotipul nutrițional poate avea un impact asupra căderilor ca rezultat al pierderii masei musculare ducând la reducerea forței astfel putând afecta echilibrul. Abilitatea de a menține echilibrul este un factor predictiv important pentru riscul de cădere la persoanele vârstnice, ea fiind o componentă importantă pentru a îndeplini o varietate largă de activități zilnice.

În timp ce literatura sugerează că fenotipul nutrițional și riscul de căderi pot avea o legătură, există puține studii care investighează incidența căderilor și fenotipul metabolic la pacienții cu BPOC.

Având în vedere cele menționate mai sus și ținând cont că în literatură există puține informații legate de fenotipul metabolic și deficiența de echilibru la pacienții cu BPOC, mi-am propus să evaluez abilitățile de echilibru la pacienții cu BPOC cât și să determin care dintre aceștia (obezi sau cașectici) au un risc mai mare de a cădea.

Pacienții incluși în acest studiu au avut vârste comparabile, diferențele găsite între cele trei grupuri studiate fiind nesemnificative ($p=0.087$). Prezența BPOC a fost asociată cu diferențe în rândul valorilor IMC (pacienții cu BPOC bronșitic având un IMC semnificativ mai mare comparativ cu cei din grupul de control respectiv pacienții cu BPOC emfizematos având un IMC semnificativ mai mic vs. grupul de control). Diferențele legate de procentul FFM și procentul greutatei corporale au fost consecvente cu rezultatele găsite pentru valorile IMC, aceste diferențe fiind de asemenea semnificative.

În timp ce diferențele parametrilor respiratorii dintre cele două grupuri cu BPOC au fost nesemnificative, am găsit diferențe concludente atunci când le-am comparat cu grupul de control

Prezența BPOC în grupul studiat a fost asociată cu creșterea medianei scorului CAT. Nu au fost găsite diferențe semnificative legate de valorile CAT între cele două grupuri cu BPOC ($p=0.720$) de asemenea, am observat o scădere semnificativă a valorii TM6 la pacienții cu BPOC comparativ cu grupul de control. Mai mult de atât, la analiza post-hoc, pacienții cu BPOC bronșitic au avut o mediană semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții emfizematoși (321.5 vs. 420; $p=0.048$).

Pacienții cu BPOC bronșitic au fost de asemenea asociați cu o scădere a valorilor atunci când au fost comparați cu cei emfizematoși pentru următoarele variabile: SLS (8.7 vs. 15.6; $p<0.001$) și ABC (53.2 vs. 74.2; $p=0.001$). Pacienții cu BPOC bronșitic au avut valori semnificativ mai mari la testul TUG comparativ cu pacienții cu BPOC emfizematos (14.7 vs. 12.8; $p=0.001$).

Trebuie menționat că rezultatele indică un impact negativ a prezenței BPOC asupra tuturor testelor de echilibru atunci când sunt comparate cu grupul de control

La analiza corelațiilor am observat prezența relațiilor pozitive și semnificative între procentul masei fără țesut adipos și TM6 ($r=0.386$; $p<0.01$), SLS ($p=0.472$; $p<0.01$) și ABC ($p=0.404$; $p<0.01$; figura 19), în același timp, valoarea procentului masei fără țesut adipos a fost corelată negativ semnificativ cu scorul testului TUG ($r=0.408$; $p<0.01$).

La parametrii respiratori am găsit o asociere semnificativă și pozitivă între VEMS și CAT ($r=0.413$; $p<0.05$) respectiv CVF și BBS ($r=0.588$; $p<0.01$).

Markeri inflamatori au fost asociați semnificativ cu valorile CAT: atât PCR ($r=0.402$; $p<0.05$) cât și fribriogen ($r=0.521$; $p<0.01$) respectiv am găsit o asociere negativă în cazul PCR și valorile TM6 ($r=-0.557$; $p<0.01$). În celelalte perechi de corelații care au fost studiate nu s-au găsit valori semnificative.

Noutatea acestui studiu este că evaluează echilibrul și corelează aceste date cu compoziția corporală, mai ales a masei fără grăsimi ale membrelor inferioare. Deși indivizii cu BPOC au mulți factori de risc, există foarte puține informații legate de riscul de căderi la această populație.

Noi am observat că pacienții cu BPOC bronșitic au avut un echilibru deficitar comparativ cu grupul emfizematos.

Dovezile clasice legate de faptul că malnutriția este mai des întâlnită la pacienții cu emfizem decât la cei cu bronșită cronică au fost acceptate de un studiu care a inclus măsurători ale compoziției corporale. Pacienții cu emfizem au avut un IMC, masa fără grăsimi și un index al grăsimii mai scăzut decât pacienții cu bronșită cronică sau indivizii normo-ponderali.

Beauchamp și col. au demonstrat că o schimbare de 3 puncte la testul BBS reprezintă o diferență clinică importantă. Noi am observat că pacienții au atins scorul unui risc de căderi foarte înalt comparativ cu grupul de control. Acest lucru ar putea fi explicat prin faptul că 40% din pacienții cu BPOC au o capacitate de efort limitată datorită alterărilor musculaturii scheletale.

Hipoxemia, inflamația sistemică și stresul oxidativ ar putea cauza atrofie musculară care reprezintă un factor de risc pentru căderi. Nu au fost găsite diferențe între cele două grupuri. BPOC este recunoscută ca o boală inflamatorie, fie că este de origine pulmonară sau nu; dovezi legate de inflamația sistemică în BPOC au fost anterior demonstrate în mai multe studii. Noi nu am găsit dovezi semnificative care să demonstreze că inflamația ar putea duce la deficiențe de echilibru sau risc de căderi.

În acest studiu am observat că grupul bronșitic a avut un scor redus la testele de echilibru (TUG, SLS), a avut o frică de căderi mai pronunțată și o distanță de mers mai redusă comparativ cu grupul emfizematos. Acest lucru ar putea sugera că cei cu un IMC mai mare ar fi mai predispuși la căderi. Grupul bronșitic a depășit scorul de referință pentru un risc crescut de căderi la testul TUG (≥ 13.5 secunde).

Un studiu care a folosit testul SLS la adulții tineri a semnalat faptul că reducerea musculaturii de duranță în BPOC este importantă deoarece reflectă fatigabilitatea crescută a musculaturii care este asociată cu deficiența controlului postural. La nivel funcțional activarea musculaturii evaluată prin stimulare magnetică a fost observată a fi semnificativ mai redusă la pacienții cu BPOC sever ($VEMS=29\pm 9\%$ din prezis) comparativ cu grupul de control.

Prin acest studiu putem confirma observațiile anterioare, pacienții cu BPOC având un scor mult mai redus la testul SLS comparativ cu grupul de control (31.1 grup control vs. 15.6 secunde grup BPOC emfizematos). Acest lucru poate fi explicat prin anormalitățile structurale musculare pe care le au pacienții cu BPOC cum ar fi atrofie musculară (mai ales la fibrele de tip II), reducerea densității capilare, disfuncție mitocondrială și o proporție scăzută a enzimelor oxidative). Aceste anormalități indică un declin general atât în capacitatea oxidativă cât și în cea contractilă a musculaturii membrelor inferioare la pacienții cu BPOC.

Noi am mai observat că deși grupul de pacienți cu BPOC bronșitic au o masă musculară mai bine reprezentată pe membrele inferioare decât pacienții emfizematoși, aceștia au avut un timp mai redus la testul SLS (15.6 grup emfizematos vs. 8.7 secunde grup bronșitic). Acest lucru poate fi explicat prin faptul că deși cei bronșitici au o masă musculară mai mare pe membrele inferioare aceștia trebuie să susțină și o greutate corporală mai mare iar calitatea musculară nu poate face aceasta.

Am observat o reducere a distanței de mers dintre cele două grupuri de pacienți cu BPOC (valoare medie 420 vs 321 metri). Acest test ar putea fi un instrument util pentru evaluarea deficitului de echilibru și pentru a prezice riscul de căderi la pacienții cu BPOC. Deși pacienții cu BPOC bronșitic au avut o masă musculară mai pronunțată la membrele inferioare comparativ cu grupul de control (12.6 vs. 10.2), distanța de mers la testul TM6 a fost semnificativ redusă.

Acest lucru ar putea fi explicat prin faptul că au avut de asemenea și o masă de grăsime semnificativ mai mare astfel fiind mai dificilă deplasarea. Observațiile noastre pot fi explicate de studiul lui Andersen care a arătat că pierderea neuronilor motori rezultă într-o creștere în mărime a unităților motorii rămase dar cu conservarea fibrelor de tip 1, rezultând în păstrarea masei cu relativ mai puține fibre de tip 2, astfel având o forță redusă.

Frica de a cădea este frecvent identificată ca factor de risc pentru căderi. Noi putem presupune că reducerea scorului din chestionarul ABC poate fi asociat cu un risc crescut de căderi.

Lajoie și col. au demonstrat că un scor de 67% este o medie bună pentru prezicerea riscului de căderi în viitor.

Rezultatele noastre sunt similare cu cele a lui Beauchamp și col. și observăm că grupul BPOC bronșitic a depășit acest scor limită la testul ABC. Rebecca J a observat că nu au existat diferențe semnificative în frica de căderi în funcție de statusul IMC. Contrar acestor studii, noi am observat că pacienții obezi cu BPOC au o frică de căderi semnificativ mai mare comparativ cu pacienții emfizematoși, cașectici.

Am observat că pacienții cu BPOC au un scor CAT crescut, astfel având un status precar de sănătate. Având în vedere rezultatele efectuate de Julia GS și col. apreciem că un scor CAT mărit duce la deprecierea ADL. În studiul nostru am găsit o asociere pozitivă semnificativă între parametrii testelor de echilibru și CAT ($p < 0.001$), demonstrând astfel că un scor CAT mărit este un factor predictiv valid pentru căderi la acești pacienți.

În timp ce aceasta teză oferă informații noi în legătură cu evaluarea echilibrului și influența compoziției corporale asupra acestuia la pacienții cu BPOC, rămân totuși întrebări importante pentru cercetările viitoare. Mai multe studii sunt necesare pentru a elucidă mecanismul fiziologic multifactorial care a stă la baza deficitului de echilibru la pacienții cu BPOC. În special contribuția masei și a forței musculare, a medicației, comorbidităților, hipoxiei și a cogniției, acestea fiind arii interesant de studiat în viitor pentru echilibrul și riscul de căderi la pacienții cu BPOC.

Având în vedere potențialele consecințe ale căderilor, o arie importantă pentru cercetările viitoare ar fi dezvoltarea și evaluarea de strategii de prevenție a căderilor la pacienții cu BPOC, cum ar fi educația despre riscul de căderi și modificări ale mediului înconjurător.

Această teză aduce noi dovezi în domeniul emergent al evaluării echilibrului și al compoziției corporale la pacienții cu BPOC. Alterările de echilibru constituie o deficiență modificabilă secundară la pacienții cu BPOC care ar putea fi asociate cu un risc crescut de căderi.

Având în vedere lucrările recent publicate care evidențiază o incidență mare a căderilor la pacienții cu BPOC, evaluarea echilibrului și a compoziției corporale la acești indivizi este justificată. Antrenamente de echilibru, cu focalizare pe mers, sarcini funcționale și forța pentru membrele inferioare și modificări ale compoziției corporale pot fi încorporate în reabilitarea pulmonară existentă și ar putea oferi beneficii pe termen scurt în evaluările obiective a performanței echilibrului și a funcțiilor fizice.

CONCLUZII FINALE

1. Pacienții cu BPOC indiferent de compoziția corporală sau fenotip își pierd abilitatea de a păstra echilibrul.
2. BPOC fenotip bronșitic are un risc mai mare de a cădea comparativ cu cei emfizematoși
 - a. Deși pacienții bronșitici au avut o masă musculară la membrele inferioare mai mare decât cei emfizematoși, scorurile testelor de echilibru au fost semnificativ reduse.
 - i. Pacienții cu BPOC bronșitic au fost asociați cu o scădere a valorilor următoarelor variabile: SLS și ABC atunci când au fost comparați cu cei emfizematoși.
 - ii. Pacienții cu BPOC bronșitic au avut valori semnificativ mai mari la testul TUG comparativ cu pacienții cu BPOC emfizematos.
 - iii. Scăderea scorului BBS , ABC, sunt asociate cu un risc crescut de a cădea. Aceste scoruri scăzute pot fi explicate prin faptul că 40% din pacienți au o capacitate de efort limitată datorită alterării mușchilor scheletali
3. Nu au fost găsite diferențe semnificative legate de valorile CAT între cele două grupuri cu BPOC. De asemenea, am observat o scădere semnificativă a valorii TM6 la pacienții cu BPOC comparativ cu grupul de control.
4. Au fost găsite corelații semnificative între markerii inflamatori, chestionarul CAT și testul de mers de șase minute precum și o asociere între distanța de mers redusă și riscul de căderi crescut. Testul de mers de șase minute poate fi un instrument util pentru a evalua riscul de a cădea la pacienții cu BPOC.
5. Am observat prezența relațiilor pozitive și semnificative între procentul masei fără țesut adipos și TM6 , SLS și ABC.
6. Valoarea procentului masei fără țesut adipos a fost corelată negativ semnificativ cu scorul testului TUG.
7. Markerii inflamatori PCR și fibrinogen au fost asociați semnificativ cu valorile CAT, însă am găsit o asociere negativă în cazul PCR și valorile TM6.
8. Parametrii respiratori se asociază semnificativ și pozitiv: VEMS și CAT respectiv CVF și BBS.

**FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT XIII**

VOICA SORINA ALINA



**THE IMPORTANCE OF BODY COMPOSITION AND BALANCE
DEFICIENCY IN PATIENTS WITH COPD**

ABSTRACT

Scientific Coordinator

PhD Prof. TUDORACHE VOICU MIRCEA

Timișoara

2018

CONTENTS

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION. MOTIVATION FOR THE STUDY..... | XI |
| GENERAL | 1 |
| 1. Chapter I..... | 1 |
| 1.1 State of knowledge | 1 |
| 1.1.1. Burden of COPD | 2 |
| 1.1.2. Prevalence..... | 2 |
| 1.1.3. Morbidity and mortality..... | 3 |
| 1.1.4. Economic burden..... | 4 |
| 1.1.5. Social burden..... | 4 |
| 1.2 Risk factors | 4 |
| 1.2.1. Cigarette smoke | 4 |
| 1.2.2. Occupational dust, vapours and smoke..... | 5 |
| 1.2.3. Genetic factor..... | 5 |
| 1.2.4. Indoor air pollution..... | 5 |
| 1.2.5. Outdoor air pollutants | 6 |
| 1.2.6. Aging | 6 |
| 1.2.7. Infections | 6 |
| 1.2.8. Asthma..... | 6 |
| 1.3 Pathology, pathogenesis and pathophysiology of COPD..... | 7 |
| 1.3.1. Pathology of COPD | 7 |
| 1.3.2. Pathogenesis of COPD | 7 |
| 1.3.3. Oxidative stress | 7 |
| 1.3.4. Inflammatory cells..... | 8 |
| 1.3.5. Inflammatory mediators..... | 8 |
| 1.3.6. Pathophysiology of COPD | 8 |
| 1.3.7. Airflow limitation and „air trapping” phenomenon | 8 |
| 1.3.8. Gas exchange abnormalities | 9 |
| 1.3.9. Mucus hypersecretion | 9 |
| 1.3.10. Exacerbations | 9 |
| 1.3.11. Systemic features | 9 |
| 1.4 Diagnosis and evaluation | 10 |
| 1.4.1. Symptoms | 10 |
| 1.4.2. Dyspnoea | 11 |
| 1.4.3. Cough..... | 11 |
| 1.4.4. Production of sputum..... | 11 |
| 1.4.5. Wheezing and chest tightness | 12 |
| 1.4.6. Additional features in severe disease..... | 12 |
| 1.4.7. Evaluation | 12 |

| | |
|--|-----------|
| 2 Chapter II..... | 15 |
| 2.1 Body structure in patients with COPD | 15 |
| 2.2 Nutritional evaluation..... | 20 |
| 2.3 Obesity in COPD | 22 |
| 2.4 Cachexia in COPD | 24 |
| 2.5 Evaluation of body structure..... | 27 |
| 2.5.1. Food survey | 27 |
| 2.5.2. Evaluation of basal metabolism | 28 |
| 2.5.3. Densitometry | 28 |
| 2.5.4. Hydrometry | 29 |
| 2.5.5. Osteodensitometry with X ray | 29 |
| 2.5.6. Plycometry | 30 |
| 2.5.7. Anthropometry..... | 30 |
| 2.5.8. Bioelectrical impedance analysis | 31 |
| 2.6 Falls..... | 33 |
| 2.6.1. Incidence of falls and related results..... | 33 |
| 2.6.2. Residential institutions for elderly | 33 |
| 2.6.3. Fractures as a result of falls | 34 |
| 2.6.4. Risk factors | 34 |
| 2.6.5. Intrinsic risk factors: | 35 |
| 2.6.6. Extrinsic risk factors:..... | 37 |
| 2.6.7. Risk exposure | 37 |
| SPECIFIC PART | 38 |
| 3. Personal contributions..... | 39 |
| 3.1 Main scientific objectives..... | 39 |
| 3.2 Secondary scientific objectives | 39 |
| 3.3 Ethical principles of clinical study..... | 40 |
| 4. Work scheme of PhD thesis | 41 |
| 5. Material and method..... | 42 |
| 5.1 Subjects..... | 43 |
| 5.2 Balance assessment tools | 44 |
| 5.2.1. ABC questionnaire – activities balance confidence scale | 44 |
| 5.2.2 BBS test - berg balance scale..... | 46 |
| 5.2.3. TUG test – timed up and go test | 58 |
| 5.2.4 SLS test – single leg stance..... | 60 |
| 5.3 6MWT – 6-minute walking test..... | 62 |
| 5.4 CAT questionnaire – COPD assessment test..... | 70 |
| 5.5 Body composition..... | 73 |
| 5.6 Assessment of pulmonary function | 78 |
| 6. Statistical analysis..... | 81 |
| 7. Results | 82 |
| 8 Discussions | 100 |
| 9. Final conclusions..... | 118 |

| | |
|--------------------|-----|
| BIBLIOGRAPHY | 120 |
|--------------------|-----|

Key-words : COPD, obesity, cachexia, balance, falls, nutritional phenotype, mortality, prevention, CAT, BIA , SLS, ABC, TUG

I.INTRODUCTION. MOTIVATION OF THE STUDY

Nutrition and metabolism have been subjects of interest in scientific research related to respiratory disease. This is not surprising in the context of a change in the paradigm in disease management, from diagnosis and treatment to prediction and prevention. Along with smoking and physical activity, nutrition is an important factor not only for disease prevention as it is also an important element in disease progression and prognosis.

In the past, nutritional aspects in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis and lung cancer focused only on weight loss and loss of muscle mass (cachexia) in advanced stages of the disease, while obesity was only studied in relation to the onset and progression of asthma and obstructive sleep apnoea syndrome.

Obesity has now been identified as a risk factor in all respiratory diseases. Furthermore, combined with aging-induced changes in muscle mass (sarcopenia), the clinical importance of sarcopenic obesity has been highlighted in patients with COPD and lung cancer.

COPD is a progressive inflammatory disease that can be prevented, with extrapulmonary effects that can contribute to significant complications. Some extrapulmonary effects lead to weight loss and muscle weakness, both of which may contribute to disease progression and deterioration in quality of life. Malnutrition is an extrapulmonary feature of COPD patients, body weight loss and depletion of fat mass (FM) being risk factors that increase mortality among patients with COPD.

A significant number of studies agree with the growing prediction of both morbidity and mortality associated with COPD. It is estimated that by 2020, COPD will account for over 6 million deaths per year in the world, thus becoming the third leading cause of mortality worldwide. General aging of population consolidates this trend due to the fact that the prevalence is higher in groups over 50 years old (the average age of patients with COPD is of 70 years) and because the incidence remains high in the elderly.

Understanding the pathophysiological mechanisms in COPD focused on systemic inflammation has helped us explain the increased frequency of comorbidities (such as cardiovascular, skeletal or malnutrition disorders) in addition to the co-existing conditions of the patient that he/she would have at an advanced age.

It has been demonstrated that malnutrition in patients with COPD, particularly the presence of a body mass index lower than 21, is associated with increased morbidity and mortality and a higher predisposition to respiratory infections. Furthermore, malnutrition in patients with COPD is a frequently encountered problem that gets worse along with the aggravation of the disease.

Malnutrition caused by COPD affects the four body compartments (fat, skeletal, intracellular and extracellular), although the predominantly affected area is the muscle mass (MM). It has also been demonstrated that weight gain after administration of nutritional supplements is followed by a decrease in mortality.

Even though there is no standard diagnostic procedure to assess nutritional status, various methods are used: anthropometric measurements (such as height and weight) that require reference values in order to be relevant, body mass index (BMI), and others alike. There is also currently a simple and fast method of estimating body compartments with small margins

of error, namely the bioelectrical impedance analysis (BIA), which calculates the resistance of biological compartments to low-frequency electrical currents.

Falls are a public problem in elder adults. One in three adults over 65 years of age falls once a year and 20% to 30% suffer moderate to severe accidents that increase the risk of morbidity and mortality. In the United States, the direct cost of fall-related accidents is of \$ 23.3 billion a year and it is estimated to be over \$ 54.9 billion by 2020. Along with aging, the major risk factors for falls are related to physical activity and muscle strength deficiency. Muscle weakness, walking and balance deficits increase the risk of falls from three to four times.

Falls, which are frequently encountered in the elderly, have devastating effects on general function, the quality of life, and life expectancy. Although chronic diseases have been often associated with an increased risk of falls, the potential implications of respiratory and non-respiratory manifestations of COPD on the risk of falls have not been systematically examined. Furthermore, there are no specific studies analysing the incidence of falls in patients with COPD.

The decline in muscle mass and muscle function that occurs with aging is known as sarcopenia. This condition has a multi-factorial etiology: chronic disease and medication, atrophy due to muscle misuse and imbalance in protein metabolism, inappropriate nutritional consumption and malnutrition, all these elements play an important role.

However, malnutrition is often undiscovered although it is associated with increased chances of hospital admissions, reduced quality of life and increased mortality. Even though specialty literature suggests that there is an association between malnutrition and falls among elderly, there are only a few studies that analyse the relation between balance deficit and nutritional status.

Taking into consideration that there are few studies in the literature to investigate the relation between the risk of falls and COPD phenotype in this population, we considered this work could bring a degree of novelty in literature.

The study design used to demonstrate the purposes that formed the basis for doctoral research was one of the case-control type, being enrolled patients from the Department of Respiratory Rehabilitation who were hospitalized for COPD treatment, as well as control groups consisting of individuals recruited from the same institution. The studies were observational, non-interventional in their nature; the inclusion/exclusion criteria as well as the study procedures are approved by the Ethics Committee of "Victor Babeș" Clinic Hospital in Timișoara. In data collection and analysis, the confidentiality of the subjects involved in the study was rigorously observed.

This paper is drawn up in line with the criteria of the University of Medicine and Pharmacy of Timișoara, being structured in two large parts, one general part consisting of two chapters and a specific part.

In the general part are presented elements of COPD pathology. The first chapter contains timely data on COPD and pathophysiology of the disease, while the second chapter makes reference to systemic manifestations, malnutrition and the risk of falls connected with this pathology.

The experimental part consists of the scientific research study, the materials and methods used and the results obtained.

II. SPECIFIC PART – PERSONAL CONTRIBUTIONS

The nutritional phenotype can have an impact on falls as a result of the loss of muscle mass resulting in a reduction in strength which can thus affect balance. The ability to maintain balance is a predictive factor important for the risk of falling in elderly, as it is an important component necessary to accomplish a wide variety of daily activities.

While literature suggests that the nutritional phenotype and the risk of falls may be connected, there are few studies investigating the incidence of falls and the metabolic phenotype in patients with COPD.

Considering the above-mentioned and taking into account that literature provides little information on the metabolic phenotype and the balance deficiency in COPD patients, I have set for myself to evaluate the balance abilities of patients with COPD as well as to determine which of them (obese or cachectic patients) have a higher risk of falling.

The patients included in this study were of comparable age, the differences found between the three groups under study being insignificant ($p=0.087$). The presence of COPD was associated with differences in BMI values (bronchial COPD patients having a significantly higher BMI compared to those in the control group, respectively patients with emphysematous COPD having a significantly lower BMI compared to the control group). Differences in FFM percentage and body weight percentage were consistent with the results found for BMI values, these differences being as well significant.

While differences in respiratory parameters between the two groups suffering of COPD were insignificant, we have found conclusive differences when comparing them with the control group.

The presence of COPD in the study group was associated with the increase in the median CAT score. We found no significant differences in CAT values between the two COPD groups ($p=0.720$), and furthermore we have noticed a significant decrease in 6MWT value in COPD patients compared to the control group. Moreover, in post hoc analysis, patients with bronchial COPD had a significantly lower median compared to the patients suffering from emphysema (321.5 vs. 420, $p = 0.048$).

Patients with bronchial COPD were also associated with a decrease in the values when compared to the emphysematous patients for the following variables: SLS (8.7 vs. 15.6; $p<0.001$) and ABC (53.2 vs. 74.2; $p = 0.001$). Patients with bronchial COPD had significantly higher values at TUG test compared to patients with emphysematous COPD (14.7 vs. 12.8, $p=0.001$).

It should be mentioned that these results point out a negative impact of the presence of COPD on all the balance tests when compared to the control group.

Upon the correlation analysis we noted the presence of positive and significant relations between the percentage of fat free mass and 6MWT ($r=0.386$, $p<0.01$), SLS ($p=0.472$; $p<0.01$) and ABC ($p=0.404$; $p<0.01$; figure 19), at the same time, the percentage value of fat free mass was significantly correlated in a negative way with the score of TUG test ($r = 0.408$; $p < 0.01$).

With regard to respiratory parameters we have found a significant and positive association between FEV₁ and CAT ($r=0.413$; $p<0.05$) respectively FVC and BBS ($r=0.588$; $p<0.01$).

Inflammatory markers were significantly associated with CAT values: both CRP ($r=0.402$; $p<0.05$) as well as fibrinogen ($r=0.521$; $p<0.01$) respectively we have found a negative association in CRP and 6MWT values ($r=0.557$; $p<0.01$). In the other pairs of correlations that were studied no significant values were found.

The novelty of this study is that it assesses the balance and it correlates these data with body composition, particularly of the fat-free mass of lower limbs. Although individuals with COPD have many risk factors, there is very little information regarding the risk of falls in this population.

We have noted that patients with bronchial COPD had a poor balance compared to the emphysematous group.

Classical evidence that malnutrition is more often encountered in patients with emphysema than in those with chronic bronchitis was accepted by a study that included measurements of body composition. Emphysematous patients had a lower BMI, fat-free mass and a fat index than patients with chronic bronchitis or normal weight individuals.

Beauchamp et al. showed that a change of 3 points in the BBS test represents a major clinical difference. We have observed that patients achieved the score of a very high risk of falls compared to the control group. This could be explained by the fact that 40% of patients with COPD have limited exercise capacity because of skeletal muscle alterations.

Hypoxemia, systemic inflammation and oxidative stress could cause muscle atrophy, which is a risk factor for falls. No differences were noted between the two groups. COPD is recognized as an inflammatory disease, whether or not originating at pulmonary level; evidence of systemic inflammation in COPD has been previously demonstrated in several studies. We have not found significant evidence to show that inflammation might lead to balance deficiencies or the risk of falls.

In this study, we noticed that the bronchial group had a lower score in the balance tests (TUG, SLS), had a greater fear of falling and a shorter walking distance compared to the emphysematous group. This might suggest that those with a higher BMI would be more likely to fall. The bronchial group exceeded the reference score for an increased risk of falls in TUG test (≥ 13.5 seconds).

A study using SLS test in young adults pointed out that the reduction in endurance muscles in COPD is important because it reflects the increased fatigue of the muscles which is thus associated with the postural control deficiency. At functional level, muscle activation assessed by magnetic stimulation was noticed to be significantly lower in patients with severe COPD ($FEV_1 = 29 \pm 9\%$ of the predicted one) compared to the control group.

With this study we can confirm previous observations, COPD patients having a much lower score on SLS test compared to the control group (31.1 control group vs. 15.6 seconds emphysematous COPD group). This can be explained by the structural muscle abnormalities of patients with COPD such as muscular atrophy (particularly type II fibres), reduction in capillary density, mitochondrial dysfunction and a low proportion of oxidative enzymes.) These abnormalities point out an overall decline in both the oxidative and contractile capacity of lower limb muscles in patients with COPD.

We also noticed that although the Bronchial COPD group had a better muscular mass on lower limbs than emphysematous patients, they had a shorter SLS time (15.6 emphysematous group vs. 8.7 second bronchitis group). This can be explained by the fact that although bronchial patients have a higher muscular mass on their lower limbs, they also have to sustain a higher body weight and muscle quality cannot do this.

We noticed a reduction in walking distance between the two groups of COPD patients (mean value 420 vs. 321 meters). This test could be a useful tool for assessing the balance deficit and to predict the risk of falls in patients with COPD. Although patients with bronchial COPD had a more pronounced muscle mass at the lower limbs compared to the control group (12.6 vs. 10.2), the walking distance in 6MWT test was significantly reduced.

This could be explained by the fact that they also had a significantly higher fat mass, which made it more difficult to move. Our observations can be explained by Andersen's study who showed that the loss of motor neurons results in an increase in dimension of the remaining motor units while preserving type 1 fibres, thus resulting in maintaining the mass with relatively fewer type 2 fibres, and consequently having a reduced strength.

The fear of falling is frequently identified as a risk factor for falls. We can assume that score reduction in ABC questionnaire can be associated with an increased risk of falls.

Lajoie et al. have shown that a 67% score is a good average for predicting the risk of falls in the future.

Our results are similar to those of Beauchamp et al. and we notice that the bronchial COPD group exceeded this limit score on ABC test. Rebecca J noticed that there were no significant differences in the fear of falling depending on the BMI status. Contrary to these studies, we have noticed that obese patients suffering from COPD have a significantly higher fear of failing compared to emphysematous, cachectic patients.

We have noticed that patients with COPD have an increased CAT score, thus having a precarious health status. Considering the results of Julia GS et al. we consider that an increased CAT score leads to ADL depreciation. In our study, we found a significant positive association between the parameters of balance tests and CAT ($p < 0.001$), thus demonstrating that an increased CAT score is a valid predictive factor for falls in these patients.

While this thesis provides new information regarding the balance assessment and the influence of body composition thereupon on COPD patients, there are still important questions to be asked at in the future research. More studies are necessary in order to elucidate the multifactorial physiological mechanism which is at the basis of the balance impairment in patients with COPD. In particular, the contribution of mass and muscle strength, medication, comorbidities, hypoxia and cognition, which are areas interesting to study in the future for the balance and risk of falls in patients with COPD.

Considering the potential consequences of falls, an important area for future research would be the development and assessment of prevention strategies for falls in COPD patients, such as education on the risk of falls and environmental changes.

This thesis brings new evidence in the emerging field of assessing balance and body composition of patients with COPD. Balance impairments represent a secondary modifiable deficiency in patients with COPD that may be associated with an increased risk of falls.

In the light of the recently published paper works that highlight a high incidence of falls in patients with COPD, assessment of balance and body composition in these individuals is justified. Balance workouts, with focus on walking, functional tasks and strength for lower limbs and changes in body composition can be incorporated into existing pulmonary rehabilitation and could provide short-term benefits in objective assessments of balance performance and physical functions.

9. FINAL CONCLUSIONS

1. Patients with COPD irrespective of body composition or phenotype lose their ability to maintain balance.
2. COPD bronchitis phenotype has a higher risk of falling compared to emphysema
 - a. Although bronchial patients had a muscle mass at lower limbs higher than emphysema, the scores of the equilibrium tests were significantly reduced.
 - i. Patients with bronchial COPD were associated with a decrease in the values of the following variables: SLS and ABC when compared to those with emphysema.
 - ii. Patients with bronchial COPD had significantly higher TUG scores compared to patients with emphysematous COPD.
 - iii. Decreased BBS score, ABC, is associated with an increased risk of falling. These low scores can be explained by the fact that 40% of patients have a limited exercise capacity due to sclerosing muscles
3. There were no significant differences in CAT values between the two COPD groups. We also noticed a significant decrease in TM6 in patients with COPD compared to the control group.
4. Significant correlations between inflammatory markers, CAT questionnaire and six-minute walking test were found, as well as a combination of reduced walking distance and increased risk of falls. The six-minute walk test can be a useful tool to assess the risk of falling on COPD patients.
5. We noticed the presence of positive and significant relationships between the percentage of fat-free mass and TM6, SLS and ABC.
6. The percentage of mass without fat was negatively correlated with the TUG test score.
7. PCR and fibrinogen inflammatory markers were significantly associated with CAT values, but found a negative association for PCR and TM6 values.
8. Respiratory parameters are significantly and positively associated: VEMS and CAT respectively CVF and BBS