Povezanost kronične opstruktivne plućne bolesti s povišenim kardiovaskularnim rizikom

Ljubičić, Đivo

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:421219

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Đivo Ljubičić

Povezanost kronične opstruktivne plućne bolesti s povišenim kardiovaskularnim rizikom

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Đivo Ljubičić

Povezanost kronične opstruktivne plućne bolesti s povišenim kardiovaskularnim rizikom

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Zavodu za pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Neven Tudorić

ZAHVALE

Izrada ove disertacije ne bi bila moguća bez potpore osoba iz mojeg privatnog i profesionalnog okruženja, od kojih na prvom mjestu zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Tudoriću, na profesionalnoj podršci te stručnom vodstvu u izradi rada.

Zahvaljujem kolegicama i kolegama te medicinskim sestrama, tehničarima i nemedicinskom osoblju Zavoda za pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Dubrava na podršci, razumijevanju i pomoći u organizaciji istraživanja. Također se zahvaljujem svim zaposlenicima KB Dubrava koji su doprinjeli istraživanju.

Želim zahvaliti prof. dr. sc. Miji Bergovcu i prof. dr. sc. Dušku Kardumu na nesebičnoj potpori, savjetima i entuzijazmu.

Važnu ulogu u izradi disertacije imali su zaposlenici Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KB Dubrava te im se svima od srca zahaljujem.

Toplu zahvalu upućujem Dragani Marković, Sandi Slavić Mraković, Nedi Mikulić, Emilu Kralju, Jurici Veroneku, Žaklini Martin Husnjak, Josipu Husnjaku, Anti Bogdaniću, Marku Mamiću, Marku Žarku, Srećki i Božidaru Vražić, Dariu Dilberu, Osti Janjaninu, Rajni Šošić Klindžić, Jasminu Klindžiću, Ireni Dabić Mandić i Hrvoju Mandiću.

Zahvaljujem se svim svojim prijateljima te vaterpolskim suigračima na motivaciji koju su mi pružili i razumijevanju zbog propuštenih utakmica i druženja.

Posebne zahvale idu Hrvoju, mojim roditeljima i sestri, koji su me na sebi svojstven način pratili na ovom putu te me bezgraničnim ponosom i vjerom u moja nastojanja zadužili da na svojim budućim životnim putevima promičem plemenitost, poštenje i vjeru u ljude.

U Zagrebu, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1
1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest 1
1.1.1. Definicija, epidemiologija, značaj KOPB-a 1
1.1.2. Povijest 3
1.1.3. Patogeneza, patologija i patofiziologija KOPB-a 5
1.1.4. Klinička slika i prirodni tijek KOPB-a 10
1.1.5. Dijagnostika i praćenje bolesti 12
1.1.6. Terapijske mogućnosti za oboljele od KOPB-a 17
1.1.6.1. Farmakološko liječenje 17
1.1.6.2. Nove nefarmakološke metode liječenja emfizema 21
1.2. Komorbiditeti KOPB-a 23
1.3. Prevencija kardiovaskularnih bolesti i metode procjene KV rizika 25
1.4. Odrednice arterijske krutosti 31
1.5. Svrha istraživanja 35
2. HIPOTEZA 36
3. CILJEVI RADA 37
4. MATERIJALI I METODE 38
4.1. Ispitanici 38
4.2. Metode 40
4.2.1. Metoda procjene varijabli arterijske krutosti 41
4.2.2. Laboratorijske metode 42
4.2.3. Statističke metode 43
5. REZULTATI 44

6. RASPRAVA 73
6.1. Ograničenja istraživanja 88
7. ZAKLJUČAK 89
8. KRATKI SADRŽAJ 91
9. SUMMARY 92
10. POPIS LITERATURE 93
11. KRATKA BIOGRAFIJA 112
PRILOZI 113
Prilog 1. Test za procjenu KOPB-a (CAT)[50] 113
Prilog 2. SCORE tablica izračuna kardiovaskularnog rizika[105,106] 114

POPIS OZNAKA I KRATICA

6MWT	šestominutni test hoda
α1ATV	alfa-1 antitripsin
A	aritmetička sredina
ABI	brahijalni indeks
ACOS	sindrom preklapanja astme i KOPB-a
AEKOPB	akutna egzacerbacija KOPB-a
AIX	augmentacijski indeks
AIXAO	augmentacijski indeks aorte
ARIC	engl. *atherosclerosis risk in communities study*
AS	arterijska krutost
ATS	Američko torakalno društvo
BAL	bronhoalveolarni lavat
BALT	limfoidno tkivo asocirano s bronhom
BMI	indeks tjelesne mase
BTS	Britansko torakalno društvo
CAC	kalcij koronarne arterije
CAT	engl. *COPD assesment test*
CCQ	engl. *COPD control questionnaire*
CD	klaster diferencijacije
CHS	engl. *cardiovascular health study*
95% CI	95%-tni interval pouzdanosti
CIMT	debljina karotidne intime – medije
CRP	c-reaktivni protein
CRQ	engl. *chronic respiratory questionnaire*
EAT	epikardijsko masno tkivo
EBV	endobronhalna valvula
ED	disfunkcija endotela
EGFR	receptor epidermalnog čimbenika rasta
ERS	Europsko respiratorno društvo

ESC	Europsko kardiološko društvo
ESH	Europsko društvo za hipretenziju
FEV1	forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi
FEV1/FVC	Tiffeneau-Pinellijev indeks
FRC	funkcionalni rezidualni kapacitet
FVC	forsirani vitalni kapacitet
GOLD	Globalna inicijativa za KOPB
GUK	glukoza u krvi
HR	omjer ugroženosti
hs-CRP	visoko osjetljivi C-reaktivni protein
IBS	ishemijska bolest srca
IC	inspiratorni kapacitet
ICER	inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti
ICS	inhalacijski kortikosteroid
IL-8	interleukin – 8
JUG-SY	udaljenost jugulum – simfiza u cm
KKS	kompletna krvna slika
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
KV	kardiovaskularni
LABA	dugodjelujući agonisti β2-receptora
LAMA	dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora
LDF	mjerenje protoka laserskim Dopplerom
LTB-4	leukotrijen – 4
LVET	trajanje ejekcije lijeve klijetke
LVRS	kirurška redukcija plućnog obujma
MAP	srednji arterijski tlak
MCP-1	monocitni kemoatraktantni protein – 1
MDP	mali dišni putevi
MIP-1α	makrofagni upalni protein – 1α
MMP	matriksna metaloproteinaza

mMRC	modificirana ljestvica zaduhe britanskoga Medicinskog istraživačkog vijeća
MRC	britansko Medicinsko istraživačko vijeće
N	broj
NHLBI	američki Nacionalni institut za srca, pluća i krv
PAAK	plinska analiza arterijske krvi
pCO2	parcijalni tlak ugljičnog dioksida
pO2	parcijalni tlak kisika
PWA	analiza pulsnog vala
PWV	brzina pulsnog vala
PWVAO	brzina pulsnog vala u aorti
QUALY	engl. *quality-adjusted life years*
RV	rezidualni volumen
SABA	kratkodjelujući agonisti β2-receptora
SAMA	kratkodjelujući antagonisti muskarinskih receptora
SaO2	saturacija arterijske krvi kisikom
SBP-Ao	sistolički tlak aorte
SCORE	engl. *systemic coronary risk estimation chart*
SD	standardni otklon
SGRQ	engl. *Saint George respiratory questionnaire*
STEMI	infarkt miokarda sa ST elevacijom
TNF-α	čimbenik nekroze tumora - α
VC	Vitalni kapacitet
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest

1.1.1. Definicija, epidemiologija, značaj KOPB-a

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je česta bolest dišnih puteva koja se može spriječiti i liječiti, a karakterizirana je trajnim dišnim simptomima i ograničenjem protoka zraka zbog abnormalnosti dišnih puteva i/ili alveolarnih prostora koje su uzrokovane značajnom izloženošću štetnim česticama ili plinovima.[1]

KOPB je vodeći uzrok pobola i smrtnosti u svijetu te znatno pridonosi povećanju troškova zdravstvenih sustava. KOPB je jedina kronična bolest koja pokazuje znatan porast mortaliteta. U posljednjih 30 godina stopa smrtnosti od KOPB-a udvostručila se, dok se istodobno stopa smrtnosti od kardiovaskularnih (KV) bolesti snizila za više od 30%. KOPB je u ovom trenutku jedina kronična bolest koja pokazuje znatan porast mortaliteta, a u sljedećih 20 godina predviđa se daljnji porast incidencije KOPB-a.[2]

Sve donedavno, odgovor na najjednostavnije pitanje o okvirnom broju globalno oboljelih od KOPB-a bio je obavijen velom neodređenosti. Procjene su varirale ovisno o autoru i publikacijama i često se od 2011. godine referencirala brojka od 600 milijuna oboljelih.[3] Neke organizacije su koristile konzervativniju procjenu od oko 210 milijuna ljudi.[4] Temeljem nedavno objavljenih podataka, trenutačno se smatra kako otprilike 328 milijuna ljudi boluje od KOPB-a diljem svijeta, od toga 168 milijuna muškaraca i 160 milijuna žena.[5,6] Prema novom istraživanju globalnog tereta bolesti (engl. *global burden of disease study*) koje je objavljeno u kolovozu 2017. godine, prevalencija KOPB-a povećala se za 44.2% u periodu od 1990. do 2015. godine, dok je broj umrlih u 2015. godini iznosio 2.3 milijuna što predstavlja porast od 11.6% u odnosu na 1990. godinu.[7] Ovi podaci jasno opisuju golemi utjecaj KOPB-a na društvo.

Zbog svojeg izrazito važnog javnozdravstvenog značaja i činjenice da predstavlja veliki čimbenik kroničnog pobola i smrtnosti, KOPB je posljednjih godina u centru interesa medicinskih istraživanja. Trenutačno je četvrti vodeći uzrok smrtnosti,

no smatra kako će do 2020. godine biti na trećem mjestu vodećih uzroka smrtnosti u svijetu.[8,9] Također, očekuje se kako će se socioekonomski značaj KOPB-a nastaviti rasti u sljedećim desetljećima zbog trajne izloženosti rizičnim čimbenicima i starenja stanovništva.[10]

1.1.2. Povijest

Neke od najranijih spomena emfizema u literaturi uključuju opis „voluminoznih pluća“ Theophila Boneta iz 1679. godine te rad Giovanija Morgagnija iz 1769. Godine koji opisuje 19 bolesnika sa zrakom „otečenim“ plućima. Početak kliničkog razumijevanja kroničnog bronhitisa kao komponente KOPB-a može se pratiti do 1814. godine, kada je Charles Badham koristio riječ *catarrh* (katar) kako bi opisao kronični produktivni kašalj s hipersekrecijom sluzi.[11] René Laënnec, liječnik, patolog i izumitelj stetoskopa, je u svom radu 1821. opisao emfizem kao prenapuhana pluća iz kojih se zrak ne drenira dobro.[12] Kada je 1846. godine John Hutchinson izumio spirometar, on je postao ključni alat u dijagnozi i liječenju KOPB-a. Njegov je uređaj mjerio samo vitalni kapacitet (VC) i trebalo je još 100 godina kako bi Robert Tiffeneau uveo koncept tempiranoga vitalnog kapaciteta kao mjeru protoka zraka. Na osnovu Tiffeneauva rada Gaensler je 1950. godine predstavio koncept indeksa brzine protoka zraka te kasnije forsirani vitalni kapacitet (FVC) koji je bio temelj za uporabu forsiranoga ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i omjera FEV_1/FVC.[13] Iako su kronični bronhitis i emfizem bili poznati u europskoj medicinskoj povijesti i ranije, povećana svijest cjelokupnog društva o kroničnom bronhitisu razvila se nakon katastrofe izazvane velikim Londonskim smogom 1952. godine u kojoj je zbog problema s disanjem tijekom samo jednoga prosinačkog tjedna umrlo 4000 ljudi više od očekivanog.[14] Ovaj događaj služio je kao poticaj britanskom Medicinskom istraživačkom vijeću (*engl. Medical Research Council* - MRC) za provođenje i financiranje istraživanja u području kroničnog bronhitisa tijekom sljedećih godina. Ubrzo je postala jasna potreba za standardizacijom i uniformiranjem nazivlja pa su mnoge svjetske institucije počele donostiti svoje definicije i smjernice.

Zagovornici „britanske hipoteze“ držali su da je kronični bronhitis specifična bolest kod koje se propadanje plućne funckije, iako moguće zbog endogenih, prvenstveno javlja zbog egzogenih čimbenicika poput pušenja, onečišćenja zraka i infekcija dišnog sustava. Po ovoj se hipotezi astma smatrala sasvim odvojenom bolešću. Jedan od najpoznatijih istraživača u ovom području, Charles Fletcher, zastupao je hipotezu o dvije odvojene bolesti: jedna je jednostavni kronični bronhitis bez propadanja plućne funkcije i povezana je s emfizemom, a druga je kronični

bronhitis s progresivnim propadanjem plućne funkcije po opstruktivnom tipu uz oštećenje parenhima. Obje bolesti su po ovoj teoriji povezane s pušenjemm, ali imaju različiti prirodni tijek iako mogu postojati kod iste osobe. Važnost Fletcherova rada je u potvrđivanju veze pušenja i propadanja plućne funkcije.[15]

Zagovornici „nizozemske hipoteze“, koja je predstavljena 1960. godine, smatrali su kako neke odrednice u oboljele osobe (atopija, bronhalna hiperreaktivnost, itd.) mogu utjecati na način bolesnikova odgovora na vanjske nokse poput cigaretnog dima i sl. „Nizozemska hipoteza“ objašnjava kako međuovisnost genetskih i okolišnih čimbenika uz faktor dobi određuje hoće li osoba ostati zdrava ili će razviti astmu, bronhitis ili nepovratno oštećenje plućne funkcije. Stoga se astmu, kronični bronhitis i emfizem smatralo podgrupama jednog entiteta.[16]

Termin kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) prvi je put upotrijebljen 1964. godine, no tek je u devedesetim godinama dvadesetog stoljeća postao općeprihvaćen i uobičajen među pulmolozima.[17] Tijekom osamedesetih i devedesetih godina dvadesetog stoljeća nastavile su se rasprave na nacionalnim i međunarodnim razinama o dijagnosticiranju i liječenju KOPB-a, što je dovelo do razvoja različitih smijernica, poput smijernica Američkoga torakalnog društva (*engl. American thoracic society* – ATS), Europskoga respiratornog društva (engl. *European respiratory society* - ERS), Britanskoga torakalnog društva (engl. *British thoracic society* - BTS), itd. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World health organisation* - WHO) je 1998. godine zajedno s američkim Nacionalnim institutom za srce, pluća i krv (engl. *National heart, lung and blood institute* - NHLBI) osnovala Globalnu inicijativu za KOPB *(*engl. *Global initiative for chronic obstructive lung disease* - GOLD), čiji je glavni cilj bio podizanje svijesti o KOPB-u te smanjenje pobola i smrtnosti. GOLD inicijativa je od 2001. godine izdala više revizija smjernica i danas se smatra općeprihvaćenim zlatnim standardom u dijagnostici i liječenju KOPB-a.

1.1.3. Patogeneza, patologija i patofiziologija KOPB-a

KOPB je sporo progresivna bolest kod koje je pušenje cigareta glavni etiološki čimbenik i koji višestruko nadmašuje sve ostale čimbenike rizika. Smatra se kako su profesionalna izloženost organskim i anorganskim česticama, plinovima i parama, kemijskim sredstvima, genetski čimbenici, niži socioekonomski status, astma, učestale respiratorne infekcije u djetinjstvu uzrok KOPB-a u 10 do 20% slučajeva.[18] Iz navedenog je stoga razumljivo kako je patogeneza KOPB-a čvrsto povezana s učincima cigaretnog dima na pluća.

KOPB predstavlja kliničko očitovanje kompleksnih promjena u strukturi i funkciji alveolarnog tkiva i malih dišnih puteva. Više je relevantnih procesa koji su zastupljeni u nastanku KOPB-a, uključujući upalu, proliferaciju stanica, apoptozu, promijenjen fenotip stanica u plućima te remodeliranje ekstracelularnog matriksa. U navedene procese uključeni su brojni medijatori, osobito proteaze, oksidansi i citokini.

Danas se smatra kako upalni procesi zauzimaju središnje mjesto u patogenezi KOPB. Pušenje i druge vrste inhalacijskih iritansa dovode do narušavanja funkcije urođenog imunološkog sustava pluća. On se sastoji od različitih skupina epitelnih stanica poput cilijarnih, vrčastih, sekretornih Clara stanica i bazalnih stanica, te od stanica hematopoetskog ishodišta poput alveolarnih makrofaga, dendritičkih stanica, neutrofila i NK stanica. Pušenje dovodi do zamjetnih promjena u histološkoj organizaciji epitela zračnih puteva, što uključuje metaplaziju pločastog epitela, zamjenu cilijarnih i sekretornih stanica pločastim stanicama koje nisu inače značajna populacija u zdravim dišnim putevima.[19] Hiperplazija vrčastih stanica dovodi do hipersekrecije sluzi što uz smanjen broj cilijarnih stanica otežava mukocilijarni klirens. Pokretanjem upalnog odgovora dolazi do privlačenja cirkulirajućih stanica urođene imunosti u plućno tkivo i dišne puteve te produkti ovih stanica uzrokuju ozljedu tkiva i ometaju mehanizme cijeljenja.[19] I zaista, upala je upadljiv element u nalazima biopsija plućnog parenhima, kirurškim uzorcima tkiva i postmortalnih uzoraka bolesnika s KOPB-om.[20] Drugi indikatori upale su povišen broj upalnih stanica u tekućini bronhoalveolarnog lavata (BAL) i iskašljaju te povišene vrijednosti produkata upalnih stanica u izdahnutom zraku.[21] Sustavna upala je također prisutna u aktivnih

pušača, što je dokazano povećanim vrijednostima leukocita, neutrofila te reaktanata akutne faze.[22] Upalne stanice povezane s KOPB-om uglavnom uključuju neutrofile, makrofage i limfocite te ponekad eozinofile, ali i dendritičke stanice. Ove stanice otpuštaju niz posrednika upale kao što su citokini, kemokini i kemoatraktanti koji potiču upalni proces dalje u nekontroliranu patofiziološku kaskadu.

Neutrofili svojim otpuštanjem kemoatraktanata, kao što su interleukin-8 (IL-8) i leukotrijen-B4 (LTB4) potiču daljnju sekvestraciju neutrofila na mjestu upale.[23] Neutrofili također uzrokuju oštećenje elastične strukture pluća sintezom i otpuštanjem proteolitičkih enzima poput elastaze, proteinaze-3, katepsina-G i matriksnih metaloproteinaza (MMP).[23] IL-8 je selektivni kemotaktični čimbenik za neutrofile i nalazi se u povećanoj koncentraciji u sputumu i BAL-u. Koncentracija IL-8 povišena je u induciranom iskašljaju bolesnika s KOPB-om.

Osim što otpuštaju proteaze i tako razgrađuju ekstracelularni matriks, aktivirani alveolarni makrofagi proizvode kemotaktične čimbenike kojima privlače druge upalne stanice u tkivo. U bronhiolarnom epitelu bolesnika oboljelih od KOPB-a postoji prilagodbeni porast (engl. *upregulation*) ekspresije IL-8, makrofagnog upalnog proteina -1α (MIP-1α), monocitnoga kemoatraktantnog proteina-1 (MCP-1) itd.[24] Makrofazi otpuštaju citokine i kemokine poput IL-8, IL-6, čimbenik nekroze tumora α (TNFα), LTB4 itd. Također stvaraju aktivne kisikove radikale koji privlače i aktiviraju ostale upalne stanice.[25,26] Makrofazi sintetiziraju i cijeli niz proteinaza s izrazito velikim elastolitičkim potencijalom, prvenstveno MMP-2, MMP-9, MMP-12 i MMP-14 te cistinske proteinaze poput katepsina K, L i S. Za razliku od nepušača, akumulacije makrofaga otkrivene su u respiratornim bronhiolima pušača i njihov BAL sadrži višestruko povećan broj makrofaga.[27]

Uz upalni uključeni su također i elementi stanične i humoralne imunosti, pa se tako CD4+CD8+ T stanice i B stanice nakupljaju u alveolarnom i bronhalnom tkivu bolesnika s KOPB-om i u stijenci malih bronha formiraju limfoidno tkivo asocirano s bronhom (engl. *bronchus-associated lymphoid tissue* – BALT). Povišena prisutnost BALT-a u malim dišnim putevima dobro korelira s težinom KOPB-a.[28] Limfociti CD8+ otpuštaju destruktivne enzime poput perforina i granzima B koji mogu inducirati apoptozu alveolarnih epitelnih stanica i tako biti odgovorni za održavanje upale i razvoj KOPB-a, dok CD4+ limfociti potiču autoimuni odgovor u plućnom tkivu.[26,29]

Nakon što je jednom upalni proces iniciran pušenjem, on se može nastaviti razvijati samostalno, dugo vremena nakon prestanka pušenja. Broj sustavnih neutrofila se uglavnom smanji unutar nekoliko tjedana od prestanka pušenja, no aktivirani makrofazi mogu biti prisutni u plućnom tkivu i godinama nakon prestanka.

Još od 1964. godine, kada je Eriksson izvijestio o povezanosti emfizema pluća i nedostatka α1-antitripsina (α1AT), dosta je istraživanja bilo posvećeno testiranju hipoteze o neravnoteži proteaza i antiproteaza, kao mogućem patogenetskom čimbeniku u nastanku emfizema.[30] Neravnoteža proteaza i antiproteaza može dovesti do razvoja destrukcije plućnog parenhima. Može nastati zbog smanjenja antiproteaza (najčešće zbog genetskog nedostatka α1AT) ili zbog povećanog stvaranja proteaza kao posljedica upale inducirane iritansima. Proteaze koje luče neutrofili, katepsini iz makrofaga te MMP sposobne su razgraditi sve tri vezivne komponente alveolarnog zida.[31]

U organizmu postoji vrlo fina ravnoteža toksičnosti oksidansa i zaštitnog učinka unutarstaničnih i vanstaničnih antioksidacijskih obrambenih sustava. Pomak u toj ravnoteži dovodi do oksidativnog stresa koji je izražen u pušača i bolesnika oboljelih od KOPB-a.[32] Cigaretni dim sadrži preko 4700 kemijskih tvari, uključujući i visoke koncentracije slobodnih radikala i drugih oksidansa. Također, cigaretni dim inicira neutrofile i alveolarne makrofage na sintezu i otpuštanje nekoliko vrsta kisikovih radikala. Komponente plućnoga vanstaničnog matriksa (elastin i kolagen) mogu biti izravno oštećene ovim molekulama.[33]

Uslijed povišene ekspresije medijatora, proteaza, citokina, oksidansa te liganda za receptor epidermalnog čimbenika rasta (EGFR), kod bolesnika s KOPB-om dolazi do hiperplazije vrčastih stanica i hipertrofije bronhalnih submukoznih žlijezda. To dovodi do hipersekrecije sluzi koja ima promjenjen uzorak sinteze proteina, manje glikozilacije mucina, povećanu kiselost i smanjenu koncentraciju antimikrobnih peptida.[34] Metaplazija pločastih stanica dovodi do disfukcije sustava mukocilijarnog lifta (eng. *mucociliary escalator*), što otežava iskašljavanje sluzi.

Izloženost cigaretnom dimu i ostalim štetnim česticama utječe na velike i male dišne puteve (promjer $\leq$ 2mm) i alveole. Promjene na velikim dišnim putevima uzrokuju kašalj i iskašljavanje, što uključuje spomenutu hipersekreciju sluzi,

metaplaziju pločastih stanica, hipertrofiju glatkih mišića bronha te bronhalnu hiperreaktivnost. Infiltracija neutrofilima povezana je s čestim gnojnim iskašljajem. Promjene na malim dišnim putevima i alveolama odgovorne su za patofiziološke promjene i upravo je taj dio dišnog sustava mjesto najvećeg otpora protoku zraka. Tipične stanične promjene uključuju zamjenu Clara stanica koje luče surfaktant s vrčastim stanicama koje luče sluz. Upadljiva je i infiltracija tkiva mononukrearnim fagocitima, a može biti prisutna i hipertrofija glatkog mišićja. Ove promjene dovode do suženja lumena zbog hipersekrecije sluzi, edema i stanične infiltracije te u kasnijem stadiju fibroze. Zbog smanjenog lučenja surfaktanta dolazi do porasta površinske napetosti na sučelju zraka i tkiva, što pridonosi suženju dišnog puta i/ili njegovom kolapsu.

Kad govorimo o promjenama same plućevine pri KOPB-u, mislimo prvenstveno na emfizem koji je obilježen uništenjem zračnih prostora koji sudjeluju u izmjeni plinova, tj. respiratornih bronhiola, alveolarnih duktusa i alveola. Zbog opisanih upalnih procesa, oksidativnog stresa i povišene proteolitičke aktivnosti dolazi do perforacije i potom obliteracije stijenki malih dišnih puteva, koji se spajaju u mnogo veće i fiziološki manje vrijedne zračne prostore. Emfizem se klasificira u nekoliko patoloških tipova, a najvažniji su centriacinarni i panacinarni tip. Centriacinarni emfizem je najčešće povezan s pušenjem, zahvaća u početku respiratorne bronhiole i nalazi se pretežno u gornjim plućnim režnjevima i gornjim segmentima donjih režnjeva. Kod panacinarnog emfizema patološke su promjene difuzno raspoređene po acinarnoj jedinici i imaju predilekciju za donje režnjeve. Ovaj se tip najčešće nalazi kod bolesnika s nedostatkom α1AT. Ostali tipovi emfizema ne pripadaju opsegu ove disertacije.

Patološke promjene u plućnom krvožilju počinju još u ranim fazama razvoja bolesti, a izazvane su izravnim djelovanjem cigaretnog dima ili neizravno upalnim medijatorima. Disfunkcija endotela plućnih arterija je najranija promjena. Dolazi do zadebljanja intime, kasnije i medije uz infiltraciju upalnim stanicama. Progresijom bolesti, uz hipertrofiju glatke muskulature krvožilja dolazi do taloženja proteoglikana i kolagena što u konačnici dovodi do potpune okluzije krvne žile. Ove promjene na žilama izrazito povećavaju plućni vaskularni otpor, što dovodi do razvoja plućne hipertenzije i u konačnici razvoja kroničnoga plućnog srca.[35]

Upala i suženje perifernih bronha dovodi do smanjenja FEV_1. Uništenje plućevine koja sudjeluje u izmjeni plinova u sklopu emfizema, pridonosi smanjenju protoka zraka, ali i dovodi do snižene stope izmjene plinova čime se djelomično objašnjava hipoksemija i hiperkapnija kod oboljelih.[28] Naime, osim emfizematskih promjena, poremećajima parcijalnih tlakova respiratornih plinova pridonosi i smanjena stopa ventilacije koja se javlja zbog manjega dišnog poriva (engl. *respiratory drive*) i povećanog nekorisnog, tj. mrtvog prostora koji ne sudjeluje u disanju.[36]

1.1.4. Klinička slika i prirodni tijek KOPB-a

Najsvojstveniji simptom bolesti je dugotrajna zaduha koja se postupno vremenom pogoršava. Kod oko 30% bolesnika javlja se produktivan kašalj. Navedeni simptomi, promjenjivi u izraženosti od dana do dana, često godinama prethode smanjenom protoku zraka

Na kliničku dijagnozu KOPB-a treba posumnjati u svake osobe koja pored simptoma dugotrajnog kašlja, iskašljavanja i zaduhe, ima potvrdne anamnestičke podatke o pušenju ili izloženosti drugim rizičnim čimbenicima. Spirometrijski kriterij za potvrdu bolesti postbronhodilatatorna je vrijednost omjera FEV_1/FVC <0.70. Zbog navedenog spirometrijsko testiranje neophodno je za potvrdu dijagnoze.[37]

Kod KOPB-a postoji ubrzano propadanje plućne funkcije. Zdravi odrasli nepušači gube FEV_1 po stopi do 30 m/god, što se smatra posljedicom gubitka plućne elastičnosti uslijed starenja.[38,39] Istraživanja kod bolesnika s KOPB-om pokazala su kako je prosječni godišnji pad FEV_1 između 49 i 69 ml/god, što dovodi do polaganog gubitka kapaciteta dišne rezerve koja je često asimptomatska i neprepoznata kako od strane bolesnika tako i od liječnika.[40] Često se tipični simptomi KOPB-a pripisuju „pušačkom kašlju“ jer bolesnici često propuste shvatiti kako svakodnevno iskašljavanje sputuma nije normalno stanje. Kako dalje napreduje gubitak dišne rezerve, tako bolesnici s blagim oblikom bolesti postupno ograničavaju izrazite napore pa ne osjećaju nedostatak zraka prilikom svakodnevnih, uobičajenih aktivnosti. Daljnjim propadanjem plućne funkcije dolazi do ograničavanja podnošenja blažih napora kao što su pospremanje, nošenje namirnica ili hod uz stepenice. Većina bolesnika u ovoj fazi traži liječničku pomoć, a neki se prvi put jave zbog akutne epizode bronhospazma, dispneje ili čak sa znacima zatajenja disanja, tj. jave se u slici akutne egzacerbacije bolesti koja je najčešće povezana s infekcijom dišnog sustava ili izloženošću štetnim iritansima. Prestanak pušenja kod takvih bolenika s blagim do umjerenim stupnjem opstrukcije dovodi do prestanka ubrzanog pada vrijednosti FEV_1 i oni imaju bolje preživljenje.[41] Osobe koje prestanu pušiti u ranijem tijeku bolesti imaju bolje ishode u odnosu na one koji prestanu tijekom uznapredovale bolesti, kada upalni proces i dalje traje i održava ubrzano propadanje plućne funkcije. Napredovanjem bolesti dolazi do smanjene tolerancije napora, uslijed povećanog

rada respiratornih mišića prilikom disanja. Zbog hiperventilacije bolesnici razvijaju dinamičku hiperinflaciju – stanje pri kojem se plućni volumen na kraju izdaha ne vraća na statički volumen funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta (FRC).[42,43] Zbog hiperinflacije potreban je veći rad disanja što dodatno pogoršava osjećaj nedostatka zraka. Jedan od pokazatelja dinamičke hiperinflacije je inspiratorni kapacitet (IC) koji se progresivno smanjuje kako se pojačava frekvencija disanja. U daljnjem tijeku bolesti ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer povećava alveolo-arterijsku diferencu kisika, a kasnije kronična alveolarna hipoksemija dovodi do plućne hipertenzije koja se u uznapredovaloj fazi manifestira kao plućno srce (lat. *cor pulmonale*). Popratna arterijska hiperkapnija pokazatelj je alveolarne hipoventilacije. Fizikalni nalaz indikativan za uznapredovalu plućnu hipertenziju je venski zastoj, periferni edemi i drugi znaci zatajenja desne srčane klijetke, poput naglašenoga drugog srčanog tona, šuma trikuspidne regurgitacije, hepatojugularnog refluksa te ascitesa. Takvi bolesnici s uznapredovalim KOPB-om su zbog izrazite intolerancije napora najčešće vezani uz krevet ili stolac što može dovesti do društvene izolacije, depresije te dekondicioniranja poprečno-prugastih mišića, koje još više utječe na smanjenje aktivnosti. Umor, gubitak teka i tjelesne mase češći su u težih oblika KOPB-a.[44] Velika je važnost tih simptoma, jer osim što su značajan prognostički pokazatelj,[45] mogu biti simptom neke druge pridružene bolesti (npr. karcinoma pluća ili tuberkuloze).

Stabilni tijek bolesti prekidaju akutna pogoršanja, obično uzrokovana infekcijama ili KV bolestima. Pogoršanje općeg stanja, pogoršanje osjećaja nedostatka zraka, pojačano i otežano iskašljavanje ili mukopurulentan iskašljaj upućuju na dijagnozu egzacerbacije bolesti.

1.1.5. Dijagnostika i praćenje bolesti

Spirometrijsko testiranje trebalo bi obaviti kod svih osoba koji kašlju, iskašljavaju i dugogodišnji su pušači, jer rano otkrivanje bolesti i početak liječenja poboljšavaju kvalitetu života, sprječavaju pad plućne funkcije i odgađaju pojavu komorbiditeta.[3] Bronhodilatacijskim testom se ispituje reverzibilnost vrijednosti FEV_1, a prisutnost postbronhodilatacijskog omjera $FEV_1/FVC<0.70$ potvrđuje opstrukciju. Iscrpna anamneza trebala bi sadržavati podatke o izloženosti štetnim česticama, ranije bolesti, uključujući astmu, sinusitis, prisutnost nazalnih polipa, alergije, plućne infekcije u djetinjstvu te druge kronične bolesti i komorbiditete. Važno je zabilježiti i obiteljsku pojavu KOPB-a i drugih respiratornih bolesti. Potrebno je analizirati vremenski uzorak razvijanja simptoma te ranije neprepoznatih mogućih egzacerbacija bolesti, kao i učinak bolesti na bolesnikovu kvalitetu života.

Cilj procjene bolesnika s KOPB-om je utvrditi razinu opstrukcije, učinak bolesti na bolesnikovo opće zdravstveno stanje te procijeniti rizik budućih neželjenih događaja, poput egzacerbacija, a sve u svrhu optimalnog liječenja.

Klasifikacija težine bronhoopstrukcije temelji se na postbronhodilatatornom FEV_1 u bolesnika s $FEV_1/FVC <0.70$ na temelju spirometrijskog nalaza (Tablica 1.).

Tablica 1: Klasifikacija stupnja bronhoopstrukcije u KOPB-u (na osnovi postbronhodilatacijske vrijednosti FEV_1)

Kod bolesnika s $FEV_1/FVC < 0.70$		
GOLD 1:	Blaga	$FEV_1 \geq 80\%$ očekivanog
GOLD 2:	Umjerena	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ očekivanog
GOLD 3:	Teška	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ očekivanog
GOLD 4:	Vrlo teška	$FEV_1 < 30\%$ očekivanog

Iako je već dugo u populacijskim ispitivanjima prihvaćeno kako je vrijednost FEV_1 najbolji pojedinačni predskazatelj smrtnosti, novijim su se istraživanjima potvrdili i razni drugi predskazatelji smrtnosti, kao što su razina hiperinflacije (omjer inspiratornog kapaciteta – IC i ukupnog plućnog kapaciteta – TLC ili omjer rezidualnog volumena – RV i TLC), tjelesna sposobnost (šetominutni test hoda - 6MWT, spiroergometrija), indeks tjelesne mase, razina zaduhe (modificirana ljestvica zaduhe MRC- mMRC). Svi oni su bolji predskazatelji smrtnosti kod bolesnika s potvrđenom bolešću.[46,47] Potrebno je naglasiti kako postoji vrlo slaba povezanost između vrijednosti FEV_1, simptoma i utjecaja bolesti na kvalitetu života.[48] Upravo zbog toga je prema novim GOLD smjernicama iz 2017. godine sama vrijednost FEV_1 nedovoljna za klasifikaciju bolesti te je potrebna objektivna procjena simptoma.[49] Za procjenu razine zaduhe najčešće se koristi mMRC ljestvica (Tablica 2).

Tablica 2. Modificirana ljestvica zaduhe britanskoga Medicinskog istraživačkog vijeća

Stupanj	Opis zaduhe
mMRC Stupanj 0	Imam problema s nedostatkom daha kod napornog vježbanja.
mMRC Stupanj 1	Imam nedostatak zraka kada hodam brzo na ravnom tlu ili pri blagoj uzbrdici.
mMRC Stupanj 2	Na ravnom hodam sporije od osoba iste dobi zbog nedostatka zraka ili se zaustavim i uhvatim dah kad hodam određenom brzinom po ravnom.
mMRC Stupanj 3	Ostajem bez daha i zaustavljam se nakon šetnje od 100 metara ili nakon nekoliko minuta hodanja na ravnoj površini.
mMRC Stupanj 4	Ostajem bez daha u tolikoj mjeri da ne izlazim iz kuće ili ostajem bez daha kod odijevanja ili razodijevanja.

S obzirom na to da je KOPB višedimenzionalna bolest, procjena ostalih simptoma, koji pored dispneje uključuju cijeli niz sistemskih učinaka bolesti, vrši se na temelju nekoliko upitnika od kojih su najsveobuhvatniji CRQ (engl. *Chronic respiratory questionnaire*) i SGRQ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*). Međutim,

navedeni upitnici su previše kompliciran za uporabu u svakodnevnoj kliničkoj praksi, stoga se češće koriste jednostavniji upitnici poput CCQ (engl. *The COPD Control Questionnaire*) ili CAT (engl. *COPD Assesment Test*) upitnika koji je prikazan u Prilogu 1.[50]

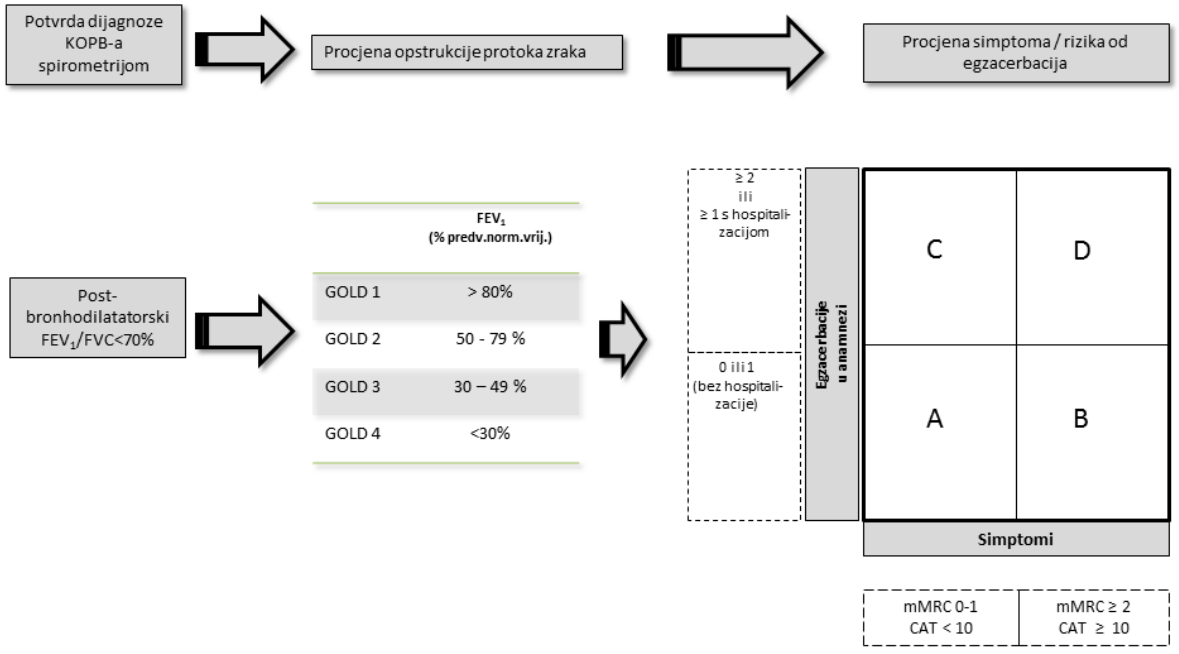
Jedan od češće korištenih i potvrđenih alata pri višedimenzijskoj procjeni učinka KOPB-a je BODE indeks, koji obuhvaća uhranjenost, razinu opstrukcije, razinu zaduhe te fizičku sposobnost.[51,52] BODE indeks pokazao je bolju prediktivnu sposobnost pri procjeni preživljenja nego FEV_1, predviđa rizik budućih hospitalizacija, prikladan je za uporabu kod bolesnika s intervencijama poput redukcije plućnog volumena ili plućne rehabilitacije te dobro preslikava zdravstveno stanje.[53,54] Nažalost, ovaj alat se dosta teško može uvrstiti u svakodnevni rad s bolesnicima jer zahtijeva šestominutni test hoda, koji, iako je vrlo jednostavan i jeftin, zahtijeva dosta vremena i dovoljno dostupnog osoblja. Još jedan od nedostataka BODE indeksa je neuključivanje broja akutnih egzacerbacija u izračun, stoga je razvijen i pojednostavljeni indeks – BODEx – u kojem se zamijenila varijabla šestominutnog testa hoda s varijablom broja teških egzacerbacija u godini dana koje su zahtijevale pregled u hitnoj službi ili hospitalizaciju (Tablica 3). Ovako prilagođen indeks sadrži između 0 i 9 bodova, koji se raspoređuju po kvartilama: 1. kvartila = 0 - 2 boda, 2. kvartila = 3 – 4 boda, 3. kvartila = 5 – 6 bodova i 4. kvartila = 7- 9 bodova. Validacijom BODEx indeksa te njegovom usporedbom s BODE indeksom dokazana je njegova prediktivna sposobnost, što otvara mogućnost šire kliničke primjene.[55]

Tablica 3. Izračun BODEx indeksa

Varijabla	Bodovi			
	0	1	2	3
B (BMI) - Indeks tjelesne mase	>21	≤21		
O (opstrukcija) - Postbronhodilatacijski FEV_1 (%)	≥65	50 – 64	36 -49	≤35
D (dispneja) - mMRC ljestvica zaduhe	0-1	2	3	4
Ex (egzacerbacija) – broj teških egzacerbacija u jednoj godini	0	1-2	≥3	

Egzacerbacija (akutno pogoršanje bolesti) je obilježena akutnim pogoršanjem dišnih simptoma koje prelazi okvire dnevnih varijacija i koje zahtijeva promjenu terapije.[56] Najpouzdaniji predskazatelj budućih egzacerbacija je povijest ranije liječenih egzacerbacija (dvije ili više tijekom prethodne godine).[57,58] S obzirom na to da egzacerbacije bolesti uzrokuju daljnji gubitak plućne funkcije, pogoršanje zdravstvenog statusa te povećavaju rizik od smrti, procjena rizika egzacerbacije ujedno je i procjena bolesti u cijelosti.

Prema preporukama GOLD inicijative iz 2017. godine, trenutačno se provodi kombinirana procjena KOPB-a pomoću ABCD alata (Slika 1.). U prvom se koraku na temelju mMRC ili CAT upitnika procjenjuje prisutnost simptoma prema čemu se bolesnik svrstava u lijevi (A ili C) ili desni stupac (B ili D). Nakon toga procjenjuje se rizik od egzacerbacija na temelju broja egzacerbacija u prethodnoj godini, te se bolesnik svrstava u gornji red (C ili D) ukoliko je imao ≥ 2 egzacerbacije ili ≥1 egzacerbaciju koja je dovela do hospitalizacije u prethodnoj godini. Ukoliko bolesnik nije imao egzacerbacije ili je imao samo jednu egzacerbaciju, ali koja nije dovela do hospitalizacije, onda se svrstava u donji red (A ili B).



Slika 1. ABCD alat Globalne inicijative za KOPB (GOLD) iz 2017. godine[1]
Nakon što se spirometrijom postavi dijagnoza KOPB-a i procijeni razina opstrukcije protoka zraka, bolesnici se ovisno o izraženosti simptoma i učestalosti egzacerbacija razvrstavaju u skupine A, B, C i D.

Razina opstrukcije (FEV_1) i dalje ostaje vrlo važna varijabla za postavljanje dijagnoze KOPB-a, prognozu ishoda bolesti te prilikom odlučivanja o nefarmakološkom liječenju (redukcija plućnog obujma ili transplantacija pluća), no ovakav pristup prepoznaje ograničenja vrijednosti FEV_1 na razini pojedinca u algoritmu donošenja odluke o individualiziranom liječenju, te naglašava važnost simptoma i rizik egzacerbacija.[59]

1.1.6. Terapijske mogućnosti za oboljele od KOPB-a

1.1.6.1. Farmakološko liječenje

U ovom trenutku ne postoji jasan i nedvojben dokaz da bilo koji od postojećih lijekova za KOPB može smanjiti ili zaustaviti stopu ubrzanog propadanja plućne funkcije, koje je glavno obilježje bolesti.[60,61] U nedostatku lijeka koji mijenja glavna obilježja bolesti (engl. *disease modifying drug*), prestanak pušenja, koje je i glavni čimbenik rizika za KOPB, najučinkovitija je pojedinačna mjera koja može utjecati na prirodni tijek bolesti.[38,62]

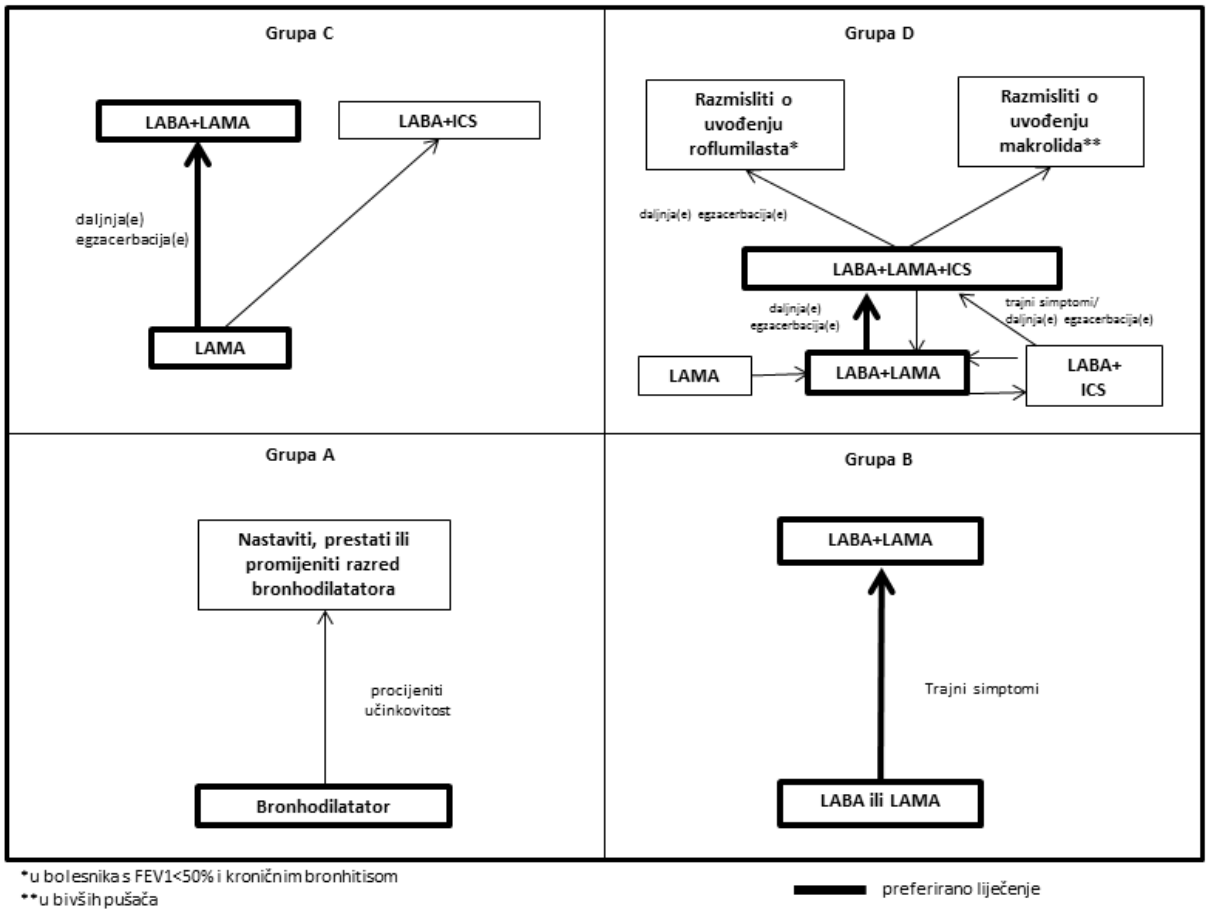
Farmakološko liječenje KOPB-a je za sada još uvijek simptomatsko, a temelji se na inhalacijskim bronhodilatatorima poput antagonista muskarinskih receptora i selektivnih agonista β_2-adrenergičkih receptora. Bronhodilatatori su lijekovi koji povećavaju FEV_1 vrijednost i/ili mijenjaju druge vrijednosti spirometrije. Oni opuštaju tonus glatkih mišića bronha što dovodi do proširenja dišnog puta pa time i poboljšanja ekspiratornih protoka i smanjenja dinamičke hiperinflacije u mirovanju i prilikom napora. Budući da iscrpnija analiza svih dostupnih lijekova prelazi okvire ove disertacije, u daljnjem tekstu opisane su samo glavne karakteristike važnijih skupina lijekova.

Za sada postoje dvije glavne skupine bronhodilatatora – beta2-agoinsti i antagosniti muskarinskih receptora. Beta$_2$-agonisti stimuliraju β_2-adrenergičke receptore, što dovodi do povećanja unutarstaničnoga cikličkog adenozin mono-fosfata (cAMP) čime se antagonizira bronhokonstrikcija. Postoje kratkodjelujući (engl. *short-acting β_2 agonists* – SABA) i dugodjelujući (engl*. long-acting β_2 agonists* - LABA) β_2-agonisti. Najčešće korišteni SABA je salbutamol, a trenutačno postoje i fenoterol, levabuterol i trebutalin. Skupina LABA uključuje formoterol, indakaterol, olodaterol, vilanterol i salmeterol. Antagonisti muskarinskih receptora (antimuskarinici, antikolinergici) sprječavaju bronhokonstrikcijski učinak acetilkolina na M3 muskarinske receptore koji se nalaze u glatkom mišićju dišnih puteva. Međutim, kratkodjelujući antikolinergici (engl. *short-acting muscarinic antagonists* – SAMA), poput ipratropija i oksitropija, antagoniziraju i inhibicijski M2 receptor, što može dovesti do vagalno posredovane bronhokonstrikcije. Dugodjelujući antikolinergici (engl. *long-acting muscarinic antagonists* – LAMA), poput tiotropija,

aklidinija, glikopironij - bromida i umeklidinija, produljeno se vežu za M3 muskarinski receptor i brže se disociraju od M2 receptora, čime se produljuje njihov bronhodilatacijski učinak.

Vrlo je važno odrediti pravo mjesto inhalacijskih kortikosteroida (ICS) u liječenju KOPB-a. Nedavno objavljenom metaanalizom 23 randomizirana klinička ispitivanja dokazano je da LABA/LAMA fiksna kombinacija postiže veću učinkovitost i usporedivu sigurnost nego LAMA ili LABA/ICS kod bolesnika sa stabilnim umjerenim do vrlo teškim KOPB-om.[63] *Post-hoc* analiza istražianja WISDOM (eng*. Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimized Bronchodilator Management*) pokazala je da potencijalnu štetu od izostavljanja ICS-a iz terapije mogu imati bolesnici sa više od 400 eozinofila/ml krvi i dvije ili više egzacerbacija bolesti godišnje, a ta skupina čini oko 10% bolesnika s KOPB-om.[64] U ovom trenutku se s nestrpljenjem čekaju rezultati istraživanja koja uspoređuju trojnu u odnosu na dvojnu kombinaciju lijekova, čime će se ostvariti pregled nad punom vrijednosti ICS-a

Nove GOLD smjernice iz 2017. godine predstavljaju nove značajne promjene u terapijskim indikacijama i algoritmima za farmakološko liječenje.[1] U liječenju stabilnog KOPB stavlja se ključan naglasak na personalizaciju liječenja, ovisno o individualnim značajkama bolesnika, što uključuje njegove simptome i rizik budućih egzacerbacija, no ne i FEV_1, kao ranije. Također, po prvi put novi preporučeni slijed postupaka liječenja uključuje planove povišenja i sniženja terapije, koji se temelje na izraženosti simptoma i pojavnosti egzacerbacija. Na temelju novijih istraživanja koja su pokazala da terapija ukidanja ICS-a nije manje vrijedna u odnosu na nastavak njihove primjene uz kombinaciju bronhodilatatora, nove GOLD smjernice dovele su do promijenjenih preporuka za njihovo korištenje.



Slika 2. **Algoritam farmakološkog liječenja prema GOLD stupnju**[1]. Ovisno o prethodnom svrstavanju u određenu GOLD skupinu (Slika 1.), kod bolesnika je utvrđen preferirani tijek liječenja (deblje linije) koji ovisi o učinkovitosti kontrole simptoma i javljanju egzacerbacija.

Svim bolesnicima Grupe A treba ponuditi kratkodjelujući (SABA ili SAMA) ili dugodjelujući bronhodilatator (LABA ili LAMA). Kod bolesnika Grupe B, početna terapija trebala bi uključivati dugodjelujući bronhodilatator (LABA ili LAMA). Ukoliko unatoč monoterapiji postoji trajna zaduha, bolesnicima se treba propisati kombinacija dvaju dugodjelujućih bronhodilatatora (LABA/LAMA). Ukoliko se bolesnici Grupe B inicijalno prezentiraju jakom zaduhom, može im se odmah propisati LABA/LAMA. Potrebno je naglasiti kako se prema novim GOLD smjernicama iz 2017. godine preporučuje ukidanje dvojne bronhodilatacijske terapije i povratak na monoterapiju ukoliko dvojna terapija nije postigla smanjenje simptoma.[1] Početno liječenje bolesnika Grupe C treba započeti monoterapijom i to po mogućnosti s LAMA. Kod bolenika s trajnim simptomima, terapija se može smanjiti u LAMA/LABA ili ICS/LABA, no smjernice preferiraju LAMA/LABA zbog povišenog rizika za upalu pluća prilikom

korištenja ICS-a kod nekih bolesnika. Bolesnike u Grupi D potrebno je započeti liječiti s LABA/LAMA. Kod bolesnika s anamnezom ili nalazima koji govore u prilog astme ili sindroma preklapanja astme i KOPB-a (engl. *asthma-COPD overlap syndrome* – ACOS) inicijalno liječenje trebalo bi biti ICS/LABA. Ukoliko bolesnik Grupe D, koji uzima LABA/LAMA, razvije egzacerbaciju bolesti, terapija se može povisiti u trojnu inhalacijsku terapiju, tj. LABA/LAMA/ICS. Ukoliko i nakon ovakve mjere bolesnik s naglašenom bronhitičnom komponentom razvije egzacerbaciju, može se u terapiju dodati roflumilast ili makrolid. Međutim, smjernice dozvoljavaju i isključenje ICS-a iz terapije.[1]

U mlađih bolesnika s teškim nasljednim nedostatkom α-1-antitripsina i dokazanim emfizemom, preporuča se nadomjesna terapija. U ranijim istraživanjima niti trajna niti profilaktička uporaba antibiotika tijekom zimskih mjeseci nije utjecala na učestalost egzacerbacija, no novija istraživanja pokazuju kako trajna primjena nekih antibiotika može smanjiti stopu egzacerbacije.[65-67] Primjena azitromicina ili eritromicina tijekom godinu dana kod bolesnika koji su skloni čestim egzacerbacijama, smanjila je rizik od egzacerbacija u usporedbi s uobičajenim liječenjem. Doduše, ovakva uporaba azitromicina bila je povezana s porastom učestalosti bakterijske rezistencije i oštećenim sluhom, stoga se u GOLD smjernicama iz 2017. godine preporuča isključivo bolesnicima GOLD D stupnja koji već primaju trojnu inhalacijsku terapiju i bivši su pušači.[1] Cijepljenje protiv gripe smanjuje težinu egzacerbacija i mortalitet od gripe kod starijih bolesnika s KOPB-om.[68] Preporuča se i cijepljenje protiv pneumokoka, osobito u starijih bolesnika i onih s KV komorbiditetima.[69]

1.1.6.2. Nove nefarmakološke metode liječenja emfizema

Farmakološko liječenje teškog emfizema obično uključuje kombinacije različitih razreda bronhodilatatora te često i dodatno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima, nebulizacijskom terapijom kratkotrajnim bronhodilatatorima, peroralnim bronhodilatatorima, antibioticima te oksigenoterapijom, uz plućnu rehabilitaciju. Kod bolesnika s teškim emfizemom i maksimalno povišenom terapijom, dodatne opcije uključuju nefarmakološke intervencije poput različitih načina redukcije plućnog volumena i transplantacije pluća.

Kirurško smanjenje plućnog volumena (eng: *lung volume reduction surgery* – LVRS) predstavlja mogućnost palijativnog liječenja kod bolesnika u završnoj fazi emfizema, kod kojih optimalna terapija lijekovima nije postigla poboljšanje tegoba. Međutim, kod vrlo je malog broja tako teških bolesnika moguće sigurno izvesti taj zahvat zbog visoke perioperacijske smrtnosti. Druga kirurška mogućnost je transplantacija pluća, koja zbog svoje cijene, kompleksnosti i potrebe za trajnom skupom terapijom i čestim postproceduralnim komplikacijama predstavlja opciju za iznimno mali broj bolesnika. Upravo zbog takvih rezultata i visoke cijene kirurškog liječenja, u zadnjih 10 godina etabilrale su se nove bronhoskopske tehnologije i metode, kojima se izbjegava rizik za bolesnika i trošak za zdravstveni sustav i osiguravatelja koji je povezan s kirurškim liječenjem.

Endoskopska implantacija bronhalnih zalistaka (engl. *endobronchial valve* – EBV) prvi je put opisana 2003. godine.[70] U ovom zahvatu dišni se putevi zatvore implantacijom jednosmjernih zalistaka u bronhe plućnog režnja koji je najviše razoren emfizemom.[71] EBV sprječavaju inspiratorni protok, ali dozvoljavaju ekspiratorni protok zraka tijekom disanja, što dovodi do smanjenja obujma zahvaćenog režnja. Najbolji učinak postiže se stvaranjem potpunog kolapsa (atelektaze) tretiranog režnja, čime se smanjuje plućna prenapuhanost te se poboljšava pokretljivost ošita i dišna mehanika. Randomizirano i kontrolirano ispitivanje uporabe EBV u palijativnom liječenju emfizema (engl. *Endobronchial Valve for Emphysema palliatioN Trial* - VENT), objavljeno 2007. godine, u retrospektivnoj je analizi grupe bolesnika s intaktnim interlobarnim fisurama dokazalo značajno kliničko poboljšanje za >15 FEV_1 i >15% poboljšanje u rezultatima 6MWT.[72] U ispitivanoj skupini 32% bolesnika postiglo je redukciju volumena ciljnog režnja (TLVR) od >50%, što je pozitivno

koreliralo s vrijednostima plućnih funkcija, tolerancijom napora, varijablama kvalitete života i BODE indeksom. EBV terapija je u 12 mjeseci dovela kod 37.8% bolesnika do poboljšanog stadija bolesti i promjenila dinamiku progresije bolesti, a petogodišnjom projekcijom povećala preživljenje sa 66.4 na 70.7%, te dodala 0.22 QALY-a (engl. *quality-adjusted life year*). Nadalje, metaanaliza randomiziranih kliničkih ispitivanja iz 2015. pokazala je značajno poboljšanje vrijednosti FEV_1 u usporedbi sa standardnim liječenjem, značajno poboljšan rezultat SGRQ upitnika, kao i rezultata mMRC ljestvice zaduhe. Rezultati testa radnog opterećenja na sobnom biciklergometru bili su značajno bolji kod bolesnika liječenih implantacijom EBV u odnosu na optimalno standardno liječenje lijekovima.[73] Njemačko istraživanje troškovne učinkovitosti uporabe EBV dokazalo je da takav način liječenja kod ispravno odabranih bolesnika predstavlja značajnu uštedu za zdravstveni sustav zemlje. Naime, usporedbom izravnog troška EBV i konvencionalnog liječenja, pokazan je ICER (engl*. incremental cost effectivnes ratio*) ispod općenito prihvaćenih 50.000,00 Eur/QALY na više ispitivanih područja i u više vremenskih točaka. Viši trošak početnog liječenja pomoću EBV kasnije se nadomještava u narednim godinama zbog nižeg troška daljnjeg liječenja takvih bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom.[74]

1.2. Komorbiditeti KOPB-a

Desetljećima se KOPB smatrao isključivo bolešću pluća. Stoga su se ranija istraživanja učinkovitosti terapijskih intervencija usmjeravala prema mjerenjima plućne funkcije i ostalim plućnim varijablama. Većim preživljenjem i starenjem bolesnika s KOPB-om postalo je jasno da mnogi bolesnici boluju od brojnih drugih kroničnih bolesti. Sve učestalije prepoznaju se sistemske manifestacije KOPB-a koje su povezane s povišenim morbiditetom i mortalitetom.[75] Uočene ekstrapulmonalne manifestacije uključuju i povećan morbiditet od KV bolesti, disfunkciju poprečnoprugastih mišića, poremećaj nutritivnog statusa, osteoporozu/osteopeniju, pretilost, psihološke tegobe, poput depresije i tjeskobe, maligne bolesti te endokrine poremećaje poput šećerne bolesti i metaboličkog sindorma.[45,76-79] Čimbenici rizika koji dovode do ovih ekstrapulmonalnih komorbiditeta su višestruki. Međutim, brojne studije pokazale su da su ova stanja često povezana s povišenom razinom upalnih markera u sistemskom krvotoku.[80,81] Danas je jasno kako je KOPB neovisan čimbenik rizika u prognozi ovih bolesti te da one također utječu na ishod samog KOPB-a.

KOPB nije povezan isključivo s upalom dišnih puteva, već i s izraženom sustavnom upalom kojom se objašnjava jaki učinak KOPB-a na komorbiditete. Znamo kako je KOPB bolest koja seže izvan pluća i da se komorbiditeti bolesti mogu otkriti u svim pa čak i blagim stadijima bolesti. Ranije se smatralo kako se komorbiditeti javljaju tek u kasnijim stadijima KOPB-a, no studije u zadnjih nekoliko godina pokazale su visoki udio bolesnika s komorbiditetima, čak i kod oboljelih koji imaju blagu bronhoopstrukciju.[82] To je važno jer se danas zna da optimalno i rano liječenje, te primarna i sekundarna prevencija komorbiditeta ima jasan pozitivan učinak na klinički ishod KOPB-a. Na primjer, postoje dokazi kako rano uvođenje terapije beta-blokatorima bolesnicima s KOPB-om koji imaju povišen KV rizik, osobito tijekom akutne egzacerbacije KOPB-a (AEKOPB), povoljno utječe na ishod AEKOPB-a. U skladu s navedenim, postoje hipoteze kako bronhodilatacijska i kortikosteroidna terapija kod bolesnika s KOPB-om poboljšava ishod komorbiditeta, no zasad bez čvrstih dokaza, budući da se takvi bolesnici obično ne uključuju u kliničkia ispitivanja. Iako su postojale brojne bojazni da primjena glukokortikoida

povećava rizik od KV bolesti,[83] čini se da je njihova primjena kod bolesnika sa KOPB i visokim KV rizikom sigurna te da ne utječe na KV ishode.[84] U nekoliko prospektivnih studija opisuje se povezanost oštećene plućne funkcije i KV morbiditeta i mortaliteta.[85-87] Epidemiološki podatci upućuju na to da su oboljeli od KOPB-a izloženi većem riziku za KV bolesti u usporedbi s kontrolnim skupinama po dobi i spolu bez KOPB-a.[88] Smatra se da sistemski upalni odgovor ima moguću ulogu u objašnjenju te povezanosti.[89] Bolesnici s blagom do umjerenom aktivnosti KOPB-a češće umiru od raka pluća i KV bolesti, kao što je koronarna bolest srca, nego od respiratornih učinaka samog KOPB-a.[41,90,91]

Unatoč poznatoj ulozi pušenja u patogenezi KV bolesti i KOPB-a, još uvijek se ne znaju patogenetski mehanizmi ove povezanosti. Davno je utvrđeno da je upala sluznice malih dišnih puteva inicijalni događaj u patogenezi KOPB-a te kako je jačina upale povezana sa stupnjem opstrukcije, no tek su nedavne studije naznačile da sistemska upala u KOPB-u može ubrzati razvoj ateroskleroze.[92,93] Ateroskleroza dovodi do strukturnih promjena (npr. fragmentacija i degeneracija elastina, povišenje razine kolagena) u stijenci aorte i srednje velikih arterija te do funkcionalnih promjena (kao posljedice povišenog tlaka), zbog čega se u navedenim žilama smanjuje elastičnost i povećava krutost.[94-96] KV bolesti (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest, ateroskleroza aorte) glavni su uzrok smrti u mnogim zemljama u svijetu i u nas.[97] U općoj populaciji je još ranije potvrđena povezanost plućne funkcije i KV bolesti, a vrijednost FEV_1 može se koristiti kao biljeg KV mortaliteta, neovisno o dobi, spolu ili pušačkoj anamnezi.[98] Činjenica da bolesnici s KOPB-om češće umiru zbog KV komplikacija nego zbog zatajenja disanja potvrđuje važnost ranog otkrivanja KV komorbiditeta i njihova liječenja kod ovih bolesnika.[99] Epidemiološkim studijama se utvrdilo da kod bolesnika s umjerenom do teškom bronhoopstrukcijom postoji sustavna upala niskog intenziteta koja se povezuje s povišenim rizikom srčane ozljede.[75] Mannino i Bolton pokazali su u svojim istraživanjima da sustavna upala i povišena inzulinska rezistencija, koje su prisutne kod bolesnika s KOPB-om, čine ključan mehanizam razvoja ateroskleroze te stoga i povećane učestalosti KV bolesti među ovom populacijom.[100,101] Pušenje također izaziva brojne učinke koji mogu pogodovati nastanku ateroskleroze, osobito putem vaskularne upale i oksidacijskog stresa.

1.3. Prevencija kardiovaskularnih bolesti i metode procjene KV rizika

KV bolesti, kao vodeći uzrok smrti u suvremenom svijetu, sa značajnim udjelom u prijevremenom umiranju, pobolu i onesposobljenosti stanovništva, važan su javnozdravstveni problem. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije uzrok su smrti 17,3 milijuna ljudi diljem svijeta, odnosno uzrokuju 30% sveukupne smrtnosti. Od toga je 7,3 milijuna smrti od ishemijskih bolesti srca (IBS), a 6,2 milijuna od cerebrovaskularnih bolesti.[102] Udio prijevremenih smrti od KV bolesti iznosi od 4% u visokodohodovnim zemljama do 42% u niskodohodovnim zemljama, što dovodi do rastuće nejednakosti u pojavnosti i ishodu od KV bolesti.[103] Na razini Europe ta skupina bolesti odgovorna je za 4,3 milijuna smrti godišnje, odnosno 48% svih smrti (54% smrti u žena i 43% smrti u muškaraca), a u zemljama Europske unije odgovorna je za 42% smrti. Nešto manje od polovice smrti od KVB-a uzrokovano je IBS-om, a oko trećine cerebrovaskularnim bolestima.[104] U većini zemalja sjeverne, zapadne i južne Europe smrtnost od KV bolesti smanjuje se zadnjih tridesetak godina, dok u zemljama istočne Europe još uvijek raste ili stagnira. Međutim, stope bolničkog liječenja pokazuju trend porasta u većini europskih zemalja.[104]

Poznato je da se KV bolesti u velikoj mjeri mogu prevenirati. Djelujući na čimbenike rizika kao što su pušenje, nepravilna prehrana, tjelesna neaktivnost i prekomjerna konzumacija alkohola, KV bolesti je moguće spriječiti ili odgoditi njihov početak i nastanak komplikacija. Nezdrava ponašanja rezultiraju nizom metaboličkih promjena, poput povišenoga krvnog tlaka (hipertenzija), prekomjerne tjelesne mase i debljine, povišene razine šećera (dijabetes) i lipida u krvi. Ti rizični čimbenici uzrokuju oštećenje srčanih i moždanih krvnih žila zbog ateroskleroze, koja se počinje razvijati još u djetinjstvu, a manifestira se u osoba srednje životne dobi u obliku srčanog ili moždanog udara. Budući da je patofiziološki proces u podlozi srčanih i moždanih udara sličan, preventivni pristupi koji se bave ponašajnim i metaboličkim rizičnim čimbenicima učinkoviti su načini prevencije oba stanja. Dokaz za to su zemlje koje su sustavno, tijekom duljeg vremenskog razdoblja provodile mjere primarne, sekundarne i tercijarne prevencije kao i promicanja zdravlja te dokazale da je onesposobljenost i prijevremenu smrtnost od KV bolesti moguće smanjiti. Prema studijama provedenim u različitim populacijama, čak od 44% do 76% smanjenja

smrtnosti od IBS-a pripisuje se prevenciji i promjeni rizičnog ponašanja, dok se 23% - 47% smanjenja smrtnosti pripisuje terapijskim intervencijama.[104] Suvremeni pristup prevenciji zalaže se za uravnoteženu kombinaciju populacijskog pristupa i pristupa visokorizičnim skupinama za postizanje učinkovitog nadzora nad epidemijom srčano-žilnih bolesti. Dakle, preventivne mjere mogu biti usmjerene pojedincu, odnosno liječenju čimbenika rizika u visokorizičnim skupinama i cijeloj populaciji. Populacijski pristup uključuje mijenjanje načina života i čimbenika okoliša, društvenih i ekonomskih odrednica, te mora biti sastavnim dijelom javne politike i uključivati druge sektore društva.

Budući da je ateroskleroza rezultat više rizičnih čimbenika, sve trenutačno važeće smjernice prevencije KV bolesti u kliničkoj praksi preporučuju procjenu ukupnog KV rizika. U cilju brze i učinovite procjene KV rizika u svakodnevnoj praksi, tijekom godina usavršen je SCORE izračun rizika (engl. *Systemic COronary Risk Estimation chart*) kojim se procjenjuje desetogodišnji rizik od fatalne KV bolesti.[105] Korištenje SCORE izračuna pomaže u donošenju terapijskih odluka i sprječava prekomjerno ili nedovoljno liječenje. Uporaba ovog alata preporuča se i u nedavnim Europskim smjernicama za prevenciju KV bolesti u kliničkoj praksi iz 2016. godine.[106] U ovim je smjernicama, još više nego u prethodnima, naglašena potreba procjene ukupnog rizika kada se procjenjuje KV rizik, a ne samo obraćanje pozornosti na jedan čimbenik rizika. Pritom je naglašeno da je prevencija KV bolesti cjeloživotni proces koji je itekako isplativ za zdravstvene sustave. Ukupan rizik treba procjenjivati na temelju, u praksi prihvaćenih i validiranih SCORE tablica koje se temelje na podatcima o ukupnom kolesterolu, arterijskom tlaku (AT), pušenju, životnoj dobi i spolu. Na temelju epidemioloških podataka došlo je i do novog razvrstavanja zemalja u SCORE tablicama rizika, ovisno o riziku za KV bolesti kojima je izloženo njihovo pučanstvo, a koje se razlikuje u odnosu na prethodne smjernice. Tako su neke zemlje zbog poboljšane situacije tijekom proteklih godina promijenile svoj status i prešle iz kategorije visokog rizika u kategoriju niskog rizika (Slovenija, Irska te Velika Britanija). Republika Hrvatska je ostala među zemljama visokog rizika za KV bolesti pa se se koristi SCORE izračun za zemlje visokog KV rizika.[106]

U Europi se od 2003. godine preporučuje potreba SCORE izračuna koji se temelji na velikim europskim kohortama i koji je prošao vanjsku provjeru i

odobrenje.[107] Prednosti SCORE izračuna su intuitivnost, lakoća korišenja, objektivna procijena rizika, uzimanje u obzir multifaktorijalne prirode KV bolesti te fleksibilnost u postizanju što manjih vrijednosti rizika. Ograničenja obuhvaćaju mogućnost procjene samo fatalnih ishoda, a primjena je moguća isključivo na europskim populacijama, ali ne i drugim etničkim skupinama na području kontinenta. Izračun koristi samo glavne odrednice rizika te je ograničenoga dobnog raspona za ispitanike od 40 do 65 godina. U Europskim smjernicama za prevenciju KV bolesti iz 2016. godine primijenjen je sustav stupnjevanja ukupnog rizika KV bolesti u četiri kategorije.[106] Naime, uvidjelo se da pozornost ne treba posvetiti samo osobama s visokim rizikom i samo njih liječiti, već se itekako valja posvetiti i onima s umjerenim rizikom, koji su zapravo u većini, pa slijedom toga i oni trebaju barem dobiti ozbiljan i kvalificiran savjet o promjeni nezdravog načina života, a neki od njih i lijekove. Spomenute su četiri kategorije rizika definirane na sljedeći način:

- U skupinu vrlo visokog rizika svrstane su osobe koje imaju bilo što od navedenoga: invazivnim ili neinvazivnim metodama dokazanu KV bolest (koronarna angiografija, nuklearne metode oslikavanja, stres ehokardiografija, karotidni plak dokazan ultrazvučno), preživjeli infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, koronarnu revaskularizaciju (perkutana koronarna intervencija ili operacija aortokoronarnog premoštenja) i ostale postupke arterijske revaskularizacije, preživjeli ishemijski moždani udar, perifernu arterijsku bolest, dijabetes (tip 1 ili tip 2) s jednim ili više čimbenika rizika i/ili oštećenjem ciljnih organa (primjerice mikroalbuminurija: 30-300mg/24h), tešku kroničnu bubrežnu bolest (glomerulska filtracija <30 ml/min/1,73m2) ili pak SCORE izračun rizika≥ 10%.
- Visok rizik imaju osobe sa značajno izraženim jednim čimbenikom rizika: nasljedna obiteljska dislipidemija ili teška arterijska hipertenzija ili dijabetes (tip 1 ili tip 2), ali bez čimbenika rizika ili oštećenja ciljnih organa ili umjereno izraženu kroničnu bolest bubrega (glomerulska filtracija 30-59 ml/min/1,73m2) ili pak SCORE izračun rizika ≥ 5%.
- Umjeren rizik imaju osobe sa SCORE izračunom rizika ≥ 1 i <5%.
- Nizak rizik imaju osobe sa SCORE izračunom rizika <1%, a bez drugih obilježja koja bi ih svrstala u skupinu s umjerenim rizikom.

Imajući u vidu da klasični čimbenici rizika samo posredno upućuju na aterosklerotske procesime koji izazivaju KV događaje, javila se potreba za neinvazivnim metodama neposredne procjene svojstava arterija, čime bi se poboljšala djelotvornost procjene KV rizika i ateroskleroza otkrila u ranoj, subkliničkoj fazi. Zadnjih godina povećan je interes struke za jednostavan i neinvazivan način otkrivanja povišenog KV rizika na razini pojedinca. SCORE procjena rizika ili Framinghamska studija temelje se na klasičnim faktorima rizika (životna dob, pušenje, kolesterol, sistolički krvni tlak) djelotvorne su na populacijskoj razini, no manje je točna za utvrđivanje konkretne, individualne izloženosti riziku pojednica.[108] Stoga je u svakodnevnoj kliničkoj praksi također važno uzeti u obzir i druge meteode procjene KV rizika.

Europske smjernice o prevenciji KV bolesti navode kako cirkulacijski i mokraćni biološki biljezi imaju ograničenu vrijednost u procjeni KV rizika kada se koristi SCORE. Međutim, ove smjernice odnose se na naočigled zdravu populaciju te ostavljaju mogućnost da biološki biljezi mogu biti korisni za procjenu KV rizika u specifičnim grupama ispitanika.[106] S obzirom na to da je tema istraživanja ove disertacije KOPB i KV rizik, odlučili smo koristiti hs-CRP i fibrinogen, ne samo kao dokazane biljege povišenog KV rizika, već kao i biljege sustavne upale prisutne u KOPB-u. Jedan od najopširnije proučenih i raspravljanih biljega je visoko osjetljivi C-reaktivni protein (eng. *high - sensitive C-reactive protein* – hs-CRP), koji pokazuje postojanost u više velikih prospektivnih istraživanja te se vrijednost procjene relativnog rizika približila tradicionalnim čimbenicima rizika. C-reaktivni protein (CRP) je jedan od reaktanata akutne faze upale, koji se stvara u jetri kao odgovor na pojavu IL-6), te je biljeg i medijator vaskularne upale.[109] Iako je CRP osjetljiv biljeg upale, nije specifičan. Princip određivanja hs-CRP-a jednak je onome za određivanje CRP-a. Razlika je u mjernom području koje se postiže kalibracijom istog testa u granice visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity*). Normalno mjerno područje obuhvaća područje od 0,2 do 480 mg/l, dok visoko osjetljivo ima područje mjerenja u rasponu od 0,08 do 80 mg/l. Vrijednosti manje od 1,0 mg/l mogu se smatrati normalnima, vijednosti od 1,0 do 10,0 mg/l visoko normalnima, dok vrijednosti >10 mg/l upućuju na značajnu upalu. No treba znati da vrijednosti i unutar ovog raspona, iako mogu upućivati na blažu upalu, mogu također biti prisutne kod pretilih ljudi, pušača, bolesnika oboljelih od šećerne bolesti, kronične bubrežne bolesti, arterijske

hipertenzije, osoba koje su sedentarne, uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje, imaju poremećaj spavanja ili kronični umor, koje konzumiraju alkohol ili boluju od depresije, itd.[110-113] U dosad provedenim istraživanjima pokazalo se kako je CRP predskazatelj koronarnih zbivanja kod bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom pektoris.

Fibrinogen je topivi glikoprotein plazme akutne faze i jedna od glavnih bjelančevina sustava zgrušavanja krvi.[114] Normalne razine fibrinogena u krvi iznose između 1.5 i 3.5 g/l.[114] Manino i suradnici su u metaanalizi iz 2015. godine pokazali da više od pola od ukupno 6376 sudionika analiziranih ispitivanja ima vrijednosti fibrinogena ≥3.5 g/l, što je bilo povezano s povećanim omjerom ugroženosti za buduće hospitalizacije zbog akutne egzacerbacije KOPB-a (engl. *hazard ratio* – HR=1.64, CI=1.39 – 1.93) te povećanjem sveukupne smrtnosti (HR=1.94, CI= 1.62 – 2.31). Autori preporučuju korištenje visokih vrijednosti fibrinogena pri probiru visokorizičnih bolesnika s KOPB-om.[115]

Danas je poznato više metoda neinvazivnog mjerenja KV rizika, a one uključuju varijable arterijske krutosti (engl. *arterial stiffness* – AS), brahijalni indeks (engl. *ankle-brachial index* – ABI), debljinu karotidne intime-medije (engl. *carotid intima-media thickness* – CIMT) te procjenu disfunkcije endotela (engl. *endothelial disfunction* – ED). CIMT je udaljenost od spoja lumena i intime do spoja medije i adventicije, a mjeri se ultazvučno. U kohorti Framingham Offspring istraživanja, CIMT se pokazao kao neovisan predskazatelj KV događaja u ispitanika bez anamneze KV bolesti, no naknadno se metaanalizom utvrdilo da se samo napredovanje CIMT-a nije odrazilo u daljnjem povećanju rizika za naknadne CV događaje i stoga nije poboljšalo klasifikaciju CV rizika u općoj populaciji.[116]

Mjerenje ABI-a predstavlja jednostavan i reproducibilan test kojim se može otkriti asimptomatska aterosklerotska bolest. ABI<0.9 upućuje na ≥50%-tnu stenozu između aorte i distalnih arterija noge. Zbog prihvatljive osjetljivosti (79%) i specifičnosti (90%), ABI <0.90 se smatra pouzdanim biljegom periferne arterijske bolesti.[117,118] Vrijednost ABI je obrnuto proporcionalna razini KV rizika.[119]

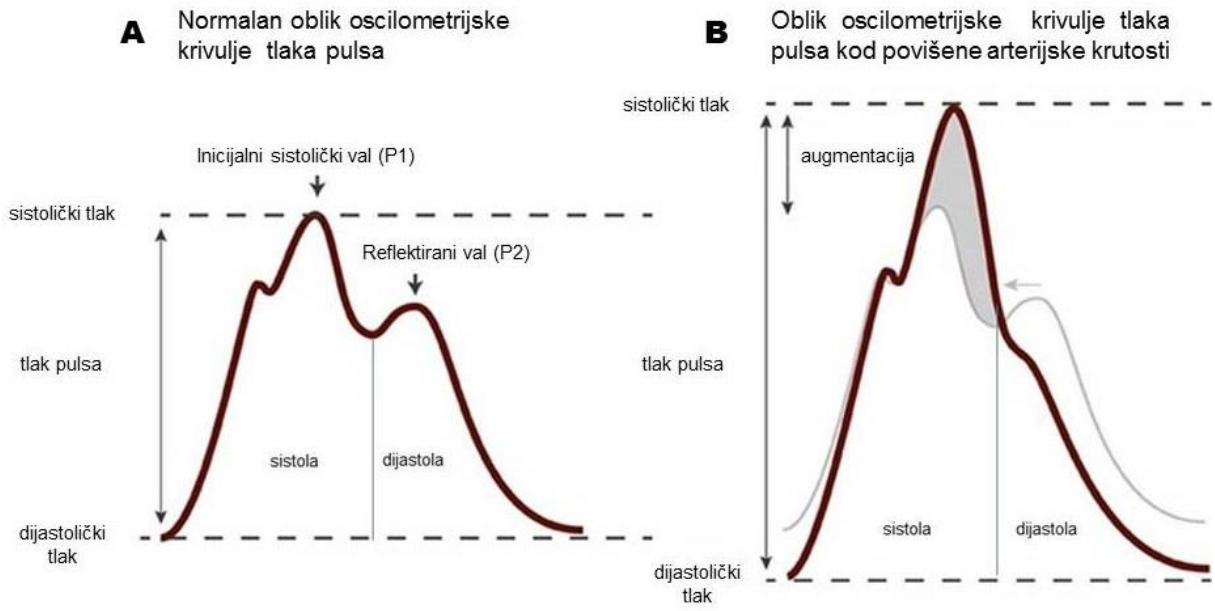
ED je patološko stanje endotela krvne žile koje je karakterizirano smanjenom jačinom vazodilatacije u prisutstvu endotelnih stimulusa i smatra se ključnim ranim

biljegom KV bolesti.[120] ED je prisutan znatno prije pojave opstruktivnih aterosklerotskih promjena, a može biti prisutan čak i u djece s obiteljskom povijesti KV bolesti. ED će biti izraženiji što je veća izloženost različitim KV rizičnim čimbenicima.[121,122] Također, ED je bitan prognostički pokazatelj budućih KV incidenata u bolesnika oboljelih od KV bolesti.[123] Najčešće korištena metoda za procjenu endotelne funkcije u mikrocirkulaciji jest mjerenje protoka laser Dopplerom (eng. *Laser Doppler Flowmetry* - LDF).

Među brojnim metodama neinvazivne procjene KV rizika u zadnjem se desetljeću najviše raširila metoda određivanja elastičnosti arterijske stijenke, odnosno procjena AS. Pod tim pojmom podrazumijeva se mjerenje augmentacijskog indeksa (AIX) i brzine provođenja pulsnog vala (PWV), koje su objašnjene u poglavljima „Odrednice arterijske krutosti“ i „Metode“.

1.4. Odrednice arterijske krutosti

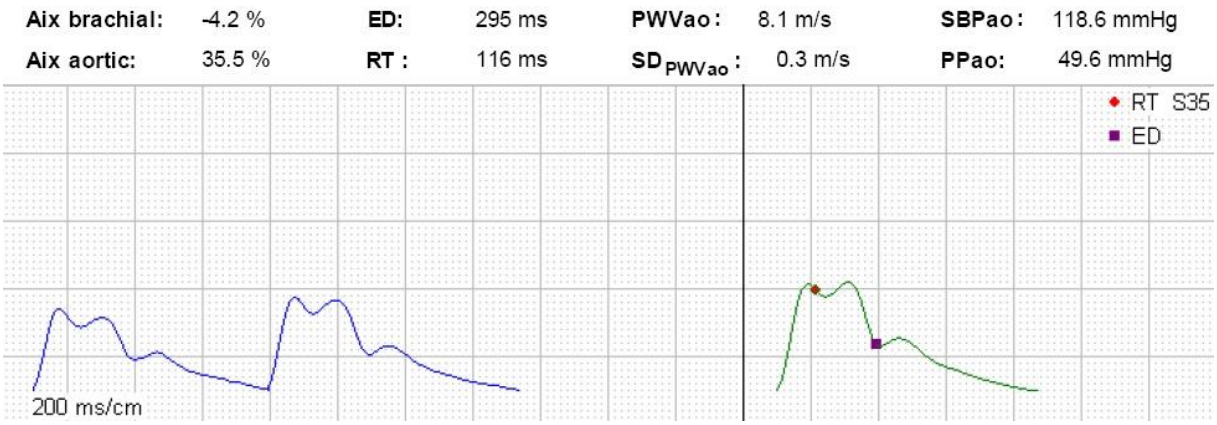
Tijekom sistole tlačni val prolazi kroz vaskulaturu, a popustljivost arterijske stijenke služi kao ublaživač oscilacije tlaka i na taj se način omogućuje miran protok krvi do perifernih tkiva. Kada dosegne rašvište krvnih žila, tlačni val reflektira se natrag k srcu. U zdravih pojedinaca taj reflektirani tlačni val stiže do srca za vrijeme dijastole kako bi pomogao punjenje koronarnih krvnih žila (Slika 3 A). Ipak, u pojedinaca sa smanjenom elastičnosti, tj. povećanom AS tlačni val vraća se k srcu znatno brže i stiže do srca kod traje sistola (Slika 3 B). Time se povećava tlačno opterećenje (engl*. afterload*) koje srce mora svladati kako bi se otvorili aortni zalisci.



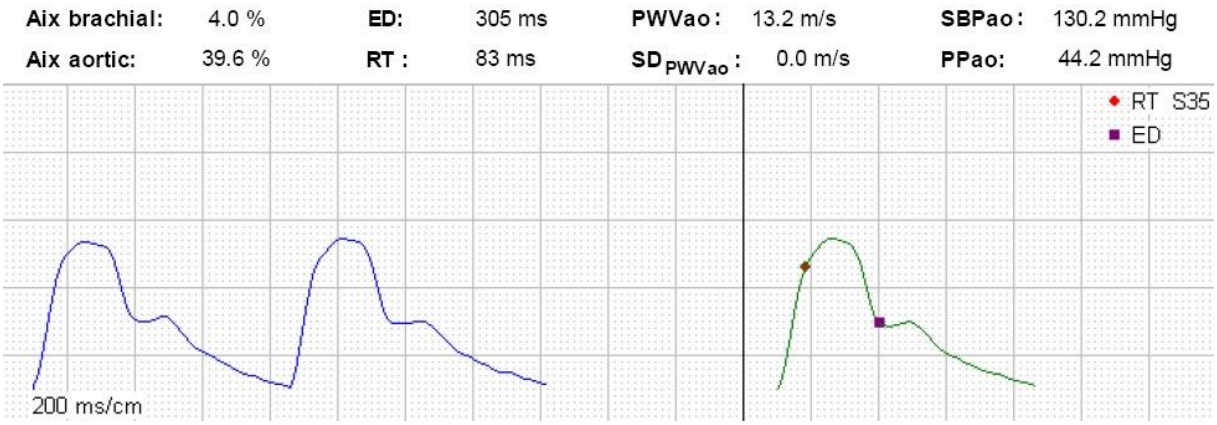
Slika 3. Shematski prikaz oscilometrijskih krivulja tlaka pulsa kod osoba s normalnom arterijskom AS (A) i kod osoba s povišenim vrijednostima A (B).[124] U zdravih osoba reflektirani val stiže do srca za vrijeme dijastole. Zbog povišene AS val se reflektira brže i stiže do srca kod traje sistola.

Kao posljedica takvih promjena dolazi do nastanka komplikacija povećane krutosti krvnih žila kao što su angina pektoris, infarkt miokarda ili hipertrofija lijevoga ventrikula koja može rezultirati zatajenjem srca. Povećana krutost stijenke krvne žile može se dogoditi uslijed smanjene proizvodnje dušičnog dioksida (NO) u endotelnim stanicama, gubitka tonusa glatkoga mišićja krvne žile, degeneracije vlakana elastina i

povećanoga odlaganja kolagena u stijenku krvne žile. Kao posljedica, krutost krvnih žila ovisna je o funkcionalnim i strukturalnim promjenama u vaskulaturi. Za procjenu krutosti perifernih krvnih žila koriste se brojne neinvazivne metode. Najčešće su analiza pulsnoga vala (eng. *pulse wave analysis* - PWA), određivanje brzine pulsnoga vala (eng. *pulse wave velocity* - PWV) i augmentacijski indeks aorte (AIX) zbog njihove reproducibilnosti i lakoće izvođenja[125,126]. Pokazano je kako su ti testovi povezani s funkcijom endotela koronarne mikrovaskulature.[127] PWA se temelji na bilježenju valova krvnoga tlaka radijalne arterije pomoću odgovarajućeg pretvarača stavljenog na mjesto gdje su pulsni valovi najjači. Kako bi se izmjerio PWV, arterijski pulsni valovi se bilježe simultano na dvije arterije, najčešće karotidnoj i radijalnoj. Određuje se udaljenost između dva mjesta na kojima se bilježe pulsni valovi te izračunava vrijeme potrebno da pulsni val dođe od jedne do druge točke mjerenja. Što je PWV veći, to je veća refleksija pulsnoga vala natrag k srcu što ukazuje na povećanu krutost krvnih žila.[128] Aortalni PWV je neovisan predskazatelj KV bolesti.[129] Krutost aorte pokazala se kao neovisan predskazatelj sveukupnog i KV pobola te smrtnosti kod hipertoničara i zdravih starijih ispitanika.[130-133]



Slika 4. Normalan oblik oscilometrijske krivulje. Prikaz oscilometrijske krivulje pulsnog vala kod osoba s urednim nalazom arteriografije (Tensiomed Arteriograph). U usporedbi sa shemom na Slici 3., jasno se razaznaje P2 val.



Slika 5. Patološki oblik oscilometrijske krivulje pri povišenoj AS. Prikaz oscilometrijske krivulje pulsnog vala kod osoba s patološkim nalazom arteriografije (Tensiomed Arteriograph). U usporedbi sa shemom na Slici 3., ne razaznaje se P2 val zbog kraćeg vremena povrata i brže refleksije (tj. višeg PWVAO).

Augmentacijski indeks (AIX) je razlika između amplituda vrha dva sistolička vala, tj. direktnog (ranoga sistoličkog – P1) izazvanog ejekcijom i reflektiranog (kasnog sistoličkog – P2) vala, izražena u postocima (Slika 3 B) . Prema tome, ako je P2 manji od P1, vrijednost augmentacijskog indeksa bit će negativna, dok će u suprotnom slučaju, tj. kada se periferni otpor povećava, AIX biti veći. Neovisno od klasičnih faktora rizika AIX posjeduje prognostičku snagu, tj. iako ne postoje drugi, tradicionalni faktori rizika, AIX je indikator budućih KV događanja.[134]

Zureik i suradnici pokazali su kako je PWV značajno i negativno povezan sa spirometrijskim parametrom forsiranoga izdisajnog volumena u prvoj sekundi (FEV_1).[135] Nadalje, Sabit i suradnici uspoređivali su PWV u bolesnika s KOPB-om sa zdravim pušačima i bivšim pušačima koji nisu bolovali od KV bolesti.[136] PWV je bio veći kod bolesnika s KOPB-om te inverzno povezan s vrijednostim FEV_1. U ovoj je studiji IL-6 bio snažan predskazatelj vrijednosti PWV-a. Povišeni PWV i povišena razina CRP-a utvrdila se također kod bolesnika s KOPB-om.[137]

Važnost parametara AS demonstrirana je u raznim skupinama bolesnika: u terminalnom zatajenju bubrega, bolesti koronarnih krvnih žila, arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti i u zdravoj populaciji. Na temelju ovih rezultata procjena AS je uvrštena u ESH/ESC smjernice (ESH – Europsko društvo za hipertenziju, od engl. *European society of hypertension*; ESC – Europsko kardiološko društvo, od engl.

European society of cardiology) liječenja arterijske hipertenzije iz 2007. godine kao alat za procjenu oštećenja ciljnih organa, ali kao i metoda procjene KV rizika za bolesnike oboljele od arterijske hipertenzije.

1.5. Svrha istraživanja

Pretraživanjem dostupne literature nije nađena studija koja je sveobuhvatno istraživala odnos plućne funkcije, sustavne upale i AS mjerene oscilometrijskom metodom kao neovisnog predskazatelja KV rizika kod bolesnika s KOPB-om i pušača bez KOPB-a te nepušača bez KOPB (kao kontrolne skupine). Dosadašnji rezultati upućuju na moguću vezu između plućne i sistemske upale prisutne u KOPB-u s napredovanjem aterosklerotskog procesa i povećanog KV morbiditeta i mortaliteta.

Imajući u vidu javnozdravstveni značaj KV bolesti i KOPB-a te njihov utjecaj na društvo u cjelini, istraživanje ovih odnosa važno je i potrebno. Pravovremenim otkrivanjem povišenog KV rizika kod bolesnika s KOPB-om, kao skupinom koja je izložena KV riziku više nego opća populacija, može se prevencijom i liječenjem smanjiti KV pobol, onesposobljenost i smrtnost.

Usporedba skupine s KOPB-om s kontrolnim skupinama pušača i nepušača bez KOPB-a je također jedna od osobitosti ove disertacije, budući da u dostupnoj literaturi ne postoji istraživanje koje uzima u obzir tradicionalne faktore rizika, parametre sustavne upale i AS te proučava njihov odnos s parametrima plućne funkcije i stupnjem KOPB-a.

Postojanje dvije kontrolne skupine ispitanika bez KOPB-a koje se razlikuju po pušačkom statusu ističe značaj cigaretnog dima kao jednog od važnih čimbenika rizika, kako na pojavnost i napredovanje KOPB-a, tako i njegov učinak na KV bolesti. Kako je već spomenuto, cigaretni dim je jedan od najvažnijih uzroka KOPB-a, odnosno ispitanici s KOPB-om su najčešće aktivni ili bivši pušači. Zbog te činjenice ovo istraživanje sadrži dvije kontrolne skupine kako bi se ispitalo doprinosi li sam KOPB, bez obzira na pušački status, povišenom riziku za KV bolest. Također, ispituje se razlikuju li se kontrolne skupine međusobno i u odnosu na skupinu s KOPB-om po vrijednostima parametara AS te kakav je njihov međusobni odnos prema vrijednostima tradicionalno mjerenoga KV rizika i vrijednostima biljega sustavne upale.

2. HIPOTEZA

Bolesnici s umjereno teškim i teškim KOPB-om imaju povećan kardiovaskularni rizik u odnosu na kontrolne skupine pušača i nepušača bez KOPB-a.

3. CILJEVI RADA

Glavni cilj

Utvrditi povišeni KV rizik kod bolesnika s KOPB-om u odnosu na kontrolne skupine

Specifični ciljevi

1. Utvrditi povezanost varijabli plućne funkcije s varijablama povišenog KV rizika
2. Potvrditi povezanost pušačkog statusa s varijablama povišenog KV rizika
3. Ispitati povezanost stupnja težine KOPB-a sa stupnjem povišenoga KV rizika

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Kliničkoj bolnici Dubrava, Zagreb. U njemu je sudjelovao 61 ispitanik s postavljenom dijagnozom KOPB, 83 pušača bez KOPB-a te 64 nepušača bez KOPB-a. Istraživanje je provedeno kao presjek kroz populaciju, a bolesnici su bili uključeni na temelju pretrage baze podataka Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. Pušači i nepušači bez KOPB-a bili su volonteri. U provedbi istraživanja su se u cijelosti poštivali zakoni Republike Hrvatske i međunarodne konvencije. Ispitivanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava. Svi sudionici ispitivanja potpisali su informirani pristanak u dva primjerka, od kojih su jedan zadržali.

Radi planiranja veličine pojedinih skupina ispitanika, prethodno je učinjena analiza snage testa za jednosmjernu analizu varijance (engl. *One-way ANOVA*) sa sljedećim parametrima: razina značajnosti $\alpha = 0,05$, učinak veličine $f = 0,25$ i tri ispitivane skupine. Najmanji potreban ukupni uzorak trebao je iznositi 159 ispitanika, odnosno 53 po skupini. S obzirom na moguća odstupanja u varijabilitetu ispitivanih razlika kao čimbenik sigurnosti bio je predviđen najmanji broj ispitanika od 60 po skupini (180 ukupno) što daje zadovoljavajuću snagu testa od 85%. Analiza snage testa napravljena je pomoću programa G*Power for Windows verzija 3.1.2.

Kriteriji za uključivanje ispitanika s KOPB-om bili su sljedeći:

- muškarci ili žene,
- dob 40 - 70 godina života,
- pušači – sadašnji ili bivši, čiji je pokazatelj intenziteta pušenja (engl. *pack-years index* - PYI) ≥ 10, nepušači,
- potvrđena dijagnoza KOPB-a,
- klinički stabilna bolest bez egzacerbacije u zadnjih mjesec dana,
- bolesnici koji dobivaju adekvatnu terapiju za KOPB, novootkriveni, bolesnici bez započete terapije.

Kriteriji za uključivanje pušača bez KOPB-a:

- muškarci ili žene,
- dob 40 - 70 godina života,
- pušači – sadašnji ili bivši, s PYI ≥ 10.

Kriteriji za uključivanje nepušača bez KOPB-a:

- muškarci ili žene,
- dob 40 - 70 godina života.

Kriteriji za neuključivanje bolesnika bili su sljedeći:

- astma,
- druge plućne bolesti kao aktivna tuberkuloza, bronhiektazije, pneumonija, karcinom pluća, fibroza pluća,
- egzacerbacija KOPB-a u zadnjih mjesec dana,
- bolesnici na trajnoj oksigenoterapiji,
- nemogućnost izvođenja testova plućne funkcije,
- dokazana koronarna bolest ili aterosklerotska bolest perifernih arterija,
- tahiaritmija ili bradiaritmija srca,
- neregulirana šećerna bolest,
- kronično zatajenje bubrega,
- aktivna reumatološka bolest,
- autoimuna bolest,
- neregulirana ili slabo regulirana arterijska hipertenzija.

4.2. Metode

Kod svih ispitanika zabilježeni su anamnestički podatci, izvršen je fizikalni pregled te su učinjena fizikalna i antropometrijska mjerenja na kalibriranim uređajima: težina, visina, mjerenje arterijskog tlaka oscilometrijskim tlakomjeračem, frekvencija pulsa te saturacija hemoglobina kisikom. Kod grupe ispitanika s KOPB-om vršila se procjena bolesti BODEx indeksom (BMI, FEV_1, mMRC skala dispneje, učestalost egzacerbacija KOPB-a). Zabilježio se i način farmakološkog liječenja KOPB-a.

Od laboratorijskih varijabli povišenoga KV rizika određivali su se: hs-CRP, glukoza u krvi (GUK), lipidogram, fibrinogen. Od ostalih varijabli određivali su se: ureja, kreatinin, kompletna krvna slika (KKS). Plinska analiza arterijske krvi (PAAK) koja je uključivala parcijalni tlak kisika (pO2) parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO2), pH vrijednost arterijske krvi i saturaciju arterijske krvi kisikom (SaO2).

Procjene plućne funkcije vršile su se određivanjem parametara dobivenih spirometrijom. Procjenjivali su se slijedeći parametri: FEV_1, FVC, FEV_1/FVC te protok na malim dišnih putevima (MDP). Mjerenja su vršena uređajem Minispir® Light, a rezultati su analizirani i spremljeni pomoću računalnog programa Winspiro PRO® PC. Primjerak nalaza se isprintao i uložio u dokumentaciju. Korištenjem jednokratnih, tvornički kalibriranih senzora protoka zraka s usnikom, FlowMir®, nije bilo potrebno kalibrirati uređaj.

Procjena povišenoga KV rizika određivala se, pored navedenih laboratorijskih parametara i pomoću SCORE izračuna rizika (Prilog 2) pri čemu se koristila tablica izračuna za zemlje visokog rizika, a prema ESC smjernicama za prevenciju KV bolesti u kliničkoj praksi iz 2016.godine.[106]

Korištenjem TensioMed Arteriografa i mjerenjem PWVAO i AIXAO, kao varijabli AS, također se vršila direktna procjena KV rizika.

4.2.1. Metoda procjene varijabli arterijske krutosti

Tensiomed Arteriograf računa PWVAO i AIXAO analizom oscilometrijskih krivulja tlaka koje se registriraju na nadlaktici. Princip oscilometrijske metode temeljen je na pletizmografiji pri čemu promjene tlaka pulsa u brahijalnoj arteriji induciraju oscilacije tlaka u manžeti uređaja koja je napuhana na 35 mm Hg iznad sistoličke vrijednosti arterijskog tlaka. Tlačni signal koji je registriran u manžeti odgovara promjenama tlaka pulsa u brahijalnoj arteriji. Signal se putem uređaja prenosi u računalni program kojim se analizira prvi (P1) i drugi (P2) sistolički val pulsa (Slika 3.- 5.). P1 nastaje kao rezultat sistoličkog volumena koji je ejektiran iz lijevog ventrikula u aortu, dok P2 nastaje refleksijom prvog vala uglavnom u donjem dijelu tijela, na bifurkaciji aorte. Amplituda reflektiranog (P2) vala je usko povezana s perifernim vaskularnim otporom. Što je niži periferni otpor perfundiranih područja žila koje polaze iz aorte, to će amplituda P2 biti manja i obrnuto. Vremenska razlika između početka P1 i početka P2 povezana je s duljinom aorte (koja se matematički aproksimira u udaljenost jugulum-pubična simfiza – JUG-SY) te se iz navedenih varijabli izračunava PWV u m/s. AIX odgovara razlici tlakova između P1 i P2 podijeljenim s ukupnim tlakom pulsa (PP)x100.

Podatci bolesnika i izmjerena vrijednost JUG-SY unijete su u računalni program (TensioMed Software v.1.10.0.2, TensioMed, Budimpešta, Mađarska). Za mjerenje udaljenosti JUG-SY, koristio se metar na neelastičnoj plastičnoj vrpci, koji je bio dio kompleta Tensiomed Arteriografa. Nakon što se manžeta ispravne veličine postavila na nadlakticu, spojena je na uređaj. Prilikom početne insuflacije manžete mjerio se arterijski krvni tlak, čime se kalibrirao uređaj za daljnje mjerenje varijabli AS kod svakog ispitanika. Prilikom druge insuflacije tlak u manžeti postavljen je na 35 mm Hg iznad prethodno izmjerene vrijednosti sistoličkog tlaka te su putem računalnog programa zabilježene krivulje tlaka tijekom osam sekundi. Prilikom treće insuflacije ponovilo se mjerenje varijabli AS tijekom osam sekundi. Vrijednosti aortalnog PWVAO i AIXAO su u programu iznesene kao srednje vrijednosti dva mjerenja. Standardni otklon (SD) izračunat je za svaki otkucaj prilikom mjerenja od osam sekundi.

4.2.2. Laboratorijske metode

Sukladno akreditacijskom standardu HR EN ISO 15189 prema kojem je akreditiran Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava, točnost rezultata garantira se kalibracijom testa te puštanjem kontrolnog uzorka poznate koncentracije deklarirane od strane proizvođača.

Pomoću uređaja Beckman Coulter AU2700 plus i AU680 (Tokyo, Japan) određene vrijednosti slijedećih varijabli: glukoza u serumu, ureja, kreatinin, trigliceridi, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol te hs-CRP. Načelo određivanja hs-CRP-a isto je kao za određivanje CRP-a. Razlika je u mjernom području koje se postiže kalibracijom istog testa u granice visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity*). Normalno mjerno područje obuhvaća područje od 0,2 do 480 mg/l, dok visoko osjetljivo ima područje mjerenja u rasponu od 0,08 do 80 mg/l.

Kompletna krvna slika (KKS) je određena pomoću uređaja Siemens Advia 2120i hematološki analizator (Siemens Healthcare Diagnostics [Shanghai], Walpole, NJ, USA).

Fibrinogen je određen pomoću uređaja BCS XP (Siemens Healthcare Diagnostics [Shanghai], Walpole, NJ, USA).

4.2.3. Statističke metode

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti analizirane se Kolmogorov - Smirnovljevim testom te su u daljnjoj analizi primijenjeni odgovarajući parametrijski statistički testovi i načini prikaza podataka.

Kvantitativne vrijednosti prikazane su kroz aritmetičke sredine (A), standardne devijacije (SD) i 95%-tne intervale pouzdanosti (95% CI), dok su se kategorijske vrijednosti prikazivale kroz apsolutne brojeve i odgovarajuće udjele. Jednosmjerna analiza varijance (One Way ANOVA) načinjena je kako bi se ustanovile značajne razlike između sve tri ispitivane skupine (KOPB, pušači bez KOPB-a i nepušači bez KOPB-a).

Nakon provedene analize varijance, dodatno je načinjena post-hoc analiza prema Bonferroniju s prilagodbom na dob i spol, kako bi se prikazala značajnost pojedinih međuodnosa između svake od ispitivanih skupina. Sve značajne razlike prikazane su i grafički kroz aritmetičke sredine i 95%-tne intervale pouzdanosti.

Povezanost plućnih parametara s KV rizicima analizirana je Pearsonovim koeficijentima korelacije (r), pri čemu je apsolutna vrijednost koeficijenta korelacije >0,600 bila ocjenjena kao jaka korelacija (povezanost), od 0,300 do 0,599 srednje jaka korelacija, a <0,300 slaba korelacija (povezanost) što je dodatno bojom označeno u tablicama. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima.

U izračunu korelacija fenotipa KOPB-a i dijagnoze KOPB-a s parametrima KV rizika, s obzirom na neparametrijsku raspodjelu fenotipa KOPB-a i dijagnoze prema GOLD-u, korišteni su Spearmanovi koeficijenti korelacije rho (r_s).

U statističkoj analizi koristila se programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 23.

5. REZULTATI

Tablica 4. prikazuje socio-demografske i kliničke karakteristike ispitanika. Preko dvije trećine ispitanika (69,2%) u skupini nepušača bilo je ženskog spola, dok je u skupini pušača bila 51 (61,4%) žena a u KOPB skupini samo 20 (32,8%) žena (P<0,001). Također, u skupini KOPB najviše je ispitanika bilo u dobi između 55 od 64 godine (54,1%), dok u skupinama pušača i nepušača bez simptoma KOPB-a prevladava dobna skupina mlađa od 55 godina. U skupini KOPB 43 ispitanika (70,5%) aktivno puši i ta se prevalencija značajno razlikuje od skupine pušača koji nemaju simptoma KOPB-a (67,5%, P=0,019). Unutar KOPB skupine prevladava razina opstrukcije po GOLD-u tip 2: 23 (37,7%) ispitanika.

Tablica 4. Socio-demografske i kliničke karakteristike ispitanika

		Skupine					
		KOPB N=61		Pušači bez KOPB-a N=83		Nepušači bez KOPB-a N=65	
		N	%	N	%	N	%
Spol	Muški	41	67,2%	32	38,6%	20	30,8%
	Ženski	20	32,8%	51	61,4%	45	69,2%
Dobne skupine	<55 godina	8	13,1%	55	66,3%	46	70,8%
	55-64 godine	33	54,1%	23	27,7%	15	23,1%
	>=65 godina	20	32,8%	5	6,0%	4	6,2%
Pušenje	Nepušač	5	8,2%	0	0,0%	65	100,0%
	Pušač	43	70,5%	56	67,5%	0	0,0%
	Bivši pušač	13	21,3%	27	32,5%	0	0,0%
Prisutnost KOPB-a	Ne	0	0,0%	83	100,0%	65	100,0%
	Da	61	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
GOLD opstrukcija	0	0	0,0%	83	100,0%	65	100,0%
	1	11	18,0%	0	0,0%	0	0,0%
	2	23	37,7%	0	0,0%	0	0,0%
	3	18	29,5%	0	0,0%	0	0,0%
	4	9	14,8%	0	0,0%	0	0,0%

Kliničke karakteristike skupine s dijagnozom KOPB-a dodatno su prikazane u Tablici 5. Najviše ispitanika s KOPB-om raspodijeljeno je u skupine A, B i D, dok ih je najmanje u skupini C. Najčešći fenotip u ispitivanoj populaciji bio je neegzacerbator (72,1%), a najmanje je bilo egzacerbatora s kroničnim bronhitisom (6,6%) i ispitanika s ACOS-om (3,3%). Farmakološkim liječenjem nije bilo obuhvaćeno 21,3% ispitanika, što se također podudara s postotkom ispitanika u skupini GOLD A (21.3%). Zaduhu je 50,0% ispitanika ocijenilo stupnjem dva prema mMRC ljestvici, dok ih preko 50% nije imalo egzacerbaciju bolesti u prethodnoj godini.

Tablica 5. Kliničke karakteristike skupine s dijagnozom KOPB-a (N=61)

		N	%
KOPB dijagnoza prema GOLD-u	A	13	21,3%
	B	21	34,4%
	C	5	8,2%
	D	22	36,1%
Fenotip KOPB-a	neegzacerbator (<2 godišnje) - kronični bronhitis ili emfizem	44	72,1%
	egzacerbator s kroničnim bronhitisom	4	6,6%
	egzacerbator s emfizemom	11	18,0%
	miješani fenotip astme i KOPB-a (ACOS)	2	3,3%
KOPB terapija	Ne	13	21,3%
	Da	48	78,7%
mMRC	0	7	11,7%
	1	6	10,0%
	2	30	50,0%
	3	16	26,7%
	4	1	1,7%
Učestalost egzacerbacija KOPB-a	0	31	50,8%
	1	21	34,4%
	2	9	14,8%

Razlike u broju popušenih cigareta dnevno, pušačkom stažu i PYI između skupine KOPB i pušača bez simptoma KOPB-a prikazane su u Tablici 6. Zanimljivo je da, u usporedbi s aktivnim pušačima bez simptoma KOPB, pušači sa simptomima KOPB imaju značajno duži pušački staž (P<0,001), puše prosječno skoro sedam cigareta više (P=0,001) te imaju dvostruko veći PYI (P<0,001).

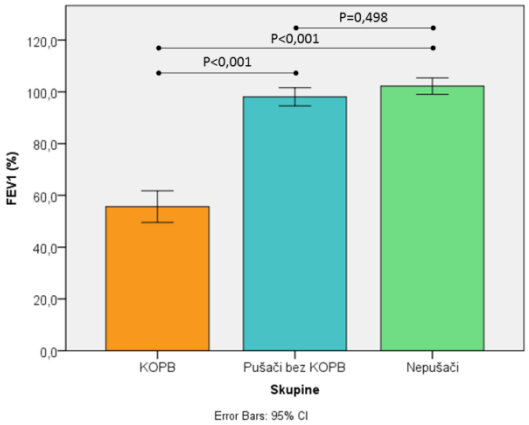
Tablica 6. Razlika u broju popušenih cigareta dnevno, pušačkom stažu i *pack-years* indeksu između skupine KOPB i pušača bez KOPB-a: nezavisni t-test

		A	SD	95% CI		Min	Max	P
				Donji	Gornji			
Pušački staž (godine)	**KOPB**	35,84	11,12	32,86	38,82	10,00	55,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	22,05	9,84	19,90	24,20	4,00	50,00	
Broj cigareta dnevno	**KOPB**	26,33	11,71	23,19	29,46	2,00	60,00	0,001
	Pušači bez KOPB-a	19,58	10,46	17,30	21,86	1,00	60,00	
PYI	**KOPB**	43,77	26,63	36,95	50,59	0,00	105,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	22,13	15,04	18,85	25,42	0,25	90,00	

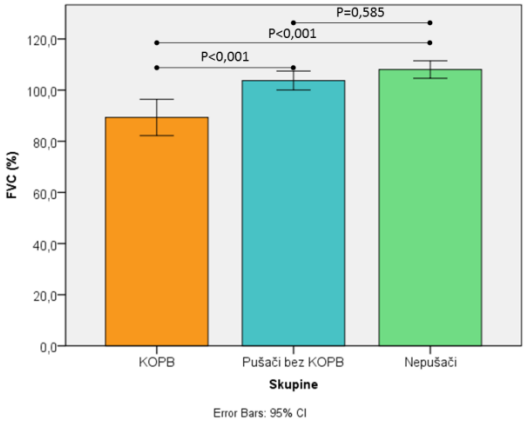
Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na spirometrijske parametre značajne su u svim promatranim parametrima (Tablica 7.) i to na razini P<0,001. U pravilu, ispitanici u KOPB skupini imaju značajno niže vrijednosti u odnosu na preostale dvije skupine, dok se pušači i nepušači značajno ne razlikuju u svim promatranim parametrima. Značajne razlike iz Tablica 7. i 8. su grafički prikazane na Slikama 6. do 9.

Tablica 7.	Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na spirometrijske parametre: jednosmjerna analiza varijance								
		N	A	SD	95% CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
FEV_1 (L)	KOPB	61	1,65	0,81	1,44	1,86	0,20	3,93	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	3,15	0,79	2,98	3,32	1,87	5,33	
	Nepušači bez KOPB-a	64	3,13	0,72	2,95	3,31	1,89	4,93	
FEV_1 (%)	KOPB	61	55,66	23,87	49,55	61,78	11,00	111,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	98,09	16,06	94,58	101,59	3,30	129,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	102,22	12,68	99,05	105,39	68,00	133,00	
FVC (L)	KOPB	61	3,22	1,06	2,95	3,49	0,51	6,37	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	4,00	1,02	3,78	4,23	2,32	6,72	
	Nepušači bez KOPB-a	64	3,94	0,95	3,70	4,18	2,30	6,42	
FVC (%)	KOPB	61	89,34	27,74	82,24	96,44	18,00	194,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	103,75	16,99	100,04	107,46	3,98	132,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	108,06	13,72	104,64	111,49	64,00	148,00	
FEV_1/FVC (%)	KOPB	61	49,84	14,68	46,08	53,60	0,24	75,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	78,91	4,85	77,85	79,97	66,10	89,70	
	Nepušači bez KOPB-a	64	79,56	4,22	78,51	80,62	67,70	88,40	
MDP (%)	KOPB	58	25,94	15,60	21,84	30,04	5,00	66,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	81,87	20,95	77,30	86,45	3,56	133,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	84,78	17,08	80,52	89,05	46,00	143,00	

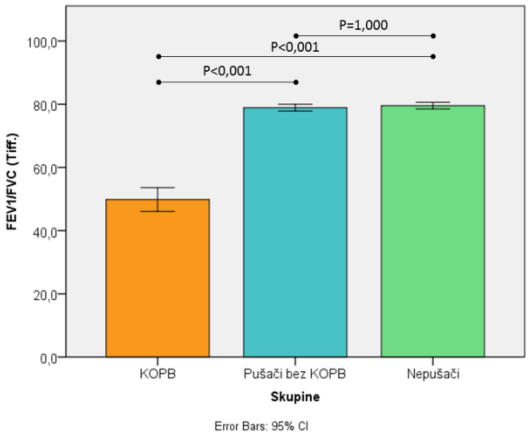
Tablica 8.	*Post hoc* analiza međuodnosa pojedinih skupina s obzirom na promatrane spirometrijske parametre		
Varijable	Post-hoc P vrijednosti (uz korekciju po Bonferroniju)		
	KOPB vs. Pušači bez KOPB-a	KOPB vs. Nepušači bez KOPB-a	Pušači bez KOPB-a vs. Nepušači bez KOPB-a
FEV_1 (L)	<0,001	<0,001	1,000
FEV_1 (%)	<0,001	<0,001	0,498
FVC (L)	<0,001	<0,001	1,000
FVC (%)	<0,001	<0,001	0,585
FEV_1/FVC (%)	<0,001	<0,001	1,000
MDP (%)	<0,001	<0,001	1,000



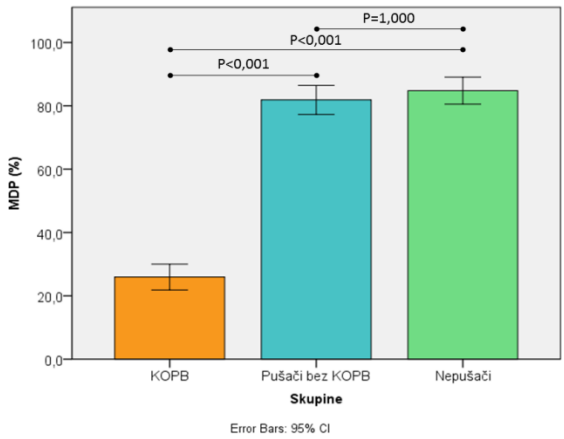
Slika 6. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti FEV_1 (%). Skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno manju vrijednost FEV_1 u odnosu na kontrolne skupine.



Slika 7 Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti FVC (%). Skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno manju vrijednost FVC u odnosu na kontrolne skupine.



Slika 8. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti FEV_1/FVC (%). Skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno manju vrijednost FEV_1/FVC u odnosu na kontrolne skupine



Slika 9. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti MDP (%). Skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno manju vrijednost MDP u odnosu na kontrolne skupine.

Tablica 9. prikazuje razlike između ispitivanih skupina s obzirom na antropometrijske parametre koje nisu bile i statistički značajne (Tablica 10.).

Tablica 9. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na antropometrijske parametre: jednosmjerna analiza varijance

		N	A	SD	95% CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
Visina (cm)	KOPB	61	171,02	8,72	168,78	173,25	152,00	192,00	0,755
	Pušači bez KOPB-a	83	172,04	9,94	169,86	174,21	155,00	195,00	
	Nepušači bez KOPB-a	65	171,05	9,52	168,69	173,41	150,00	193,00	
Težina (kg)	KOPB	61	76,93	15,77	72,89	80,97	50,00	130,00	0,619
	Pušači bez KOPB-a	83	79,88	20,51	75,40	84,36	50,00	194,00	
	Nepušači bez KOPB-a	65	78,40	15,96	74,44	82,36	55,00	130,00	
BMI (kg/m2)	KOPB	61	26,26	4,72	25,05	27,47	16,67	41,50	0,799
	Pušači bez KOPB-a	83	26,79	5,37	25,62	27,96	19,36	54,89	
	Nepušači bez KOPB-a	65	26,61	3,65	25,71	27,52	20,94	35,63	
Jug-Sy (cm)	KOPB	61	51,39	2,95	50,64	52,15	43,00	58,00	0,562
	Pušači bez KOPB-a	83	51,98	3,55	51,20	52,75	45,00	60,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	51,55	3,60	50,65	52,45	43,00	62,00	

Tablica 10. *Post hoc* analiza međuodnosa pojedinih skupina s obzirom na promatrane antropometrijske parametre

Varijable	Post-hoc P vrijednosti (uz korekciju po Bonferroniju)		
	KOPB vs. Pušači bez KOPB-a	KOPB vs. Nepušači bez KOPB-a	Pušači bez KOPB-a vs. Nepušači bez KOPB-a
Visina (cm)	1,000	1,000	1,000
Težina (kg)	0,988	1,000	1,000
BMI (kg/m2)	1,000	1,000	1,000
Jug-Sy (cm)	0,934	1,000	1,000

Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na parametre krvnog tlaka, AS i ejekcijske frakcije prikazane su u Tablici 11.

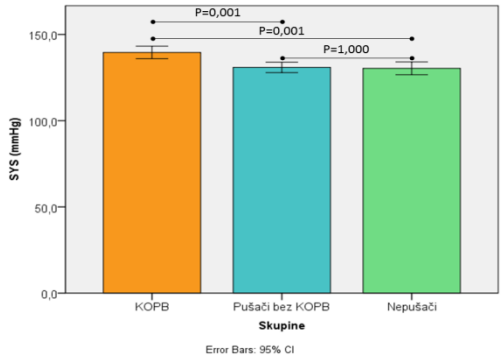
Tablica 11.	Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na parametre krvnog tlaka, arterijske krutosti i ejekcijske frakcije: jednosmjerna analiza varijance								
		N	A	SD	95% CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
Sistolički tlak (mmHg)	**KOPB**	61	139,57	14,23	135,93	143,22	107,00	177,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	130,87	13,94	127,82	133,91	106,00	195,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	130,36	14,76	126,67	134,05	102,00	169,00	
Dijastolički tlak (mmHg)	**KOPB**	61	84,52	9,06	82,20	86,85	67,00	100,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	81,43	8,84	79,50	83,36	60,00	102,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	77,94	9,56	75,55	80,33	56,00	99,00	
HR (otkucaja u min)	**KOPB**	61	75,61	12,02	72,53	78,68	51,00	110,00	0,020
	Pušači bez KOPB-a	83	75,16	11,72	72,60	77,72	53,00	128,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	70,56	9,93	68,08	73,04	52,00	91,00	
Srednji arterijski tlak (mmHg)	**KOPB**	61	102,93	9,91	100,40	105,47	80,00	124,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	97,84	10,02	95,66	100,03	75,00	133,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	95,36	10,44	92,75	97,97	72,00	120,00	
Tlak pulsa (mmHg)	**KOPB**	61	55,38	10,57	52,67	58,08	34,00	79,00	0,003
	Pušači bez KOPB-a	83	49,57	9,08	47,58	51,55	33,00	93,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	52,48	10,42	49,88	55,09	36,00	85,00	
Brahijalni AIX (%)	**KOPB**	61	-7,80	28,30	-15,05	-0,55	-64,60	55,10	0,015
	Pušači bez KOPB-a	83	-21,55	27,28	-27,50	-15,59	-81,20	41,30	
	Nepušači bez KOPB-a	63	-16,77	28,25	-23,89	-9,66	-65,40	37,50	
Aortalni AIX (%)	**KOPB**	61	33,69	14,33	30,02	37,36	4,90	65,50	0,013
	Pušači bez KOPB-a	83	26,73	13,80	23,71	29,74	-3,50	58,50	
	Nepušači bez KOPB-a	63	28,59	13,95	25,07	32,10	4,50	56,60	
Trajanje ejekcije lijeve klijetke (ms)	**KOPB**	61	281,07	34,36	272,26	289,87	160,00	345,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	296,63	25,48	291,06	302,19	190,00	360,00	
	Nepušači bez KOPB-a	63	307,14	23,79	301,15	313,13	250,00	355,00	
Vrijeme povrata (ms)	**KOPB**	61	92,16	19,42	87,19	97,14	50,00	154,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	111,24	17,72	107,37	115,11	65,00	152,00	
	Nepušači bez KOPB-a	63	116,71	20,45	111,56	121,86	75,00	177,00	
PWVAO (m/s)	**KOPB**	61	11,67	2,72	10,97	12,36	7,50	19,60	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	9,58	1,61	9,23	9,93	6,90	14,80	
	Nepušači bez KOPB-a	63	9,09	1,61	8,68	9,49	6,00	13,80	
SD (PWVAO) (m/s)	**KOPB**	38	0,95	0,62	0,75	1,16	0,00	2,20	0,001
	Pušači bez KOPB-a	51	0,59	0,35	0,50	0,69	0,00	1,70	
	Nepušači bez KOPB-a	40	0,57	0,50	0,41	0,73	0,00	2,60	
Sist- tlak.-Ao. (mmHg)	**KOPB**	61	138,92	16,61	134,67	143,17	99,60	185,80	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	125,25	18,60	121,19	129,31	11,90	175,70	
	Nepušači bez KOPB-a	63	126,74	17,59	122,31	131,17	92,00	177,40	
Tlak pulsa - Ao (mmHg)	**KOPB**	61	53,23	14,67	49,47	56,99	7,00	87,80	0,060
	Pušači bez KOPB	83	45,14	9,12	43,15	47,13	29,10	73,70	
	Nepušači bez KOPB	63	55,05	45,45	43,60	66,50	28,70	393,00	

Zabilježene su značajne razlike u sistoličkom i dijastoličkom tlaku, broju otkucaja srca u minuti, srednjem arterijskom tlaku, tlaku pulsa, brahijalnom i aortalnom AIX-u, trajanju ejekcije lijeve klijetke, vremenu povrata, PWVAO i SBP-Ao (sistolički tlak u aorti) koje su dodatno analizirane i prikazane u Tablici 12. Prosječna standardna devijacija (SD) u svim mjerenjima bila je ispod 1,1 m/s što govori o izvrsnoj kakvoći mjerenja PWVAO pomoću Arteriografa.

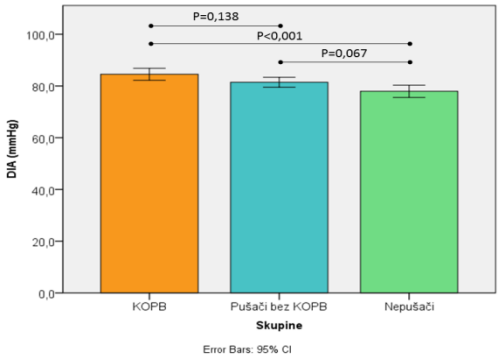
Tablica 12. ***Post hoc*** **analiza međuodnosa pojedinih skupina s obzirom na parametre krvnog tlaka, arterijske krutosti i ejekcijske frakcije**

Varijable	Post-hoc P vrijednosti (uz korekciju po Bonferroniju)		
	KOPB vs. Pušači bez KOPB-a	KOPB vs. Nepušači bez KOPB-a	Pušači bez KOPB-a vs. Nepušači bez KOPB-a
Sistolički tlak (mmHg)	0,001	0,001	1,000
Dijastolički tlak (mmHg)	0,138	<0,001	0,067
HR (otkucaja u min)	1,000	0,040	0,046
Srednji arterijski tlak (mmHg)	0,010	<0,001	0,425
Tlak pulsa (mmHg)	0,002	0,318	0,239
Brahijalni AIX (%)	0,012	0,224	0,921
Aortalni AIX (%)	0,011	0,132	1,000
Trajanje ejekcije lijeve klijetke (ms)	0,003	<0,001	0,076
Vrijeme povrata (ms)	<0,001	<0,001	0,263
PWVAO (m/s)	<0,001	<0,001	0,424
SD (PWVAO) (m/s)	0,002	0,002	1,000
Sistolički tlak aorte (mmHg)	<0,001	0,001	1,000
Tlak pulsa - Ao (mmHg)	0,229	1,000	0,086

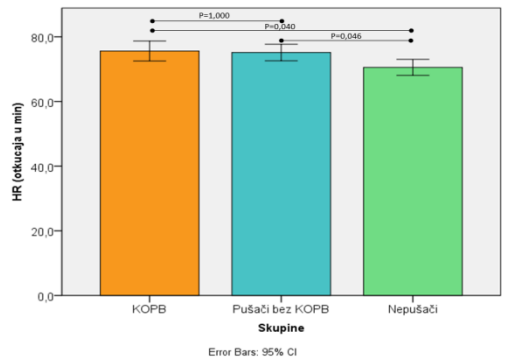
Najvažniji podatak iz ove tablice odnosi se za neposredan biljeg AS – vrijednost PWVAO koja je, u odnosu na ostale skupine, značajno veća u skupini KOPB te premašuje kritičnu vrijednost od 10 m/s (A=11,67 ± 2,72 m/s (P<0,001). Iz ovog podatka razvidno je koliko je KOPB povezan s glavnim parametrom AS s tim da je ova značajna razlika dodatno korigirana na utjecaj dobi i spola. Sve značajne razlike iz Tablice 11. dodatno su grafički prikazane na Slikama 10. do 20.



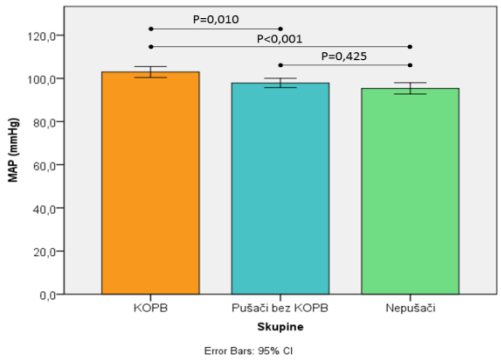
Slika 10. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti sistoličkog tlaka. Skupina s KOPB-om ima značajno više vrijednosti SYS u odnosu na kontrolne skupine (A=139,57 mmHg, SD 14,23, 95%CI 135,93 - 143,22, P=0,001).



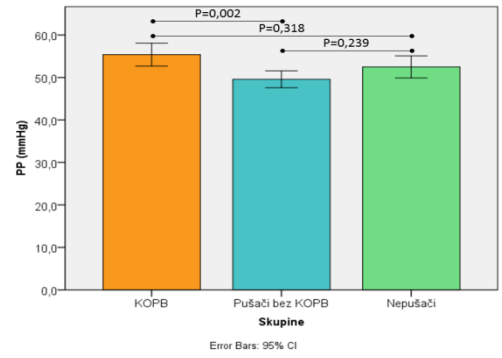
Slika 11.Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti dijastoličkog tlaka. Značajna razlika u DIA postoji samo između skupine s KOPB-om i nepušača bez KOPB-a.



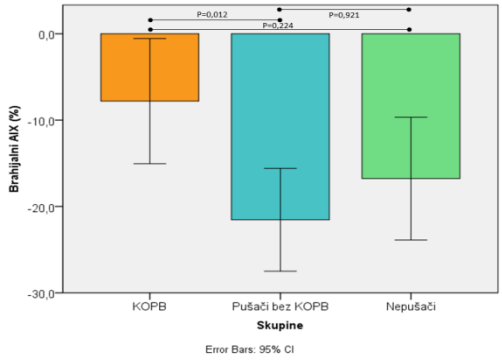
Slika 12. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na broj otkucaja srca u minuti. HR je značajno niži kod skupine nepušača bez KOPB-a u odnosu na ostale ispitivane skupine



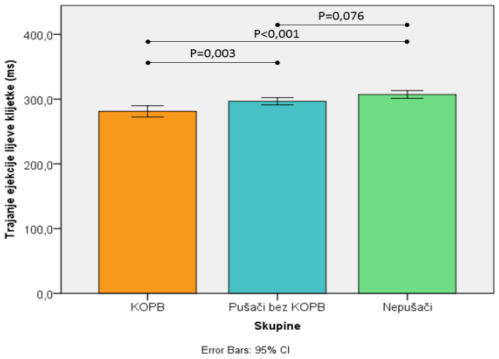
Slika 13. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na srednji arterijski tlak. Skupina s KOPB-om ima značajno više vrijednosti MAP u odnosu na kontrolne skupine (A=102,93 mmHg, SD 9,91, 95%CI 100,40-105,47, P≤0,01).



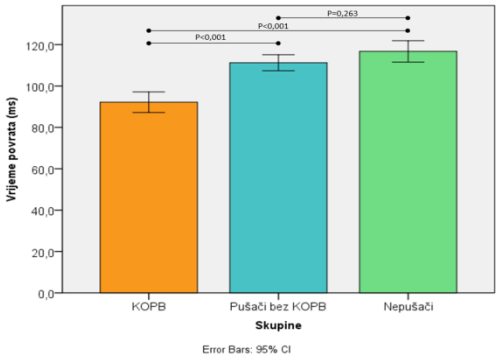
Slika 14. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na tlak pulsa. Skupina s KOPB-om ima značajno više vrijednosti PP samo u odnosu na skupinu pušača bez KOPB-a, dok nema razlike imeđu ostalih skupina.



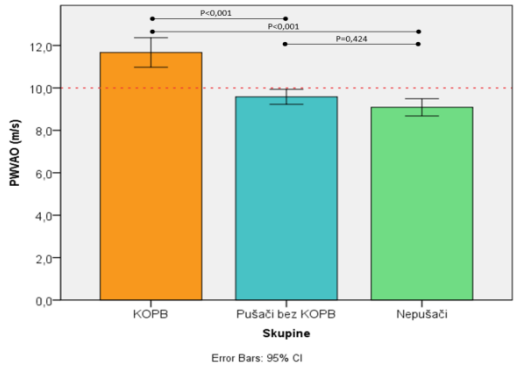
Slika 15. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na brahijalni AIX. Skupina s KOPB-om ima značajno viši AIX samo u odnosu na skupinu pušača bez KOPB-a, dok nema razlike imeđu ostalih skupina.



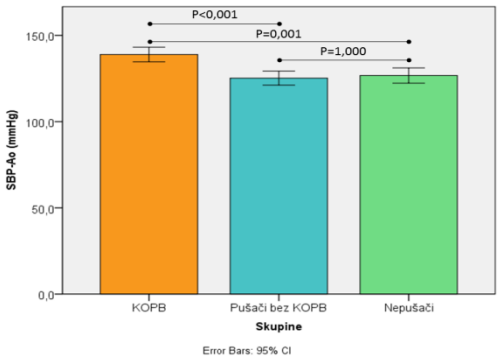
Slika 17. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na trajanje ejekcije lijeve klijetke. LVET, kompozitni indeks rada lijeve klijetke, značajno je niži kod skupine ispitanika s KOPB-om (A 281.07 ms, SD 34,36, 95%CI 272,26 – 289,87, P≤0,003).



Slika 18. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijeme povrata reflektiranog P2 vala. Vrijeme refleksija P2 vala značajno je kraće kod ispitanika s KOPB-om u odnosu na kontrolne skupine, što je indikacija povišene AS (A 92,16 ms, SD 19,42, 95% CI 87,19 – 97,14, P<0,001).



Slika 19. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na aortalnu brzinu provođenja pulsnog vala (PWVAO). Skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno povišene vrijednosti PWVAO, odnosno ima povišenu AS u odnosu na obje kontrolne skupine bez KOPB-a. KOPB skupine PWVAO premašuje kritičnu granicu od 10,0 m/s, tj. A=11,67 m/s (95% CI 10,97 - 12,36; SD 2,72; P<0,001).



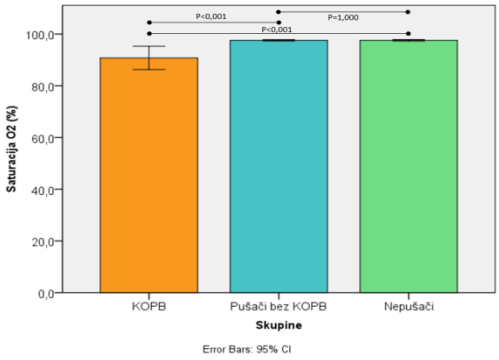
Slika 20. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na sistolički tlak aorte (SBP-Ao) (mmHg). Skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno povišene vrijednosti SBP-Ao, odnosno centralnog sistoličkog tlaka u odnosu na obje kontrolne skupine bez KOPB-a. Kod KOPB skupine A=138,92 mmHg (95% CI 134,67 – 143,17; SD 16,61; P≤0,001).

Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na laboratorijske parametre prikazane su u Tablicama 13. i 14. Saturacija hemoglobina kisikom bila je značajno niža u KOPB skupini u usporedbi s ostalim skupinama, dok su značajne razlike zabilježene i u razini serumskih triglicerida, hs-CRP-a i fibrinogena (Slike 21. do 25.).

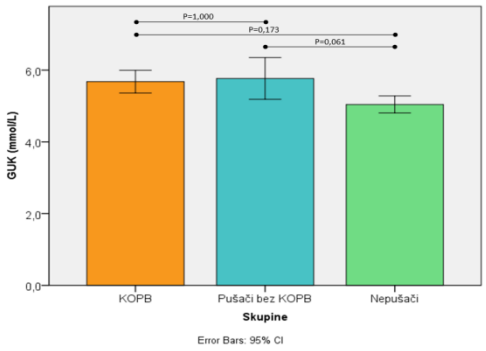
Tablica 13. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na laboratorijske parametre - jednosmjerna analiza varijance

		N	A	SD	95% CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
Saturacija O_2 (%)	**KOPB**	61	90,77	17,51	86,28	95,25	94,00	98,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	83	97,57	1,28	97,29	97,85	94,00	100,00	
	Nepušači bez KOPB-a	65	97,55	1,30	97,23	97,88	94,00	100,00	
GUK (mmol/l)	**KOPB**	60	5,68	1,23	5,36	6,00	2,40	9,40	0,049
	Pušači bez KOPB-a	81	5,77	2,63	5,18	6,35	2,60	25,40	
	Nepušači bez KOPB-a	65	5,04	0,96	4,81	5,28	2,20	7,60	
Ureja (mmol/l)	**KOPB**	60	5,61	1,85	5,13	6,08	2,10	10,30	0,728
	Pušači bez KOPB-a	81	5,37	1,80	4,98	5,77	2,20	13,00	
	Nepušači bez KOPB-a	65	5,46	1,45	5,11	5,82	2,30	9,80	
Kreatinin (µmol/l)	**KOPB**	60	81,08	18,39	76,33	85,83	41,00	161,00	0,541
	Pušači bez KOPB-a	81	81,95	16,42	78,32	85,58	35,00	136,00	
	Nepušači bez KOPB-a	63	84,49	19,25	79,64	89,34	32,00	124,00	
Trigliceridi (mmol/l)	**KOPB**	60	2,01	1,25	1,68	2,33	0,70	8,60	0,008
	Pušači bez KOPB-a	81	2,62	1,98	2,18	3,05	0,60	13,50	
	Nepušači bez KOPB-a	65	1,86	1,12	1,58	2,14	0,70	7,10	
Ukupni kolesterol (mmol/l)	**KOPB**	61	5,56	1,20	5,25	5,87	2,60	8,60	0,727
	Pušači bez KOPB-a	81	5,41	1,21	5,15	5,68	1,50	9,10	
	Nepušači bez KOPB-a	65	5,40	1,35	5,06	5,73	1,90	9,10	
HDL-kolesterol (mmol/l)	**KOPB**	60	1,42	0,36	1,33	1,51	0,70	2,20	0,893
	Pušači bez KOPB-a	81	1,41	0,33	1,34	1,49	0,50	2,50	
	Nepušači bez KOPB-a	65	1,44	0,33	1,36	1,52	0,70	2,20	
LDL-kolesterol (mmol/l)	**KOPB**	59	3,58	0,97	3,33	3,83	1,60	5,80	0,174
	Pušači bez KOPB-a	81	3,26	0,98	3,05	3,48	0,80	6,20	
	Nepušači bez KOPB-a	64	3,32	1,12	3,04	3,60	0,80	6,30	
hs-CRP (g/l)	**KOPB**	61	6,81	12,74	3,55	10,08	0,10	64,90	0,002
	Pušači bez KOPB-a	81	1,61	1,42	1,30	1,93	0,10	6,90	
	Nepušači bez KOPB-a	64	3,56	8,42	1,46	5,66	0,10	45,40	
Fibrinogen (g/l)	**KOPB**	57	3,93	1,24	3,60	4,26	1,20	9,20	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	82	3,18	0,97	2,97	3,39	0,30	8,00	
	Nepušači bez KOPB-a	57	3,36	0,83	3,14	3,58	1,00	5,80	

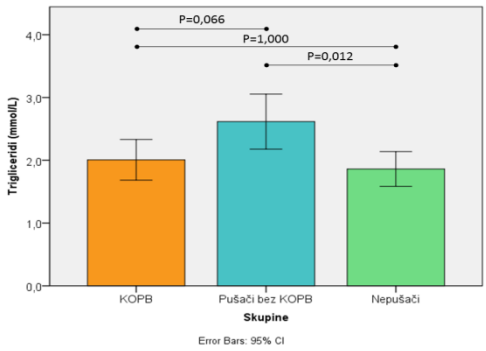
Tablica 14.	***Post hoc* analiza međuodnosa pojedinih skupina s obzirom na laboratorijske parametre**		
Varijable	***Post-hoc* P vrijednosti (uz korekciju po Bonferroniju)**		
	KOPB vs. Pušači bez KOPB-a	**KOPB vs. Nepušači bez KOPB-a**	**Pušači bez KOPB-a vs. Nepušači bez KOPB-a**
Saturacija O_2 (%)	<0,001	<0,001	1,000
GUK (mmol/l)	1,000	0,173	0,061
Ureja (mmol/l)	1,000	1,000	1,000
Kreatinin (µmol/l)	1,000	0,878	1,000
Trigliceridi (mmol/l)	0,066	1,000	0,012
Ukupni kolesterol (mmol/l)	1,000	1,000	1,000
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,000	1,000	1,000
LDL-kolesterol (mmol/l)	0,218	0,468	1,000
hs-CRP (g/l)	0,001	0,095	0,504
Fibrinogen (g/l)	<0,001	0,009	0,941



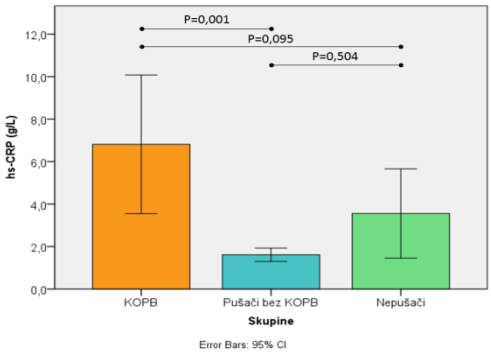
Slika 21. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na saturaciju O_2. Skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno niže vrijednosti saturacije O2 u odnosu na obje kontrolne skupine



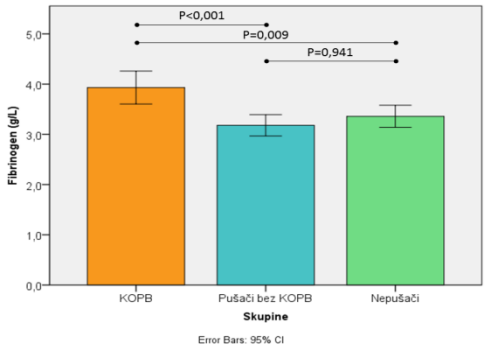
Slika 22. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti GUK-a. Iako je jednosmjerna analiza varijance ukazivala na postojanje razlike između ispitivanih skupina, u *post hoc* analizi nije dokazana razlika u vrijednostima GUK-a.



Slika 23. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti triglicerida. Ne postoji značajna razlika u vrijednostima triglicerida između skupine s KOPB-om i kontrolnih skupina, no postoji značajna razlika između dvije kontrolne skupine (P=0,012)



Slika 24. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti hs-CRP-a. Značajna razlika postoji samo između skupine s KOPB-om i skupine pušača.



Slika 25. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti fibrinogena. Ispitanici u skupini s KOPB-om imaju značajno više vrijednosti fibrinogena (A =3,93, g/l, SD 1,24, 95%CI 3,60 – 4,26, P≤0,009) u odnosu na kontrolne skupine bez KOPB-a.

Tablica 15. prikazuje razlike između ispitivanih skupina s obzirom na hematološke parametre. Značajne razlike između skupina zabilježene su u razinama leukocita, eritrocita, hemoglobina, hematokrita, MCH, neutrofila i limfocita te dodatno prikazane u Tablici 16. te na Slikama 26. do 32.

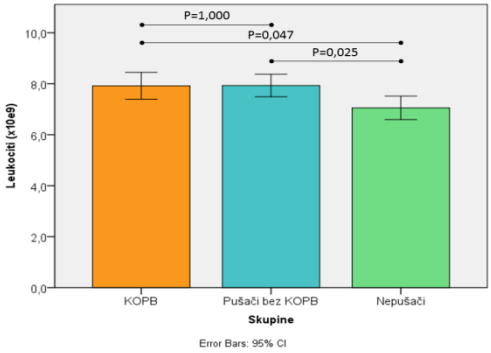
Tablica 15. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na hematološke parametre: jednosmjerna analiza varijance

		N	A	SD	95% CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
Leukociti ($x10^9$/l)	**KOPB**	60	7,92	2,04	7,39	8,45	3,80	13,10	0,015
	Pušači bez KOPB-a	82	7,93	2,01	7,49	8,37	4,70	14,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	7,05	1,85	6,59	7,52	2,60	11,70	
Eritrociti ($x10^{12}$/l)	**KOPB**	60	4,78	0,46	4,66	4,90	3,69	6,28	0,019
	Pušači bez KOPB-a	81	4,62	0,52	4,50	4,73	3,62	6,73	
	Nepušači bez KOPB-a-	63	4,54	0,42	4,44	4,65	3,89	5,70	
Hemoglobin (g/l)	**KOPB**	60	142,34	21,79	136,71	147,97	1,38	173,00	0,020
	Pušači bez KOPB-a	82	137,55	14,90	134,27	140,82	97,00	175,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	133,80	13,72	130,37	137,22	91,00	158,00	
Hematokrit (L/l)	**KOPB**	60	0,44	0,03	0,43	0,45	0,36	0,53	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	81	0,42	0,05	0,41	0,43	0,29	0,54	
	Nepušači bez KOPB-a	63	0,40	0,04	0,40	0,41	0,29	0,49	
MCV (fl)	**KOPB**	60	90,47	11,64	87,46	93,48	9,30	104,90	0,443
	Pušači bez KOPB-a	81	90,70	4,22	89,77	91,63	73,90	97,20	
	Nepušači bez KOPB-a	63	89,19	4,86	87,97	90,41	74,10	103,60	
MCH (pg)	**KOPB**	60	30,32	1,53	29,93	30,72	27,20	33,60	0,026
	Pušači bez KOPB-a	81	29,81	1,70	29,44	30,19	23,60	32,90	
	Nepušači bez KOPB-a	63	29,49	1,84	29,03	29,96	23,10	33,90	
MCHC (g/L)	**KOPB**	60	330,30	6,55	328,61	331,99	315,00	345,00	0,176
	Pušači bez KOPB-a	81	328,49	7,60	326,81	330,17	302,00	348,00	
	Nepušači bez KOPB-a	63	330,60	7,83	328,63	332,57	311,00	347,00	
RDW (%)	**KOPB**	60	13,84	0,89	13,61	14,07	12,60	17,70	0,268
	Pušači bez KOPB-a	81	13,68	1,32	13,39	13,97	11,80	20,50	
	Nepušači bez KOPB-a	63	13,53	0,87	13,31	13,75	12,30	18,20	
Trombociti ($x10^9$/l)	**KOPB**	60	246,03	63,54	229,62	262,45	133,00	455,00	0,323
	Pušači bez KOPB-a	82	240,96	51,28	229,70	252,23	145,00	357,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	231,36	52,30	218,29	244,42	123,00	374,00	
MPV (fl)	**KOPB**	60	8,32	0,93	8,08	8,56	6,90	12,60	0,304
	Pušači bez KOPB-a	81	9,72	9,41	7,64	11,80	7,20	93,00	
	Nepušači bez KOPB-a	63	8,48	0,90	8,25	8,71	7,10	11,30	

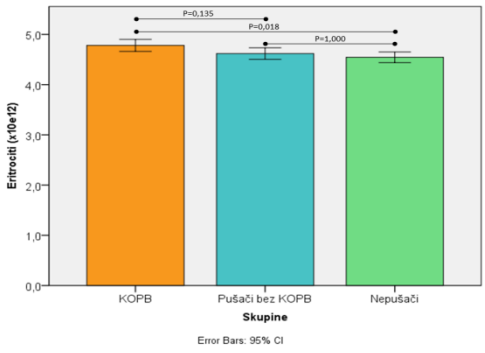
Tablica 15. (nastavak) **Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na hematološke parametre: jednosmjerna analiza varijance**

		N	A	SD	95% CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
Neutrofili ($x10^9$/l)	**KOPB**	60	5,05	1,80	4,58	5,51	2,10	9,90	0,007
	Pušači bez KOPB-a	81	4,78	1,55	4,44	5,12	2,50	10,10	
	Nepušači bez KOPB-a	64	4,14	1,59	3,75	4,54	0,90	9,90	
Limfociti ($x10^9$/l)	**KOPB**	60	2,00	0,61	1,84	2,16	0,80	3,30	0,003
	Pušači bez KOPB-a	81	2,37	0,67	2,22	2,51	1,10	4,60	
	Nepušači bez KOPB-a	64	2,17	0,59	2,02	2,31	1,00	3,70	
Monociti ($x10^9$/l)	**KOPB**	60	0,55	0,16	0,51	0,59	0,20	1,00	0,170
	Pušači bez KOPB-a	81	0,54	0,20	0,50	0,58	0,20	1,20	
	Nepušači bez KOPB-a	64	0,49	0,18	0,44	0,54	0,20	1,00	
Eozinofili ($x10^9$/l)	**KOPB**	60	0,17	0,17	0,13	0,22	0,00	1,20	0,328
	Pušači bez KOPB-a	81	0,16	0,12	0,13	0,18	0,00	0,70	
	Nepušači bez KOPB-a	64	0,14	0,11	0,11	0,16	0,00	0,60	
Bazofili ($x10^9$/l)	**KOPB**	60	0,05	0,05	0,03	0,06	0,00	0,10	0,245
	Pušači bez KOPB-a	81	0,03	0,05	0,02	0,05	0,00	0,20	
	Nepušači bez KOPB-a	64	0,03	0,07	0,01	0,05	0,00	0,40	
LUC ($x10^9$/l)	**KOPB**	45	0,13	0,05	0,12	0,15	0,10	0,30	0,280
	Pušači bez KOPB-a	33	0,15	0,06	0,13	0,17	0,10	0,30	
	Nepušači bez KOPB-a	36	0,15	0,08	0,12	0,18	0,10	0,40	

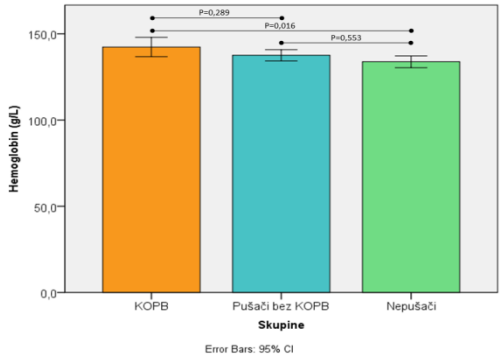
Tablica 16.	***Post hoc* analiza međuodnosa pojedinih skupina s obzirom na hematološke parametre**		
Varijable	***Post-hoc* P vrijednosti (uz korekciju po Bonferroniju)**		
	KOPB vs. Pušači bez KOPB-a	**KOPB vs. Nepušači bez KOPB-a**	**Pušači bez KOPB-a vs. Nepušači bez KOPB-a**
Leukociti (x10^9/l)	1,000	0,047	0,025
Eritrociti (x10^{12}/l)	0,135	0,018	1,000
Hemoglobin (g/l)	0,289	0,016	0,553
Hematokrit (l/l)	0,009	<0,001	0,239
MCV (fl)	1,000	1,000	0,671
MCH (pg)	0,237	0,022	0,796
MCHC (g/l)	0,457	1,000	0,271
RDW (%)	1,000	0,315	1,000
Trombociti (x10^9/l)	1,000	0,427	0,900
MPV (fl)	0,511	1,000	0,655
Neutrofili (x10^9/l)	1,000	0,007	0,062
Limfociti (x10^9/l)	0,002	0,405	0,175
Monociti (x10^9/l)	1,000	0,273	0,340
Eozinofili (x10^9/l)	1,000	0,425	0,984
Bazofili (x10^9/l)	0,721	0,302	1,000
LUC (x10^9/l)	0,422	0,704	1,000



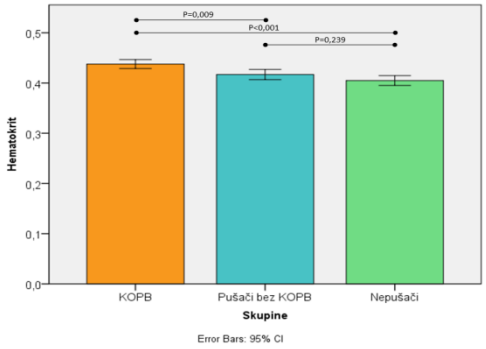
Slika 26. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na broj leukocita. Broj leukocita je značajno niži kod skupine nepušača bez KOPB-a u usporedbi sa skupinom KOPB i pušača bez KOPB-a (P≤0,047), dok razlike nema između skupine KOPB i pušača bez KOPB-a (P=1,000)



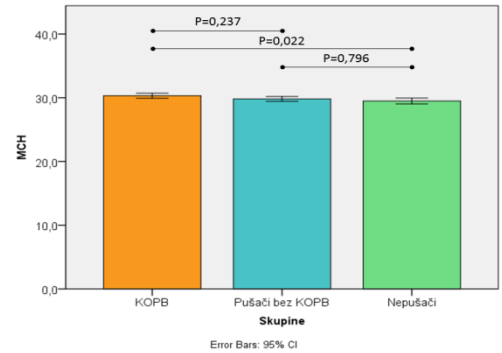
Slika 27. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na broj eritrocita. Postoji statistički neznačajan trend porasta eritrocita od skupine nepušača bez KOPB-a prema skupini s KOPB-om. Jedina značajna razlika dokazana je samo između te dvije skupine, dok međusobnom usporedbom ostalih skupina ne postoji značajna razlika u broju eritrocita.



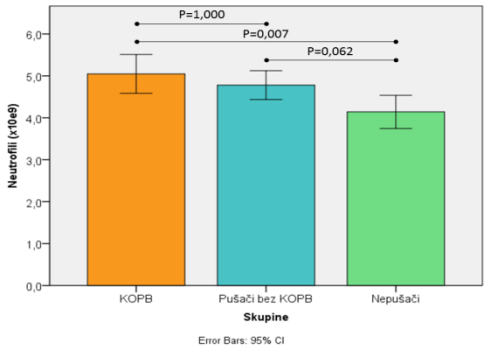
Slika 28. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti hemoglobina. Postoji statistički neznačajan trend porasta vrijednosti hemoglobina od skupine nepušača bez KOPB-a prema skupini s KOPB-om. Značajna razlika dokazana je samo između te dvije skupine, dok usporedbom ostalih skupina ne postoji značajna razlika vrijednostima.



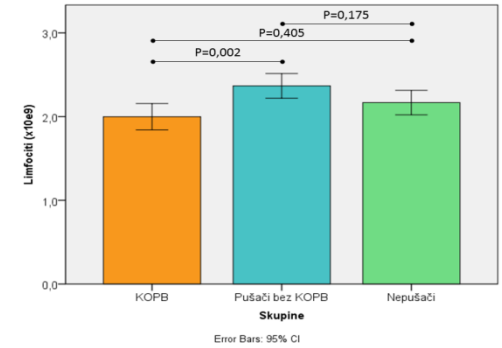
Slika 29. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti hematokrita. Skupina sa KOPB-om ima značajno više vrijednosti hematokrita u odnosu na obje kontrolne skupine (P≤0,009).



Slika 30. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na vrijednosti MCH. Postoji statistički neznačajan trend porasta vrijednosti MCH od skupine nepušača bez KOPB-a prema skupini s KOPB-om. Značajna razlika dokazana je samo između te dvije skupine, dok usporedbom ostalih skupina ne postoji značajna razlika vrijednostima.



Slika 31. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na broj neutrofila. Postoji statistički neznačajan trend porasta vrijednosti hemoglobina od skupine nepušača bez KOPB-a prema skupini s KOPB-om. Značajna razlika dokazana je samo između te dvije skupine, dok usporedbom ostalih skupina ne postoji značajna razlika vrijednostima.



Slika 32. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na broj limfocita. Skupina s KOPB-om ima niže vrijednosti limfocita u odnosu na pušače bez KOPB-a. Razlike među ostalim skupinama nisu značajne.

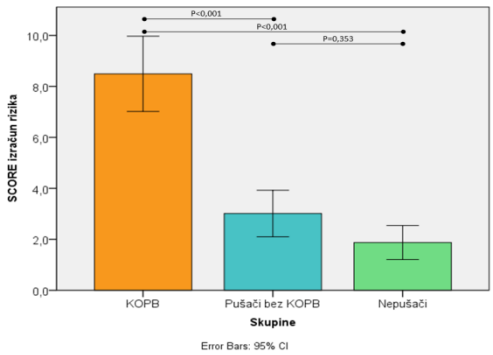
Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na parametre srčanog rizika te ABI indeksa prikazane su u Tablici 17. Najvažniji podatak je značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na SCORE izračun rizika (P<0,001), s time da KOPB skupina ima značajno veći SCORE izračun rizika s obzirom na ostale ispitivane skupine (P<0,001, Slika 33.).

Tablica 17. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na parametre srčanog rizika te ABI indeksa: jednosmjerna analiza varijance

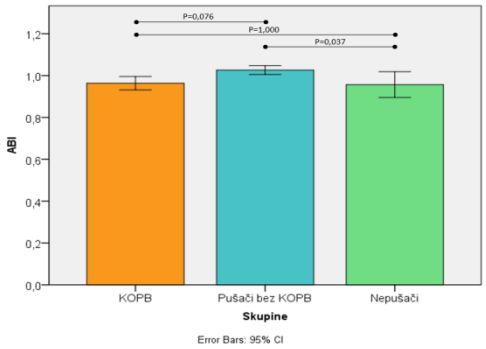
		N	A	SD	95% CI		Min	Max	P
					Donji	Gornji			
SCORE izračun rizika	**KOPB**	61	8,49	5,76	7,02	9,97	0,00	26,00	<0,001
	Pušači bez KOPB-a	82	3,01	4,16	2,10	3,93	0,00	22,00	
	Nepušači bez KOPB-a	64	1,88	2,68	1,21	2,54	0,00	13,00	
Gležanjski sistolički tlak (mmHg)	**KOPB**	61	133,77	17,31	129,34	138,20	80,00	180,00	0,374
	Pušači bez KOPB-a	83	133,81	14,88	130,56	137,06	90,00	170,00	
	Nepušači bez KOPB-a	61	130,33	16,53	126,09	134,56	90,00	170,00	
ABI	**KOPB**	61	0,96	0,12	0,93	1,00	0,62	1,27	0,019
	Pušači bez KOPB-a	83	1,03	0,10	1,01	1,05	0,76	1,27	
	Nepušači bez KOPB-a	64	0,96	0,25	0,90	1,02	0,00	1,27	

Tablica 18. *Post hoc* analiza međuodnosa pojedinih skupina s obzirom na parametre srčanog rizika te ABI indeksa

Varijable	*Post hoc* P vrijednosti (uz korekciju po Bonferroniju)		
	KOPB vs. Pušači bez KOPB-a	KOPB vs. Nepušači bez KOPB-a	Pušači bez KOPB vs. Nepušači bez KOPB-a
SCORE izračun rizika	<0,001	<0,001	0,353
Gležanjski-sistolički tlak (mmHg)	1,000	0,719	0,607
ABI	0,076	1,000	0,037



Slika 33. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na SCORE izračun rizika. Skupina ispitanika s KOPB-om ima statistički značajnu razliku u vrijednostima SCORE izračuna Razlika je vrlo izražena u odnosu na obje kontrolne skupine (P<0,001) i slijedi gotovo kvdratnu funkciju porasta. Vrijednost SCORE-a kod skupine KOPB je A=8,49% (SD 5,76, 95%CI 7,02-9,97), kod skupine pušača bez KOPB-a A=3,01% (SD 4,16, 95%CI 2,10 – 3,93), a kod skupine nepušača bez KOPB-a A=1,88% (SD 2,68, 95%CI 1,21 - 2.54). Iako postoji trend većih vrijednosti SCORE-a kod pušača bez KOPB-a, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na nepušače bez KOPB-a.



Slika 34. Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na ABI. Nije potvrđena razlika u ABI između skupine s KOPB-om i kontrolnih skupina, no razlika postoji između kontrolnih skupina pušača i nepušača bez KOPB-a (P=0,037).

Korelacijski koeficijenti parametara plućne funkcije i pušačkog statusa s ostalim ispitivanim vrijednostima prikazani su u Tablicama 19. do 22. Značajne povezanosti istaknute su u tablicama prema boji s time da je razina opstrukcije prema GOLD-u bila značajno povezana s gotovo svim parametrima AS, a najviše s PWVAO (r=0,496, P<0,001), vremenom povrata P2 vala (r=-0,484, P<0,001), LVET (r=-0,331, P<0,001), pCO_2 (r=0,522, P<0,001), pO_2 (r= -0,615, P<0,001), SBP-Ao (r=0,294, P<0,001) te sa SCORE izračunom rizika (r=0,542, P<0,001). Ovi rezultati govore u prilog tomu da je viša razina opstrukcije povezana s višim vrijednostima AS, smanjenom razinom kisika, povišenom razinom CO_2 te višim SCORE izračunom KV rizika (Slike 35. do 37.).

Postoji značajna povezanost parametara plućne funkcije i razine opstrukcije po GOLD-u s mjerenim biljezima sustavne upale (Tablica 21.). Viša razina opstrukcije povezana je s višim vrijednostima hs-CRP (r=0,243, P<0,001) i fibrinogena (r=0,290, P<0,001). Vrijednost fibrinogena je izraženije povezana sa samim vrijednostima FEV_1 (r=-0,302, P<0,001), FEV_1/FVC (r=-0,308, P<0,001) i MDP (r=-0,321, P<0,001).

Značajna pozitivna povezanost pokazana je između razine opstrukcije po GOLD-u s vrijednostima hemoglobina (r=2,224, P=0,001), hematokrita (r=0,296, P<0,001), eritrocita (r=0,194, P=0,006) i neutrofila (r=0,169, P=0,015), dok je povezanost negativna s brojem limfocita (r=-0,018, P=0,002) (Tablica 22.).

Tablica 19. **Korelacijski koeficijenti parametara plućne funkcije i pušačkog statusa s vrijednostima indeksa tjelesne mase, krvnog tlaka i parametara arterijske krutosti**

		GOLD opstrukcija	Učestalost egzacerbacija KOPB-a	BODEx indeks	FEV_1 (%)	FVC (%)	FEV_1/FVC (Tiff.)	MDP (%)	*PYI*
BMI (kg/m2)	Koeficijent korelacije	-0,041	0,033	-0,029	0,039	-0,050	0,100	0,063	-0,003
	P	0,560	0,799	0,827	0,576	0,474	0,149	0,368	0,970
Sistolički tlak (mmHg)	Koeficijent korelacije	0,264	-0,069	-0,037	-0,198	-0,125	-0,231	-0,205	0,165
	P	<0,001	0,595	0,777	0,004	0,072	0,001	0,003	0,048
Dijastolički tlak (mmHg)	Koeficijent korelacije	0,203	0,021	-0,078	-0,137	-0,133	-0,149	-0,138	0,059
	P	0,003	0,869	0,548	0,048	0,056	0,031	0,049	0,481
HR (otkucaja u min)	Koeficijent korelacije	0,140	0,046	0,190	-0,146	-0,128	-0,140	-0,094	0,045
	P	0,044	0,724	0,142	0,036	0,066	0,043	0,180	0,590
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Koeficijent korelacije	0,250	-0,019	-0,070	-0,181	-0,142	-0,203	-0,184	0,118
	P	<0,001	0,882	0,591	0,009	0,040	0,003	0,008	0,160
Tlak pulsa (mmHg)	Koeficijent korelacije	0,194	-0,140	-0,025	-0,153	-0,049	-0,192	-0,169	0,159
	P	0,005	0,283	0,851	0,027	0,478	0,005	0,015	0,057
Brahijalni AIX (%)	Koeficijent korelacije	0,155	-0,012	-0,073	-0,119	0,012	-0,158	-0,258	0,097
	P	0,025	0,928	0,579	0,087	0,860	0,023	<0,001	0,245
Aortalni AIX (%)	Koeficijent korelacije	0,163	-0,012	-0,072	-0,128	0,004	-0,165	-0,264	0,097
	P	0,019	0,929	0,580	0,066	0,955	0,017	<0,001	0,245
Trajanje ejekcije lijeve klijetke (ms)	Koeficijent korelacije	-0,331	-0,223	-0,207	0,285	0,164	0,353	0,253	-0,303
	P	<0,001	0,084	0,110	<0,001	0,018	<0,001	<0,001	<0,001
Vrijeme povrata (ms)	Koeficijent korelacije	-0,484	-0,332	-0,344	0,458	0,203	0,480	0,497	-0,376
	P	<0,001	0,009	0,007	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
PWVAO (m/s)	Koeficijent korelacije	0,496	0,268	0,241	-0,461	-0,172	-0,498	-0,475	0,351
	P	<0,001	0,037	0,061	<0,001	0,013	<0,001	<0,001	<0,001
SD (PWVAO) (m/s)	Koeficijent korelacije	0,306	0,072	0,015	-0,241	0,047	-0,324	-0,324	0,419
	P	<0,001	0,666	0,930	0,006	0,601	<0,001	<0,001	<0,001

Slaba povezanost **Srednje jaka povezanost** **Jaka povezanost**

Tablica 20. Korelacijski koeficijenti parametara plućne funkcije i pušačkog statusa s vrijednostima centralnog krvnog tlaka, pH, CO_2, O_2, ABI i SCORE izračunom rizika

		GOLD opstrukcija	Učestalost egzacerbacija KOPB	BODEx indeks	FEV_1 (%)	FVC (%)	FEV_1/FVC (Tiff.)	MDP (%)	*PYI*
Sistolički tlak aorte (mmHg)	Koeficijent korelacije	0,294	-0,092	-0,080	-0,197	-0,069	-0,255	-0,266	0,186
	P	<0,001	0,478	0,540	0,005	0,324	<0,001	<0,001	0,026
Tlak pulsa aorte (mmHg)	Koeficijent korelacije	0,072	-0,065	0,038	-0,067	0,013	-0,095	-0,132	0,260
	P	0,301	0,621	0,773	0,339	0,853	0,173	0,059	0,002
PAAK-pH	Koeficijent korelacije	-0,275	-0,137	-0,284	0,255	0,369	-0,057	0,171	-0,256
	P	0,062	0,359	0,053	0,084	0,011	0,705	0,261	0,083
PAAK-pCO_2 (kPa)	Koeficijent korelacije	0,522	0,327	0,495	-0,523	-0,549	-0,095	-0,360	-0,059
	P	<0,001	0,025	<0,001	<0,001	<0,001	0,525	0,015	0,692
PAAK-pO_2 (kPa)	Koeficijent korelacije	-0,615	-0,261	-0,547	0,581	0,571	0,189	0,425	0,093
	P	<0,001	0,076	<0,001	<0,001	<0,001	0,203	0,004	0,533
Saturacija O_2 (%)	Koeficijent korelacije	-0,391	-0,191	-0,232	0,328	0,235	0,386	0,286	-0,131
	P	<0,001	0,140	0,072	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,117
Glezanjski-sistolički tlak (mmHg)	Koeficijent korelacije	-0,014	-0,029	-0,248	0,048	-0,029	0,046	0,038	-0,048
	P	0,843	0,824	0,054	0,494	0,685	0,516	0,590	0,570
ABI	Koeficijent korelacije	-0,123	0,011	-0,218	0,117	0,013	0,146	0,141	-0,183
	P	0,076	0,933	0,092	0,091	0,855	0,036	0,044	0,028
SCORE izračun rizika	Koeficijent korelacije	0,542	0,035	0,186	-0,489	-0,284	-0,533	-0,459	0,580
	P	<0,001	0,789	0,150	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Slaba povezanost **Srednje jaka povezanost** **Jaka povezanost**

Tablica 21. Korelacijski koeficijenti parametara plućne funkcije i pušačkog statusa s laboratorijskim vrijednostima

		GOLD opstrukcija	Učestalost egzacerbacija KOPB	BODEx indeks	FEV_1 (%)	FVC (%)	FEV_1/FVC (Tiff.)	MDP (%)	*PYI*
GUK (mmol/l)	Koeficijent korelacije	0,080	0,189	0,231	-0,108	-0,109	-0,064	-0,067	0,079
	P	0,254	0,148	0,075	0,125	0,120	0,363	0,345	0,354
Ureja (mmol/l)	Koeficijent korelacije	0,082	-0,137	0,055	-0,090	-0,074	-0,051	-0,030	0,020
	P	0,239	0,296	0,677	0,200	0,289	0,467	0,676	0,812
Kreatinin (umol/l)	Koeficijent korelacije	-0,054	-0,076	-0,079	0,049	0,108	<0,001	0,091	0,054
	P	0,442	0,565	0,547	0,491	0,124	0,997	0,199	0,526
Trigliceridi (mmol/l)	Koeficijent korelacije	-0,109	-0,249	-0,271	0,102	-0,007	0,132	0,112	-0,109
	P	0,118	0,055	0,037	0,145	0,918	0,059	0,112	0,197
Ukupni kolesterol (mmol/l)	Koeficijent korelacije	0,058	0,076	0,063	-0,066	-0,116	-0,020	-0,026	0,017
	P	0,405	0,561	0,630	0,344	0,098	0,775	0,717	0,843
HDL-kolesterol (mmol/l)	Koeficijent korelacije	0,022	-0,033	0,093	-0,047	-0,061	-0,023	-0,039	0,050
	P	0,756	0,799	0,482	0,499	0,385	0,747	0,584	0,558
LDL-kolesterol (mmol/l)	Koeficijent korelacije	0,124	0,109	0,078	-0,109	-0,101	-0,096	-0,079	0,060
	P	0,078	0,411	0,558	0,122	0,150	0,171	0,269	0,484
hs-CRP (g/l)	Koeficijent korelacije	0,243	0,157	0,144	-0,264	-0,173	-0,261	-0,233	0,231
	P	<0,001	0,226	0,268	<0,001	0,013	<0,001	0,001	0,006
Fibrinogen (g/l)	Koeficijent korelacije	0,290	0,156	0,154	-0,302	-0,150	-0,308	-0,321	0,233
	P	<0,001	0,247	0,252	<0,001	0,036	<0,001	<0,001	0,006

Slaba povezanost **Srednje jaka povezanost** **Jaka povezanost**

Tablica 22. Korelacijski koeficijenti parametara plućne funkcije i pušačkog statusa s hematološkim parametrima

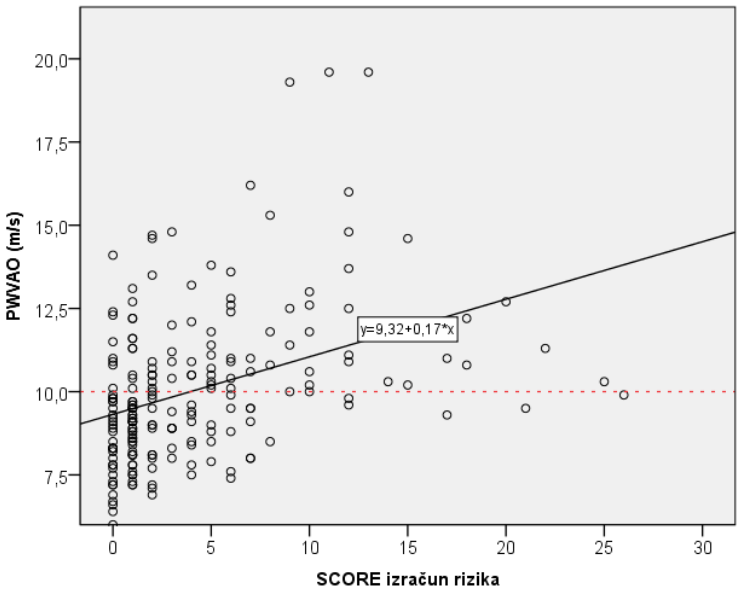
		GOLD opstrukcija	Učestalost egzacerbacija KOPB	BODEx indeks	FEV_1 (%)	FVC (%)	FEV_1/FVC (Tiff.)	MDP (%)	*PYI*
Hemoglobin (g/l)	Koeficijent korelacije	0,224	0,145	0,161	-0,226	-0,224	-0,211	-0,128	0,310
	P	0,001	0,268	0,218	0,001	0,001	0,002	0,070	<0,001
Hematokrit (l/l)	Koeficijent korelacije	0,296	0,190	0,118	-0,281	-0,251	-0,283	-0,177	0,287
	P	<0,001	0,147	0,369	<0,001	<0,001	<0,001	0,012	0,001
MCV (fl)	Koeficijent korelacije	0,061	-0,064	0,062	-0,027	-0,071	-0,031	-0,020	0,031
	P	0,388	0,628	0,638	0,707	0,312	0,658	0,777	0,715
MCH (pg)	Koeficijent korelacije	0,159	-0,172	0,006	-0,130	-0,089	-0,162	-0,181	0,175
	P	0,024	0,188	0,966	0,065	0,209	0,021	0,010	0,038
MCHC (g/l)	Koeficijent korelacije	-0,007	-0,391	-0,361	0,001	0,073	-0,026	-0,055	0,081
	P	0,922	0,002	0,005	0,994	0,304	0,717	0,443	0,338
MPV (fl)	Koeficijent korelacije	-0,062	-0,029	-0,106	0,123	0,086	0,099	0,157	-0,142
	P	0,379	0,824	0,421	0,081	0,223	0,159	0,026	0,093
RDW (%)	Koeficijent korelacije	0,130	0,227	0,174	-0,093	-0,054	-0,118	-0,068	0,072
	P	0,064	0,081	0,183	0,189	0,443	0,094	0,337	0,396

Slaba povezanost **Srednje jaka povezanost** **Jaka povezanost**

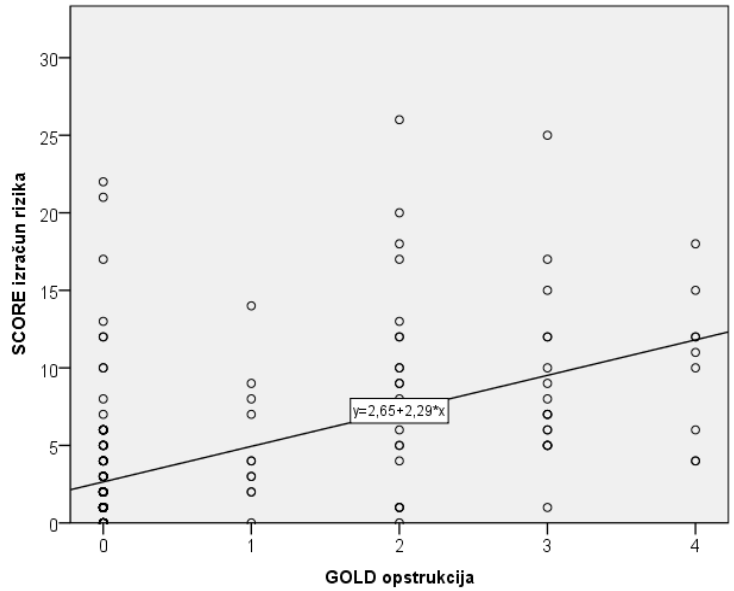
Tablica 22. Nastavak **Korelacijski koeficijenti parametara plućne funkcije i pušačkog statusa s hematološkim parametrima**

		GOLD opstrukcija	Učestalost egzacerbacija KOPB	BODEx indeks	FEV_1 (%)	FVC (%)	FEV_1/FVC (Tiff.)	MDP (%)	*PYI*
Trombociti ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	0,092	0,235	0,187	-0,065	0,119	-0,163	-0,146	0,156
	P	0,187	0,070	0,152	0,353	0,088	0,020	0,038	0,064
Leukociti ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	0,100	0,167	0,155	-0,133	-0,072	-0,105	-0,066	0,142
	P	0,153	0,203	0,235	0,057	0,302	0,133	0,347	0,093
Eritrociti ($x10^{12}$/l)	Koeficijent korelacije	0,194	0,161	0,010	-0,201	-0,191	-0,182	-0,074	0,205
	P	0,006	0,220	0,939	0,004	0,006	0,009	0,294	0,015
Neutrofili ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	0,169	0,176	0,191	-0,188	-0,078	-0,176	-0,131	0,186
	P	0,015	0,178	0,143	0,007	0,268	0,012	0,065	0,027
Limfociti ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	-0,218	-0,073	-0,174	0,171	0,072	0,192	0,185	-0,088
	P	0,002	0,577	0,184	0,015	0,308	0,006	0,009	0,301
Monociti ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	0,106	0,248	0,269	-0,153	-0,146	-0,118	-0,051	0,130
	P	0,131	0,056	0,038	0,029	0,038	0,093	0,474	0,124
Eozinofili ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	0,106	0,107	0,134	-0,137	-0,163	-0,065	-0,101	0,073
	P	0,131	0,418	0,308	0,050	0,020	0,353	0,153	0,391
Bazofili ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	0,099	0,024	0,111	-0,141	-0,086	-0,108	-0,132	0,192
	P	0,157	0,853	0,398	0,044	0,219	0,124	0,062	0,023
LUC ($x10^9$/l)	Koeficijent korelacije	-0,158	-0,224	-0,097	0,226	0,177	0,137	0,193	-0,014
	P	0,094	0,139	0,528	0,016	0,060	0,148	0,043	0,906

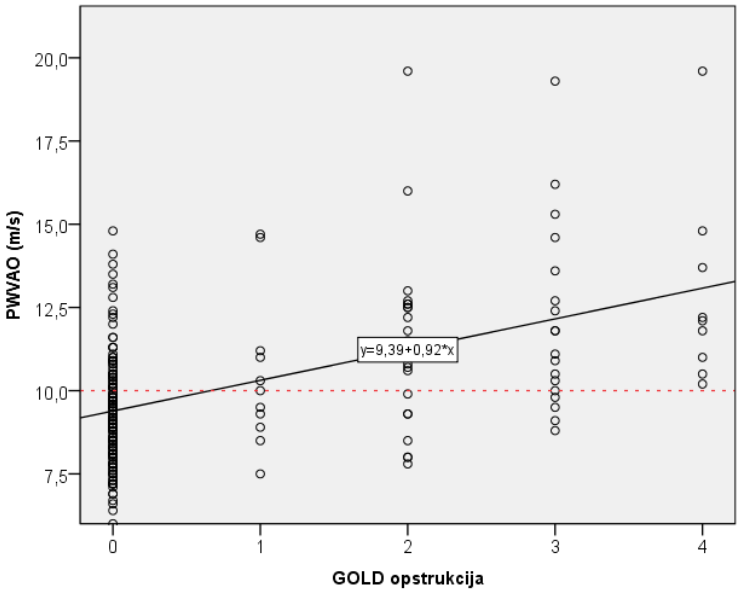
Slaba povezanost **Srednje jaka povezanost** **Jaka povezanost**



Slika 35. Regresijski pravac značajne povezanosti PWVAO (m/s) i SCORE izračuna rizika: Pearsonov koeficijent korelacije r=0,390; P<0,001. Vrijednost AS je značajno povezana s vrijednostima KV rizika određenog SCORE izračunom. Prema funkciji regresijskog pravca, kritična vrijednost PWVAO od 10 m/s postiže se već kod rezultata SCORE izračuna od 4%. Ovi rezultati govore u prilog tome da rezultati mjerenja AS značajno povezani sa SCORE izračunom.



Slika 36. Regresijski pravac značajne povezanosti opstrukcije po GOLD-u i SCORE izračuna rizika: Pearsonov koeficijent korelacije r=0,542; P<0,001. Viša razina opstrukcije po GOLD-u je značajno povezana s lošijim rezultatima SCORE izračuna KV rizika, a povezanost slijedi regresijski pravac y=2,65+2,29x, tj. GOLD=1→SCORE=4,94%; GOLD=2 →SCORE=7,23%; GOLD=3→SCORE 9,52%; GOLD=4→SCORE 11,81%. Ovi rezultati govore u prilog da bolesnici sa KOPB-om sa svakim stupnjem opstrukcije više imaju za 2,29% veći KV rizik.



Slika 37 Regresijski pravac značajne povezanosti opstrukcije po GOLD-u i PWVAO (m/s): Pearsonov koeficijent korelacije r=0,496; P<0,001. Razina opstrukcije po GOLD-u je značajno povezana s parametrijma AS. Ta povezanost slijedi regresijski pravac y=9,39+0,92x, ćime se jasno pokazuje da će vrijednost AS biti uredna u odsutstvu opstrukcije, dok će već pri razini opstrukcije 1 ta vrijednost prelaziti kritičnu točku patološki povišenog PWVAO (>10 m/s). Za svaki stupanj opstrukcije PWVAO se povećava za 0,92 m/s, što ima značajne implikacije za procjenu KV rizika.

Korelacijski koeficijenti AS, SCORE izračuna rizika, ABI indeksa i PWVAO s parametrima upale i plinske analize prikazani su u Tablici 23. Povećana razina fibrinogena značajno pozitivno korelira sa SCORE izračunom rizika, ABI indeksom te PWVAO, dok hs-CRP i neutrofili značajno pozitivno koreliraju samo sa SCORE izračuna rizika i PWVAO.

Tablica 23. **Korelacijski koeficijenti arterijske krutosti, SCORE izračuna rizika, ABI indeksa i PWVAO s biljezima upale i parametrima plinske analize**

		SCORE izračun rizika	ABI	PWVAO (m/s)
Fibrinogen (g/l)	Koeficijent korelacije	0,245	-0,184	0,279
	P	0,001	0,010	<0,001
hs-CRP (g/l)	Koeficijent korelacije	0,170	-0,057	0,278
	P	0,015	0,416	<0,001
Leukociti (x10^9/l)	Koeficijent korelacije	0,130	0,113	0,218
	P	0,063	0,107	0,002
Neutrofili (x10^9/l)	Koeficijent korelacije	0,142	0,070	0,206
	P	0,043	0,319	0,003
PAAK-pH	Koeficijent korelacije	0,054	-0,109	0,057
	P	0,718	0,466	0,703
PAAK-PCO_2 (kPa)	Koeficijent korelacije	-0,192	0,093	-0,015
	P	0,196	0,533	0,919
PAAK-PO_2 (kPa)	Koeficijent korelacije	-0,063	0,206	0,071
	P	0,673	0,165	0,634
Saturacija O_2 (%)	Koeficijent korelacije	-0,131	-0,045	-0,045
	P	0,059	0,515	0,518

Slaba povezanost **Srednje jaka povezanost** **Jaka povezanost**

S obzirom na neparametrijsku raspodjelu fenotipa KOPB-a i dijagnoze prema GOLD-u (ABCD alat), u izračunu korelacija korišteni su Spearmanovi koeficijenti korelacije rho (r_s). Postoji značajna pozitivna korelacija između KOPB dijagnoze prema GOLD-u sa SCORE-om i PWVAO prema načelu viša GOLD klasifikacija je povezana s višim izračunom SCORE rizika (r_s = 0,282; P = 0,029) i višim PWVAO (r_s = 0,257; P = 0,047).

Tablica 24.	**Spearmanovi korelacijski koeficijenti fenotipa KOPB-a i KOPB procjene prema GOLD-u u odnosu na SCORE izračun rizika, PWVAO, hs-CRP i fibrinogen**				
		SCORE izračun rizika	**PWVAO (m/s)**	**hs-CRP (g/l)**	**Fibrinogen (g/l)**
Fenotip KOPB-a	Korelacijski koeficijent	-0,030	0,111	0,009	0,194
	P	0,821	0,395	0,947	0,149
	N	61	61	61	57
Procjena KOPB-a prema GOLD-u (ABCD)	Korelacijski koeficijent	0,282	0,257	0,217	0,027
	P	0,029	0,047	0,097	0,846
	N	61	61	61	56

6. RASPRAVA

U raspravi ću se osvrnuti na dostupne podatke o značaju KOPB-a i KV bolesti na globalnoj, regionalnoj i lokalnoj razini, prikazati dobivene rezultate u odnosu na podatke dostupne iz literature, prvo za KOPB, zatim za parametre AS te se na kraju osvrnuti na značaj dobivenih rezultata u svjetlu trenutačnih spoznaja o epidemiologiji, prevenciji i liječenju KOPB-a i KV bolesti.

Unazad nekoliko desetljeća došlo je do značajnog porasta kroničnih nezaraznih bolesti u većini zemalja na svijetu. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2012. godine, čak 68% smrti u svijetu bilo je uzrokovano kroničnim bolestima. Od toga, čak tri četvrtine smrti događa se u zemljama s niskim i srednje visokim dohotkom. Promotrimo li uzroke, najveći broj smrti bile su posljedica KV bolesti, no i respiratorne bolesti bile su među najznačajnijim uzrocima prijevremene smrti.[138] U Europi je važnost kroničnih nezaraznih bolesti još značajnija. Procjenjuje se da je čak 86% smrtnosti uzrokovano kroničnim nezaraznim bolestima. Prema procjenama za 2012. godinu, vodeći uzroci bili su ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, rak pluća, kronična opstruktivna bolest pluća te rak kolona i rektuma.[139] Republika Hrvatska prošla je „demografsku tranziciju" (prisutan je visoki udio stanovništva starijeg od 65 godina)[140] i „epidemiološku tranziciju" (u opterećenju stanovništva prevladavaju kronične nezarazne bolesti, a ne više zarazne bolesti).[141] Prema najsvježijim podatcima, u Hrvatskoj prevladavaju kronične nezarazne bolesti kao glavni uzroci smrtnosti i pobola, pri čemu su na prvom mjestu KV bolesti, zatim maligne bolesti, dijabetes, mentalni poremećaji, kronične respiratorne bolesti te ozljede i njihove posljedice.[142]

Kao što je navedeno ranije, a potkrijepljeno i gore navedenim podatcima, KV bolesti i KOPB imaju izrazito veliku javnozdravstvenu važnost te kao takve, značajno utječu na društvo u cjelini. Pravodobnim otkrivanjem povišenog KV rizika kod bolesnika s KOPB-om (kao skupinom koja je izložena KV riziku više od opće populacije) prevencijom i liječenjem moguće je smanjiti i KV pobol, onesposobljenost i smrtnost.

Potrebno je naglasiti već spomenutu činjenicu da je KOPB vodeći uzrok pobola i smrtnosti u svijetu koji znatno pridonosi povećanju troškova zdravstvenih sustava.

KOPB je u ovom trenutku jedina kronična bolest koja pokazuje znatan porast mortaliteta. U posljednjih 30 godina stopa smrtnosti od KOPB-a udvostručila se, dok je istodobno stopa smrtnosti od KV bolesti pala za više od 30%, a u sljedećih 20 godina predviđa se daljnji porast incidencije KOPB-a.[2] Na temelju nedavno objavljenih podataka, trenutačno se smatra da otprilike 328 milijuna ljudi boluje od KOPB-a diljem svijeta, od toga 168 milijuna muškaraca i 160 milijuna žena.[5,6] Prema novom istraživanju globalnog tereta bolesti (engl. *global burden of disease study*) koje je objavljeno u kolovozu 2017. godine, prevalencija KOPB-a povećala se za 44,2% od 1990. do 2015. godine, dok je broj umrlih od KOPB-a u 2015. godini iznosio 2,3 milijuna, što predstavlja porast od 11,6% u odnosu na 1990. godinu.[7] Ovi podatci jasno opisuju golemi utjecaj KOPB-a na društvo. Ne postoje objavljeni sveobuhvatni epidemiološki podatci o KOPB-u u Republici Hrvatskoj, no prema podatcima Državnog zavoda za statistiku u 2016. godini od bolesti dišnog sustava umrlo je 2440 osoba, odnosno stopa smrtnosti bila je 58,5/100000. Poredak uzroka smrti prema skupinama bolesti kod muškaraca jednak je kao i prethodne godine, prve su cirkulacijske bolesti, slijede novotvorine, ozljede i otrovanja, bolesti dišnog sustava te bolesti probavnog sustava. Na ljestvici deset vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj KOPB i astma zauzimaju šesto mjesto s udjelom 3,37%, dok se ove bolesti kao uzrok smrti kod muškaraca nalaze na petom mjestu.[143] Pretraživanjem internetske baze podataka istraživanja GBD (engl. *global burden of disease*) epidemiološki podatci za Hrvatsku su sljedeći: procijenjena incidencija KOPB-a u 2016. godini izražena u apsolutnom broju bila je 11247,5 (10658,47 – 11895,39), a stopa je iznosila 266,42/100 000, prevalencija je iznosila 4538,72/100000, odnosno 191612,35 bolesnika. U 2016. godini umrlo je 1894,96 bolesnika, tj. stopa smrtnosti bila je 44,89/100000.[144]

Prema preporukama GOLD inicijative iz 2017. godine, trenutačno se provodi kombinirana procjena KOPB-a pomoću ABCD alata, dok se razina opstrukcije i dalje rangira prema vrijednostima FEV_1 od nula do četiri. Razina 2 opstrukcije po GOLD-u odgovara umjerenim, a razina 3 teškim opstruktivnim smetnjama. U uzorku ove

disertacije, unutar KOPB skupine prevladava razina opstrukcije GOLD 2 i 3, što iznosi 67% ukupnog broja ispitanika u KOPB skupini, slično populacijskom modelu distribucije težine opstrukcije nizozemskoga presječnog ispitivanja baza podataka obiteljskih liječnika. Najveći broj bolesnika s KOPB-om imao je razinu opstrukcije GOLD 2.[145] Navedeno istraživanje dobro predstavlja cijelu nizozemsku populaciju, budući da je obuhvatilo sve bolesnike s dijagnosticiranim KOPB-om. Kada analiziramo kliničke karakteristike skupine s dijagnozom KOPB-a koje su prikazane u Tablici 5., najučestaliji fenotip KOPB-a je neegzacerbator s emfizemom (54.1%). Ukupni postotak ispitanika koji su neegzacerbatori (uključujući i neegzacerbatore s kroničnim bronhitisom) u našem uzorku iznosi 72%. Razlog ovako visokog udjela neegzacerbatora možemo raspraviti iz dvaju aspekata. Jedan je da su ovi bolesnici u redovitim pulmološkim kontrolama, primaju adekvatnu terapiju te su stoga bolje kontrolirani i imaju manje egzacerbacija. Podatci su u skladu s nedavno objavljenom FENEPOC studijom (šp. *La prevalencia de los FENotipos de la EPOC*) koja je istraživala distribuciju kliničkih fenotipova KOPB-a u reprezentativnoj španjolskoj populaciji u primarnoj i sekundarnoj skrbi.[146] Naime, najčešći fenotip KOBP-a u specijalističkoj skrbi bili su neezgacerbatori (55,8%), dok su u primarnoj zdravstvenoj zaštiti najviše bili zastupljeni egzacerbatori s kroničnim bronhitisom (39.8%). Ovu su razliku autori objasnili boljom kontrolom bolesti u sekundarnoj skrbi (pulmolozi). S obzirom na to da se naš uzorak u cijelosti sastoji od ispitanika koje liječe pulmolozi, možemo zaključiti da postoji dobro podudaranje u raspodjeli kliničkih fenotipova s FENEPOC ispitivanjem u grupi pulmološki kontroliranih bolesnika. Drugi razlog je taj što je jedan od ciljeva ovog ispitivanja otkrivanje povišenoga KV rizika u bolesnika s KOPB-om bez dokazanih komorbiditeta koji bi interferirali s mjerenjima, stoga nismo uključili bolesnike s komorbiditetima. Naime, takvi su bolesnici skloniji egzacerbacijama, a to potvrđuje i nedavno istraživanje nizozemskih autora koje je potvrdilo da bolesnici s KOPB-om, koji imaju jedan ili više komorbititeta, češće imaju ≥ 2 egzacerbacije godišnje.[147] Stoga se na temelju našeg uzorka bolesnika s KOPB-om ne mogu donositi zaključci o raspodjeli fenotipa KOPB-a van uzorka. Osobito je vrijedna činjenica da smo u našem ispitivanju uspjeli analizirati podatke ispitanika s KOPB-om bez dokazanih komorbiditeta, koji su, sudeći prema populacijskim ispitivanjima u kojima čine oko 10% uzorka, prije iznimka nego pravilo.[147]

Razlike između ispitivanih skupina s obzirom na antropometrijske parametre, koji uključuju i BMI, nisu bile statistički značajne (Tablica 9. i 10.), što se razlikuje od drugih ispitivanja kojima se pokazala negativna korelacija BMI i razine opstrukcije po GOLD-u.[148] Ovakav rezultat može se objasniti primjenom uključnih kriterija za ovo ispitivanje. Bolesnici s uznapredovalim KOPB-om imaju češće niži BMI i više komorbiditeta, kao i pretili bolesnici i tada BMI pridonosi prediktivnoj snazi BODE ili BODEx indeksa. Međutim, u populaciji ovog ispitivanja, koja se sastojala od bolesnika s „izoliranim“ KOPB-om, bez komorbiditeta, BMI nema prediktivnu vrijednost.

Iako je ovo ispitivanje obuhvatilo ispitanike bez potvrđene arterijske hipertenzije, zabilježene su značajne razlike u sistoličkom i dijastoličkom tlaku, broju otkucaja srca u minuti i srednjem arterijskom tlaku između ispitivanih skupina. Aritmetička sredina vrijednosti sistoličkog tlaka kod svih skupina ispitivane populacije ne prelazi vrijednost od 140 mm Hg (Tablica 11.). Jednosmjernom je analizom varijance pokazano da je vrijednost sistoličkog tlaka bila značajno viša u skupini ispitanika s KOPB-om u odnosu na obje kontrolne skupine. *Post-hoc* analizom potvrđena je slaba korelacija sistoličkog tlaka i GOLD razine opstrukcije ($r=0,264$, $p<0,001$). što je u skladu s dokazima koje su predstavili Mannino i suradnici 2008. godine analizirajući podatke 20296 bolesnika u sklopu ARIC (engl *Atherosclerosis Risk in Communities Study*) i CHS (engl. *Cardiovascular Health Study*) istraživanja. Pokazano je da je arterijska hipertenzija jedan od najzastupljenijih komorbiditeta koje zahvaća od 40% do 60% bolesnika s KOPB-om. Iako bolesnici u našem uzorku nemaju dijagnozu arterijske hipertenzije, koja je bila isključni kriterij, pokazano je da skupina s KOPB-om ima statistički značajno više vrijednosti arterijskog tlaka. Vrijednosti dijastoličkog tlaka nisu se razlikovale između skupina ispitanika s KOPB-om i pušača bez KOPB-a (Tablica 11.). Najnižu prosječnu vrijednost dijastoličkog tlaka u ispitivanom uzorku imali su ispitanici skupine nepušači bez KOPB-a te je u usporedbi sa skupinom ispitanika s KOPB-om ta razlika značajna ($p<0,001$). Nije bilo razlike između pušača i nepušača bez KOPB-a, ali niti između ispitanika s KOPB-om i pušača bez KOPB-a u vrijednostima dijastoličkog arterijskog tlaka. Ovaj rezultat može se protumačiti inkrementalnom ekspozicijom cigaretnom dimu pa se statistička značajnost očituje samo u skupinama s najvećom razlikom u PYI. Naime, u uzorku kojeg istražuje ova disertacija analizom utvrđeno je da ispitanici s KOPB-om puše u

prosjeku duplo više od pušača bez KOPB-a. U nedavno objavljenoj literaturi opisuje se povezanost pušenja i povišenih vrijednosti dijastoličkog tlaka kod starijih ispitanika, no ta je razlika, za razliku od ovog istraživanja, izražena samo u skupini teških starijih pušača, dok između skupina ispitanika koji puše umjereno ili malo i nepušača nije postojala razlika.[149]

Srednji arterijski tlak bio je značajno viši u skupini s KOPB-om u usporedbi s dvije kontrolne skupine. Dodatnom analizom Pearsonovim koeficijentima korelacije potvrđena je slaba korelacija sistoličkog tlaka i GOLD razine opstrukcije (r=0,250, p<0.001) (Tablica 19.). Ovi su podatci potvrdili ranije predstavljene podatke grupe autora koja je također opisala značajne razlike u parametrima arterijskog tlaka između ispitivanih skupina.[137] Međutim, osim što se u navedenom istraživanju koristio drukčiji uređaj, ono je obuhvatilo i ispitanike s KOPB-om koji imaju KV komorbiditete i nije pokazalo postoji li razlika između pušača i nepušača bez KOPB-a. Podatci druge skupine istraživača nisu pokazali značajne razlike u ispitivanoj i kontrolnoj skupini u vrijednostima dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka.[136] U tom ispitivanju nije bilo kontrolne skupine nepušača te su obuhvaćeni i ispitanici s komorbiditetima. Presječno nacionalno istraživanje s reprezentativnim podatcima za cijelu populaciju iz Južne Koreje (KNHANES V), koje je provedeno u razdoblju od 2010. do 2012. godine, pokazalo je da je KOPB neovisno povezan s hipertenzijom.[150] U istraživanju koje je predmet ove disertacije, skupina ispitanika s KOPB-om ima značajno povišene vrijednosti SBP-Ao, odnosno centralnog sistoličkog tlaka u odnosu na obje kontrolne skupine bez KOPB-a, te je A=138,92 mmHg (95% CI 134,67 – 143,17; SD 16,61; P<0,001).

Trajanje ejekcije lijeve klijetke (engl: *left ventricular ejection time* – LVET) predstavlja vremenski interval od početka do završetka aortalnog protoka krvi. Kod zdravih osoba LVET varira ovisno o srčanoj frekvenciji i udarnom volumenu i predstavlja kompozitni indeks rada lijevog ventrikula srca koji je rezultat kako tlačnog tako i volumnog opterećenja. Nedavna su istraživanja dokazala da je LVET negativno povezan s vrijednostima PWV u svim dobnim skupinama.[151] Rezultati istraživanja kojima se bavi ova disertacija potvrdili su također značajno sniženu vrijednost LVET-a kod skupine s KOPB-om u odnosu na druge dvije kontrolne skupine (Tablica 12.). *Post-hoc* analizom utvrđena je značajna negativna korelacija

vrijednosti LVET-a i razine bronhoopstrukcije po GOLD-u (r=-0.331, P<0,001) i PYI indeksa (r=-0.303, P<0.001) (Tablica 19.), dok je korelacija pozitivna s vrijednosti Tiffeneau-Pinellijeva indeksa (FEV_1//FVC).

Bolesnici s KOPB-om u odnosu na pušače i nepušače bez KOPB-a, čak i u odsutnosti dokazanih komorbiditeta, imaju povišenu brzinu provođenja vala pulsa u aorti (PWVAO) koja je direktni biljeg AS. Rezultati više provedenih studija ukazuju na to da je razina krutosti aorte kod bolesnika s KOPB-om povećana u usporedbi s kontrolnim skupinama (nakon korekcije za dob i spol) koje imaju pušenje u anamnezi.[136,152,153] Krutost aorte, mjerena uporabom brzine aortnoga pulsnog vala (PWVAO) nezavisan je čimbenik predikcije KV bolesti, no još uvijek nije dijagnostička metoda koja se provodi u svakodnevnoj praksi.[131,133] Također pokazano je da krutost aorte dodatno doprinosi tradicionalnim KV čimbenicima rizika u predviđanju stupnja rizika u kohorti Framinghamske studije.[154]

U ovom istraživanju, vrijednost PWVAO, kao neposredan biljeg AS, u odnosu na ostale skupine bila je značajno viša u skupini ispitanika s KOPB (Tablica 11., A=11,67±2,72 m/s, p<0,001), te premašuje kritičnu granicu od 10 m/s, što dodatno pokazuje koliko je povećan rizik od KV bolesti i smrti kod bolesnika s KOPB-om. Povišena vrijednost PWVAO je također odraz i značajno kraćeg vremena refleksije P2 pulsnog vala u skupini ispitanika s KOPB-om (Slika 17.), što je u skladu s nedavno provedenim istraživanjem Millsa i suradnika.[137]

Regresijski pravac značajne povezanosti vrijednosti PWVAO i opstrukcije po GOLD-u (r=0,496; P<0,001) na Slici 37. prikazuje kako napredovanjem bronhoopstrukcije raste i AS prema formuli y=9,39+0,92x, čime se jasno pokazuje da će vrijednost AS biti uredna u odsutstvu opstrukcije, dok će već pri razini opstrukcije 1 ta vrijednost prelaziti kritičnu točku patološki povišenog PWVAO (>10 m/s). Za svaki stupanj opstrukcije PWVAO se povećava za 0,92 m/s, što ima značajne implikacije za procjenu KV rizika. Naime, važnost kliničkih implikacija povećane krutosti aorte sve je veća i to kako za makrovaskularnu tako i za mikrovaskularnu bolest,[155,156] budući da je pokazano da porast PWVAO od 1 m/s označava 15%-tni porast KV i ukupnog mortaliteta.[156] S obzirom na navedeno, nije čudno da je pokazano kako dodavanje PWVAO standardnim čimbenicima rizika u procjeni rizika Framinghamske kohorte predviđa prve KV događaje i poboljšava 10-godišnju

procjenu rizika za 13%.[157] Kako je već rečeno, PWVAO još uvijek nije dio rutinske, svakodnevne kliničke prakse, iako se o mogućnostima uključenja PWVAO u istu raspravlja već skoro cijelo desetljeće, čak i na razini američke Agencije za administraciju hrane i lijekova (eng. *Food and drug administration*).[158]

Važnost parametara AS demonstrirana je u raznim skupinama bolesnika: kod terminalnog zatajenja bubrega, bolesti koronarnih krvnih žila, arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti i u zdravoj populaciji. Na temelju ovih rezultata procjena AS uvrštena je u ESH/ESC smjernice liječenja arterijske hipertenzije i to u verziji iz 2007. godine, kao alat za procjenu oštećenja ciljnih organa, ali i kao metoda procjene KV rizika za bolesnike oboljele od arterijske hipertenzije. Nadalje, u verziji Smjernica iz 2013. godine,[159] zasebni odjeljci posvećeni su dijagnostičkim metodama koje uključuju mjerenja krvnih žila i hemodinamike, između ostalog i brzine pulsnog vala. Ta je metoda je u ovim Smjernicama ocijenjena kao „razumna" za otkrivanje hipertenzivnih bolesnika sa visokim KV rizikom. Nadalje, zaseban odjeljak posvećen je AS, pružajući usporedni pregled mogućnosti medikamentoznog smanjenja brzine pulsnog vala. Naglašeno je da su dostupni dokazi neadekvatni kako bi utvrdila superiornost bilo koje kombinacije antihipertenzivnih lijekova u njihovom učinku u smislu smanjenja brzine pulsnog vala. Do sada je povezanost između AS i smanjenje incidencije KV događaja zabilježena u samo jednoj studiji i to na ograničenom uzorku bolesnika sa naprednom bubrežnom bolesti.[160]

Do danas, međutim, ova pretraga nije postala dio rutinske prakse i to uglavnom jer su postojeće metode procjene bile komplicirane, vremenski zahtjevne i iziskivale su dobro educirano osoblje. Ovaj se problem riješio kada se na tržištu pojavio novi mjerni instrument, koji koristi oscilometrijsku, okluzivnu tehniku. Vršena su poredbena istraživanja validacije uređaja u odnosu na aplanacijsku tonometriju, piezoelektričnu metodu te na direktno invazivno intraarterijsko mjerenje. Potvrđena je vrlo snažna korelacija rezultata AIX, centralnog aortalnog tlaka i aortalnog PWV dobivenih oscilometrijskom i invazivnom metodom, te se ujedno oscilometrijska metoda potvrdila superiornom ostalim neinvazivnim metodama.[161]

U literaturi se mogu naći brojna istraživanja koja su pokazala dvosmjernost povezanosti KOPB-a i KV bolesti.[162,163]. U jednom smjeru, u bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti koji boluju od KOPB-a, prisutan je dvostruko veći rizik od KV

bolesti u odnosu na bolesnike koji nemaju KOPB.[163] U drugom smjeru, bolesnici koji boluju od KOPB-a imaju viši rizik morbiditeta i mortaliteta od KV bolesti.[78,164] U ovom istraživanju promatrajući razinu opstrukcije po GOLD-u i vrijednost SCORE izračun rizika (Slika 36.) pokazana je značajna povezanost koja slijedi linearnu funkciju ($p<0,001$). Viša razina opstrukcije po GOLD-u značajno je povezana s lošijim rezultatima SCORE izračuna KV rizika, a povezanost slijedi regresijski pravac $y=2,65+2,29x$. Ovi rezultati govore u prilog da bolesnici sa KOPB-om sa svakim stupnjem opstrukcije više imaju za 2,29% veći KV rizik.

Literatura podupire važnost stupnja težine plućne bolesti, no ne na način kako bi se očekivalo prema rezutatima našeg ispitivanja. Prema literaturi, bolesnici s blagim do umjereno teškim oblikom KOPB-a imaju viši rizik za razvoj KV bolesti.[91,165].

Značaj KV bolesti u Republici Hrvatskoj najbolje se pokazuje u podatku da one predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti, s udjelom od 47,4% u ukupnom mortalitetu 2014. godine, odnosno 24112 osoba (13800 žena i 10312 muškaraca).[166] Iako te brojke ne ostavljaju nikoga ravnodušnim, nužno je napomenuti da epidemiološki podatci uz vremensku dimenziju (kretanje standardiziranih stopa smrtnosti za najčešće dijagnostičke skupine u razdoblju od 2000. do 2012. godine) pokazuju da je zabilježeno znatno smanjenje smrtnosti od KV bolesti u tom razdoblju i to u oba spola, dok je na primjer za kronične respiratorne bolesti trend smrtnosti u promatranom razdoblju uglavnom stabilan.[167] To sugerira ne samo da je do smanjenja cjelokupne smrtnosti došlo najvećim dijelom zahvaljujući smanjenju smrtnosti od KV bolesti, već i na koje bi ostale bolesti trebalo djelovati kako bi se još više smanjila cjelokupna smrtnost. Zasigurno je jedan od značajnih čimbenika u smanjenju smrtnosti od KV bolesti bila odgovarajuća mreža za izvođenje primarnih perkutanih koronarnih intervencija u akutnom infarktu miokarda. Na razini Republike Hrvatske za razdoblje od 2005. do 2011. godine pokazano je da navedena mreža omogućava vrlo dobre rezultate u liječenju STEMI akutnog infarkta miokarda, bez obzira na manje razvijeno ekonomsko okruženje i unatoč pogoršavanju profila čimbenika rizika.[168] Navedeno daje nadu da će i u drugim područjima biti moguće makar pokušati postići sličan napredak.

KV smrti vodeći su uzroci smrti u bolesnika s KOPB-om, posebice u onih s blagim i srednjim stupnjem opstrukcije dišnih puteva.[91,169-171] U ovom istraživanju više od pola istraživane skupine s KOPB-om ima blagi i srednji stupanj opstrukcije (55,7%), prema podacima prikazanim u Tablici 4. Nažalost, čini se da niti u zadnjem izdanju GOLD smjernica tomu nije posvećena dovoljna pozornost, budući da iste preporučuju „evaluaciju prisutnosti pridruženih komorbiditeta“, no bez detaljnijih preporuka za obradu bolesnika koji nemaju simptome, uporabom neinvazivnih dijagnostičkih metoda.[172] Sistematski pregled literature i metaanaliza iz 2015. godine, koja je obuhvatila 25 studija, pokazala je da je omjer vjerojatnosti za postavljanje dijagnoze KV bolesti kod bolesnika s KOPB-om, u odnosu na one koji nemaju KOPB 2,46 ($p<0,0001$), što je uključivalo 2 – 5 puta viši rizik za ishemijsku bolest srca, poremećaje srčanog ritma, srčano zatajivanje, bolesti plućne cirkulacije i bolesti arterija.[173] Na temelju tih podataka, koji su pružili najopsežniji pregled dostupne literature do sada, autori su naglasili potrebu razvijanja strategija probira čimbenika rizika za KV bolest kod bolesnika s KOPB-om.

Prema dostupnim podatcima iz literature, pokazano je da je KV bolesti u velikoj mjeri moguće spriječiti ili odgoditi njihov početak i nastanak komplikacija, djelujući na čimbenike rizika važne za nastanak bolesti kao što su pušenje, nepravilna prehrana, tjelesna neaktivnost i prekomjerna konzumacija alkohola. Nezdrava ponašanja dovode do niza metaboličkih promjena, poput povišenoga krvnog tlaka (hipertenzija), prekomjerne tjelesne mase i debljine, povišene razine šećera (dijabetes) i lipida (dislipidemije) u krvi. Podatci nedavno provedenog istraživanja koje je uključivalo bolesnike hospitalizirane zbog koronarne bolesti srca u Republici Hrvatskoj potvrdili su visoke prevalencije čimbenika rizika: prekomjerne tjelesne težine i pretilosti,[174] hipertenzije,[175] šećerne bolesti i abnormalnih vrijednosti lipidograma[174] te pušenja.[176] Međutim, navedeno nije problematično samo u toj populaciji, već i u brojnim drugim populacijama kao što su odrasli, školska djeca, adolescenti te polaznici kardioloških rehabilitacijskih grupa,[177] a nažalost i u populaciji budućih zdravstvenih djelatnika.[178,179] S obzirom na to da se ranije pokazalo da jednostavan zbroj pojedinačnih čimbenika rizika za KV bolest ne objašnjava njihovu međusobnu interakciju i kumulativni učinak na ishode, unazad nekoliko desetljeća razvijeni su alati koji mogu procijeniti sveukupnu razinu KV rizika u bolesnika, a neki od njih su i validirani. Najpoznatiji alati su Framinghamski izračun rizika[180] i

SCORE[107] Framinghamski izračun rizika proizašao je iz podataka dobivenih u Framinghamskoj studiji, a zasniva se na primjeni indeksa[181] u procjeni individualnog rizika za razvoj KV bolesti. Iako je indeks validiran[182], ima nekoliko značajnih ograničenja. Odnosi se na bolesnike iz SAD-a, te ne uključuje populacije koje imaju drukčije aktivnosti svakodnevnog života i prehrambene navike, a pokazalo se da precjenjuje razinu KV rizika u europskoj populaciji.[183] Zbog navedenog razloga europski istraživači razvili su SCORE studiju koja je validirala SCORE izračun rizika,[107] koji je korišten i u ovom istraživanju. Primjenjivost navedenog izračuna rizika potkrepljuje i opažena dinamika rezultata u ovom istraživanju (Tablica 17.). Naime, prisutna je značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na SCORE izračun rizika, a odnosi se na skupinu ispitanika s KOPB-om koja imala je značajno veću vrijednost SCORE izračuna rizika u odnosu na ostale ispitivane skupine ($p<0,001$). Ovdje je važno prisjetiti se da je Republika Hrvatska svrstana u krug zemalja s visokim stupnjem rizika za pojavu KV bolesti, te se za nju koristi SCORE izračun za zemlje visokog KV rizika.[102]

Zanimljivo je da porast SCORE vrijednosti (od skupine ispitanika nepušača bez KOPB-a sve do skupine ispitanika s KOPB-om) slijedi gotovo kvadratnu funkciju porasta (Slika 33.). Postojanje značajnih razlika između skupina bolesnika ovisilo je o tome ima li bolesnik KOPB. Razlike između pušača i nepušača bez KOPB-a, iako numerički drukčijih vrijednosti, nisu bile statistički značajne (Tablica 17. i 18.). Skupina ispitanika s KOPB-om ima statistički značajnu razliku u vrijednostima SCORE izračuna Razlika je vrlo izražena u odnosu na obje kontrolne skupine ($P<0,001$). Vrijednost SCORE-a kod skupine KOPB je A=8,49% (SD 5,76, 95%CI 7,02-9,97), kod skupine pušača bez KOPB-a A=3,01% (SD 4,16, 95%CI 2,10 – 3,93), a kod skupine nepušača bez KOPB-a A=1,88% (SD 2,68, 95%CI 1,21 - 2.54). Iako postoji trend većih vrijednosti SCORE-a kod pušača bez KOPB-a, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na nepušače bez KOPB-a.

Također, usporedbom PWVAO i SCORE izračuna rizika (Slika 35.), dobiveni regresijski pravac pokazao je značajnu povezanost, što ukazuje na vrijednost navedene varijable u procjeni KV rizika. Prema funkciji regresijskog pravca, kritična vrijednost PWVAO od 10 m/s postiže se već kod rezultata SCORE izračuna od 4%.

Tema ovog istraživanja je i dalje vrlo aktualna. Tek nedavno objavljeni su rezultati istraživanja Zagaceta i suradnika u kojem je na uzorku od 287 bolesnika s KOPB-om napravljena prospektivna evaluacija KV rizika. Korišteni su neinvazivni biljezi poput Framinghamskog izračuna rizika, SCORE izračun rizika, izračun koronarnog arterijskog kalcija (eng. *coronary arterial calcium* – CAC), epikardijsko adipozno tkivo (eng. *epicardial adipose tissue* – EAT).[184] Odrednice skupina ispitanika u navedenom istraživanju bile su bitno drukčije od onih u ovom istraživanju. Iako je zaključeno da je u populaciji bolesnika s KOPB-om, koji posjećuju pulmološke ambulante, CAC najbolji nezavisan neinvazivan predskazatelj KV događaja, zaključeno je kako su i dalje potrebne veće studije koje će reproducirati i validirati rezultate.

Hs-CRP je pokazatelj sustavne upale niskog intenziteta. Danas se koristi za stupnjevanje opće populacije u procjeni KV rizika pa tako neki autori navode blagi stupanj rizika pri koncentracijama od 0 do 1 mg/l, umjereni stupanj od 1 do 3 mg/l i visoki stupanj rizika pri koncentracijama >3 mg/l. [185,186] Pokazalo se da pušenje utječe na upalni proces aktivirajući NF-κB metabolički put i time potiče transkripciju gena uključenih u urođeni imunološki odgovor.[187,188] Na taj način izlaganje cigaretnom dimu dovodi do kompleksnoga sustavnog upalnog odgovora preko otpuštanja citokina poput IL-6 i time posredno do pojačane sinteze CRP-a u jetri.[188,189] Hs-CRP se pokazao osobito osjetljivim upalnim biljegom i predskazateljem KV događaja, a može biti koristan u probiru visokorizičnih kandidata za intenzivne programe prestanka pušenja.[190,191] Ranija prisutnost sustavne upale najzastupljenija je hipoteza kojom se objašnjava prisutnost KV bolesti kod bolesnika s KOPB-om. Upalni biljezi za koje se pokazalo da su povišeni u KOPB-u uključuju pored CRP-a još i IL-6, TNF-α te fibrinogen.[192] Također, razina CRP-a povezana je s povišenom smrtnošću od KOPB-a. Dokazano je da koncentracija CRP-a negativno korelira s vrijednostima FEV_1.[193,194]

Ispitanici u skupini s KOPB-om imaju značajno više vrijednosti fibrinogena (A =3,93, g/l, SD 1,24, 95%CI 3,60 – 4,26, P≤0,009) u odnosu na kontrolne skupine bez KOPB-a. Manino i suradnici su u metaanalizi iz 2015. godine pokazali kako od ukupno 6376 sudionika analiziranih ispitivanja više od pola ima vrijednosti fibrinogena ≥3,5 g/l, što je bilo povezano s povećanim rizikom za buduće

hospitalizacije zbog akutne egzacerbacije KOPB-a (HR=1,64, CI=1,39 – 1,93) te povećanom sveukupnom smrtnosti (HR=1,94, CI= 1,62 – 2,31). Autori preporučuju korištenje visokih vrijednosti fibrinogena pri probiru visokorizičnih bolesnika s KOPB-om.[115] Međutim, Faner i Agusti nedugo nakon objavljivanja Maninove metaanalize postavili su pitanje zbog kojeg razloga bi visoke razine fibrinogena u stabilnoj bolesti trebale moći predvidjeti rizik teških egzacerbacija, ukoliko se u obzir ne uzme i KV komponenta tih egzacerbacija.[195,196] Autori su postavili hipotezu kako povišene razine fibrinogena oslikavaju njegovu povećanu plućnu proizvodnju. S obzirom na to da CR3 receptor komplementa, dokazan na neutrofilima, NK stanicama i makrofagima, ima sposobnost vezanja fibrina, autori taj mehanizam nude kao moguću opciju objašnjenja povezanosti razine fibrinogena i plućne upale.[196,197]

U rezultatima ove disertacije pokazano je da ispitanici s KOPB-om u odnosu na obje kontrolne skupine ispitanika bez KOPB-a imaju značajno više razine fibrinogena i hs-CRP-a. Skupina s KOPB-om imala je prosječne vrijednosti hs-CRP-a 8,81 g/l, skupina nepušača 3,56 g/l, dok je skupina pušača imala prosječnu vrijednost 1,61 g/l (Tablica 13.). Unatoč očekivanjima, skupina nepušača imala je više vrijednosti hs-CRP-a od skupine pušača, no ta razlika nije bila statistički značajna (Tablica 14.). To možemo objasniti činjenicom da je hs-CRP visoko osjetljivi biljeg upale te je moguće kako je kod dijela ispitanika u skupini nepušača hs-CRP bio povišen zbog nekih drugih razloga koji nisu bili obuhvaćeni isključnim kriterijima niti su bili očigledni prilikom uzimanja anamneze ili vršenja fizikalnog pregleda. Ovakvi su rezultati u skladu s GENOA (*eng. The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy study)* istraživanjem u kojem se, između ostalog, istraživala povezanost pušenja i upale. Autori nisu pronašli značajne povezanosti intenziteta pušenja ni s jednim istraživanim upalnim biljegom.[198] *Post-hoc* analizom korelacijskih koeficijenata utvrdili smo značajnu povezanost razine hs-CRP-a i fibrinogena s razinom opstrukcije po GOLD-u i svim spirometrijskim varijablama, čime smo potvrdili rezultate ranijih istraživanja drugih autora (Tablica 21).[193,194] Tek kada se *post hoc* promatraju rezultati svih pušača u uzorku, potvrđena je značajna povezanost hs-CRP-a i fibrinogena s *pack-year* indeksom. Ovdje je očigledno važan faktor dvostruko veća ekspozicija duhanskom dimu u skupini ispitanika s KOPB-om u odnosu na skupinu pušača bez KOPB-a, pa je razina hs-CRP-a veća što je veća ekspozicija. Naši rezultati potvrdili su značajnu pozitivnu korelaciju vrijednosti hs-CRP-a, fibrinogena i

neutrofila s vrijednostima SCORE izračuna rizika te s vrijednostima PWVAO, koji je surogat AS. Vidljivo je da ispitanici s višom razinom sustavne upale, a to je upravo skupina s KOPB-om, imaju veće vrijednosti na SCORE izračunu te imaju povećanu AS (Tablica 23.), stoga i povišen KV rizik.

Rezultati ovog istraživanja, prikazani u Tablici 23., dodatno su potvrdili da su tradicionalni biljezi upale i dalje važni pri procjeni KV rizika. Naime, u rezultatima ovog istraživanja povećana razina fibrinogena značajno pozitivno korelira sa SCORE izračunom rizika, ali i s PWVAO; a hs-CRP i neutrofili pozitivno koreliraju sa SCORE izračunom rizika i PWVAO. Prijašnja istraživanja pokazala su da je fibrinogen nezavisan čimbenik rizika za KV bolest[199] te da je hs-CRP značajan prediktor za buduće KV događaje.[190] Navedeno kroz pozitivnu korelaciju sa SCORE izračunom rizika i PWVAO, dodatno potvrđuje važnost određivanja AS u procjeni KV rizika.

Još 1950. godine Dornhorst je opisao razliku između fenotipa *pink puffer* (ružičasti puhaljko) u kojem dominira emfizem i *blue bloater* (modri napuhanko), u kojem je dominantan kronični bronhitis.[200] Podjela na fenotipove, jedno vrijeme napuštena, zadnjih je godina ponovno aktualna. Prvotnu podjelu sada je zamjenilo više različitih fenotipova KOPB-a. Podjela na fenotipove olakšava procjenu dominantnih patofizioloških zbivanja, prognozu bolesti i terapijski pristup. Međunarodna skupina stručnjaka definirala je fenotip KOPB-a kao jednu ili više karakteristika bolesti, prema kojima se oboljeli od KOPB-a međusobno razlikuju, a koje su povezane s važnim kliničkim ishodima: simptomima i egzacerbacijama bolesti, odgovorom na liječenje, brzinom progresije i smrtnim ishodom.[201] Dakle, podjelom na fenotipove trebali bi se bolesnici klasificirati u podskupine s prognostičkom vrijednošću koja omogućuje primjenu najbolje terapije kako bi se postigao optimalan klinički rezultat.[202,203] Neki bolesnici uopće nemaju pogoršanja, dok ih drugi doživljavaju više puta. Ta činjenica, kao i ona da smo suočeni s bolesnicima s visokim rizikom od mortaliteta, razlozi su za određivanje fenotipa „čestog egzacerbatora“. U posljednjih nekoliko godina rezultati mnogih studija pokazali su da su dispneja, nepodnošenje napora i hiperinflacija, neovisno o parametrima plućne funkcije, bolji prediktori mortaliteta bolesnika s KOPB-om od samog FEV1.[52,203,204] To opravdava definiranje i utvrđivanje fenotipa emfizema i hiperinflacije kao skupine bolesnika s većim rizikom od mortaliteta, što predviđa i

određene razlike u načinu liječenja ove skupine bolesnika. Kliničko značenje identifikacije fenotipa emfizem–hiperinflacija temelji se na činjenici da su stupanj dispneje, intolerancija napora napora i hiperinflacija prediktori smrtnosti, neovisni o težini opstrukcije.[203] Kronični bronhitis smatra se, uz emfizem, jednim od dva najvažnija fenotipa u KOPB-u. Osnovni kriterij kroničnog bronhitisa jest da bolesnik kašlje većinu dana tijekom 3 mjeseca u dvije uzastopne godine, uz iskašljavanje bjelkastog sekreta. Najvažniji rizični čimbenik za kronični bronhitis jest pušenje. Bronhalna sekrecija povezana je s jačom upalom u dišnim putovima i većim rizikom od infekcija, što je vjerojatno uzrok češćih egzacerbacija. S kliničkoga gledišta bolesnike s KOPB-om i kroničnim bronhitisom potrebno je posebno identifcirati, osobito ako imaju češće egzacerbacije i znatno sniženu plućnu funkciju (FEV1 < 50%), jer su ti bolesnici idealni kandidati za terapiju selektivnim inhibitorima fosfodiesteraze 4. Uvođenje pojma fenotipa u KOPB rezultiralo je definiranjem različitih skupina bolesnika s različitim terapijskim pristupom i prognostičkim predviđanjima. Prepoznavanje osobitosti različitih fenotipova KOPB-a omogućit će personalizirani pristup, u kojem su osobine bolesnika, zajedno s težinom bolesti, ključ za odabir najboljega terapijskog pristupa.[203,205]

U ovom istraživanju, raspodjela bolesnika prema fenotipu učinjena je u skladu sa španjolskim smjernicama za KOPB iz 2017. godine (GesEPOC 2017).[206] Nakon učinjenog izračuna korelacija pomoću Spearmanovih koeficijenata korelacije rho (r_s), nije pronađena značajna povezanost između skupina fenotipova KOPB-a ni s vrijednosti SCORE izračuna (r_s = -0,030, P = 0,821), ni s PWVAO (r_s 0,111, P = 0,395) niti s biljezima sustavne upale. Postoji međutim, značajna pozitivna korelacija između KOPB procjene prema GOLD-u prema ABCD alatu sa SCORE-om i PWVAO po principu veća GOLD klasifikacija je povezana s većim izračunom SCORE rizika (r_s = 0,282; P = 0,029) i većim PWVAO (r_s = 0,257; P = 0,047) (Tablica 24.).

Točna osnova povezanosti KOPB-a i razvoja KV bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Patofiziološki mehanizmi koji su u osnovi stalne prekomjerne aktivnosti simpatikusa koja utječe na KV funkciju kod bolesnika s KOPB kompleksni su, ali njihovo razumijevanje nije potpuno. No, različite jednostavne i nešto složenije mjere simpatičke aktivnosti, poput mjerenja srčane frekvencije, varijabilnosti krvnog tlaka i barorefleksne osjetljivosti daju dodatne informacije o mogućoj disregulaciji

autonomnoga živčanog sustava. Dok su neke skupine autora pokušale dodatno pojasniti moguće odnose između KOPB-a, prekomjerne aktivnosti simpatikusa i KV bolesti na temelju rezultata istraživanja na životinjskim modelima i ljudima,[207] druge skupine autora fokusirale su se na činjenicu da i KOPB i KV bolest imaju zajedničke čimbenike rizika poput pušenja, nižeg socio-ekonomskog statusa i sedentarnog načina života koji utječu na nastanak i prirodni tijek tih bolesti.[208] Preliminarni dokazi snažno upućuju na prekomjernu aktivnost simpatikusa u KOPB-u. Međutim, nedostaju izravni dokazi uzročno - posljedične sveze između prekomjerne aktivnosti simpatikusa i KV bolesti iz studija u kojima su sudjelovali bolesnici s KOPB-om. Zbog navedenoga, znanstvena se zajednica slaže da su nužno potrebni podatci iz velikih kohorti bolesnika s KOPB i adekvatno dizajniranih intervencijskih studija koje će proučavati odnos između KOPB-a i autonomnoga živčanog sustava, a sve s ciljem otkrivanja novih terapijskih i preventivnih pristupa za bolesnike koji boluju od KOPB-a.[207]

6.1. Ograničenja istraživanja

Ovo je bilo presječno istraživanje, stoga sam dizajn istraživanja onemogućava donošenje zaključaka o kauzalnoj povezanosti.

Više od polovice ispitanika u skupini sa KOPB imalo je blagi do srednje teški oblik bolesti prema GOLD ABCD alatu, uz umjerenu i tešku opstrukciju prema GOLD ljestvici. Kako je već pokazano, postoje dokazi da je upravo ta skupina bolesnika ona kod koje je rizik od pojave KV bolesti viši.

U istraživanje su bili uključeni ispitanici koji boluju od KOPB-a, a koji nemaju dokazanu KV bolest, stoga se na temelju rezultata ne može procijeniti ni incidencija niti prevalencija KV bolesti kod svih bolesnika s KOPB-om.

Budući da je je jedan od ciljeva ovog ispitivanja otkrivanje povišenoga KV rizika u bolesnika s KOPB-om bez dokazanih komorbiditeta koji bi interferirali s mjerenjima, u istraživanje nisu bili uključeni bolesni-ci s komorbiditetima, koji su skloniji egzacerbacijama.[147] Stoga, na temelju uzorka bolesnika s KOPB-om u ovom istraživanju, ne mogu se donositi zaključci o raspodjeli fenotipa KOPB-a van uzorka.

7. ZAKLJUČAK

1. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su postojanje povišenog kardiovaskularnog (KV) rizika kod ispitanika s KOPB-om u odnosu na kontrolne skupine pušača i nepušača bez KOPB-a. Ispitanici s KOPB-om imaju značajno više vrijednosti SCORE izračuna rizika, vrijednosti centralnog aortalnog tlaka, pokazatelja arterijske krutosti i biljega sustavne upale u odnosu na dvije kontrolne skupine.
2. Skupina ispitanika s KOPB-om ima statistički značajnu razliku u vrijednostima SCORE izračuna KV rizika. Razlika je vrlo izražena u odnosu na obje kontrolne skupine (P<0,001) i slijedi gotovo kvdratnu funkciju porasta. Aritmetička sredine (A) vrijednosti SCORE-a kod skupine KOPB je A=8,49% (SD 5,76, 95%CI 7,02-9,97), što predstavlja visoki KV rizik. Skupina pušača bez KOPB-a ima umjeren KV rizik, A=3,01% (SD 4,16, 95%CI 2,10 – 3,93), kao i skupina nepušača bez KOPB-a, A=1,88% (SD 2,68, 95%CI 1,21 - 2.54). Iako postoji trend većih vrijednosti SCORE-a kod pušača bez KOPB-a, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na nepušače bez KOPB-a.
3. Viša razina opstrukcije po GOLD-u je značajno povezana s lošijim rezultatima SCORE izračuna KV rizika, a povezanost slijedi regresijski pravac y=2,65+2,29x (r=0,542, P<0,001). Ovi rezultati govore u prilog da bolesnici sa KOPB-om sa svakim stupnjem opstrukcije više imaju za 2,29% veći KV rizik.
4. Ispitanici u skupini s KOPB-om imaju značajno više vrijednosti fibrinogena (A =3,93, g/l, SD 1,24, 95%CI 3,60 – 4,26, P≤0,009) u odnosu na kontrolne skupine bez KOPB-a.
5. Nije utvrđena značajna razlika u rezultatima između skupina pušača i nepušača bez KOPB-a prema SCORE izračunu (P=0,353), vrijednostima PWVAO (P=0,424), hs-CRP (P=0,504) niti prema vrijednostima fibrinogena (P=0,941).
6. *Post hoc* analizom pokazana je srednje jaka povezanost pušačkog statusa s vrijednostima SCORE izračuna (r=0,580, P<0,001) i PWVAO (r=0,351, P<0,001), te slaba ali značajna povezanost s vrijednostima hs-CRP (r=0,231, P=0,006) i fibrinogena (r=0,233, P=0,006).

7. U *post hoc* analizi je utvrđena značajna korelacija varijabli plućne funkcije s varijablama povišenog KV rizika, odnosno razine opstrukcije po GOLD-u s vrijednostima hs-CRP (r=0,243, P<0,001) i fibrinogena (r=0,290, P<0,001).
8. Vrijednosti brzine provođenja pulsnog vala (PWVAO) kod skupine s KOPB-om značajno su više nego u kontrolnim skupinama, te premašuju kritičnu vrijednost od 10 m/s (A=11,67 m/s, SD 2,72, 95% CI=10,97 -12,36). Razina opstrukcije po GOLD-u je značajno povezana s parametrima arterijske krutosti (r=0,496, P<0,001). Ta povezanost slijedi regresijski pravac y=9,39+0,92x, čime se jasno pokazuje da će vrijednost arterijska krutost biti uredna u odsutstvu opstrukcije, dok će već pri razini opstrukcije po GOLD-u 1 ta vrijednost prelaziti kritičnu točku patološki povišenog PWVAO (>10 m/s). Za svaki stupanj opstrukcije po GOLD-u, PWVAO se povećava za 0,92 m/s, što ima značajne implikacije za procjenu KV rizika.
9. Utvrđena je značajna povezanost u vrijednostima varijabli SCORE izračuna kardiovaskularnog rizika s varijablama arterijske krutosti (r=0,390, P<0,001) te s hs-CRP (r=0,170, P=0,015) i fibrinogenom (r=0,245, P=0,001). Prema funkciji regresijskog pravca, kritična vrijednost PWVAO od 10 m/s postiže se već kod rezultata SCORE izračuna od 4%.
10. Nije utvrđena značajna razlika u KV riziku s obzirom na fenotip KOPB-a. Prema GOLD procijeni KOPB-a putem ABCD alata, postoji značajna pozitivna korelacija razlika u vrijednostima SCORE izračuna i arterijske krutosti.

Rezultatima istraživanja podupire se daljnja identifikacija i istraživanje bioloških biljega i specifičnih jednostavnih i jeftinih testova, poput arteriografije, koji će omogućiti bolje razumijevanje kompleksnosti i heterogenosti KOPB-a te, kako rezultat, dovesti do napretka prema personaliziranom liječenju ovih bolesnika, bolje primarne ili sekundarne prevencije komorbiditeta, poboljšanim ishodima liječenja te u konačnici preživljenjem.

8. KRATKI SADRŽAJ

Cilj istraživanja ove doktorske disertacije bio je utvrditi povišeni kardiovaskularni (KV) rizik kod bolesnika s KOPB-om u odnosu na kontrolne skupine pušača i nepušača bez KOPB-a, te istražiti povezanost varijabli plućne funkcije, stupanj težine KOPB-a i pušenja s rezultatima SCORE izračuna rizika, vrijednostima arterijske krutosti (AS) i bioloških biljega sustavne upale (hs-CRP i fibrinogen). U presječnom istraživanju sudjelovalo je ukupno 208 ispitanika. Rezultati istraživanja potvrdili su povišeni KV rizik kod ispitanika s KOPB-om u odnosu na kontrolne skupine. Ispitanici s KOPB-om imaju više vrijednosti SCORE-a, viši centralni aortalni tlak i AS te biljege sustavne upale. U post hoc analizi pokazana je povezanost pušačkog staža s vrijednostima SCORE izračuna i razinama hs-CRP-a te fibrinogena. Kod skupine s KOPB-om značajno je povišena AS. Utvrđena je pozitivna korelacija varijabli plućne funkcije s istraživanim varijablama povišenog KV rizika. Povezanost je prisutna između varijabli SCORE-a i AS te biljega upale. Nije utvrđena značajna razlika u KV riziku s obzirom na fenotip KOPB-a. S obzirom na GOLD procjenu KOPB-a, postoji pozitivna korelacija s vrijednostima SCORE-a i AS. Rezultati istraživanja podupiru daljnju identifikaciju te istraživanje bioloških biljega i specifičnih testova, poput arteriografije, koji bi omogućili bolje razumijevanje kompleksnosti i heterogenosti KOPB-a te bi mogli dovesti do napretka u personaliziranom liječenju ovih bolesnika, bolje primarne ili sekundarne prevencije komorbiditeta, poboljšanih ishoda liječenja te preživljenja.

9. SUMMARY

Title of doctoral dissertation:

The association of chronic obstructive pulmonary disease and elevated cardiovascular risk

Author: **Đivo Ljučićić, MD**

Year: **2018.**

The aim of the study of this doctoral dissertation was to compare cardiovascular (CV) risk in patients with COPD to control groups of smokers and non-smokers without COPD and to investigate the relation of lung function variables, COPD severity and smoking with SCORE risk calculation, arterial stiffness values and biological systemic inflammatory markers (hs-CRP and fibrinogen). In this cross-sectional study, a total of 208 subjects participated. The results of the study confirm increased elevated CV risk in subjects with COPD compared to control groups. Subjects with COPD had higher SCORE values, higher central aortic pressure, arterial stiffness and inflammatory markers. The association of smoking status to SCORE values and to the levels of hs-CRP and fibrinogen levels was demonstrated in *post hoc* analysis. Arterial stiffness is significantly increased in the COPD subjects. There was positive correlation of lung function variables with investigated variables of elevated CV risk. There is also association between SCORE variables, arterial stiffness and inflammatory markers. There was no significant difference in CV risk with respect to COPD phenotype. Considering the GOLD assessment of COPD, there is a positive correlation with SCORE values and arterial stiffness. The results of the study support the need for further identification and research of biological markers and specific tests, such as arteriography, which would enable better understanding of the complexity and heterogeneity of COPD, which would lead to progress towards personalized treatment of these patients, better primary or secondary prevention of comorbidities, improved treatment outcomes and ultimately, survival.

10. POPIS LITERATURE

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. [Internet] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017. [Pristupljeno 05.09.2017.]. Dostupno na: http://goldcopd.org.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, i sur. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:532-55.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, i sur. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007;370:741-50.
4. Soriano JB, Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. Proc Am Thorac Soc 2011;8:363-7.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, i sur. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2163-96.
6. Lopez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology 2016;21:14-23.
7. Collaborators GBDCRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med 2017;5:691-706.
8. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498-504.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, i sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.

10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
11. Badham C. An essay on bronchitis; with a supplement containing Remarks on simple pulmonary abscess, etc. London: Callow; 1814.
12. Laennec RTH, Forbes J. A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation. London; Whittaker and Co.; Simpkin and Marshall; J. Chidley; E. Portwine; and Henry Renshaw: Longman, Rees, Orme, Brown, Green, and Longman; 1834.
13. Petty TL. The history of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006;1:3-14.
14. MacNee W, Donaldson K. Exacerbations of COPD: environmental mechanisms. Chest 2000;117:390S-7S.
15. Fletcher CM. The natural history of chronic bronchitis. Community Health (Bristol) 1975;7:70-8.
16. Orie NG. The dutch hypothesis. Chest 2000;117:299S.
17. Mitchell RS, Filley GF. Chronic Obstructive Bronchopulmonary Disease. I. Clinical Features. Am Rev Respir Dis 1964;89:360-71.
18. Gegick S, Coore HA, Bowling MR. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, management, and impact on North Carolina. N C Med J 2013;74:411-4.
19. Shaykhiev R, Crystal RG. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review. Gerontology 2013;59:481-9.
20. O'Donnell R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R. Inflammatory cells in the airways in COPD. Thorax 2006;61:448-54.
21. Larsson K. Inflammatory markers in COPD. Clin Respir J 2008;2 Suppl 1:84-7.
22. Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, i sur. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. J Natl Cancer Inst 2014;106.
23. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. Chest 2002;121:151S-5S.
24. Fuke S, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Morikawa T, Katoh H, Nishimura M. Chemokines in bronchiolar epithelium in the development of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;31:405-12.
25. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. Chest 2002;121:156S-9S.

26. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India 2012;60 Suppl:17-21.
27. Crapo JD, Barry BE, Gehr P, Bachofen M, Weibel ER. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. Am Rev Respir Dis 1982;126:332-7.
28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, i sur. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:2645-53.
29. Barnes PJ, Cosio MG. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS Med 2004;1:e20.
30. Eriksson S. Pulmonary Emphysema and Alpha1-Antitrypsin Deficiency. Acta Med Scand 1964;175:197-205.
31. Shapiro SD, Goldstein NM, Houghton AM, Kobayashi DK, Kelley D, Belaaouaj A. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice. Am J Pathol 2003;163:2329-35.
32. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. Eur J Pharmacol 2001;429:195-207.
33. Cantin A, Crystal RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. Eur J Respir Dis Suppl 1985;139:7-17.
34. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 2010;363:2233-47.
35. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. Eur Respir Rev 2014;23:350-5.
36. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, i sur. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:1384-94.
37. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, i sur. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. Med J Aust 2011;195:168-71.
38. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, i sur. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 1994;272:1497-505.

39. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:675-9.
40. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, i sur. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. N Engl J Med 2011;365:1184-92.
41. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, i sur. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-9.
42. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006;3:180-4.
43. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. COPD 2006;3:219-32.
44. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1791-7.
45. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis 1993;147:1151-6.
46. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977;1:1645-8.
47. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, i sur. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. Am Rev Respir Dis 1983;128:491-500.
48. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, i sur. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2013;1:43-50.
49. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, i sur. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Respir Med 2015;3:443-50.

50. COPD Assesment Test. [Internet]. GlaxoSmithKline Services Unlimited, Brentford, 2016. [Pristupljeno 02.11.2017.]. Dostupno na: http://www.catestonline.org/images/pdfs/CroatiaCATest.pdf.
51. Celli BR, Cote CG, Marin JM, i sur. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
52. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, i sur. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1326-34.
53. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. Eur Respir J 2005;26:630-6.
54. Marin JM, Cote CG, Diaz O, i sur. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. Respir Med 2011;105:916-21.
55. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med 2009;103:692-9.
56. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. Thorax 2007;62:198-9.
57. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, i sur. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. Chest 2015;147:999-1007.
58. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, i sur. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
59. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. [Internet] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017. [Pristupljeno 05.09.2017.]. Dostupno na: http://goldcopd.org.
60. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, i sur. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 1999;340:1948-53.
61. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate

in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000;320:1297-303.

62. Montuschi P. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006;1:409-23.
63. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, i sur. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:907-22.
64. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, i sur. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. Lancet Respir Med 2016;4:390-8.
65. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. Br Med J 1960;1:297-303.
66. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, i sur. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. Br Med J 1969;4:265-9.
67. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013. [Pristupljeno 08.11.2017.] Dostupno na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009764.pub2/abstract;jsessionid=AE09757CE240CB9E63C94E181D6D97CD.f03t02.
68. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. Chest 2004;125:2011-20.
69. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, i sur. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N Engl J Med 2003;348:1747-55.
70. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, i sur. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. Lancet 2003;361:931-3.
71. Gompelmann D, Herth FJ. Novel Technologies in Endoscopic Lung Volume Reduction. Thorac Surg Clin 2016;26:177-86.

72. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, i sur. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. BMC Pulm Med 2007;7:10.
73. Liu H, Xu M, Xie Y, Gao J, Ni S. Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: a meta analysis. J Thorac Dis 2015;7:320-8.
74. Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. Respiration 2014;88:389-98.
75. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005;2:367-70; discussion 71-2.
76. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, i sur. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:485-9.
77. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, i sur. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1286-93.
78. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005;128:2640-6.
79. Matkovic Z, Cvetko D, Rahelic D, i sur. Nutritional Status of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Relation to their Physical Performance. COPD 2017:1-9.
80. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, i sur. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1414-8.
81. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. Immun Ageing 2005;2:14.
82. Malerba M, Romanelli G. Early cardiovascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Monaldi Arch Chest Dis 2009;71:59-65.
83. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Ann Intern Med 2004;141:764-70.

84. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, i sur. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. Heart 2017;103:1536-42.
85. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, i sur. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:390-8.
86. Weiss ST, Segal MR, Sparrow D, Wager C. Relation of FEV1 and peripheral blood leukocyte count to total mortality. The Normative Aging Study. Am J Epidemiol 1995;142:493-8; discussion 9-503.
87. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996;313:711-5; discussion 5-6.
88. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, i sur. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol 2006;16:63-70.
89. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003;107:1514-9.
90. Mannino DM. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol Alergol Pol 2011;79:139-43.
91. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, i sur. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.
92. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1968;278:1355-60.
93. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? Respir Res 2006;7:70.
94. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation 1983;68:50-8.

95. Safar ME. Hypothesis on isolated systolic hypertension in the elderly. J Hum Hypertens 1999;13:813-5.
96. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation 2003;107:490-7.
97. Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. JAMA 2003;290:947-9.
98. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Chest 2005;127:1952-9.
99. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2010;80:112-9.
100. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008;32:962-9.
101. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, i sur. Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD. COPD 2007;4:121-6.
102. Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. Stroke 2015;46:e121-2.
103. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization, ur. [Internet] World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, Geneva, 2011. [Pristupljeno 25.10.2017.]. Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
104. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J 2014;35:2950-9.
105. European Society of Cardiology. SCORE Risk Chart. [Internet] European Socitey of Cardiology, Sophia Antipolis Cedex, 2012. [Pristupljeno 02.11.2017.] Dostupno na:

https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf.

106. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-81.
107. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, i sur. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
108. Mitu O, Roca M, Floria M, Petris AO, Graur M, Mitu F. Subclinical cardiovascular disease assessment and its relationship with cardiovascular risk SCORE in a healthy adult population: A cross-sectional community-based study. Clin Investig Arterioscler 2017;29:111-9.
109. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002;347:1557-65.
110. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. Cleve Clin J Med 2001;68:535-7.
111. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. Arch Intern Med 2003;163:1172-9.
112. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? Am J Med 2006;119:166 e17-28.
113. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen R, Thompson R, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body fat with C-reactive protein in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;58:2632-41.
114. Duvoix A, Dickens J, Haq I, i sur. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2013;68:670-6.

115. Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, i sur. Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD. Chronic Obstr Pulm Dis 2015;2:23-34.
116. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, i sur. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. Lancet 2012;379:2053-62.
117. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, i sur. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008;300:197-208.
118. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, i sur. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001;286:1317-24.
119. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, i sur. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:841-8.
120. Zoetendal EG, Smidt H. Endothelial dysfunction: what is the role of the microbiota? Gut 2017.
121. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, i sur. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.
122. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, i sur. Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. Hypertens Res 2000;23:233-8.
123. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, i sur. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:1769-75.
124. Refaat A, Abdou M, Ismael A, Alhelali I. Aortic stiffness and microalbuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2015;64:541–9.
125. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertens 2005;18:3S-10S.

126. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, i sur. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27:2588-605.
127. Saito M, Okayama H, Nishimura K, i sur. Possible link between large artery stiffness and coronary flow velocity reserve. Heart 2008;94:e20.
128. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:554-66.
129. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, i sur. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006;113:664-70.
130. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37:1236-41.
131. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002;39:10-5.
132. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003;34:1203-6.
133. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, i sur. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2006;113:657-63.
134. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, i sur. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. Hypertension 2005;45:980-5.
135. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, i sur. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2181-5.
136. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, i sur. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1259-65.
137. Mills NL, Miller JJ, Anand A, i sur. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. Thorax 2008;63:306-11.

138. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. [Internet] World Health Organization, Geneva, 2015. [Pristupljeno 11.11.2017.]. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf.
139. World Health Organization. Global Health Estimates. [Internet] World Health Organization, Geneva, 2016. [Pristupljeno 11.11.2017.]. Dostupno na: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
140. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Poljičanin T, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014. [pristupljeno 11.11.2017.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/12/Ljetopis_2013__.pdf.
141. Erceg M KV, Silobrčić Radić M, Brkić Biloš I, Pem Novosel I, Ćorić T, i sur. Breme bolesti stanovništva Hrvatske - izazovi za budućnost. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2013;36:5-14.
142. Kralj V, Brkić Biloš I, Ćorić T, Silobrčić Radić M, Šekerija M. M. Kronične nezarazne bolesti – teret bolesti stanovništva Hrvatske. Cardiologia Croatica 2015;10.
143. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2016. godini. Ćorić T, Miler Knežević A, Čukelj P, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017. [pristupljeno 11.11.2017.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/08/Bilten__Umrli-_2016-3.pdf.
144. GBD Compare Data Visualization. [Internet] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Seattle, 2017. [pristupljeno 13.11.2017.]. Dostupno na: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare.
145. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TR, Hesselink AE, Rutten-van Molken MP. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:83-6.
146. Calle Rubio M, Casamor R, Miravitlles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:2373-83.

147. Westerik JA, Metting EI, van Boven JF, Tiersma W, Kocks JW, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. Respir Res 2017;18:31.
148. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, i sur. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. Respir Med 2008;102:642-50.
149. Dong-Qing Z, Chang-Quan H, Yan-Ling Z, Bi-Rong D, Qing-Xiu L. Cigarette smoking is associated with increased diastolic blood pressure among Chinese nonagenarians/centenarians. Blood Press 2014;23:168-73.
150. Kim SH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6826.
151. Salvi P, Palombo C, Salvi GM, Labat C, Parati G, Benetos A. Left ventricular ejection time, not heart rate, is an independent correlate of aortic pulse wave velocity. J Appl Physiol (1985) 2013;115:1610-7.
152. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, i sur. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:513-20.
153. John M, McKeever TM, Haddad MA, i sur. Traditional and emerging indicators of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis 2016;13:247-55.
154. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, i sur. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol 2014;63:636-46.
155. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, i sur. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. Circulation 2005;112:3722-8.
156. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318-27.
157. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, i sur. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2010;121:505-11.

158. Townsend RR, Roman MJ, Najjar SS, Cockcroft JR, Feig PU, Stockbridge NL. Central blood pressure measurements-an opportunity for efficacy and safety in drug development? J Am Soc Hypertens 2010;4:211-4.
159. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.
160. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001;103:987-92.
161. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, i sur. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. J Hypertens 2010;28:2068-75.
162. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. Eur Respir J 2006;28:1245-57.
163. 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;94:649-51.
164. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest 2005;128:2068-75.
165. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, i sur. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. Lancet 2011;378:684-92.
166. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini. Ćorić T, Miler Knežević A, ur. [Internet] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2015. [pristupljeno 11.11.2017.]. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli_2014.pdf.
167. World Health Organization Regional Office for Europe. European health for all database (HFA-DB). [Internet] World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen 2017. [pristupljeno 11.11.2017.]. Dostupno na: http://data.euro.who.int/hfadb/.

168. Babic Z, Pintaric H, Starcevic B, i sur. Seven-Year Trends in the Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network. Acta Clin Croat 2015;54:351-8.
169. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur Respir J 2003;22:809-14.
170. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Respir Med 2006;100:115-22.
171. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:333-9.
172. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, i sur. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Arch Bronconeumol 2017;53:128-49.
173. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015;3:631-9.
174. Vrazic H, Sikic J, Lucijanic T, i sur. The prevalence of overweight and obesity among Croatian hospitalized coronary heart disease patients. Coll Antropol 2012;36 Suppl 1:211-6.
175. Vrazic H, Sikic J, Lucijanic T, i sur. The prevalence of hypertension among Croatian hospitalized coronary heart disease patients. Coll Antropol 2012;36 Suppl 1:217-21.
176. Vrazic H, Sikic J, Lucijanic T, i sur. The prevalence of smoking among Croatian hospitalized coronary heart disease patients. Coll Antropol 2012;36 Suppl 1:229-33.
177. Milanovic SM, Uhernik AI, Dzakula A, i sur. The CroHort study: cardiovascular behavioral risk factors in adults, school children and adolescents, hospitalized coronary heart disease patients, and cardio rehabilitation groups in Croatia. Coll Antropol 2012;36 Suppl 1:265-8.

178. Ljubicic D, Schneider NK, Vrazic H. Attitudes and knowledge of third year medical students in Croatia about tobacco control strategies: results of the Global Health Professionals Pilot Survey in Croatia, 2005. Public Health 2008;122:1339-42.
179. Vrazic H, Ljubicic D, Schneider NK. Tobacco use and cessation among medical students in Croatia--results of the Global Health Professionals Pilot Survey (GHPS) in Croatia, 2005. Int J Public Health 2008;53:111-7.
180. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, i sur. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743-53.
181. Ding J, Hsu FC, Harris TB, i sur. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Clin Nutr 2009;90:499-504.
182. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47.
183. Motamed N, Rabiee B, Perumal D, i sur. Comparison of cardiovascular risk assessment tools and their guidelines in evaluation of 10-year CVD risk and preventive recommendations: A population based study. Int J Cardiol 2017;228:52-7.
184. Zagaceta J, Bastarrika G, Zulueta JJ, i sur. Prospective comparison of non-invasive risk markers of major cardiovascular events in COPD patients. Respir Res 2017;18:175.
185. Nillawar AN, Joshi KB, Patil SB, Bardapurkar JS, Bardapurkar SJ. Evaluation of HS-CRP and Lipid Profile in COPD. J Clin Diagn Res 2013;7:801-3.
186. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001;103:1813-8.
187. Goncalves RB, Coletta RD, Silverio KG, i sur. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. Inflamm Res 2011;60:409-24.
188. Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. Cigarette smoking and inflammation revisited. Respir Physiol Neurobiol 2013;187:5-10.

189. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003;111:1805-12.
190. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.
191. McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, i sur. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015;35:700-9.
192. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. Respirology 2007;12:634-41.
193. Nillawar AN, Bardapurkar JS, Bardapurkar SJ. High sensitive C-reactive protein as a systemic inflammatory marker and LDH-3 isoenzyme in chronic obstructive pulmonary disease. Lung India 2012;29:24-9.
194. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006;61:849-53.
195. Fabbri LM, Beghe B, Agusti A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. Thorax 2011;66:745-7.
196. Faner R, Agusti A. Fibrinogen and COPD: Now what? Chronic Obstr Pulm Dis 2015;2:1-3.
197. Wright SD, Weitz JI, Huang AJ, Levin SM, Silverstein SC, Loike JD. Complement receptor type three (CD11b/CD18) of human polymorphonuclear leukocytes recognizes fibrinogen. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:7734-8.
198. Tibuakuu M, Kamimura D, Kianoush S, i sur. The association between cigarette smoking and inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. PLoS One 2017;12:e0184914.
199. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, i sur. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. Circulation 2000;102:1634-8.
200. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. Lancet 1955;268:1185-7.

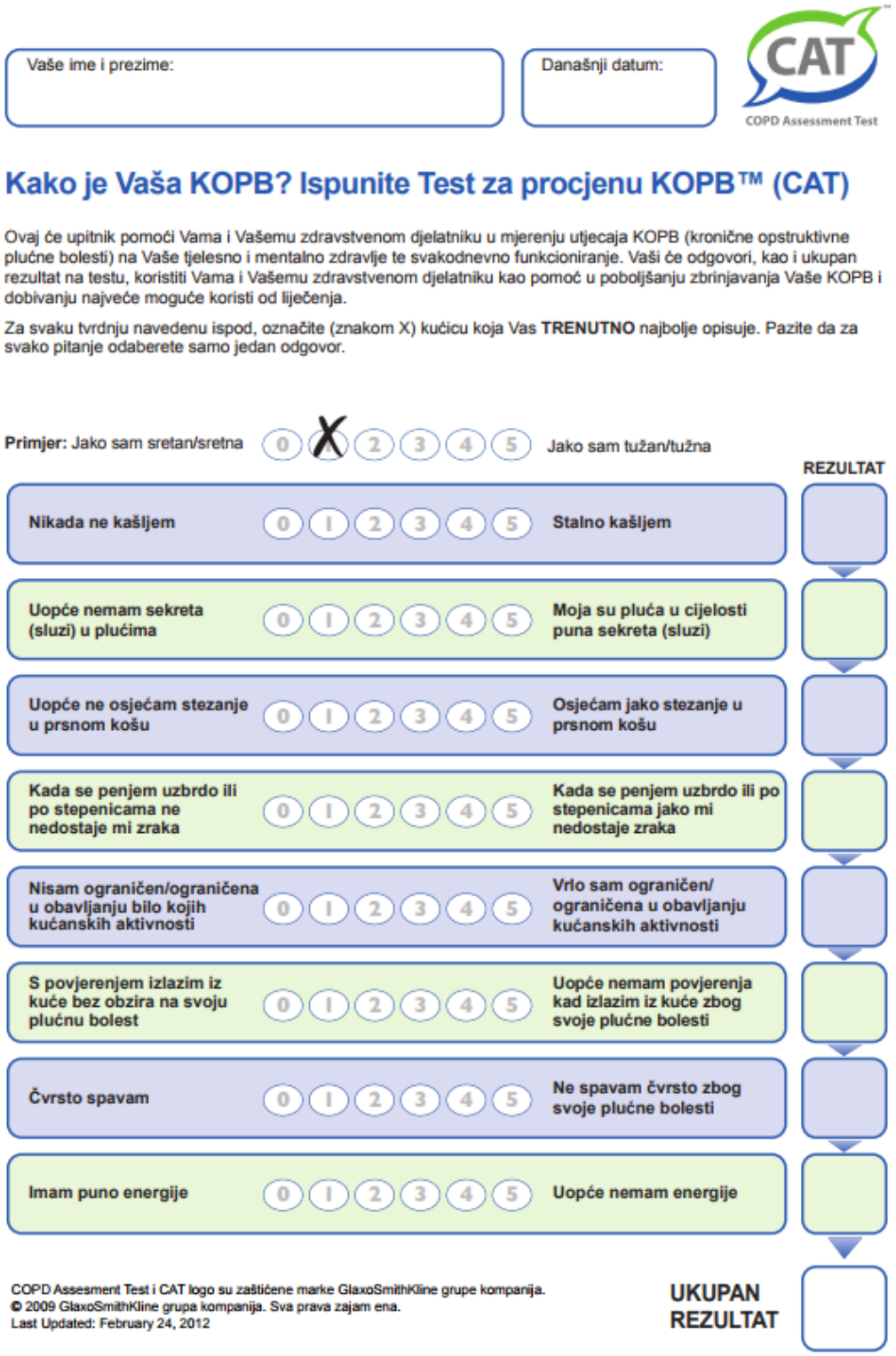
201. Han MK, Agusti A, Calverley PM, i sur. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:598-604.
202. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. Arch Bronconeumol 2012;48:86-98.
203. Pelicarić D, Grle-Popović S. Fenotipovi KOPB-a. Medicus 2016;25:81-9.
204. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002;121:1434-40.
205. Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. Mayo Clin Proc 2017;92:1104-12.
206. Miravitlles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, i sur. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol 2017;53:324-35.
207. van Gestel AJ, Kohler M, Clarenbach CF. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Discov Med 2012;14:359-68.
208. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. Chest 2013;143:798-807.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Đivo Ljubičić, dr. med., specijalist interne medicine i subspecijalist pulmologije, rođen je u Dubrovniku 1982. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2001. godine. Dobitnik je Rektorove nagrade 2006. godine. Tijekom studija bio je član izvršnog odbora Europskog udruženja studenata medicine (EMSA), znanstveni ravnatelj i glavni urednik znanstvenog časopisa JEMSA, a potom i predsjednik EMSA-e. U suradnji s Centrom za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, Atlanta, SAD) i Svjetskom zdravstvenom organizacijom (WHO, Ženeva, Švicarska) uspješno provodi 2005. godine istraživanje GHPS (*Global Health Professionals' Survey*). Diplomira 2007. godine te staž obavlja na Kliničkome bolničkom centru Zagreb. Poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisao je 2008. godine. Od 2009. do 2013. godine radi kao specijalizant interne medicine u Kliničkoj bolnici Dubrava te je položio odličnim uspjehom specijalistički ispit iz interne medicine 2013. godine. Titulu užeg specijalista iz pulmologije stekao je 2017. godine nakon usavršavanja pod mentorstvom prof. Nevena Tudorića. Uspješno položivši HERMES ispit 2017. godine, stekao je Europsku pulmološku diplomu. Član je Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog torakalnog društva, a od 2014. do 2017. godine tajnik je Hrvatskoga pulmološkog društva. Istodobno, predstavnik je Europskog udruženja mladih liječnika prema Europskom respiratornom društvu i Europskoj uniji liječnika specijalista. Sudjelovao je na brojnim radionicama i edukacijama vezanim za internu medicinu, pulmologiju, obiteljsku medicinu, javno zdravstvo te medicinsku edukaciju. Aktivno se bavi vaterpolom i glazbom, te se služi engleskim, njemačkim i norveškim jezikom.

PRILOZI

Prilog 1. Test za procjenu KOPB-a (CAT)[50]



Vaše ime i prezime:

Današnji datum:

CAT
COPD Assessment Test

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

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

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

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

REZULTAT

UKUPAN REZULTAT

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

Prilog 2. SCORE tablica izračuna kardiovaskularnog rizika[105,106]

