

# Komorbiteti u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti

---

Ogresta, Doris

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:957081>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-02-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Doris Ogresta**

**Komorbiditeti u kroničnoj plućnoj  
opstruktivnoj bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Sanje Popović- Grle i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## **POPIS KRATICA:**

KOPB- kronična opstruktivna plućna bolest

FEV<sub>1</sub>- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FVC- forsirani vitalni kapacitet

VC- vitalni kapacitet

CVI- cerebrovaskularni inzult

GOLD- Global initiative for chronic obstructiv lung disease

MI- infarkt miokarda

HF- zatajenje srca (heart failure)

AF- fibrilacija atrijsa

BMI- indeks tjelesne mase (body mass index)

FFM- bezmasna masa (free fat mass)

NTM- netuberkulozne mikobakterije

DM- diabetes mellitus (šećerna bolest)

GERB- gastroezofagealna refluksna bolest

PE- plućna embolija

## SADRŽAJ RADA:

1. <u>Kronična plućna opstruktivna bolest</u>	
1.1. Uvod.....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Etiologija i patofiziologija.....	2
1.4. Patologija.....	3
1.5. Klinička slika.....	3
1.6. Dijagnostika.....	4
1.7. Terapija i prevencija bolesti.....	4
1.8. Prognoza.....	5
2. <u>Sistemske posljedice u kroničnoj plućnoj opstruktivnoj bolesti</u>	
2.1. Općenito o komorbiditetima.....	6
2.2. Kardiovaskularne bolesti (koronarna bolest, arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest).....	8
2.3. Kaheksija i miozitis.....	11
2.4. Osteoporoza.....	12
2.5. Plućne infekcije.....	14
2.6. Karcinom bronha i pluća.....	15
2.7. Depresija i anksioznost.....	17
2.8. Šećerna bolest (dijabetes).....	18
2.9. Anemija.....	19
2.10. Gastroezofagealna refluksna bolest.....	20
2.11. Plućna embolija.....	21
3. <u>Zaključci</u> .....	22

4. <u>Zahvale</u> .....	23
5. <u>Literatura</u> .....	24
6. <u>Životopis</u> .....	30

## SAŽETAK

### KOMORBIDITETI U KRONIČNOJ PLUĆNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI

Doris Ogresta

Kronična plućna opstruktivna bolest (KOPB) je progresivna bolest dišnog sustava, karakterizirana kroničnom i slabo reverzibilnom ili ireverzibilnom opstrukcijom protoka zraka. KOPB je jedan od najčešćih uzroka pobola i smrti u svijetu i predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Jedna od karakteristika bolesti je i sistemska upala, pa je važno naglasiti da KOPB nije bolest koja zahvaća samo dišni sustav, već ima značajne i mjerljive sistemske posljedice koje povećavaju morbiditet i težinu bolesti. Komorbiditeti su česti u bolesnika s KOPB-om i mogu znatno utjecati na prognozu bolesti. Najčešći i najozbiljniji među njima su kardiovaskularna i cerebrovaskularna bolest, rak pluća, dijabetes, kaheksija, slabost mišićnog sustava, osteoporoza, anksioznost i depresija, plućne infekcije, anemija, a kao česti se spominju i gastroezofagealna refluksna bolest i plućna embolija. Pušenje je važan rizični faktor KOPB, ali i mnogih komorbiditeta. Kardiovaskularna bolest je najčešći i vjerojatno najvažniji komorbiditet u bolesnika s KOPB-om. Prema studijama, učestalost kardiovaskularnih bolesti je značajno veća u bolesnika s KOPB-om za razliku od onih koji nemaju KOPB. Energetski deficit i smanjenje mišićne mase loš su prognostički čimbenik i imaju znatan utjecaj na preživljene, što se posebno odnosi na teže stadije KOPB-a. Učestalost osteoporoze kod tih bolesnika je dva do pet puta veća nego u općoj populaciji, ali je najčešće nedijagnosticirana. Postojanje KOPB-a i respiratornih infekcija mogu voditi u začarani krug pri čemu infekcije uzrokuju pojavu egzacerbacije i smanjenja plućne funkcije, a smanjena plućna funkcija je rizik za nastanak nove plućne infekcije. Važno je naglasiti da treba pripaziti na kortikosteroidnu terapiju egzacerbacija bolesti jer ona može povećati rizik nastanka plućne infekcije. Zabrinjava i povećana učestalost karcinoma pluća u bolesnika s KOPB-om što ukazuje na potrebu za probirom predisponiranih bolesnika. Postoji i veća potreba za probirom bolesnika za depresiju. Uz sve to, KOPB prati normocitna i normokromna anemija.

**Ključne riječi:** kronična opstruktivna plućna bolest, sistemska upala, komorbiditeti, pušenje

## **SUMMARY**

### **COMORBIDITIES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Doris Ogresta

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease of the respiratory system, characterized by chronic and reversible or irreversible airflow obstruction. COPD is one of the most common causes of morbidity and mortality worldwide, and it represents a significant public health problem. One of the characteristics of COPD is systemic inflammation that indicates that COPD isn't a disease that only affects the respiratory system, but also has significant and measurable systemic effects that increase morbidity of disease. Comorbidities are common in patients with COPD and they have a significant impact on prognosis. The most common and most serious of them are cardiovascular and cerebrovascular disease, lung cancer, diabetes, cachexia, muscle weakness, osteoporosis, anxiety and depression, pulmonary infections, anemia, gastroesophageal reflux disease and pulmonary embolism. Smoking is an important risk factor of COPD and most of comorbidities. Cardiovascular disease is the most common and probably the most important comorbidity in patients with COPD. Studies showed that incidence of cardiovascular disease was significantly higher in patients with COPD than in those who don't have disease. Energy deficit and reduced muscle mass are poor prognostic factors and they have a significant impact on the survival, specially in severe COPD. The incidence of osteoporosis in these patients is two to five times higher than in the general population, but it is very often underdiagnosed. The presence of COPD and respiratory infections can lead to a vicious circle. Infections can cause an occurrence of exacerbations and decrease in lung function, and reduced lung function is a risk factor for the development of new lung infection. It is important to be careful with corticosteroid therapy in exacerbation because it can increase the risk of lung infections. There is an alarming increase in incidence of lung cancer in patients with COPD which requires screening tests in predisposed patients. Also there is a need for screening tests for depression. In addition, COPB patients usually have normocytic and normochromic anemia.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, comorbidities, smoking



# 1. KRONIČNA PLUĆNA OPSTRUKTIVNA BOLEST

## 1.1. Uvod

Kronična plućna opstruktivna bolest (KOPB) je progresivna bolest dišnog sustava, karakterizirana kroničnom i slabo reverzibilnom ili ireverzibilnom opstrukcijom protoka zraka. KOPB je termin koji je u svijetu prihvaćen za skup kliničkih obilježja koja karakteriziraju emfizem i kronični bronhitis. KOPB je jedan od najčešćih uzroka pobola i smrti u svijetu i predstavlja značajan javnozdravstveni problem jer su njezina učestalost i posljedice u kontinuiranom porastu (Pavičić F, Tudorić N 2008.). Češća je u populacijama u kojima je više zastupljeno pušenje koje je glavni predisponirajući čimbenik nastanka bolesti jer je inicijalni pokretač oksidativnog stresa i upalnog odgovora. Lokalna upala uzrokuje suženje dišnih putova, fibrozu i destrukciju alveola. Sve te promjene uzrokuju zarobljavanje zraka u alveolama i hiperinflaciju. Nažalost, simptomi se pojavljuju polako, postepeno i podmuklo, a patofiziološke promjene razvijaju sporo pa se bolest najčešće ne dijagnosticira u ranim stadijima nego u trenutku kada je izgubljena znatna količina plućne funkcije. Unatoč progresivnom karakteru bolesti, koji smanjuje kvalitetu života, ograničava fizičku aktivnost i emocionalno sudjelovanje u svakodnevnom životu te na kraju može voditi preuranjenoj smrti, bolest je moguće prevenirati i liječiti (Milenković B 2012.). Većina radova naglašava važnost prestanka pušenja kao najefikasnijeg načina zaustavljanja progresije oštećenja plućne funkcije.

Važno je naglasiti da KOPB nije bolest koja zahvaća samo dišni sustav, već ima značajne i mjerljive sistemske posljedice koje povećavaju morbiditet i težinu bolesti (Celli BR et al. 2008.) .

## 1.2. Epidemiologija

KOPB je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u cijelom svijetu. Njezin morbiditet i mortalitet variraju i često su izravno povezani s rasprostranjenošću korištenja duhana i duhanskih proizvoda, ali i razvijenosti zemlje. Prema podacima iz 2011. godine KOPB je bila četvrti uzrok smrtnosti u svijetu, nakon ishemijske srčane bolesti, inzulta (CVI) i zloćudnih bolesti, s više od 3 milijuna umrlih a broj umrlih je i dalje u porastu. Pretpostavlja

se da će do 2020. godine ona biti treći uzrok smrtnosti u svijetu. U populaciji starijom od 40 godina učestalost KOPB-a je 10- 20% , a u starijim dobnim skupinama prevalencija bolesti je i veća (Viegli G et al. 2001. ; Milenković B 2012.).

### **1.3. Etiologija**

Bolest nastaje interakcijom genetskih čimbenika i čimbenika sredine. Pušenje je glavni faktor rizika za KOPB (Pavičić F, Tudorić N 2008. ; Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013. ). Ono pokreće oksidativni stres i upalni odgovor u dišnom sustavu. Kronična upala uzrokuje fiksno suženje dišnih puteva i destrukciju alveola, a često je sve povezano sa sistemskom upalom. Među pušačima neće svi razviti KOPB. Prema podacima, kod približno 50 % pušača razvije se bronhoopstrukcija, a 20% pušača razvije KOPB (Milenković B 2012.). Pušenje duhana kvantificira se pojmom „broj kutija cigareta godišnje“ (pack years) izračunatom iz omjera broj cigareta popušanih u jednom danu puta broj godina pušenja/ 20. Vrijednost „pack years“ >15 upućuje na rizičnost bolesnika za plućne bolesti (KOPB, astma), a vrijednost >30 upućuje na rizičnost bolesnika i za karcinom pluća ( Kranjčević K, Petriček G 2013.).

Osim pušenja cigareta i drugi oblici izlaganja duhanskome dimu i drugim tipovima duhana (npr. lula, nargila, marihuana, pasivno pušenje) doprinose nastanku bolesti. Izloženost organskim i neorganskim supstancama i plinovima u okolini, zagađenju zraka u kućanstvu (npr. korištenje otvorenih ognjišta, ispušni plinovi u prometu, sumporov dioksid u zraku) su zanemareniji čimbenici nastanka KOPB-a. Sve veće zagađenje zraka škodi i pojedincima s već postojećom bolesti srca i pluća. Međutim, čini se da je utjecaj polucije zanemariv u usporedbi sa konzumacijom cigareta. (Milenković B 2012., GOLD 2013.). Ostali čimbenici rizika su navedeni u tablici 1.

#### **Tablica 1. Faktori rizika za razvoj kronične opstruktivne plućne bolesti.**

Prema: Milenković B (2012.), str. 84.

##### **UNUTARNJI FAKTORI**

- genetski faktori (npr. urođeni deficit A1- antitripsina)
- astma/ bronhalna hiperreaktivnost
- rast i razvoj pluća
- starenje

## VANJSKI FAKTORI

- pušenje
- česte respiratorne infekcije u djetinjstvu
- profesionalna ekspozicija
- zagađenje zraka
- lošije socioekonomsko stanje

### 1.4. Patologija

Patološke promjene su nađene u plućnom parenhimu, zračnim putevima i krvnim žilama pluća. Te promjene uključuj upalni proces i strukturne promjene zbog dugotrajnog upalnog procesa koji uzrokuje stalne ozlijede i popravke tkiva. Upalni proces dominira perifernim dišnim putovima i karakterizira ga povećana infiltracija makrofazima, limfocitima, i neutrofilima (ponekad i limfoidnim folikulima). U sluznici velikih dišnih putova prisutni su metaplazija epitela i hiperplazija mukoznih žlijezda s povećanim izlučivanjem sluzi. Stjenka plućnih arteriola je zadebljana i remodelirana, posljedica čega je plućna hipertenzija (Milenković B 2012.). Kod emfizema se odvija destrukcija plućnog parenhima i razaranje alveolnih pregrada što povećava zračni prostor. Uslijed ovih promjena nastaju bronhoopstrukcija i hiperinflacija (najprije dinamska, a s razvojem bolesti i statička) (Križanac Š, Nola M 2011.).

### 1.5. Klinička slika

U bolesnika s KOPB-om klinički su prisutni kašalj i iskašljavanje dulje od tri mjeseca godišnje u više uzastopnih godina (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.; Pavićić F, Tudorić N 2008.) . U ranim stadijima bolesti tegobe su manje izražene zbog čega se bolest otkriva u kasnijim stadijima, obično u egzacerbacijama bolesti ili kada kašalj i dispneja smanjuju kvalitetu života. Uz kronični kašalj, iskašljavanje sluzi i dispneju, dodatni simptomi su stezanje u prsištu, sviranje u grudima, gubitak tjelesne mase i depresija. Tijekom života simptomi su izraženiji jer bolesnici gube plućnu funkciju, neki sporije, a oni sa učestalim egzacerbacijama više i brže (Milenković B 2012.). Najčešći uzrok egzacerbacija su dišne infekcije i kardiovaskularne bolesti (popuštanje srca) (Pavićić F, Tudorić N 2008.).

Simptomatologija KOPB-a širi se i na druge organske sustave i smatra se sistemskom bolešću, ali će o njima više govora biti u daljnjem tekstu.

## **1.6. Dijagnostika**

Dijagnoza KOPB-a postavlja se na temelj anamnestičkih pitanja, fizikalnog nalaza i nalaza spirometrije (Pavičić F, Tudorić N 2008.). U anamnezi treba obratiti pažnju na podatak o dobi, pušenju, postojanju kroničnog kašlja i iskašljavanja, postojanju zaduhe pri naporu ili u mirovanju i obiteljskoj anamnezi. Nakon toga je potrebno provesti spirometriju koja je zlatni standard u dijagnostici KOPB-a. Nalaz spirometrije pokazuje koliki je stupanj opstrukcije. Pokazatelji opstrukcije su:  $VC > FVC$ ,  $FEV_1 < 80\%$ ,  $FEV_1/FVC < 0.70$ . Ukoliko postoji  $FEV_1/FVC < 0.70$  nakon tri uzastopna mjerenja i koji se nakon korištenja bronhodilatatora ne mijenja ili minimalno mijenja, može se postaviti dijagnoza KOPB-a (Kranjčević K, Petriček G 2013.). Na temelju rezultata spirometrije i stupnja bronhoopstrukcije ( $FEV_1$ ) bolesnike dijelimo u četiri grupe prema GOLD-u (GOLD I-IV) (Milenković B 2012.). Podjela bolesnika oboljelih od KOPB-a prema težini bolesti svrstava ih također u četiri skupine (A,B,C,D). Kao kriterij se uzimaju razina bronhoopstrukcije (GOLD I-IV), broj egzacerbacija tokom godine, CAT upitnik i mMRC skala. Prema toj podjeli se vrši i izbor lijeka u oboljelog od KOPB-a (Kranjčević K, Petriček G 2013.).

## **1.7. Terapija i prevencija bolesti**

Terapija KOPB-a je dugotrajna i kompleksna. Ona uključuje promjene životnih navika, kao npr. prestanak pušenja, bavljenje tjelesnom aktivnošću, kvalitetniju prehranu, te uzimanje lijekova, plućnu rehabilitaciju, liječenje kisikom ali i transplantaciju pluća (Milenković B 2012.).

Osnova medikamentne terapije su bronhodilatatori. Postoje dvije skupine takvih lijekova, simpatomimetici i antikolinergici, te metiksantini (teofilin) koji osim dilatacije dišnih putova imaju i protuupalne učinke. Ti lijekovi se mogu propisivati redovito ili po potrebi, u monoterapiji ili u kombinaciji. U težim stadijima KOPB-a (skupina C i D) propisuju se i inhalacijski kortikosteroidi.

Redovita vakcinacija protiv influence može smanjiti težinu bolesti za 50%. Preporučeno je i cijepljenje protiv pneumokoka kod starijih od 65, kao i mlađih s  $FEV_1 < 40\%$ .

Prestanak pušenja je glavna preventivna i terapijska mjera u bolesnika s KOPB-om jer dokazano produžuje život (Kranjčević K, Petriček G 2013.; Celli BR 2008.).

## **1.8. Prognoza**

Prognoza bolesti je moguće odrediti uz pomoć GOLD klasifikacije i BODE indeksa.

Bolest prema spirometrijskom nalazu FEV<sub>1</sub> vrijednosti dijelimo na četiri stupnja (GOLD I- laka , GOLD II- umjereno teška, GOLD III- teška, GOLD IV- veoma teška KOPB) (Milenković B 2012.).

Osim FEV<sub>1</sub> vrijednosti, prognoza ovisi i o još nekim parametrima objedinjenim BODE indeksom a to su: indeks tjelesne mase, dispneja, podnošenje napora i plućna opstrukcija (Celli BR 2008.).

## 2. SISTEMSKE POSLIJEDICE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

### 2.1. Općenito o komorbiditetima

Komorbiditeti su jedna ili više bolesti ili stanja koji postoje s osnovnom bolešću ili poremećajem. Oni su česti u bolesnika s KOPB-om i mogu znatno utjecati na prognozu bolesti. Neki od komorbiditeta mogu postojati neovisno o KOPB-u, dok neki mogu biti povezani s njom bilo zbog zajedničkog faktora rizika ili zato što jedna bolest utječe na pojavu druge bolesti (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.). Najčešći razlog nastanka komorbiditeta u KOPB-u je promijenjen rad organskih sustava u odsutnosti dovoljne količine kisika (Chatila WM et al. 2008.). Također bitno je razumjeti važnost sistemske upale u patogenezi većine komorbiditeta. Sistemske upalne promjene obuhvaćaju oksidativni stres, prisutnost upalnih stanica i proupalnih citokina u plazmi. Oksidativni stres su sva funkcijska ili strukturna oštećenja stanica nastala djelovanjem pro-oksidacijskih supstanci (kisikovih slobodnih radikala). Slobodni kisikovi radikali mogu dospjeti u pluća iz vanjske sredine ili endogeno. Duhanski dim sadrži veliki broj takvih supstanci, a važan endogeni izvor su upalne stanice- makrofazi i neutrofilii. U perifernoj cirkulaciji izmjerena je povećana koncentracija citokina (TNF- alfa, Il-6, Il-8) i proteina akutne faze upale (CRP). Ipak porijeklo sistemske upale u KOPB-u još uvijek nije potpuno jasno. Postoje mnoge teorije koje su vjerojatno međusobno povezane. Prvo, sam duhanski dim izaziva znatna ekstrapulmonalna oštećenja. Drugo, moguće da je u patogenezu KOPB-a uključena autoimuna komponenta. Treća je mogućnost da je neki od poremećaja u perifernoj cirkulaciji prije uzrok a ne posljedica KOPB-a. To je potkrijepljeno konstatacijom da KOPB postoji samo kod jednog postotka pušača što upućuje i na druge faktore, vjerojatno genetske. Uza sve to, činjenica je da je starenje praćeno niskim stupnjem sistemske upale a KOPB je bolest povezana sa starenjem. Vezano uz to, pokazano je da pušenje uzrokuje skraćivanje telomera koje su pokazatelj starenja stanica. Dokazi o starenju stanica nedavno su otkriveni u bolesnika s emfizemom pluća (Bošnjak Petrović V 2012.).

Kada se sve zbroji, kao razlog nastanka komorbiditeta u KOPB-u su kombinacije raznih faktora: pušenje, egzacerbacije bolesti, fizička neaktivnost, starija životna dob, genetska predispozicija, ali i interakcija lijekova u terapiji KOPB-a (Decramer M, Janssens W 2013. ;

Chatila WM et al. 2008. ). Beta blokatori pogoršavaju funkciju pluća u bolesnika s KOPB-om, ali su isto tako kod mnogih bolesnika s pridruženim kardiovaskularnim bolestima neophodni. Bronhodilatatori uzrokuju tahiaritmije, antikolinergici povećavaju očni tlak i smanjuju funkciju mokraćnog mjehura, kortikosteroidi su povezani sa pojavom katarakte, strija i osteoporoze. Posebno su opasni sistemski kortikosteroidi za koje se zna da uzrokuju osteoporozu, hipertenziju, slabost mišića, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde i dijabetes (Chatila WM et al. 2008.).

Pušenje se smatra glavnim rizičnim faktorom većine komorbiditeta u KOPB-u pa je zbog toga teško ustanoviti uzročno-posljedičnu vezu između KOPB-a i svakog pojedinog komorbiditeta. Međutim, za neke od njih je dokazano da su povezani s KOPB-om. Najčešći i najozbiljniji među njima su kardiovaskularna i cerebrovaskularna bolest, rak pluća, dijabetes, kaheksija, slabost mišićnog sustava, osteoporoza, anksioznost i depresija (Chatila WM et al. 2008.; Decramer M, Janssens W 2013.). Manen et al. su izvijestili da je više od 50% ,od 1145 pacijenata s KOPB-om, imalo 1 do 2 komorbiditeta, 15,8% je imalo 3 do 4 komorbiditeta i 6,8% je imalo 5 i više komorbiditeta (Manen JG et al. 2001.).

KOPB je vodeći uzrok hospitalizacije starijih pacijenata. Prema izviješću Holguin i suradnika komorbiditeti su čest uzrok hospitalizacije pacijenata sa primarnom ili sekundarnom dijagnozom KOPB-a. 17% bolesnika je bilo hospitalizirano zbog hipertenzije, 25% zbog koronarne bolesti, 11% zbog dijabetesa i 12% zbog pneumonije.

Uzrok smrti većina bolesnika s KOPB-om je neki od komorbiditeta, a ne osnovna bolest. Studijama je dokazano da je 40 % smrti sigurno ili vjerojatno povezano s KOPB-om, 50% nije povezano s KOPB-om, a za 10% se ne zna točan uzrok. Jedna trećina smrti je povezana s kardiovaskularnom bolesti, a jedan od zabrinjavajuće čestih uzroka smrti bolesnika s KOPB-om je rak pluća. Prema Holguinu i suradnicima, KOPB je bila uzrok 5,9% bolničkog mortaliteta. Od toga je 37% smrti bilo uzrokovano zatajenjem disanja, 25% pneumonijom a 43% koronarnom bolesti (Holguin F et al. 2005.). U daljnjem tekstu osvrnuti ćemo se na svaki pojedini komorbiditet bolesnika s KOPB-om i njihovu važnost.

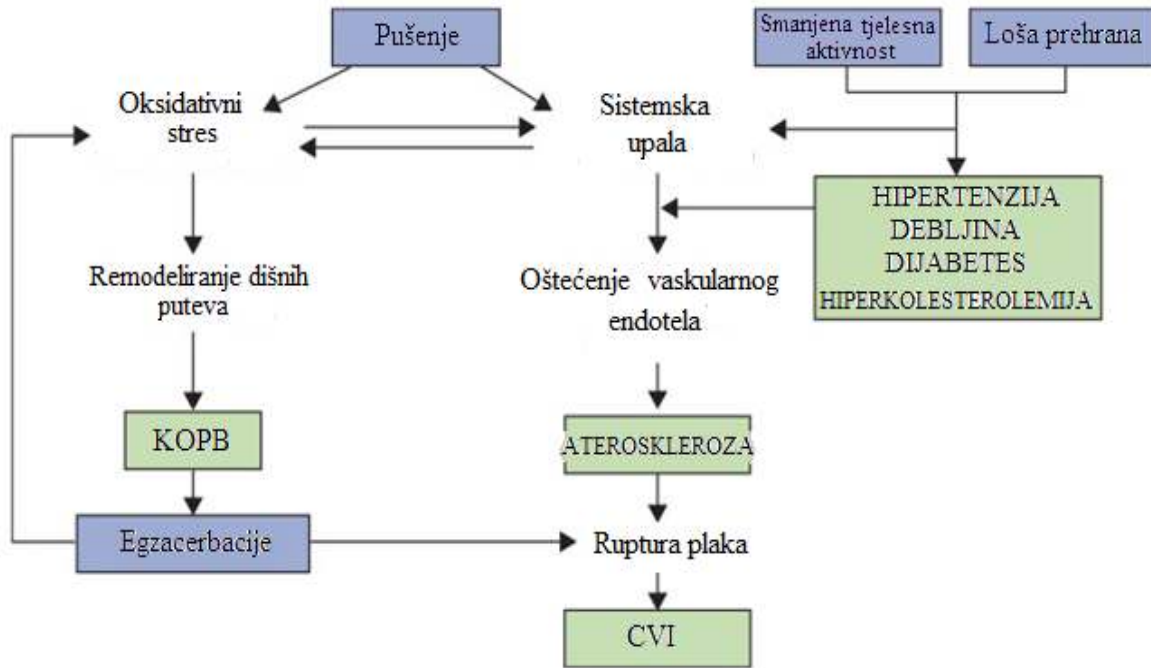
## **2.2. Kardiovaskularne bolesti u bolesnika s KOPB-om**

Pluća i srce su u takvom anatomskom i fiziološkom odnosu da svaki poremećaj jednog od navedenih organa ima posljedice na drugom organu. Znamo da bolesti navedenih organskih sustava imaju i zajedničke faktore rizika, kao što je pušenje. Osim što predisponira nastanak KOPB-a, pušenje uzrokuje i bolest koronarnih, ali i perifernih arterija zbog već spomenute sistemske upalne reakcije. KOPB povećava rizik nastanka ateroskleroze čija patogeneza uključuje upalu, oksidativni stres, poremećaje koagulacije i aktivaciju trombocita. Konstantna upalna reakcija niskog stupnja smatra se centralnim događajem u nastanku aterosklerotskog plaka. Značajna uloga u ovom procesu pripada i disfunkciji endotela koja je karakterizirana smanjenim stvaranjem relaksirajućih faktora, prije svega dušikovog oksida (NO), dok je količina lučenja faktora konstrikcije (endotelina-1, angiotenzina II i kisikovih radikala) povećana (Bošnjak Petrović V 2012.).

Kardiovaskularna bolest je širok pojam koji obuhvaća ishemijsku bolest srca, kongestivno zatajenje srca, arterijsku hipertenziju, plućnu hipertenziju, koronarnu bolest, perifernu vaskularnu bolest, cerebrovaskularni inzult (CVI) i tranzitornu ishemijsku ataku (TIA). Također može uključivati i dislipidemiju (Decramer M, Janssens W 2013.).

U udruženom istraživanju dvije velike epidemijološke studije, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) i Cardiovascular Health Study (CHS), koje je uključivalo 20 000 odraslih, prevalencija kardiovaskularne bolesti u pacijenata s KOPB-om bila je 20- 22%, za razliku od pacijenata bez KOPB-a, gdje je bila 9% (Mannino DM et al. 2008.). Curkendall i suradnici su na uzorku od 11,493 također pokazali da je prevalencija kardiovaskularnih bolesti veća u pacijenata s KOPB-om nego u kontrolnoj skupini. Također su pokazali kako je rizik od hospitalizacije i smrti zbog kardiovaskularnih bolesti povećan u ispitivanoj skupini (Curkendall SM et al. 2006). U ARIC studiji kod pacijenata GOLD III stadija 32% mortaliteta pripalo je respiratornim uzrocima, 24% raku pluća i 13% kardiovaskularnim uzrocima. U GOLD II stadiju 4 % smrti bilo je uzrokovano respiratornim bolestima, 25% rakom pluća a 28% kardiovaskularnim bolestima (Mannino DM et al. 2006.).





**Slika 1. Povezanost KOPB-a i kardiovaskularnih bolesti.**

Prema: Decramer M, Janssens W (2013.)

Hipertenzija se smatra najčešćim komorbiditetom u KOPB-u. Rizici nastanka hipertenzije u bolesnika s KOPB-om su starija dob, smanjena tjelesna aktivnost, loša prehrana, pridružene bolesti kao dijabetes, dislipidemija i sl. (Decramer M et al. 2013., Fabbri LM et al. 2008.). Zbog već spomenute sistemske upalne reakcije, u bolesnika s KOPB-om brže nastaje vaskularna bolest i ateroskleroza. Povećana arterijska krutost može predisponirati bolesnike za arterijsku hipertenziju (Bošnjak Petrović V 2012.). U bolesnika sa KOPB-om, hipertenzija bi trebala biti liječena prema smjernicama, budući da nije dokazano da bi kod takvih pacijenata trebala biti liječena drugačije. Ukoliko se koriste Beta blokatori, selektivni blokatori imaju prednost (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.)

Incidencija ishemijske bolesti srca je također povećana. Razlog tome je u prvom redu zajednički faktor rizika, pušenje. Nažalost, infarkt miokarda (MI) se često previdi u ovih bolesnika i prerijetko se dijagnosticira. Samo jedna trećina pacijenata s KOPB-om, kojoj je na EKG-u naknadno ustanovljen MI, je imala tu dijagnozu od prije (Brekke PH et al. 2008.). MI se liječi prema smjernicama za ishemijsku bolest srca budući da nema dokaza da bi se trebao liječiti drugačije u prisutnosti KOPB-a. Selektivni beta blokatori imaju prednost pred

neselektivnim beta blokatorima i smatraju se sigurnom terapijom u bolesnika s KOPB-om (Salapeter S et al. 2005.). Također, KOPB bi trebala biti liječena na isti način, jer nema dokaza da zahtjeva drugačiju terapiju u bolesnika s pridruženim MI. Iako je kod takvih bolesnika odgovorno izbjegavati velike doze beta agonista (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.)

Studije pokazuju da će 30% pacijenata s KOPB-om imati neki stupanj zatajenja srca (HF) (Rutten FH et al. 2005.) . Također HF je ujedno i diferencijalna dijagnoza egzacerbacije KOPB-a. S druge strane, 30% pacijenata u zatajenju srca imaju dijagnozu KOPB-a (Iversen KK et al. 2008.). Sličnost simptomatologije, tj. pojavnost dispneje i poremećaja disanja, i kod HF-a, pogoršanja astme i egzacerbacije KOPB-a može dovesti do zabune, pa je potreban oprez kod dijagnosticiranja komorbiditeta. HF bi trebalo biti liječeno prema smjernicama za liječenje HF-a budući da nema dokaza da u bolesnika s KOPB-om trebalo biti liječeno drugačije (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.). Terapija selektivnim beta blokatorima ima znatan učinak na preživljene bolesnika s HF-om, a KOPB je najčešći razlog zašto je pacijenti u zatajenju srca ne dobiju (Hawkins NM et al. 2010.). Ali kao i kod pacijenata sa MI, terapija beta blokatorima smatra se sigurnom u bolesnika s KOPB-om (Salapeter S et al. 2005.). KOPB kod pacijenata sa zatajenjem srca liječi se prema smjernicama jer nema znanstvenih dokaza da je potrebna drugačija terapija (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.). Zabrinjavaju studije koje su izvijestile o povećanom broju hospitalizacija i mortalitetu od zatajenja srca kod KOPB-a liječenog beta agonistima (Au DH et al. 2003.). To ukazuje na važnost praćenja pacijenata sa HF-om na terapiji beta agonistima.

Fibrilacija atrijska (AF) je najčešća aritmija bolesnika s KOPB-om. Promjene u oksigenaciji krvi, poremećena plućna funkcija i hemodinamske promjene mogu rezultirati razvojem AF-a. Simptom AF-a, kao i KOPB-a, često može biti dispneja. U tom slučaju AF može predstavljati izazov kliničaru, koji neće posumnjati na postojanje aritmije, što može dovesti do smrti bolesnika. Terapija AF-a u bolesnika s KOPB-om ne bi trebala biti drugačija od one kod pacijenata bez KOPB-a. Isto se odnosi i na terapiju KOPB-a (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.).

Zaključak je da je kardiovaskularna bolest najčešći i vjerojatno najvažniji komorbiditet u bolesnika s KOPB-om. On dokazano povećava broj hospitalizacija i smrtnost bolesnika s KOPB-om ili u različitoj mjeri smanjuje kvalitetu života. Njezino liječenje ne zahtjeva odstupanja od smjernica liječenja pacijenata koji nemaju KOPB. Stoga bi se kod takvih pacijenata trebalo raditi na prevenciji i suzbijanju napredovanja kardiovaskularne bolesti.

### 2.3. Kaheksija i miozitis

U posebnu grupu komorbiditeta u KOPB-u mogu se svrstati gubitak mišićne mase, masti i koštane mase. Ove promijene se primjetno češće javljaju u bolesnika s emfizemom (Decramer M, Janssens W 2013., McAllister DA et al. 2007.) Gubitak tjelesne mase se primjećuje i kod 10- 15% oboljelih s blagom i srednje teškom bolesti. Gubitak mase je u korelaciji sa težinom bolesti prema GOLD-u ( Decramer M, Janssens W 2013.) Kada govorimo o gubitku tjelesne mase, najvećim djelom se radi o gubitku mišićne mase i ono označava lošu prognozu. Maltais i suradnici su pokazali da je u bolesnika s teškim KOPB-a kapacitet *m. vastus lateralis* značajno smanjen u odnosu na zdrave ljude. Također su pokazali da aktivnost mitohondrijskih enzima u mišićima niža kod smanjenog FEV<sub>1</sub> (Maltais F et al. 2000.). Slična studija, rađena na uzorku bolesnika s KOPB-om i *m. quadriceps*, pokazala je da je kod tih bolesnika izdržljivost mišića snižena i da ona nije vezana s volumenom mišića, već sa njegovim oksidativnim profilom (Allaire J et al. 2004.) Može se zaključiti da je u bolesnika s KOPB-om preostala mišićna masa često disfunkcionalna pa bolesnici imaju smanjenu kvalitetu života zbog nepodnošenja napora. Mehanizmi poremećaja skeletnih mišića nisu precizno definirani i vjerojatno su multifaktorski. Sistemna upala znatno pridonosi tom poremećaju. Upalni medijatori neposredno uzrokuju degradaciju miozinskih teških lanaca (Bošnjak Petrović V 2012.). Pothranjenost je u prirodnom toku KOPB-a često prisutna. Njena prevalencija se kreće od 20- 70 %. Poremećaji uhranjenosti obuhvaćaju: promijene u unosu kalorija, promjenu razine bazalnog metabolizma, intermedijarnog metabolizma i promjenu tjelesnog sastava. U bolesnika s KOPB-om mogu se naći malnutricija i kaheksija. (Bošnjak Petrović V 2012.). Oni ukazuju na dva različita tipa poremećaja (Tablica 2.).

**Tablica 2. Usporedba malnutricije i kaheksije.** Prema: Bošnjak Petrović V (2012.), str.104.

	Malnutricija	kaheksija
Sadržaj proteina u skeletnim mišićima	Nizak	nizak
Porijeklo	snižen unos	nedovoljno razjašnjen
Odgovor na dijetetsku potporu	Dobar	slab

Većina stručnjaka smatra da bolesnici s KOPB-om pate od kaheksije prije nego od malnutricije. Razlozi tome su što je kalorijski unos kod takvih bolesnika normalan ili povećan, njihova metabolička razina je obično povećana, a odgovor na nutritivnu potporu je slab. Gubitak težine nastaje postepeno, a u egzacerbacijama je intenzivniji (Bošnjak Petrović V 2012.). Sniženi kalorijski unos nije značajan razlog gubitka težine. Ukupnu potrošnju energije čine tri komponente: potrošnja energije u mirovanju, termogeneza zbog unosa hrane, potrošnja energije pri naporu (Decramer M, Janssens W 2013., Bošnjak Petrović V 2012.). Kod ovakvih bolesnika potrošnja energije uglavnom se odnosi na prvu komponentu. Utvrđeno je da je prosječna potrošnja energije u mirovanju u bolesnika s KOPB-om veća za 10- 20% od predviđenog za godine, visinu, težinu i spol. Kod njih je također utvrđeno povećanje bazalnog metabolizma (Bošnjak Petrović V 2012.). Veća energetska potrošnja od kalorijskog unosa odgovorna je za postepen gubitak težine. Mogući razlog povećanja metaboličke potrošnje je i veći rad respiratornih mišića i povećana potrošnja kisika (Donahoe M et al. 1989.). Hipermetabolizam pospješuje i sistemska upala (Wouters EFM, Creutzberg EC 2002.).

Gubitak na težini je važan prognostički čimbenik u bolesnika s KOPB-om i njegova prognostička vrijednost je nezavisna od drugih prognostičkih čimbenika. Procjena uhranjenosti obuhvaća anamnestičke podatke, fizički pregled, i antropometrijska i laboratorijska ispitivanja. U antropometrijskim mjerenjima najčešće se koriste mjerenje: tjelesne težine, visine, debljine kožnog nabora m. tricepsa, obujma mišića sredine nadlaktice. Kao pokazatelj uhranjenosti često se koristi indeks tjelesne težine (BMI). Tako je niži BMI (<21 kg/m<sup>2</sup>) udružen sa većim smrtnim rizikom nezavisno od stupnja težine bolesti. Kao što je već spomenuto u prethodnom tekstu, snaga skeletnih mišića zavisi o mišićnoj masi i kontraktilnosti mišićnih vlakana. Dugotrajni energetske deficit praćen je smanjenjem mišićne mase što utječe i na snagu i izdržljivost respiratorne muskulature i dovodi do lošije prognoze bolesti (Bošnjak Petrović V 2012.).

## **2.4. Osteoporoza**

Osteoporoza je sistemska bolest skeleta koju karakterizira redukcija koštanog tkiva, koja dovodi do smanjenja koštane mase, povećanja fragilnosti kosti i većeg rizika od fraktura i prijeloma (Graat-Verboom L et al. 2009.; Bošnjak Petrović V 2012.). Pretkliničko stanje osteoporoze zove se osteopenija. Ona korelira sa mijenjanjem tjelesnog sastava (niskim

indeksom tjelesne težine (BMI), niskom bezmasnom masom (FFM) i udjelu idealne tjelesne težine), sa težinom bolesti i liječenjem kortikosteroidima (Bolton CE et al. 2004., Bošnjak Petrović V 2012.). Prema nekim istraživanjima osteoporoza je češća u bolesnika s emfizemom nego onih sa kroničnim bronhitisom (McAllister DA et al. 2007.). Poznati rizični faktori osteoporoze u općoj populaciji su ženski spol, dob, niski BMI, kortikosteroidna terapija i endokrini poremećaji kao hipertireoza i hiperparatireoza (Pavičić F, Tudorić N 2008.) Smatra se da je u populaciji bolesnika s KOPB-om prevalencija osteoporoze dva do pet puta veća. Na žalost osteoporoza je u KOPB-u često ne dijagnosticirana. Etiologija osteoporoze u KOPB-u je kompleksna. U njezinom nastanku sudjeluju različiti rizični faktori od kojih neki postoje tokom života bolesnika, neki su vezani uz KOPB, a neki za terapiju KOPB-a (Tablica 3.). Sistemska upala je povezana s aktivacijom osteoklastogeneze. Utvrđene su povećane koncentracije medijatora upale TNF-alfa i IL-6 i to uglavnom u bolesnika sa gubitkom tjelesne mase i onih sa niskom FFM. Drugo objašnjenje za češću pojavu osteoporoze kod osoba nižih pokazatelja tjelesnog sastava moglo bi biti smanjeno formiranje kosti uslijed manjeg mehaničkog opterećenja na kostima. Teži stupanj KOPB-a prema GOLD-u ili niža vrijednost FEV<sub>1</sub> korelira s osteoporozom i /ili niskim indeksom koštane mase (Bošnjak Petrović V 2012.).

**Tablica 3. Faktori rizika za osteoporozu u KOPB-u.**

Prema: Bošnjak Petrović V (2012.), str. 109.

Pušenje
Smanjena masa skeletnih mišića i njihova snaga
Nizak BMI
Terapija kortikosteroidima
Kronična sistemska upala
Smanjena razina vitamina D
Povećan unos alkohola
Genetski faktori
Hipogonadizam
Manjak inzulinu- sličnih faktora rasta

Za postavljanje dijagnoze osteoporoze mjeri se mineralna gustoća kosti. Kao zlatni standard preporučuje se absorpcijometrija X-zraka (DEXA) (Bošnjak Petrović V 2012.).

Liječenje osteoporoze u bolesnika s KOPB-om ne bi trebalo odstupati od uobičajene terapije osteoporoze bolesnika bez KOPB-a. Nije znanstveno dokazano da bi osteoporoza kod KOPB-a trebala biti drugačije liječena (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.) Farmakološko liječenje osteoporoze treba sadržavati bisfosfonate u kombinaciji s nadoknadom kalcija i vitamina D (Graat-Verboom L et al. 2009.) U bolesnika s KOPB-om posebno je važno prevenirati frakture kralježnice jer je utvrđeno da fraktura jednog kralješka smanjuje FVC za 10% referentne vrijednosti. Zato je vrlo važno rano otkrivanje osteoporoze, njezino pravodobno liječenje i prevencija fraktura. Prema preporuci, bolesnicima sa BMI<21 i/ili FFM<16 za muškarce i FFM<15 za žene trebalo bi izvršiti probir za osteoporozu (Bošnjak Petrović V 2012.).

## **2.5. Plućne infekcije**

Pneumonija je česta pridružena bolest u KOPB-u, koja u takvih bolesnika vodi težem kliničkom tijeku bolesti, produžuje hospitalizaciju i intenzivno liječenje te povećava smrtnost (Pifarre R et al. 2007.). Do sada se malo zna o njezinoj incidenciji. Čini se da postojanje KOPB-a i respiratornih infekcija vode u začarani krug. KOPB prati slabost imunološkog sustava. U ranim stadijima bolesti, respiratorni sustav je koloniziran infektivnim čimbenicima, čime se povećava rizik respiratorne infekcije. Svaka nova infekcija vodi slabljenju plućne funkcije (Vestbo J, Hogg JC 2006.). Prema nekim istraživanjima, među pacijentima s vanbolničkom pneumonijom najčešći komorbiditet je upravo KOPB (Lieberman D et al. 2002.). Jako je mali broj objavljenih radova na temu povezanosti domicilnih pneumonija i KOPB-a. Lieberman i suradnici su izvijestili o većoj učestalosti pneumonije među pacijentima primljenima u bolnicu sa egzacerbacijom KOPB-a. Prema njemu, najčešće zabilježeni uzročnici su pneumokok i virusi, ali broj atipičnih uzročnika je također bio visok (Chatila WM et al. 2008.) . KOPB, zajedno s bronhiektazijama, predstavlja predisponirajuću bolest koja uzrokuje infekcije netuberkuloznim mikobakterijama (NTM). Iz roda *Mikobakterija* izdvajaju se poznati patogeni kao *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium leprae*, dok se ostali pripadnici roda nazivaju netuberkuloznim mikobakterijama (NTM) (Marušić A et al. 2009.) Rod sadrži više od 120 vrsta, od kojih većina ne uzrokuje bolesti u čovjeka i žive kao uobičajeni stanovnici prirodnih voda (Tortoli E 2006.)

Međutim, NTM mogu napraviti plućne infekcije. Rijede su zahvaćeni i limfni čvorovi ili koža. U osoba s KOPB, nerijetko se javlja i tuberkuloza pluća, dakle infekcija *Mycobacterium tuberculosis*. Više je predisponirajućih čimbenika za infekciju bacilom tuberkuloze, kao što je oštećenje mukocilijarnog klirensa zbog pušenja cigareta, dugotrajno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima, koje mijenja lokalnu imunost dišnog sustava, te deformacije bronha s povećanom količinom sekreta, koji predstavlja idealan vlažan i topao okoliš za razmnožavanje bakterija, bilo specifičnih, bilo kolonizaciju nespecifičnim respiracijskim patogenima (Marušić Aet al. 2009.).

Prema GOLD smjernicama iz 2013., pneumonija u bolesnika s KOPB-om ne bi trebala biti liječena drugačije nego kod pacijenata koji tu bolest nemaju. Ipak važno je naglasiti da učestala uporaba antibiotika kod egzacerbacija KOPB-a povećava rizik pojave rezistentnih bakterija i vjerojatnost nastanka mnogo ozbiljnijih infekcija koje bi vodile pogoršanju plućne funkcije (Chatila WM et al. 2008.). Također nema dokaza da bi KOPB trebala biti liječena drugačije. Ali kod pacijenata koji su razvili pneumoniju dok su na terapiji kortikosteroidima treba razmisliti o zaustavljanju upotrebe lijeka i opservaciji pacijenta dok se ne utvrdi da sam kortikosteroid nije bio uzrok nastanka pneumonije (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.).

## **2.6. Karcinom bronha i pluća**

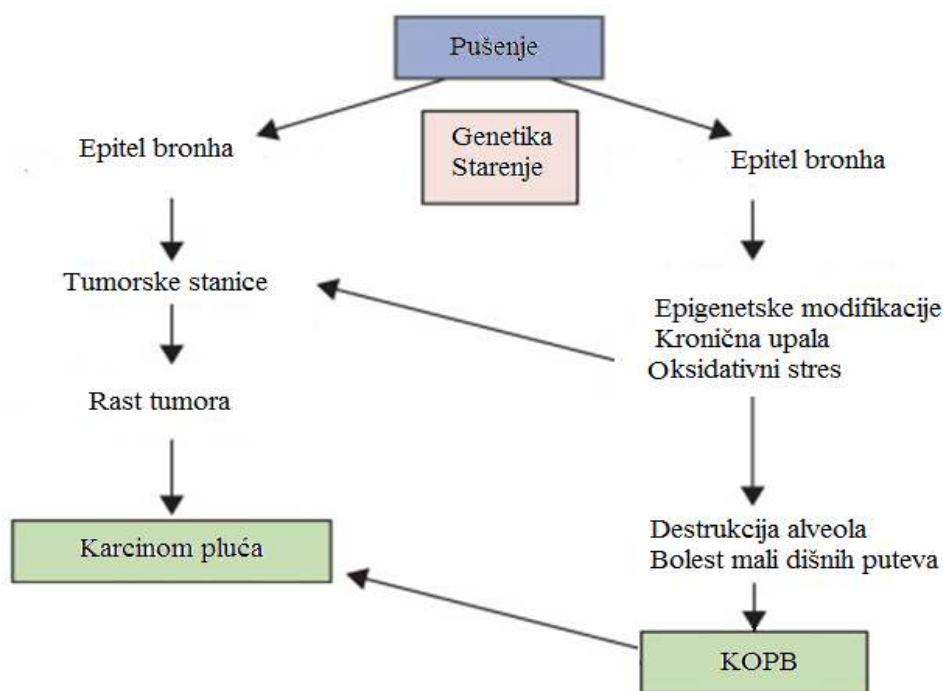
Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od karcinoma u svijetu. Zauzima vodeće mjesto među neoplazmama kod muškaraca i kod žena. Vodeći uzrok raka pluća je cigaretni dim (Slika 2.). Ostali rizični faktori su radijacija, utjecaj onečišćenja okoliša i naslijeđe. Prema istraživanjima faktori rizika su i nemaligne bolesti pluća koje smanjuju plućnu funkciju (Wasswa-Kintu S et al. 2005.). Više je studija ukazalo na povezanost opstruktivne plućne bolesti i raka pluća (Mannino DM et al. 2003.; Wasswa-Kintu S et al. 2005.; De Torres JP et al. 2011.) Primijećeno je da se karcinom javlja češće u bolesnika s emfizemom (De Torres JP et al. 2007.). De Torres i suradnici su pokazali da je CT nalaz emfizema pluća, a ne same opstrukcije, značajno povezan sa pojavom karcinoma pluća. Postoji nekoliko objašnjenja povezanosti KOPB-a i raka pluća. Prvo objašnjenje je pušenje kao zajednički etiološki faktor. Pušački dim sadrži kisikove radikale i mnoge štetne tvari koje su potencijalno kancerogene. Drugo objašnjenje je vezano uz KOPB i postojanje upale, smanjene imunološke obrane organizma, povećane apoptoza stanica, degeneraciju matriksa, neadekvatan proces popravka

DNK i inaktivaciju tumor- supresorskih gena (De Torres JP et al. 2007., 2011.). Kronična upala dovodi do proteolize koja vodi do destrukcije pluća i remodeliranja malih dišnih puteva koji mogu dovesti do tumora. Stalna upala i prisutnost pro-upalnih citokina i reaktivnih kisikovih spojeva dovodi do oksidativnog oštećenja i mutageneze. Treće objašnjenje bi bilo vezano uz smanjenu funkciju pluća i sniženi FEV<sub>1</sub>. Moguće da bolesnici koji imaju sniženi FEV<sub>1</sub> imaju smanjenu mogućnost uklanjanja kancerogenih tvari iz pluća. To bi moglo voditi produženom izlaganju stanica određenoj štetnoj tvari (Wasswa-Kintu S et al. 2005.) Također je evidentno da imunološki sistem, koji je u bolesnika s KOPB-om smanjen, ima važnu ulogu u sprječavanju razvoja raka. Prema studiji iz 2010. koja je istraživala povezanost imunosupresije transplantiranih pacijentima i pojavnost raka, 18,5% bolesnika je razvilo neki oblik raka, dok je kod uporabe manje intenzivne terapije taj broj bio značajno manji, 6,8% (Rama I et al. 2010.). Veća učestalost raka pluća zabilježena je i u uzorku bolesnika s KOPB-om koji nisu bili pušači, što još jednom potvrđuje da je samo postojanje bolesti, bez utjecaja cigaretnog dima, rizični faktor nastanka karcinoma pluća (Turner MC et al. 2007.).

KOPB povećava rizik nastanka karcinoma nemalih stanica, posebno planocelularnog karcinoma pluća (Papi A et al. 2004.; De Torres et al. 2011.; Decramer M, Janssens W 2013.) De Torres je uočio značajniju pojavu planocelularnog karcinoma u kasnim stadijima KOPB (GOLD I., III), i adenokarcinoma u GOLD I stadiju, što bi moglo biti povezano s razinom opstrukcije. Prema Papiu i suradnicima, KOPB utječe na subtip karcinoma čak i u kroničnom bronhitisu gdje je uočena veća učestalost adenokarcinoma. Moguće objašnjenje je da kod pacijenata s bronhitisom bez opstrukcije, cigaretni dim bez ograničenja u protoku dolazi do najmanjih dijelova pluća i uzrokuje metaplaziju bronhalnog epitela. Ipak i ta studija je pokazala četiri puta veću učestalost planocelularnog karcinoma kod opstruktivne plućne bolesti (Papi A et al. 2004.).

Terapija karcinoma pluća u bolesnika s KOPB-om je jednaka kao i kod pacijenata bez opstruktivne bolesti i vrši se prema smjernicama liječenja karcinoma pluća. Također nema znanstvenih dokaza da bi KOPB kod takvih pacijenata trebao biti liječen drugačije (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.).





**Slika 2. Povezanost KOPB-a i pojave karcinoma pluća.**

Prema: Decramer M, Janssens W (2013.)

## 2.7. Depresija i anksioznost

Prevalencija depresije i anksioznosti u bolesnika s KOPB-om je velika, 10-40% depresije i 10-20% anksioznosti. Grupa autora u Hrvatskoj koja je provela istraživanje na skupini od 1925 bolesnika s kroničnim bolestima, pokazala je da se depresija javlja u 26.6% bolesnika s KOPB, te da je većina bolesnika starija od 55 godina (Filipčić I et al. 2007.). I depresija i anksioznost su češće povezane s mlađom životnom dobi, ženskim spolom, pušenjem, kašljem i kardiovaskularnim bolestima (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.) Posebno su rizični bolesnici sa teškim stupnjem oštećenja plućne funkcije, na dugotrajnoj terapiji kisikom u kućnim uvjetima. Simptomi depresije javljaju se već pri postavljanju dijagnoze kronične bolesti koju prati progresivno oštećenje fizičke sposobnosti i smanjenje kvalitete života. Nerazpoloženje, poremećaj sna, gubitak apetita, zamor i poremećaj kognitivnih sposobnosti samo su neki od simptoma depresije koji se preklapaju sa mnogim drugim kroničnim oboljenjima. Gubitak volje za životom i misli o kraju života su simptomi depresije koje treba shvatiti ozbiljno i poduzeti hitno liječenje (Bošnjak Petrović V 2012.).

Manje od 50% bolesnika s depresijom bude prepoznato što ukazuje na potrebu za većim probirom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Jednostavan i brz način otkrivanja simptoma depresije je primjena upitnika (Kunik ME et al. 2005.). Anksioznost i depresija uzrokuju učestalije hospitalizacije, ali i povećavaju mortalitet u KOPB-u. Međutim, studije nisu pokazale povezanost smanjenog FEV<sub>1</sub> i pojave depresije i anksioznosti (Tetikurt C et al. 2011.).

Anksioznost i napadi panike se češće javljaju sa egzacerbacijama bolesti. Prekomjerna uporaba beta 2- agonista i kortikosteroida kao nuspojavu može imati pojavu ovih simptoma (Dahlén I, Janson C 2002.). Značajan broj bolesnika navodi iritabilnost, stres i frustracije kao čimbenike koji izazivaju osjećaj nedostatka daha.

Liječenjem egzacerbacije KOPB-a simptomi depresije se u mnogih pacijenata spontano povlače. Osnovni principi liječenja su antidepresivi i psihoterapija. Selektivni inhibitori serotonina, triciklički antidepresivi i male doze benzodiazepina osnova su medikamentne terapije depresije i anksioznosti bolesnika s KOPB-om. U bolesnika s respiratornom insuficijencijom savjetuje se izbjegavanje sedirajućih lijekova. Kada postoji hiperkapnija benzodiazepine treba koristiti s oprezom. Psihoterapija je idealna mogućnost liječenja kod kroničnih bolesnika koji već uzimaju veliki broj lijekova (Bošnjak Petrović V 2012.).

## **2.8. Šećerna bolest (dijabetes)**

U bolesnika s KOPB-om povećan je rizik dijabetesa tipa 2 (Mannino DM et al. 2008; Cazzola M et al. 2010.; Decramer M, Janssens W 2013.). Prevalencija šećerne bolesti (DM) u KOPB-u raste i do 16% (Chatila WM et al. 2008.). Epidemiološke studije pružaju dokaze da upalni čimbenici mogu biti prediktori razvoja DM i poremećaja regulacije glukoze. Prema ARIC studiji utvrđeno je da su prediktivni čimbenici razvoja DM: 1. razina fibrinogena, 2. broj leukocita, 3. snižen serumski albumin. Pretpostavlja se da je TNF-alfa glavni medijator nastanka dijabetesa. Zapaženo je da je povećan i u KOPB-u i u DM. On u konačnici dovodi do povećanja oksidativnog stresa. Pored povišenog TNF-alfa kod inzulinske rezistentnih bolesnika i bolesnika s opstrukcijom, primijećena je i povišena razina interleukina (IL-6) i CRP-a koji su istovremeno faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (Chatila WM et al. 2008.). Navedena zapažanja potvrđuju da je moguće da je upalni proces preko proteina akutne faze blisko povezan sa razvojem intolerancije glukoze i inzulinske rezistencije. DM je povezan sa sniženom plućnom funkcijom, što zajedno s prekomjernom tjelesnom težinom i

adipozitetom može dovesti do pogoršanja KOPB-a (Bošnjak Petrović V 2012.). Yamane i suradnici su pokazali da su sniženi FEV<sub>1</sub> i teži stadiji KOPB-a, prema GOLD-u, povezani sa većom učestalosti pojave DM tip 2, ali patofiziologija nastanka bolesti nije jasno objašnjena (Yamane T et al. 2013.) Pušenje je faktor koji povećava broj upalnih parametara u serumu što je opet povezano s nastankom kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa (Mannino DM et al. 2008., Will JC et al. 2011.). Pušenje bi mogla biti i najznačajnija poveznica između KOPB-a i dijabetesa. Prema Willu i suradnicima nakon 5 godina nepušenja kod žena i 10 godina kod muškaraca, rizik nastanka dijabetesa je jednak kao i kod nepušača. Moguća objašnjenja su da cigaretni dim djeluje na distribuciju masnoća i povećava inzulinsku rezistenciju ili da direktno ima štetni utjecaj na tkivo gušterače (Will JC et al. 2011.) Prema Decrameru i suradnicima, a što je naznačio i Yamane u svojem radu, važnu ulogu u pojavi inzulinske rezistencije mogu imati i drugi faktori osim pušenja, smanjena tjelesna aktivnost i loša ishrana (Decramer M, Janssens W 2013.). Na kraju, ne smijemo zaboraviti da kortikosteroidna terapija u egzacerbacijama KOPB-a također može biti povezana sa nastankom DM, budući da kortikosteroidi uzrokuju pojavu inzulinske rezistencije (Baker EH et al. 2006.). Zato treba pripaziti na upotrebu kortikosteroida kod pacijenata s metaboličkim poremećajem. I KOPB i DM bi se trebali liječiti neovisno, prema smjernicama za pojedinu bolest, budući da nema dokaza da bi trebali biti liječeni drugačije (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2013.)

## **2.9. Anemija**

Anemija je dobro prepoznat komorbiditet mnogih kroničnih bolesti kao što su: zatajenje srca, reumatoidni artritis, kronične upalne bolesti i rak, ali je malo istražena njezina povezanost s KOPB-om (John M et al. 2006.). Anemija kronične bolesti povezana je sa kaheksijom, malnutricijom, slabošću, lošim raspoloženjem, kognitivnim sposobnostima i lošijom kvalitetom života (Vrhovac Bet al. 2008.) Ipak ona je značajan komorbiditet i u teškoj KOPB. Nalazi se u 15-30% bolesnika. Očekivana policitemija je izrazito rijetka (6%). Razina hemoglobina je visok i nezavisno negativno korelira sa stupnjem dispneje. Obično se radi o normocitnoj i normokromnoj anemiji, karakterističnoj za kronične upalne bolesti (Bošnjak Petrović V 2012.). Moguće da je mehanizam nastanka anemije u KOPB-u sličan mehanizmu nastanka u drugim kroničnim bolestima. Zbog djelovanja citokina eritrociti imaju kraći životni vijek što zahtjeva povećano lučenje eritropoetina pa srž ne može adekvatno odgovoriti

na povećane zahtjeve za eritrocitima. Pretpostavlja se da u koštanoj srži postoji rezistencija na eritropoetin čija je koncentracija povećana u opstruktivnoj bolesti (John M et al. 2006.). Još uvijek se ne zna pouzdano da li liječenje anemije dovodi do poboljšanja funkcionalnog stanja.

## **2.10. Gastroezofagealna refluksna bolest**

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je česta u bolesnika s KOPB-om. Međutim, veliki broj ovih bolesnika ne obraća pažnju na simptome i ne prima odgovarajuću terapiju. Povišeni BMI jedini je prediktor postojanja GERB-a. Simptomi refluksne bolesti su povezani s pojavom egzacerbacija KOPB-a (Bošnjak Petrović V 2012.). Mokhlesi i suradnici su u svojoj prospektivnoj studiji pokazali da se prevalencija simptoma GERB-a učestala u bolesnika s KOPB-om te da se povećava s težinom bolesti. Ona je bila značajno veća u bolesnika s FEV<sub>1</sub> jednakim ili manjim od 50%, u usporedbi s grupom pacijenata čiji je FEV<sub>1</sub> bio veći od 50% (Mokhlesi B et al. 2001.). U prospektivnoj studiji na 42 pacijenta s KOPB-om, kojima je u 24- satnom intervalu rađena pH-metrija, nađeno je da 62% bolesnika ima gastroezofagealni refluks. Od toga 58% njih nije imalo simptome bolesti (Casanova C et al. 2004.). El-Serage i suradnici su u retrospektivnoj studiji upozorili na povećan rizik razvoja respiratornih bolesti kod pacijenata sa GERB-om, među kojima je naveden i KOPB (El-Serag HB, Sonnenberg A 1997.).

Mehanizmi nastanka nisu dovoljno razjašnjeni. Moguće da hiperinflacija pluća, kašalj i bronhospazam povećavaju intraabdominalni tlak i poremete odnos dijafragme i donjeg ezofagealnog sfinktera pa nastane slabost sfinktera i pojava refluksa želučanog sadržaja (Boyle JT et al. 1985.). Prema nekim radovima, pokazano je da aspiracija želučanog sadržaja uzrokuje bronhokonstrikciju (Boyle JT et al. 1985.; Mansfield LE, Stein MR 1975.) koja bi mogla imati veze sa plućnim bolestima poput astme i KOPB-a, ali i uzrokovati egzacerbacije. Roussosa i suradnici povezuju *Helicobacter pylori* i njegove egzotoksine, koji se dovodi u vezu i sa GERB-om, kao moguće uzroke upale dišnog puta. Aspiracija *H. pylori* bi mogli dovesti do egzacerbacije KOPB-a (Roussosa A et al. 2005.). Na kraju, ne smije se zaboraviti niti utjecaj terapije KOPB-a na moguću pojavu refluksa. Beta-2-agonisti i teofilin uzrokuju relaksaciju donjeg jednjačnog sfinktera, posljedično čemu dolazi do refluksa želučanog sadržaja. Prema tome bi uzimanje bronhodilatatora, s namjerom da se postigne bronhodilatacija, istovremeno vodilo u bronhokonstrikciju uzrokovanu aspiracijom (Berquist

WE et al. 1981.). Unatoč svemu navedenome, točna veza između GERB-a i KOPB-a nije još potpuno razjašnjen.

## **2.11. Plućna embolija**

Plućna embolija (PE) je komorbiditet KOPB-a o kojemu postoji mali broj studija i podataka, ali postoje naznake da je mnogo češći nego što se prije mislilo i to iz razloga što simptomatski može izgledati kao egzacerbacija KOPB-a (Chatila WM et al. 2008.). Tillie- Leblound i suradnici su u kohortnoj studiji na 211 bolesnika koji su se javili s teškom egzacerbacijom KOPB-a nepoznatog porijekla, nakon što je napravljen spiralni CT, pokazali da je njih 25% imalo PE. Kada egzacerbacija nije bila praćena gnojnim iskašljajem, prehladom i nadražajem grla u povijesti bolesti, pneumotorakom ili jatrogenim intervencijama, PE je identificiran u 1 od 4 bolesnika (Tillie- Leblound I et al. 2006.). Monreal i suradnici su objavili da je od svih bolesnika sa simptomatskom PE koji su se javili u periodu od tri mjeseca, njih 14% imalo KOPB. Navodi se i da je u bolesnika koji su umrli u egzacerbaciji KOPB, nakon autopsije, PE bila uzrok smrti i do 30% ( Monreal M et al. 2006.). Suprotno tome, u trećoj studiji je prevalencija PE među bolesnicima u egzacerbaciji KOPB-a bila mala. Od 123 bolesnika primljena u teškoj egzacerbaciji KOPB, potvrđena su samo tri slučaja PE među pacijentima kod kojih je klinički razmatrana PE i samo jedan slučaj PE među onima koji nisu bili suspekti (Rutschmann OT et al. 2007.).

Unatoč različitim navodima zaključak je da dijagnoza plućne embolije lako može biti propuštena jer njezini simptomi izgledaju isto kao i teška egzacerbacija KOPB-a. Zato je u bolesnika koji imaju akutnu egzacerbaciju KOPB bez očitog uzroka bitno razmotriti PE ( Monreal M et al 2006.).

### 3. ZAKLJUČCI

- Komorbiditeti su česti u bolesnika s KOPB-om i rezultiraju većim brojem hospitalizacija, dužim i težim liječenjem, te smanjuju kvalitetu života.
- Stalna sistemska upala ima važnu ulogu u nastanku komorbiditeta.
- Kombinacija različitih faktora: pušenje, pojava egzacerbacija, tjelesna neaktivnost, starija životna dob, genetika i interakcija lijekova pospješuju napredovanje bolesti i nastanak pridruženih oboljenja.
- Pušenje je važan rizični faktor KOPB, ali i mnogih komorbiditeta.
- Komorbiditeti se većinom liječe prema smjernicama za svaku pojedinu bolest jer nema dokaza da se u bolesnika s KOPB-om, kao pridružena bolest, trebaju liječiti drugačije.
- Energetski deficit i smanjenje mišićne mase loš su prognostički čimbenik i imaju znatan utjecaj na preživljene, što se posebno odnosi na teže stadije KOPB-a.
- Sličnost simptoma egzacerbacije KOPB i plućne embolije i zatajenja srca može dovesti do zabune pa je potrebno razmotriti vjerojatnost postojanja navedenih bolesti.
- Učestalost osteoporoze kod tih bolesnika je dva do pet puta veća nego u općoj populaciji, ali je najčešće ne dijagnosticirana.
- Postojanje KOPB-a i respiratornih infekcija mogu voditi u začarani krug pri čemu infekcije uzrokuju pojavu egzacerbacije i smanjenja plućne funkcije, a smanjena plućna funkcija je rizik za nastanak nove plućne infekcije.
- Lijekovi koji smanjuju broj egzacerbacija u KOPB-u, kortikosteroidi i bronhodilatatori, mogu povećati rizik pneumonije koja pogoršava plućnu funkciju.
- Povećana učestalost karcinoma pluća u bolesnika s KOPB-om ukazuje na potrebu za probirom predisponiranih bolesnika.
- Manje od polovice bolesnika s depresijom bude prepoznato i to zahtjeva potrebu za testovima koji bi ukazali na psihološki poremećaj i omogućili pravodobno liječenje.
- Kortikosteroidi dokazano povećavaju inzulinsku rezistenciju zato ih pažljivo treba primjenjivati u bolesnika s pridruženim metaboličkim poremećajem.
- KOPB prati normocitna i normokromna anemija kronične bolesti.
- Beta-2-agonisti i teofilin uzrokuju relaksaciju donjeg jednjačnog sfinktera pa posljedično tome može doći do refluksa želučanog sadržaja.

#### **4. ZAHVALE**

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Sanji Popović- Grle što je pristala biti mentor na ovome radu i što mi je omogućila da ovaj rad, a s njim i svoje školovanje, polako privedem kraju. Hvala Vam na savjetima i neizmjerne potpori.

Posebno hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju od prvih dana studija.

## 5. LITERATURA

1. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, Noël M, LeBlanc P, Carrier G, Simard C, Jobin J (2004.) Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 59:673–678.
2. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD (2003.) Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 123:1964-9.
3. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, Jones PW (2006.) Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 61:284–289.
4. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, et al (1981.) Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. *J Allergy Clin Immunol* 67:407–411.
5. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM (2004.) Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1286–1293.
6. Bošnjak Petrović V (2013.) Sistemske manifestacije kronične opstruktivne bolesti pluća. Keser D, Ljuca F i suradnici. *Plućne bolesti*, Tuzla, Univerzitet u Tuzli str. 101.-114.
7. Boyle JT, Tuchman DN, Altschuler SM, et al. (1985.) Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 131:S916–S920.
8. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V (2008.) Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD and Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 102:1243-7.
9. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, Celli BR (2004.) Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 23:841–845.
10. Celli BR (2009.) Update on the Management of COPD, *Chest* 133:1451-62.
11. Chatila WM, Thomashow BM and co. (2008.) Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 5: 549–555.



12. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D (2006) Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 16:63–70.
13. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E (2010.) Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 80:112–19.
14. Dahlén I, Janson C. (2002.) Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 122:1633–1637.
15. Decramer M, Janssens W (2013.), Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities, *Lancet Respir Med* 1:73–83.
16. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, Pueyo JC, Villanueva A, Lozano MD, Montes U, Montuenga L, Zulueta JJ (2007.) Assessing the Relationship Between Lung Cancer Risk and Emphysema Detected on Low-Dose CT of the Chest. *Chest* 132:1932–1938.
17. De Torres JP, Marin JM, Casanova C (2011.) Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease—incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 913–19.
18. Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO (1989.) Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 140:385–91.
19. El-Serag HB, Sonnenberg A (1997.) Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterol* 113:755–760.
20. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF (2008.) Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 31:204–12.
21. Filipčić I, Popović-Grle S, Marčinko D, Basić S, Hotujac L, Pavičić F, Hanjšek S, Aganović I (2007.) Screening for depression disorders in patients with chronic somatic illness. *Coll Antropol* 31:139–43.
22. Global initiative for chronic obstructive lung disease (2013.) Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Preuzeto s:  
[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)  
 Accessed 29 Decembar 2013

23. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, Van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA (2009.) Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 34: 209–218.
24. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, Petrie MC, Macdonald MR, Dunn FG, Macintyre K, McMurray JJ (2010.) Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 12:17-24.
25. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM (2005.), Comorbidity and mortality in COPD- Related hospitalizations in the United States, 1979. To 2001., *Chest* 128:2005–2011.
26. Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E (2008.) Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med.* 264:361-9.
27. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD (2006.) Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 111:365-70.
28. Kranjčević K, Petriček G (2013.) Kronična opstruktivna plućna bolest. Katić M, Švab I. *Obiteljska medicina, Zagreb, Alfa str.* 111.-123.
29. Križanac Š, Nola M (2011.) Bolesti dišnog sustava. Damjanov I, Jukić S, Nola M *Patologija, Zagreb, Medicinska naklada str.* 447.-504.
30. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, Stanley MA (2005.) Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 127:1205-11.
31. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, Friedman MG (2002.) Pneumonic vs Nonpneumonic Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 122:1264-70.
32. Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Bélanger M, Breton MJ, Jobin J (2000.) Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 55:848–853.
33. Mansfield LE, Stein MR (1978.) Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 41:224–226.
34. Manen JG, Bindels PJE, IJzermans CJ, Zee JS, Bottema BJAM, Schadé E (2001.) *Journal of Clinical Epidemiology* 54:287–293.

35. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL (2003.) Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 163: 1475–80.
36. Mannino DM, Doherty DE, Sonia BA (2006.). Global initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities. *Respir Med* 100: 115–22.
37. Mannino DM, Thorn D, Swensen A (2008.) Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 32: 962–69.
38. Marušić A, Katalinić-Janković V, Popović-Grle S, Janković M, Mažuranić I, Puljić I, Sertić Milić H (2009.) *Mycobacterium xenopi* pulmonary disease - epidemiology and clinical features in non-immunocompromised patients. *J Infect.* 58:108-112.
39. McAlister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, Newby DE, Murchinson JT, MacNee W (2007.) Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 176:1208-14.
40. Milenković B (2012.) Hronična opstruktivna bolest pluća. Keser D, Ljuca F i suradnici. *Plućne bolesti, Tuzla, Univerzitet u Tuzli* str. 83.-100.
41. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW (2001.) Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 119:1043–1048.
42. Monreal M, Munoz-Torrero JF, Naraine VS, Jimenez D, Soler S, Rabunal R, Gallego P; RIETE Investigators (2006.) Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med* 119:851–858.
43. Pavičić F, Tudorić N (2008.) Kronična opstruktivna plućna bolest. Vrhovec B. i suradnici. *Interna Medicina, Zagreb, Naklada Ljevak* str. 662.-666.
44. Pavličević I, Perić I, Glavaški M (2011.) Ispitivanje komorbiditeta u bolesnika s Kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, *Acta Med Croatica*, 65: 25-30.
45. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, Calia N, Petruzzelli S, Corbetta L, Cavallese G, Forini E, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM (2004.) COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 59:679–681.
46. Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A (2007.) Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 101:2139-44.

47. Rama I, Grinyo' JM. Medscape. (2010.) Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 6:511–519.
48. Roussosa A, Philippoua N, Krietsepia V, Anastasakoub E, Alepopouloub D, Koursarakosa P, Iliopouloua I, Gourgoulianisc K (2005.) *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 99:279–284.
49. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli O, Qanadli SD, Perrier A. (2007.) Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 62:121–125.
50. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 26:1887-94.
51. Salapeter S, Ormiston T, Salapeter E. Cardioselective beta- blockers for chronic obstructive pulmonary disease (2005.) *Cochrane database of systematic reviews* CD003566.
52. Tetikkurt C, Ozdemir I, Tetikkurt S, Yılmaz N, Ertan T, Bayar N (2011.) Anxiety and depression in COPD patients and correlation with sputum and BAL cytology. *Multidisciplinary Respir Med* 6: 226-231.
53. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, Remy-Jardin M (2006.) Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 144:390–396.
54. Tortoli E (2006.) The new mycobacteria: an update. *FEMS Immunol Med Microbiol* 48:159–178.
55. Turner MC, Chen Y, Krewski D (2007.) Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 285–90.
56. Vestbo J, Hogg JC (2006.) Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 61:86–88.
57. Viegi G. and co. (2001.) Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiration* 68:4–19.
58. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man, Pare PD, Sin DD (2005.) Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 60:570–575.

59. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE (2011.) Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 30:540-546.
60. Wouters EFM, Creutzberg EC (2002.) Systemic effects in COPD, *Chest* 121:127S–130S.
61. Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y, Miyamoto S, Haruta Y, Hattori N, Yamane K, Hara H, Kohno N (2013.) Cross-sectional and prospective study of the association between lung function and prediabetes. *BMJ* 3:e002179.

## 6. ŽIVOTOPIS

Zovem se Doris Ogresta. Rođena sam 7. prosinca 1989. u Dolima pokraj Dubrovnika. Osnovnu školu sam pohađala u Stonu, nakon koje sam završila Opću gimnaziju Dubrovnik. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2008. godine, jer me medicina zanimala još od malih nogu. Za vrijeme fakulteta radila sam dvije godine kao demonstrator na Zavodu za biologiju (2009.-2010., 2011.-2012.) i dvije godine kao demonstrator na Katedri za internu medicinu (2012.-2014.). 2013. godine sam sudjelovala na Zagreb International Medical Summitu (ZIMS) i predstavila rad izrađen na Klinici za kardijalnu kirurgiju Zagreb, na kojem sam uz još dvoje kolega bila autor. Od stranih jezika govorim engleski i talijanski jezik. Dobro se snalazim u radu sa računalom. Moja područja interesa su interna medicina, neurologija i oftalmologija.