

# Multisustavne manifestacije kronične opstruktivne plućne bolesti

---

**Botica, Antun**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:490495>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antun Botica**

**Multisustavne manifestacije kronične opstruktivne plućne  
bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Gordane Pavliša i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

IL – interneukin

TNF – engl. *tumor necrosis factor*, čimbenik tumorske nekroze

CRP – C-reaktivni protein

BNP – engl. *brain natriuretic peptide*, moždani natriuretski peptid

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

BMI – engl. *body mass indeks*, indeks tjelesne mase

DNA – engl. *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina

RNA – engl. *ribonucleic acid*, ribonukleinska kiselina

IFN – interferon

BMD – engl. *bone mineral density*, mineralna gustoća kostiju

DXA – engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, dvoenergetska rendgenska apsorpcimetrija

RANKL – engl. *receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand (NFκB ligand)*, receptorski aktivator nuklearnog faktora κB liganda

RANK – engl. *receptor activator of nuclear factor κB*, aktivator nuklearnog faktora κB

OPG – osteoprotegerin

QMVC – engl. *quadriceps maximal voluntary contraction*, maksimalna voljna izometrička kontrakcija kvadricepsa

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

IPP – inhibitor protonske pumpe

SSRI – engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

1. Uvod .....	1
2. Općenito o sustavnim manifestacijama .....	2
3. Kardiovaskularne bolesti .....	3
4. Bronhiektazije .....	6
5. Karcinom pluća .....	7
6. Anemija .....	9
7. Dijabetes i metabolički sindrom.....	10
8. Osteoporoza.....	11
9. Atrofija i slabost skeletnog mišićnog sustava .....	12
10. Pretilost.....	13
11. Opstruktivna apneja u spavanju .....	14
12. Gastroezofagealna refluksna bolest.....	15
13. Depresija i anksioznost.....	16
14. Zaključak .....	18
15. Zahvale .....	19
16. Reference.....	20
17. Životopis.....	25



## Sažetak

### Multisustavne manifestacije kronične opstruktivne plućne bolesti

Antun Botica

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) heterogena je bolest karakterizirana kroničnim respiratornim simptomima, abnormalnošću dišnih putova i/ili alveola te trajnom, često progresivnom opstrukcijom protoku zraka s periodičkim akutnim epizodama pogoršanja. Zbog visoke prevalencije i rastuće incidencije, ona danas predstavlja jedan od glavnih javnozdravstvenih problema. Patofiziološki se radi o kroničnoj upali dišnih puteva i plućnog parenhima uz nisku razinu kronične sustavne upale. KOPB nije bolest koja zahvaća isključivo pluća, već je često udružena s drugim bolestima i stanjima koja imaju utjecaj na kvalitetu života bolesnika, tijek osnovne bolesti, kliničku sliku, prognozu i preživljenje. Prisutnost komorbiditeta povećava učestalost hospitalizacija, produžuje oporavak, a time i duljinu hospitalizacije. Najčešći komorbiditeti koji se povezuju s KOPB-om su kardiovaskularne bolesti, bronhiektazije, karcinom pluća, anemija, metabolički sindrom, dijabetes tip 2, osteoporoza, atrofija skeletnog mišićnog sustava, pothranjenost, pretilost, opstruktivna apneja u spavanju, gastroezofagealni refluks, depresija i anksiozni poremećaji. Povezanost ovih bolesti s KOPB-om objašnjava se postojanjem istih ili sličnih zajedničkih čimbenika rizika, kroničnom sustavnom upalom, oksidativnim stresom, kroničnom hipoksijom. Uz to, neki komorbiditeti mogu biti uzrokovani ili pogoršani terapijskim intervencijama, posebno uporabom kortikosteroida. Ukupni dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s KOPB-om treba uključivati identifikaciju, dijagnostiku i liječenje svih sustavnih manifestacija bolesti. Procjenjuje se da su komorbiditeti odgovorni za približno 60% smrtnosti u KOPB-u, što dodatno naglašava važnost njihove adekvatne dijagnoze i zbrinjavanja. U većini slučajeva, komorbiditeti ne utječu na metode liječenja te se terapija provodi po standardnim smjernicama i protokolima. U nekim je slučajevima, ipak potrebno prilagoditi pojedine komponente i poduzeti određene mjere opreza da ne bi došlo do dodatnih komplikacija.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest, komorbiditeti, faktori rizika, kronična sustavna upala, oksidativni stres, hipoksija

## Summary

### Multisystemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease

Antun Botica

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease characterized by chronic respiratory symptoms, abnormalities in the airways and/or alveoli, and persistent, often progressive airflow obstruction with periodic acute exacerbations. Due to its high prevalence and increasing incidence, it is now one of the major public health problems. Pathophysiologically, it involves chronic inflammation of the airways and lung parenchyma with a low level of chronic systemic inflammation. COPD is not solely a lung disease; it is often associated with other diseases and conditions that impact the quality of life of patients, the course of the underlying disease, clinical presentation, prognosis, and survival. The presence of comorbidities increases the frequency of hospitalizations, prolongs recovery, and therefore, the length of hospital stay. The most common comorbidities associated with COPD are cardiovascular diseases, bronchiectasis, lung cancer, anemia, metabolic syndrome, type 2 diabetes, osteoporosis, skeletal muscle atrophy, malnutrition, obesity, obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux, depression, and anxiety disorders. The association of these diseases with COPD can be explained by the presence of shared or similar risk factors, chronic systemic inflammation, oxidative stress, and chronic hypoxia. In addition, some comorbidities may be caused or worsened by therapeutic interventions, especially the use of corticosteroids. The overall diagnostic and therapeutic approach to patients with COPD should include the identification, diagnosis, and treatment of all systemic manifestations of the disease. Comorbidities are estimated to be responsible for approximately 60% of mortality in COPD, further emphasizing the importance of their adequate diagnosis and management. In most cases, comorbidities do not affect the treatment methods, and therapy is carried out according to standard guidelines and protocols. However, in some cases, it may be necessary to adjust certain components and take precautions to avoid additional complications.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidities, risk factors, chronic systemic inflammation, oxidative stress, hypoxia



## 1. Uvod

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je definirana kao plućna bolest karakterizirana kroničnim respiratornim simptomima koji uključuju dispneju, kašalj, produkciju sputuma i/ili egzacerbacije. Spomenuti su simptomi posljedica abnormalnosti dišnih puteva (bronhitis) i/ili alveola (emfizem) koji dovode do trajne, često i progresivne opstrukcije protoka zraka (1). Danas KOPB predstavlja jedan od glavnih javnozdravstvenih problema, posebno zbog visoke prevalencije i rastuće incidencije (2). Podatci o prevalenciji znatno variraju zbog razlika u dijagnostičkim kriterijima i analitičkim pristupima, no procjenjuje se kako od KOPB-a u svijetu boluje oko 10% odraslog stanovništva (1,3). Ova se bolest češće javlja u pušača ili bivših pušača, osoba starijih od 40 godina te u muškaraca (4). Glavni rizični čimbenik za razvoj KOPB-a jest pušenje. Smatra se da je ono odgovorno za više od 70% slučajeva bolesti (5). Osim pušenja, nastanku bolesti pridonose i zagađenje zraka, okupacijska izloženost prašini i parama kemikalija te česte infekcije dišnog sustava. Genetska predispozicija također može biti rizični čimbenik, primjerice u bolesnika s deficitom alfa-1-antitripsina. Taj se nasljedni poremećaj smatra odgovornim za 1-3% slučajeva KOPB-a (6). Prema podacima svjetske zdravstvene organizacije, KOPB je treći najvažniji uzrok mortaliteta u svijetu te sedmi najznačajniji uzrok narušenog zdravlja i nesposobnosti (5). Važno je naglasiti kako KOPB nije bolest koja zahvaća isključivo pluća, već se očituje i brojnim značajnim sustavnim posljedicama koje pogoršavaju tijek bolesti i odgovorne su za visok mortalitet.

## 2. Sustavne manifestacije KOPB-a

Kronična opstruktivna plućna bolest često je udružena s drugim bolestima i stanjima koja imaju utjecaj na kvalitetu života bolesnika, tijek bolesti, kliničku sliku, prognozu i preživljenje (7). Pojedini komorbiditeti i KOPB mogu biti povezani na više načina. Povezanost nekih od ovih bolesti s KOPB-om objašnjava se postojanjem istih ili sličnih zajedničkih čimbenika rizika koji su odgovorni za nastanak obje bolesti. Na primjer pušenje, koje je najvažniji rizični čimbenik za razvoj KOPB-a, sudjeluje i u etiopatogenezi drugih akutnih i kroničnih bolesti. Osim pušenja, važna je i starija životna dob bolesnika, koja je povezana s većom učestalošću kroničnih bolesti. Ostali čimbenici, koji su često prisutni u bolesnika s KOPB-om, a odgovorni su za razvoj komorbiditeta su nedostatak tjelesna aktivnost, vezanost za krevet, prehrana i socioekonomski čimbenici (8). S druge strane, razvoj nekih komorbiditeta je uzročno-posljedično povezan s KOPB-om. Mehanizmi nastanka ovih komorbiditeta su kompleksni, raznoliki i nisu uvijek u potpunosti definirani i jasni. U većini slučajeva se, barem djelomično, objašnjavaju djelovanjem kroničnog upalnog odgovora, hipoksije i oksidativnog stresa. Stanje kroničnog upalnog odgovora očituje se povišenjem razina cirkulirajućih proupalnih citokina koji sudjeluju u patogenezi mnogih komorbiditetnih bolesti. Najčešće opisivani i najvažniji od njih su interleukin (IL-6, IL-1) i faktor nekroze tumora (TNF)-alfa (7). Neki komorbiditeti mogu biti uzrokovani ili pogoršani terapijskim intervencijama, posebno uporabom kortikosteroida, dok drugi mogu postojati neovisno o KOPB-u. Raznolikost i isprepletenost ovih mehanizama nastanka stvaraju izazove u razlikovanju termina multisustavnih manifestacija i komorbiditeta. Radi pojednostavljenja, ove termine definiramo kao bolesti i stanja koja se često javljaju istodobno s KOPB-om, s većom prevalencijom nego u općoj populaciji i s utjecajem na ishod, tijek, kvalitetu života i ukupno preživljenje bolesnika, bez obzira na mehanizam povezanosti (9).

Općenito, ukupni dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s KOPB-om trebao bi uključivati identifikaciju, dijagnostiku i liječenje svih sustavnih manifestacija bolesti zbog njihovog utjecaja na tijek bolesti. Simptomi udruženih bolesti mogu se preklapati sa simptomima KOPB-a, pa se tako mogu previdjeti ili poistovjetiti s osnovnom bolesti. Na primjer dispneja, iako je karakteristična za KOPB, može biti i simptom zatajenja srca ili pak karcinoma pluća. Stoga, identifikacija komorbiditeta može biti izazovna, i može biti teško razlučiti je li trenutno stanje bolesnika odraz pogoršanja osnovne bolesti, prisutnosti komorbiditeta, ili pak kombinacije oba (1).

Povećana učestalost hospitalizacija, duljina hospitalizacije i sporiji oporavak često su povezani s komorbiditetima. Mogu potaknuti, pogoršati egzacerbacije i oponašati njihove simptome (10). Utjecaj komorbiditeta na mortalitet je također značajan. U blažim oblicima bolesti, najčešći uzroci smrti su upravo kardiovaskularne bolesti i karcinom pluća, koji su dobro poznati i opisani komorbiditeti. U uznapredovalim stadijima bolesti, najčešći uzrok smrti je respiratorno zatajenje. Ipak, procjenjuje se da su komorbiditeti odgovorni za približno 60% smrtnosti u KOPB-u, naglašavajući važnost njihove adekvatne dijagnoze i zbrinjavanja (11). U većini slučajeva, komorbiditeti ne utječu na metode liječenja pa se terapija provodi po standardnim smjernicama i protokolima. U nekim je slučajevima, ipak potrebno prilagoditi pojedine komponente i poduzeti određene mjere opreza da ne bi došlo do komplikacija (1).

U nastavku teksta bit će opisani pojedini komorbiditeti i njihova važnost, učestalost, prezentacija i mehanizmi nastanka i povezanosti s KOPB-om. Bit će obrađen njihov utjecaj na mijenjanje tijeka bolesti, kvalitetu života, hospitalizacije, mortalitet, liječenje i neke specifičnosti koje svaki od njih sadrži. Neće biti opisani svi otkriveni postojeći komorbiditeti, već oni koji su najčešći i najvažniji prema ranije navedenim karakteristikama. Ovdje spadaju kardiovaskularne bolesti, bronhiektazije, karcinom pluća, anemija, metabolički sindrom i dijabetes tip 2, osteoporoza, atrofija skeletnog mišićnog sustava, pothranjenost, pretilost, opstruktivna apneja u spavanju, gastroezofagealni refluks, depresija i anksiozni poremećaji.

### **3. Kardiovaskularne bolesti**

Od svih komorbiditetnih stanja, kardiovaskularne bolesti spadaju u jedne od najčešćih, uz to i najvažnijih zbog njihovog izravnog utjecaja na preživljenje. Kardiovaskularne bolesti obuhvaćaju veliki raspon stanja i dijagnoza, a u kontekstu bolesnika s KOPB-om, najvažnije i najčešće opisivane su ishemijska bolest srca, kongestivno zatajenje srca i poremećaji srčanog ritma (12). Mehanizmi koji povezuju kardiovaskularne bolesti i KOPB su mnogobrojni i međusobno povezani. Zajednički rizični čimbenici igraju bitnu ulogu, od kojih je najvažnije pušenje, a ostali su nedovoljna tjelesna aktivnost, nezdrava prehrana, zagađenost zraka i starija životna dob. Oni sudjeluju i u razvoju hipertenzije, pretilosti, dislipidemije, dijabetesa tipa 2, koji predstavljaju važnu podlogu za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Patofiziološki procesi koji povezuju KOPB i kardiovaskularne bolesti su prisutnost hipoksije, oksidativni stres i slobodni kisikovi radikali, kronična sustavna upala i proces ubrzanog starenja (13). Ateroskleroza, odnosno stvaranje, rast i ruptura aterosklerotskog plaka glavni je patofiziološki

mehanizam nastanka brojnih kardiovaskularnih bolesti. Povezana je s pušenjem i upalnim odgovorom i tako predstavlja najvažniju poveznicu između kardiovaskularnih bolesti i KOPB-a. Ozljeda endotelnih stanica djelovanjem slobodnih radikala kisika rezultira inicijacijom kaskade događaja u kojima brojne upalne i adhezijske molekule, leukociti, trombociti i makrofagi u interakciji s endotelnim stanicama potiču daljnju upalu, kemotaksiju i transmigraciju makrofaga kroz stjenku krvne žile i proliferaciju glatkih mišićnih stanica. Nakon migracije, makrofagi, gutanjem lipida postaju pjenaste stanice i tako dolazi do stvaranja aterosklerotskih plakova bogatih lipidima. Stanje kroničnog upalnog odgovora u KOPB-u doprinosi stvaranju, rastu i rupturi ovih aterosklerotskih plakova (14,15). U razdobljima akutnih pogoršanja (egzacerbacija), koje su najčešće uzrokovane respiratornim infekcijama, česte su rupturi aterosklerotskih plakova koje posljedično uzrokuju akutna kardiovaskularna zbivanja. Također, u više je studija pokazano da kod osoba s KOPB-om i kardiovaskularnim komorbiditetom nalazimo povišene razine upalnih biomarkera. Razina C-reaktivnog proteina (CRP), koji je povišen u aterosklerozi i sustavnoj upali korelira sa stupnjem bronhopneumonije i povišenim rizikom od infarkta i većim mortalitetom (12). Povišena razina fibrinogena, proteina akutne faze, dobar je pokazatelj rizika od egzacerbacija. Moždani natriuretski peptid (BNP), inače senzitivni marker za dijagnozu srčanog zatajenja, u KOPB-u predstavlja dobar pokazatelj disfunkcije desnog ventrikula, povišenog tlaka u plućnoj arteriji, ejekcijske frakcije lijeve klijetke i također je povezan s povećanim mortalitetom. Razine ovih, i mnogih drugih upalnih biomarkera najviše su povišene tijekom, i neposredno nakon egzacerbacije kad je najveći rizik od akutnog kardiovaskularnog incidenta (16). Procesi vezani za ubrzano starenje, kao što su skraćivanje telomera, starenje stanica i smanjena stanična proliferacija, koji su prisutni u KOPB-u, posebno kod bolesnika s dominantnim emfizemom, također se povezuju s razvojem ateroskleroze i s povećanom krutosti arterija (17). Moguće je i da je potencijalni mehanizam povezanosti ovih bolesti, s obzirom na povećanu učestalost krutosti arterija bolesnika s KOPB-om, sustavna degradacija elastina koja u plućima uzrokuje emfizematozne promjene, a u arterijama povećava njihovu krutost. Krutost arterija, izmjerena računanjem brzine vala pulsa u aorti, predstavlja dobar pokazatelj rizika mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, a izravno je povezana sa stupnjem emfizema prikazanim CT-om (14).

Zatajenje srca i KOPB često koegzistiraju, nastaju djelovanjem zajedničkih rizičnih čimbenika i imaju preklapajuću simptomatologiju. Tako su simptomi poput umora, zaduhe i intolerancije napora prisutni u oba od ovih stanja što može otežati dijagnostički postupak. Akutni nastup ili pogoršanje zaduhe, noćnog kašlja, ortopneje, paroksizmalne noćne dispneje i

bržeg umaranja bez prisustva infektivnih egzacerbacija KOPB-a usmjerava na mogućnost postojanja srčanog zatajenja. Postojanje edema na gležnjevima, hepatomegalije i distendiranih vratnih vena mogu ukazivati na potencijalno desnostrano zatajenje. Prevalencija zatajenja srca kod bolesnika s KOPB-om iznosi nešto više od 20% i ono predstavlja jedan od najčešćih uzroka hospitalizacije i smrti kod ovih bolesnika. Suprotno, prevalencija KOPB-a kod bolesnika sa zatajenjem srca također je visoka i iznosi između 20 i 30% i ovdje KOPB djeluje kao neovisan rizični čimbenik za povećanje mortaliteta (9,18). Liječenje zatajenja srca trebalo bi provoditi prema uobičajenim smjernicama. Beta blokatori značajno poboljšavaju simptome i preživljenje bolesnika sa srčanim zatajenjem i prisutnost KOPB-a nije kontraindikacija za njihovo korištenje. Unatoč tome, u više je studija primijećena njihova smanjena upotreba zbog zabrinutosti od pogoršanja bronhospazma zbog djelovanja na beta 2 receptore. Ipak, selektivni beta 1 antagonisti imaju prednost i preporučuje se za ovu indikaciju. Kod liječenja KOPB-a, s druge strane, korištenje inhalacijskih beta-2 agonista može potencijalno imati neželjene učinke i pogoršati simptome zatajenja srca i potreban je oprez i praćenje bolesnika pri njihovoj primjeni (1,19).

Ishemijska bolest srca ima povećanu incidenciju kod bolesnika s KOPB-om i povezuje ih zajednički rizični čimbenik – pušenje. Akutni kardiovaskularni incidenti najčešći su tijekom, i unutar 90 dana nakon egzacerbacije KOPB-a, a mortalitet od istih također je povećan u tom periodu (1). Osobe koje boluju od KOPB-a i bile su hospitalizirane zbog ishemijske srčane bolesti imali su mortalitet 21% u trogodišnjem praćenju, u odnosu na one bez KOPB-a, koji su imali mortalitet od 9% (20). Egzacerbacije su praćene povišenjem razina upalnih i proaterotrombogenih biomarkera koje povezujemo s povećanim rizikom od rupture aterosklerotskih plakova na koronarnim arterijama. Također za vrijeme egzacerbacija, prisutnost tahikardije, povećanog krvnog tlaka i hipoksije može dovesti do neadekvatne opskrbe miokarda zbog povećane potrebe i potaknuti razvoj ishemijske bolesti (21). Korištenje kratkodjelujućih inhalatornih beta agonista u svrhu liječenja egzacerbacije može dodatno pogoršati stanje zbog stimulirajućeg učinka na rad srca (14). Liječenje ishemijske srčane bolesti, kao i KOPB-a provodi se uobičajenim smjernicama (22).

Srčane aritmije također su česte kod KOPB bolesnika, a najčešća je fibrilacija atrijska. Sniženi forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1) korelira s rizikom od njenog nastanka (1). Nastanak fibrilacije atrijske povezuje se s abnormalnostima u razini kisika i ugljikova dioksida u krvi, djelovanjem oksidativnog stresa i kronične upale na tkivo atrijskog miokarda te remodeliranja i hipertrofiju miokarda zbog povećanog opterećenja desnog srca u

uznapredovaloj bolesti (23). Osim toga, bronhodilatatori, korišteni za liječenje KOPB-a, mogu djelovati proaritmogeno, ali istraživanja pokazuju sveukupnu opravdanost korištenja dugodjelujućih bronhodilatatora u svrhu liječenja. Oprez je, međutim, potreban pri korištenju kratkodjelujućih beta-2 agonista i teofilina koji mogu precipitirati fibrilaciju i pogoršati kontrolu ventrikularnog odgovora (1).

#### **4. Bronhiektazije**

Bronhiektazije su stanje karakterizirano abnormalnim ireverzibilnim proširenjima dijelova bronha nastalih kao posljedica oštećenja njihove stijenke (24). U prethodnom desetljeću, zabilježen je porast njihove prevalencije i ona iznosi približno 54 %. To se objašnjava češćom primjenom CT-a u dijagnostici plućnih bolesti (1). Sve je češća i primjena CT-a u svrhu fenotipizacije KOPB-a. Pronalaze se promjene u morfologiji pluća koje su bitne za procjenu bolesti, a upravo su bronhiektazije jedna od tih promjena. KOPB i bronhiektazije dijele neke kliničke karakteristike poput kroničnog kašlja, povećane produkcije sputuma, sklonosti egzacerbacijama bolesti i ograničenja protoka zraka (25). U bolesnika kod kojih se istovremeno nalaze KOPB i bronhiektazije zabilježena je povećana učestalost egzacerbacija, duže vrijeme oporavka i povećan mortalitet (26). Rezultati jedne meta-analize pokazali su i značajan stupanj kolonizacije patogenim bakterijama, posebno *Pseudomonas aeruginosa*. (25) Upravo ove kolonizacije smatraju se uzrokom učestalijih egzacerbacija zbog slabljenja obrambenih mehanizama, poticanja upalnog odgovora i strukturnih oštećenja respiratornog epitela (27). Zbog toga je važno provoditi toaletu bronhiektazija te pravovremeno i adekvatno primjenjivati antibiotsku terapiju za kontrolu kronične kolonizacije i egzacerbacija. Osim egzacerbacija, povećanom mortalitetu bolesnika s KOPB-om i bronhiektazijama doprinose i značajan stupanj opstrukcije protoka zraka te pojačan sustavni upalni odgovor. On potiče razvoj drugih komorbiditeta poput kardiovaskularnih bolesti i karcinoma pluća, koji su također odgovorni za povećan mortalitet u ovih bolesnika (25). Liječenje bronhiektazija kod bolesnika s KOPB-om provodi se po uobičajenim smjernicama (28). U liječenju KOPB-a, katkad je potrebna primjena duljeg i agresivnijeg liječenja antibioticima, a inhalacijske kortikosteroide treba izbjegavati (1).

## 5. Karcinom pluća

Karcinom pluća predstavlja vodeći uzrok smrtnosti maligne etiologije u svijetu kod muškaraca i žena, s procijenjenim brojem smrtnih slučajeva od oko 1,6 milijuna godišnje (1). Visoka smrtnost od ove bolesti dijelom je posljedica dijagnosticiranja u kasnim stadijima bolesti, kada su mogućnosti izlječenja manje. Stoga se ističe važnost metoda primarne i sekundarne prevencije, odnosno otkrivanja bolesti u ranijim stadijima kao važnim faktorima za povećanje razine ukupnog preživljenja. KOPB i karcinom pluća dvije su bolesti koje su povezane svojim glavnim etiološkim rizičnim čimbenikom – pušenjem duhana, ali izloženost duhanskom dimu nije jedini zajednički rizični čimbenik (1,29). Svi pušači ne oboljevaju od KOPB-a, niti od karcinoma pluća, pa proporcija pušača koji ne razviju ove bolesti ukazuje na važnost genske predispozicije i drugih kompleksnih patofizioloških mehanizama koji ih povezuju. KOPB sam po sebi rizičan je čimbenik za razvoj karcinoma pluća, neovisno o pušenju. Sama prisutnost KOPB-a nosi 2 do 6 puta veći rizik u odnosu na onog kod pušača bez KOPB-a. Također, rizik za razvoj raka pluća približno je jednak kod nepušača s KOPB-om i kod pušača bez KOPB-a. Karcinom pluća predstavlja, uz kardiovaskularne bolesti, najčešći uzrok smrti kod bolesnika s KOPB-om (13,30). Više istraživanja pokazalo je povećanu učestalost karcinoma pluća kod bolesnika koji imaju KOPB, a jedna velika meta-analiza pokazala je ukupnu prevalenciju karcinoma kod bolesnika s KOPB-om od 5,08%, s većom prevalencijom kod muške populacije (31). Generalno, poznati rizični čimbenici za razvoj karcinoma pluća uključuju životnu dob iznad 55 godina, pušački staž od minimalno trideset pack-year, prisutnost bronhoopstrukcije dokazane spirometrijom,  $FEV1/FVC < 0,7$ , prisutnost emfizema na CT-u, nizak indeks tjelesne mase (BMI) i pozitivnu obiteljsku anamnezu karcinoma pluća. Također, pokazana je jača povezanost stupnja emfizema nego stupnja opstrukcije s rizikom od razvoja raka pluća, a najveći je rizik kad su dijagnosticirane obje komponente (1). Dvije su velike skupine karcinoma pluća, a to su karcinomi malih i karcinomi ne-malih stanica. Karcinomi ne-malih stanica čine 85% karcinoma, nastaju od stanica respiratornog epitela, a s KOPB-om se najčešće povezuje planocelularni karcinom.

Razvoj karcinoma karakteriziran je mutacijama u onkogenima koje rezultiraju progresivnom transformacijom stanica u maligne pod utjecajem genetskih i epigenetskih promjena. Navedeno se dodatno održava izbjegavanjem normalnih regulacijskih sustava u imunološkom sustavu i defektnih mehanizama koji reguliraju normalnu staničnu aktivnost i homeostazu (32). Mehanizmi povezanosti KOPB-a i karcinoma pluća su brojni. Genske analize pokazale su mnoge lokuse osjetljivosti na više kromosoma koji uključuju gene odgovorne za detoksikaciju,

remodeliranje ekstracelularnog matriksa (metaloproteinaze), popravak deoksiribonukleinske kiseline (DNA), proliferaciju stanica i tumorsku supresiju. Epigenetske promjene kao što su metilacija DNA, microRNA ekspresija, acetilacija histona, i remodeliranje histona također imaju svoju ulogu u razvoju ovih bolesti (33). Djelovanje oksidativnog stresa i kronične upale važno je za razvoj karcinoma. Slobodni radikali, uneseni egzogeno cigaretnim dimom i endogeno stvoreni procesima u mitohondriju oštećuju stanice raznim mehanizmima, djelujući na DNA, oksidacijom staničnih lipida, bjelančevina i enzima. Djelovanjem upalnih medijatora i stanica dolazi do oštećenja i remodeliranja plućnog tkiva, potiče se proliferacija stanica, povećava se proizvodnja slobodnih radikala, potiče se angiogeneza, slabi funkcija imunološkog sustava i razvija se pogodno okruženje za razvoj karcinoma. Ponavljane ozljede i destrukcije dišnih puteva, hiperinflacija, zarobljavanje zraka koje nastaju kao posljedica oštećenja, doprinose limitiranju protoka zraka što rezultira dužom izloženosti plućnog tkiva štetnim agensima (32). Jedan od opisanih mehanizama je i starenje stanica. U KOPB-u dolazi do ubrzanog starenja plućnog tkiva i propadanja plućne funkcije. Starenje je karakterizirano neadekvatnošću popravljanja DNA oštećene djelovanjem oksidativnog stresa i skraćanjem telomera. Slobodni radikali i reaktivni spojevi djeluju na DNA u stanicama uzrokujući točkaste mutacije i ostala oštećenja. Ova oštećenja akumuliraju se dugogodišnjim kontinuiranim izlaganjem i njihov neispravni popravak može dovesti do inicijacije karcinogeneze. Skraćanjem telomera ispod kritične razine zaustavlja se stanična dioba djelovanjem tumorsupresorskog proteina p53 i retinoblastomskog proteina Rb. Ovo djeluje kao mehanizam prevencije nastanka tumora jer se sprječava replikacija stanica koje tada karakterizira genetska nestabilnost, a izbjegavanjem tumorsupersorskih mehanizama neke stanice mogu nastaviti replikaciju. Smanjena duljina telomera karakteristična je i za KOPB i karcinom i njihovo skraćenje dodatno pospješuje pušenje (34).

Zaključno, visoka smrtnost od karcinoma pluća općenito i kod bolesnika s KOPB-om čini ga vjerojatno najozbiljnijim komorbiditetom. Prestanak pušenja, kako predstavlja temelj u liječenju KOPB-a, tako predstavlja i najučinkovitiji način prevencije progresije KOPB-a i razvoja karcinoma. Farmakološke metode liječenja nikotinske ovisnosti i kognitivno bihevioralna terapija pokazuju učinkovitost u kontroli prestanka pušenja kod bolesnika s KOPB-om. Neke su opservacijske studije pokazale da korištenje inhalacijskih kortikosteroida ima pozitivan učinak na smanjenje učestalosti razvoja karcinoma pluća kod bolesnika s KOPB-om, ali potrebna su daljnja istraživanja da se ovaj učinak potvrdi (1,33).



## 6. Anemija

Anemija kronične bolesti čest je komorbiditet u kroničnim bolestima i najčešći je hematološki poremećaj koji zahvaća čovječanstvo. U kroničnih bolesnika s anemijom, ona ima negativan utjecaj na kvalitetu života, težinu bolesti i preživljenje (35). U bolesnika s KOPB-om prevalencija anemije iznosi između 7,4% i 35% i povezana je poglavito sa sustavnim upalnim odgovorom u KOPB-u i s činjenicom da su bolesnici s KOPB-om uglavnom stariji bolesnici, a anemija je također češća u starijih bolesnika (36). Anemija kronične bolesti je imunosno posredovani fenomen koji se pojavljuje u mnogim kroničnim stanjima i najčešće je blagog oblika, normokromna, normocitna sa sniženom razinom željeza, normalnom ili sniženom razinom transferina i normalnom ili povišenom razinom feritina (37). Najvjerojatniji mehanizmi nastanka su neadekvatna regulacija metabolizma željeza, poremećena proizvodnja eritropoetina, neadekvatan odgovor koštane srži na poticaj eritropoetinom i skraćeni životni vijek samih eritrocita (36). Posrednik u homeostazi željeza je hepcidin, protein akutne faze koji proizvodi jetra. Njegova povišena razina preusmjerava metabolizam željeza, odnosno dostavu željeza stanicama eritropoetskog sustava. Vežući se na ferroportinski transporter, hepcidin željezo zarobi u enterocitima, makrofagima i hepatocitima, iz kojih se inače normalno izlučuje (38). Povišena razina hepcidina najviše je posredovana djelovanjem proupalnog citokina IL-6, zatim IL-1 i lipopolisaharida (39). Djelovanjem proupalnih citokina i životni vijek eritrocita je sam po sebi skraćen zbog povećane hemofagocitoze od strane makrofaga. Također, u koštanoj srži, IL-1, TNF-  $\alpha$ , interferon (IFN)-  $\gamma$  utišavaju odgovor eritroidnih progenitorskih stanica na stimulaciju eritropoetinom potičući njihovu apoptozu i djelovanjem na ekspresiju njihovih receptora za eritropoetin. Zbog navedenog dolazi do povećane koncentracije eritropoetina u bolesnika koji imaju anemiju kronične bolesti (38). Kod bolesnika s KOPB-om, zbog prisustva kronične hipoksije, bilo bi za očekivati razvoj sekundarne policitemije kao odgovora, stoga je u određenog broja bolesnika i nalazimo. Učestalost policitemije, ipak, ukupno kod bolesnika s KOPB-om, manja je od učestalosti anemije i iznosi otprilike 8,4%, a pitanje o razvijanju anemije ili policitemije ovisi o balansu između inflamatornih i hipoksijskih čimbenika (36). Zaključno, nedvojbeno je da anemija kao komorbiditet ima utjecaj na kvalitetu života, opterećenje zdravstvenih resursa i opće pogoršanje bolesti. Bolesnici koji imaju anemiju kronične bolesti i KOPB imaju veću prevalenciju drugih komorbiditeta u odnosu na bolesnike koji imaju KOPB bez anemije, kao i veću prevalenciju onih životno ugrožavajućih, kao što su infarkt miokarda, karcinom pluća i kongestivno zatajenje srca. Mortalitet bolesnika s anemijom i KOPB-om, sukladno tome, povećan je u odnosu na one s KOPB-om bez anemije, kao i trajanje

boravka pacijenta u bolnici (40). Unatoč tome, iako je prepoznat komorbiditet, optimalne razine hemoglobina i hematokrita u ovih bolesnika i dalje ostaju neprepoznate, kao i potencijalni utjecaj korekcije anemije na ukupan ishod bolesti (1).

## **7. Dijabetes i metabolički sindrom**

Dijabetes tip 2 i metabolički sindrom također su učestali komorbiditeti u bolesnika s KOPB-om čija je povećana prevalencija dokazana u mnogim istraživanjima (41). Prevalencija dijabetesa tipa 2 kreće se između 10 i 25% u kod bolesnika s KOPB-om, dok učestalost metaboličkog sindroma iznosi i do 30% (1,10). Metabolički sindrom čini skupina metaboličkih poremećaja koji povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa, a odnosi se na prisutnost povišene razine krvnog tlaka, inzulinske rezistencije, dislipidemije i abdominalne pretilosti. Rizični čimbenici za razvoj metaboličkog sindroma, koji su često prisutni kod bolesnika s KOPB-om su, između ostalog, pušenje, sjedilački način života, relativna hipoksemija i korištenje kortikosteroidne terapije. Veća učestalost metaboličkog sindroma povezana je s većim BMI, ženskim spolom i manje uznapredovalim oblikom KOPB-a (41). Komorbiditetna pretilost u bolesnika s KOPB-om, posebno onih koji su trenutni pušači, čini profil metaboličkih i inflamatornih abnormalnosti pogodnih za razvoj dijabetesa tipa 2 (42). Složena interakcija pušenja i pretilosti, uključuje kaskadu enzima koja potječe iz masnog tkiva koje djeluje kao mjesto stvaranja prouplanih citokina IL-6 i TNF-alfa, kao i adiponektina, čija je koncentracija i izlučivanje smanjena povećanjem tjelesne težine i udjela masnog tkiva. Djelovanje hipoksije, čestica cigaretnog dima, slobodnih radikala i sama pretilost tako doprinose razvoju stanja sustavnog upalnog odgovora. Tako dolazi do rasta razine prouplanih citokina i proteina akutne faze (TNF-alfa, IL-6, CRP) u krvi, a to zajedno sa smanjenim izlučivanjem adiponektina dovodi do razvoja inzulinske rezistencije (33). Prisutnost dijabetesa povezana je pogoršanjem tijeka osnovne bolesti smanjujući kvalitetu života bolesnika, skraćivanjem vremena potrebnog za prvu hospitalizaciju, povećanjem učestalosti i intenziteta egzacerbacija kao i produljenja boravka u bolnici, a povećava i ukupni mortalitet od bolesti (43). Liječenje dijabetesa i KOPB-a trebalo bi provoditi po uobičajenim smjernicama i protokolima, budući da nema dokaza da bi trebali biti liječeni drugačije (1).

## 8. Osteoporoza

Osteoporoza je sustavni koštani poremećaj karakteriziran smanjenom koštanom masom, zbog koje postoji povećana fragilnost, odnosno povećan rizik za nastanak fraktura. Zlatni standard mjerenja rizika za nastanak fraktura i samog dijagnosticiranja osteoporoze je mjerenje mineralne gustoće kostiju (BMD) dvoenergetskom rendgenskom apsorpcijom (DXA). Osteoporoza u KOPB-u je komorbiditet koji se relativno često previdi, a čija prevalencija u bolesnika s KOPB-om iznosi oko 38%. Ona varira u učestalosti ovisno o vrsti dijagnostičkog testa, populacije koja se promatra i ozbiljnosti kliničke slike pripadajuće respiratorne bolesti. Generalno je prevalencija osteoporoze veća u osoba s KOPB-om od one u ljudi bez KOPB-a (44,45). Bolesnici s KOPB-om često imaju mnoge poznate čimbenike rizika za razvoj osteoporoze, a to su starija životna dob, ženski spol, rana menopauza, pušenje, konzumiranje alkohola, smanjen unos kalcija i vitamina D, prijašnje frakture kostiju, fizička neaktivnost, smanjen indeks tjelesne mase, korištenje kortikosteroida (10). Pokazano je da je osteoporoza češća kod bolesnika koji boluju od emfizema, odnosno da postoji pozitivna korelacija stupnja emfizema pluća sa smanjenom gustoćom kostiju torakalnih kralježaka snimljenih CT-om prsnog koša (46). Nakon dostizanja vrhunca koštane mase, u dobi između 25 i 30 godina, daljnji metabolizam koštanog tkiva, odnosno balans između koštane izgradnje i razgradnje prelazi u korist razgradnje. Ovo rezultira godišnjem smanjenju koštane mase između 0,5% i 1% u prosjeku, ovisno o dobi, spolu i lokalizaciji kosti. Ovi procesi regulirani su razinama i međudjelovanjem paratireoidnog hormona, kalcija, vitamina D i spolnih hormona, a na staničnoj razini interakcijom stanica osteoklasta i osteoblasta. Naime, osteoblasti na svojoj površini eksprimiraju receptorski aktivator nuklearnog faktora  $\kappa$ B liganda (RANKL). Njegovim vezanjem na pripadajući receptor (RANK) na površini proosteoklasta, dolazi do diferencijacije i aktivacije stanica osteoklasta. Također, osteoblasti proizvode osteoprotegerin (OPG) koji blokira RANK/RANKL interakciju i tako se ponaša kao fiziološki regulator razgradnje kostiju. Nesklad u sustavu RANK/RANKL/OPG, koji može nastati kao posljedica sustavne upale, dovodi do pojačane razgradnje kostiju i bitan je čimbenik u razvoju osteoporoze (45). Tako razvoj osteoporoze u bolesnika s KOPB-om može biti potaknut zajedničkim karakterističnim rizičnim čimbenicima, kao što može biti i manifestacija sustavne upale u KOPB-u. Osteoporoza, kao sustavna bolest skeleta, zahvaća i torakalnu kralježnicu, odnosno povećava rizik od frakture torakalnih kralježaka, što može utjecati na plućnu funkciju. Povećanjem učestalosti fraktura kralježaka progresivno dolazi do smanjenja funkcionalnog vitalnog kapaciteta pluća. Frakture također mogu uzrokovati povećani stupanj kifoze torakalne

kralježnice, koja uzrokuje restriktivne smetnje, odnosno smanjenje opsega širenja pluća pri respiratornim pokretima. Naime, svakom pojedinačnom frakturom kralješka, vrijednost FVC-a se smanjuje za 9% (33). Liječenje osteoporoze u bolesnika s KOPB-om ne bi se trebalo razlikovati od uobičajenog liječenja osteoporoze prema uobičajenim protokolima. Preporučena je balansirana prehrana, bogata vitaminom D i kalcijem, umjerena izloženost suncu, izbjegavanje konzumacije alkohola i pušenja. Preporučena je i umjerena fizička aktivnost zbog smanjenja gubitka koštane mase. Prva linija farmakološkog liječenja obuhvaća uzimanje bisfosfonata uz preparate kalcija i vitamina D (47). Bez obzira na dokazanost povezanosti uzimanja inhalacijskih kortikosteroida i razvoja osteoporoze u epidemiološko-farmakološkim studijima, liječenje KOPB-a i egzacerbacija treba se provoditi prema dosadašnjim smjernicama, koje se temelje na stupnjevitom pristupu liječenja. Sistemske kortikosteroide, s druge strane, preporučeno je izbjegavati koliko god je moguće (1).

## **9. Atrofija i slabost skeletnog mišićnog sustava**

Funkcija skeletnih mišića opisuje se snagom mišića (sposobnost mišića da stvori silu protiv otpora), izdržljivošću mišića (sposobnost održavanja određene kontrakcije tijekom vremena) i mišićnim umorom (pad sposobnosti mišića da generiraju silu kao rezultat aktivnosti pod opterećenjem). Kod bolesnika s KOPB-om razvija se mišićna slabost karakterizirana smanjenjem mišićne snage i izdržljivosti, te učestalijom prisutnosti mišićnog umora (48). Ukupna prevalencija mišićne slabosti kod bolesnika s KOPB-om procijenjena je na 32%, s tendencijom povećanja prevalencije kod stadija uznapredovale bolesti (49). Njena prisutnost povezana je sa smanjenom kvalitetom života, lošijim samostalnim funkcioniranjem, odnosno nepodnošenjem napora, većim brojem hospitalizacija i povećanim mortalitetom (48). Slabost mišića najviše se manifestira i prati u mišićima nogu, konkretno u kvadricepsu, čija je slabost i atrofija česta pojava kod bolesnika u svim stadijima bolesti. Mjerenjem maksimalne voljne izometričke kontrakcije (QMVC) i modifikacijom dobivenih rezultata sukladno tjelesnoj masi izračunava se stupanj snage kvadricepsa za koji je pokazano da može služiti kao dobar prediktor mortaliteta i težine bolesti (49). Slabost mišića gornjih ekstremiteta manje je prisutna, vjerojatno zbog većeg korištenja tih skupina mišića u svakodnevnim aktivnostima. Atrofija skeletnih mišića kompleksan je proces čija je etiologija multifaktorijalna. Poremećaji metabolizma bjelancevina, odnosno nesklad između sinteze i razgradnje proteina igra bitnu ulogu u razvoju mišićne slabosti. Promjene u skeletnim mišićima prisutne su u vidu

transformacije mišićnih vlakana iz tipa I u vlakna tipa IIx koja služe za izvođenje brzih, eksplozivnijih radnji koristeći anaerobne procese i skloniji su bržem nastupanju mišićnog umora, zatim atrofije samih vlakana, gubitku mišićne mase i smanjene gustoće kapilara (48,50). Pušenje je povezano s mišićnom slabosti i lošijim tjelesnom kondicijom čak i bez prisutnosti KOPB-a. Djeluje smanjujući sintezu bjelančevina, potičući oksidativne promjene na proteinima mišića i ekspresiju gena odgovornih za kataboličke procese i inhibiciju mišićnog rasta (51). Sustavna upala, odnosno povišena razina cirkulirajućih proupalnih medijatora također igra važnu ulogu u razvoju mišićne slabosti. Aktivirajući transkripcijski faktor, nuklearni faktor kapa-B (NF- $\kappa$ B), proupalni citokini djeluju inhibirajući staničnu diferencijaciju, potičući apoptozu stanica i razgradnju proteina u mišićima. NF- $\kappa$ B vjerojatno je najvažniji signalni sustav čija aktivacija dovodi do indukcije i razvoja slabljenja i atrofije mišića (52). Slaba tjelesna aktivnost, korištenje kortikosteroidne terapije, hormonski disbalansi (hipogonadizam), starija životna dob i nutritivni poremećaji također su važni rizični čimbenici. Ovi rizični čimbenici preklapaju se s onima za razvoj osteoporoze, stoga ova dva komorbiditeta često mogu dolaziti u kombinaciji, a metode liječenja jednog mogu koristiti i u liječenju drugog (48). Pothranjenost je prisutna u približno 25% bolesnika s umjerenim i 35% bolesnika s težim oblicima KOPB-a i nastaje kao rezultat neusklađenosti između energijskog unosa i potrošnje (53). Smanjeni unos povezan je sa slabijim apetitom zbog slabe tjelesne aktivnosti, depresivnih tendencija i s dispnejom i umaranjem pri konzumaciji hrane. Povećana potrošnja energije rezultat je djelovanja nekih lijekova, povećane potrošnje energije u mirovanju zbog povećanog rada disanja i stanja pojačanog metabolizma zbog djelovanja sustavne upale i humoralnih čimbenika, citokina, adipokina i hormona. Pothranjenost predstavlja važan neovisni prognostički čimbenik i povezana je s povećanim rizikom od egzacerbacija, dužim trajanjem hospitalizacije i većim mortalitetom (54). Terapijski oblici usmjereni djelovanju na mišićnu slabost i atrofiju obuhvaćaju fizikalnu terapiju, vježbe jačanja mišića i treninge u sklopu plućne rehabilitacije, zamjensku terapiju testosteronom, nutritivnu potporu, nadoknađivanje nutrijenata u deficitu suplementima (48).

## **10. Pretilost**

Pretilost je karakterizirana ekscesivnim nakupljanjem masnog tkiva u tijelu s posljedičnim štetnim učinkom na ljudsko zdravlje. Vrijednost indeksa tjelesne mase više od 25 odnosi se na prekomjernu tjelesnu masu, a više od 30 na pretilost (55). Pretilost, prema većini istraživanja,

ima veću prevalenciju u KOPB-u nego u općoj populaciji. Učestalija je kod bolesnika s blažim oblicima bolesti (GOLD 1 i GOLD 2). Pretilost utječe na respiratornu mehaniku. Smanjuje se popustljivost torakalne stijenke i pokretnost dijafragme pa dolazi do razvoja ekstraparenhinskog restriktivnog poremećaja ventilacije. Također, dolazi do razvoja mikroatelektaza u bazalnim dijelovima pluća koje pridonose pogoršanju ekspiratorne opstrukcije protoka zraka. Navedeno dovodi do povećanog rada disanja i veće potrošnje kisika (56). Pogoršava se i dispneja koja može biti simptom pretilosti i bez prisutnosti KOPB-a. Također, pretilost utječe na smanjenje FEV1 i FVC, više djelujući na FVC, što dovodi do boljeg FEV1/FVC omjera. Zbog navedenog je moguće previđanje dijagnoze KOPB-a kod ovih bolesnika (57). Nadalje, pospješuje se sustavni upalni odgovor jer je masno tkivo značajan izvor otpuštanja proinflammatoryh citokina. Do toga dolazi zbog lokalne hipoksije masnog tkiva nastale kao posljedica povećane udaljenosti adipocita od opskrbnih arterija i zbog sustavne hipoksije u KOPB-u. Tako pretili bolesnici s KOPB-om imaju veću sklonost za razvoj drugih komorbiditeta, posebno kardiovaskularnih bolesti, u odnosu na one normalno uhranjene (42). Pretilost je povezana sa smanjenom kvalitetom života, ali utjecaj na učestalost egzacerbacija, hospitalizacije i mortalitet i dalje je nedefiniran i istraživanja pokazuju konfliktne rezultate. Trenutno se pretili bolesnici potiču na smanjenje tjelesne mase, s ciljem održavanja mišićne mase, a potreban je terapijski pristup temeljen na interdisciplinarnom i individualiziranom pristupu (56).

## **11. Opstruktivna apneja u spavanju**

Opstruktivna apneja u snu česta je bolest koja zahvaća oko 15% odrasle populacije (58). Karakterizirana je djelomičnim ili potpunim zatvaranjem gornjih dišnih puteva tijekom spavanja. Najvažniji rizični čimbenici su muški spol, starija životna dob, pretilost, pušenje, kraniofacijalne anatomske abnormalnosti te alkohol i sedativi. (59). Prevalencija opstruktivne apneje u spavanju nije povećana kod bolesnika s KOPB-om u odnosu na opću populaciju, ali njihova kombinacija pogoršava prognozu i tijek obje bolesti. Dolazi do smanjenja kvalitete sna, porasta učestalosti epizoda hipoksemije i desaturacije kisikom tijekom spavanja i većeg rizika za razvoj plućne hipertenzije i egzacerbacija KOPB-a. Također, sinergističko djelovanje ovih stanja potiče razvoj kardiovaskularnih bolesti, posebno srčanih aritmija pojačanjem sustavnog upalnog odgovora i hipoksije. Neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom standard je liječenja

opstruktivne apneje u spavanju. Njena upotreba kod ovih bolesnika odgovorna je za smanjenje učestalosti egzacerbacija KOPB-a i hospitalizacija (1,33).

## **12. Gastroezofagealna refluksna bolest**

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je kronični gastrointestinalni poremećaj karakteriziran povratom želučanog sadržaja u jednjak zbog oslabljene funkcije donjeg sfinktera jednjaka (60). Prevalencija GERB-a kod bolesnika s KOPB-om istraživana je u više studija i rezultati variraju između 17 i 78 % (61). Povezanost ove dvije bolesti objašnjava se na više načina. Pušenje izravno utječe na smanjenje tonusa donjeg sfinktera jednjaka. Hiperinfacija pluća i povećani inspiratorni naponi respiratornih mišića povećavaju negativan tlak u prsištu i gradijent tlaka između torakalne i abdominalne šupljine, što također može dovesti do smanjenja tonusa sfinktera (62). Motilitet jednjaka i tonus sfinktera dodatno mogu biti oslabljeni djelovanjem lijekova koji se koriste za liječenje KOPB-a. Anksiozni poremećaji, koji su jedan od čestih komorbiditeta KOPB-a povezuju se s povećanim lučenjem želučane kiseline, što može dodatno pogoršati simptome GERB-a (61).

GERB se povezuje sa pogoršanjem simptoma KOPB-a. Jedan od mehanizama je vagusom posredovana refleksna bronhokonstrikcija koja nastaje zbog zajedničke autonomne inervacije jednjaka i traheobronhalnog stabla. Nadražaj sluznice jednjaka želučanim sadržajem tako može potaknuti lučenje bronhokonstriktorskih medijatora. Mikroaspiracija povratnog želučanog sadržaja također može izravno nadražiti dišne putove i uzrokovati kašalj i bronhokonstrikciju (63). Rizik od aspiracije povećan je i zbog poremećaja koordinacije gutanja i disanja koja je prisutna u KOPB-u (64). Rezultati mnogih istraživanja dokazali su da prisutnost GERB-a kod bolesnika s KOPB-om povećava rizik od egzacerbacija i da ovi bolesnici imaju povećan broj egzacerbacija godišnje. Veća učestalost egzacerbacija posebno je veća kod bolesnika koji redovno ne uzimaju terapiju za kontrolu želučane kiselosti (65). Uzroci povećanog rizika od egzacerbacija kod ovih bolesnika nisu dovoljno definirani. Liječenje obje bolesti treba provoditi po uobičajenim smjernicama. Neka istraživanja pokazala su povezanost korištenja inhibitora protonske pumpe (IPP) i smanjene učestalosti egzacerbacija (66).

### 13. Depresija i anksioznost

Depresija je široko rasprostranjen javnozdravstveni problem današnjice karakteriziran s dva glavna simptoma, a to su sniženo raspoloženje i gubitak interesa i zadovoljstva u svakodnevnim aktivnostima. Osim toga, česti simptomi uključuju umor i manjak energije, promjene u tjelesnoj masi, spavanju i apetitu, osjećaj krivnje i manje vrijednosti, gubitak koncentracije, pesimizam i suicidalnost. Anksiozni poremećaji, od kojih su najvažniji generalizirani anksiozni poremećaj, socijalna fobija i specifične fobije, karakterizirani su fizičkom i psihološkom nelagodnom i tjeskobom, umorom, nemirom, iritabilnosti, poremećajima koncentracije, spavanja i mišićnom napetosti. Ova dva stanja često dolaze u kombinaciji, iako spadaju u različite tipove psihijatrijskih poremećaja. Tako se smatra da više od polovice ljudi s depresijom imaju i anksioznost, te da je kombinacija ova dva stanja češća nego stanje izolirane depresije, a prevalencija anksioznosti i depresije 3 je puta veća kod ljudi s dugotrajnim kroničnim bolestima (67). Zbog svog fizičkog stanja i invaliditeta, posebno s uznapredovalom bolesti, bolesnici s KOPB-om često žive izoliranije s manje socijalnih aktivnosti, zbog čega česta pojava ovih komorbiditeta ne iznenađuje. Depresija i anksioznost često budu nedijagnosticirani i neliječeni komorbiditeti kod bolesnika s KOPB-om jer se njihovi simptomi mogu poklapati sa simptomima osnovne bolesti pa se mogu previdjeti (7). Prevalencija depresije kod bolesnika s KOPB-om iznosi oko 26%, dok prevalencija anksioznosti varira između 13% i 46% (68). Rizični čimbenici za razvoj depresije i anksioznosti kod bolesnika s KOPB-om su starija životna dob bolesnika, ženski spol, trenutno pušenje, nizak FEV1, kašalj, povijest kardiovaskularnih bolesti, tjelesni invaliditet, više komorbiditeta, nizak socioekonomski status, a veća je učestalost i kod osoba koje nisu u romantičnim vezama i koje žive same (10). Anksioznost i depresija su komorbiditeti koji su povezani sa smanjenom kvalitetom života i povećanim mortalitetom, a pridonose i većoj učestalosti egzacerbacija, hospitalizacija, sporijim oporavkom i dužim boravkom u bolnici (67). Ne postoje dokazi da liječenju anksioznosti i depresije treba pristupiti drukčije u odnosu na uobičajene protokole liječenja (1). Prestanak pušenja predstavlja važan korak u liječenju KOPB-a, a pokazano je kako je pušenje i ovisnost o nikotinu rizični čimbenik za razvoj i pogoršavanje simptoma depresije i anksioznih poremećaja, stoga je važno poticati prestanak pušenja. Ovim bolesnicima može biti teže prestati pušiti nego bolesnicima s KOPB-om bez ovih komorbiditeta, zbog privremenih subjektivnih olakšavajućih učinaka nikotina na simptome (69). Metode liječenja obuhvaćaju kognitivno bihevioralnu terapiju, farmakološku terapiju antidepressivima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) u prvoj liniji i anksioliticima. Potreban je oprez pri



pripisivanju pojedinih lijekova, posebno kod ozbiljnijih oblika KOPB-a zbog njihovog sedirajućeg učinka i depresivnog djelovanja na respiratorni centar u moždanom deblu, zbog kojih postoji opasnost od razvoja respiratornog zatajenja. Metoda liječenja KOPB-a koja se pokazala posebno korisna za smanjenje i kontrolu simptoma anksioznosti i depresije je plućna rehabilitacija, koja obuhvaća procjenu problema i ciljeva bolesnika, vježbe i trening, edukaciju, nutricionističke intervencije i psihološku potporu s ciljem dovođenja bolesnika do najveće moguće razine samostalnog funkcioniranja (70)

## **14. Zaključak**

Kronična opstruktivna plućna bolest je sustavna bolest koja ne zahvaća samo pluća, već je udružena s bolestima mnogih organskih sustava. Komorbiditeti imaju iznimnu važnost jer osim što su česti, odgovorni su za pogoršanje tijeka bolesti, povećanu učestalost hospitalizacija, egzacerbacija i značajno doprinose ukupnom mortalitetu. Optimalno liječenje komorbiditeta tako čini važan segment ukupnog liječenja KOPB-a i može značajno utjecati na ukupan ishod bolesti. Svaki pojedini komorbiditet sa sobom donosi karakteristične dijagnostičke i terapijske izazove. Stoga je neophodan individualan pristup svakom bolesniku s KOPB-om, koji mora obuhvaćati multidisciplinarnu suradnju raznih struka.

## **15. Zahvale**

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc Gordani Pavliši, što je pristala biti mentor na ovome radu i pomogla mi da svoje studiranje privedem kraju. Hvala Vam na iznimnom strpljenju, podršci, pristupačnosti i velikoj pomoći.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Vlahi i Pauli, svojoj sestri Frani i drugim članovima obitelji na bezuvjetnoj podršci svih ovih godina. Hvala vam što ste vjerovali u mene, bez vas ništa od ovoga ne bi bilo moguće. Zahvaljujem osobi koja je bila moja velika podrška kroz cijeli moj život, mojoj pokojnoj baki Kati.

Zahvaljujem i svojim dragim kolegama i kolegicama, Branimiru, Luki, Patriku, Martinu, Igoru, Kristijanu, Vitu, Jeleni, Niki i Pauli i mnogim drugima koji su mi uljepšavali studentske dane.

## 16. Reference

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [cited 2023 May 10]. 2023 GOLD Report. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2020 Sep;41(3):315–27.
3. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):447–58.
4. Antoljak, N. (2021). Epidemiologija astme i kronične opstruktivne bolesti pluća. *Medicus*, 30 (2 Astma i KOPB), 139-144. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/264139>.
5. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
6. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009 Dec 1;18(114):213–21.
7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009 May 1;33(5):1165–85.
8. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms: COPD and its comorbidities. *Respirology*. 2015 Nov;20(8):1160–71.
9. Tzanakis N, Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jan;95.
10. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871–88.
11. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006 Dec 1;28(6):1245–57.
12. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan 1;12:1753465817750524.
13. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):73–83.
14. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013 Oct;162(4):237–51.
15. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Mar;34(3):509–15.
16. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019 May 1;25(3):168–76.

17. Ito K, Barnes PJ. COPD as a Disease of Accelerated Lung Aging. *Chest*. 2009 Jan;135(1):173–80.
18. De Miguel-Díez J, Chancafe Morgan, Jimenez-Garcia. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013 Jun;305.
19. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, et al. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May;57(21):2127–38.
20. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004 Sep;94(5):649–51.
21. Perski, A.; Olsson, G.; Landou, C.; de Faire, U.; Theorell, T.; Hamsten, A. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: Independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am. Heart J*. 1992, 123, 609–616. [CrossRef].
22. Malo de Molina R, Aguado S, Arellano C, Valle M, Ussetti P. Ischemic Heart Disease during Acute Exacerbations of COPD. *Med Sci*. 2018 Sep 25;6(4):83.
23. Simons SO, Elliott A, Sastry M, Hendriks JM, Arzt M, Rienstra M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):532–40.
24. Chan ED, Wooten WI, Hsieh EWY, Johnston KL, Shaffer M, Sandhaus RA, et al. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Respir Med X*. 2019;1:100006.
25. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sethi S, editor. *PLOS ONE*. 2016 Mar 15;11(3):e0150532.
26. Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Mar;19(2):133.
27. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006 Nov;28(5):974–9.
28. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3):1700629.
29. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Apr;13(4):233–45.
30. Park HY, Kang D, Shin SH, Yoo KH, Rhee CK, Suh GY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax*. 2020 Jun;75(6):506–9.
31. Zhao G, Li X, Lei S, Zhao H, Zhang H, Li J. Prevalence of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 28];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.947981>

32. Parris BA, O'Farrell HE, Fong KM, Yang IA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis. *J Thorac Dis.* 2019 Oct;11(S17):S2155–72.
33. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013 Dec 1;22(130):454–75.
34. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer.* 2015 Nov;90(2):121–7.
35. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):1–9.
36. Sarkar M, Rajta PN, Khatana J. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India.* 2015 Apr;32(2):142.
37. Roy CN. Anemia of Inflammation. *Hematology.* 2010 Dec 4;2010(1):276–80.
38. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hcpidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science.* 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.
39. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin [Internet]. *American Society for Clinical Investigation*; 2004 [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/20945/pdf>
40. Xu Y, Hu T, Ding H, Chen R. Effects of anemia on the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Dec 1;14(12):1267–77.
41. Cebon Lipovec N, Beijers RJHCG, Van Den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AMWJ. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016 May 3;13(3):399–406.
42. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2008 Feb;5(1):35–41.
43. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD: Length of stay in AECOPD with DM. *Respirology.* 2010 Jun 4;15(6):918–22.
44. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD. *Chest.* 2019 Dec;156(6):1092–110.
45. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, Bone Metabolism, and Osteoporosis. *Chest.* 2011 Mar;139(3):648–57.
46. Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, et al. Relationship Between Pulmonary Emphysema and Osteoporosis Assessed by CT in Patients With COPD. *Chest.* 2008 Dec;134(6):1244–9.

47. Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J*. 2022;16(7):487–96.
48. Cielen N, Maes K, Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal Disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1–17.
49. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WDC, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010 Jul 1;36(1):81–8.
50. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, Van Der Vusse GJ, Wouters EFM, Schols AMWJ. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003 Aug 1;22(2):280–5.
51. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette Smoke–induced Oxidative Stress: A Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Skeletal Muscle Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 15;182(4):477–88.
52. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med*. 2008 Oct;86(10):1113–26.
53. Vermeeren MAP, Creutzberg EC, Schols AMWJ, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006 Aug;100(8):1349–55.
54. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in Patients with COPD and Its Treatment. *Nutrients*. 2013 Apr;5(4):1316–35.
55. Obesity [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
56. Mladinov S, Ilak D. Pretilost i opstruktivne plućne bolesti.
57. Çolak Y, Marott JL, Vestbo J, Lange P. Overweight and Obesity May Lead to Under-diagnosis of Airflow Limitation: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015 Jan 2;12(1):5–13.
58. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217–39.
59. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Jun 25;1(1):15015.
60. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jul 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>
61. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Sep 14;10(1):1935–49.
62. Turbyville JC. Applying principles of physics to the airway to help explain the relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Med Hypotheses*. 2010 Jun;74(6):1075–80.

63. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med.* 2003 Aug;115(3):45–8.
64. Gross RD, Atwood CW, Ross SB, Olszewski JW, Eichhorn KA. The Coordination of Breathing and Swallowing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Apr 1;179(7):559–65.
65. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: Gastro-esophageal reflux and COPD. *Respirology.* 2015 Jan;20(1):101–7.
66. Sakae TM, Pizzichini MMM, Teixeira PJZ, Silva RM da, Trevisol DJ, Pizzichini E. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2013 Jun;39:259–71.
67. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Nov 13;9(1):1289–306.
68. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2014 Sep 1;23(133):345–9.
69. Goodwin RD, Lavoie KL, Lemeshow AR, Jenkins E, Brown ES, Fedoronko DA. Depression, Anxiety, and COPD: The Unexamined Role of Nicotine Dependence. *Nicotine Tob Res.* 2012 Feb 1;14(2):176–83.
70. Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A literature review: Anxiety and depression treatment in COPD. *Respirology.* 2012 May;17(4):627–38.



## **17. Životopis**

Rođen sam u Dubrovniku, 19.09.1998. godine. U Korčuli sam završio osnovnu školu i opću gimnaziju, kao i osnovnu glazbenu školu. Akademske godine 2017/18. upisao sam integrirani preddiplomski i diplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.