

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Danica Vuković, dr.med.

**POVEZANOST VRSTE I STUPNJA EMFIZEMA S KOŠTANOM GUSTOĆOM
KRALJEŽNICE I KALCIFIKATIMA STIJENKE TORAKALNE AORTE**

Doktorski rad

U Splitu, 2025. godina

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Danica Vuković, dr.med.

**POVEZANOST VRSTE I STUPNJA EMFIZEMA S KOŠTANOM GUSTOĆOM
KRALJEŽNICE I KALCIFIKATIMA STIJENKE TORAKALNE AORTE**

Doktorski rad

Akadska godina: 2024./2025.

Komentori:

Prof. dr. sc. Tade Tadić, dr.med.

Dr. sc. Danijela Budimir Mršić, dr.med.

U Splitu, 2025. godine

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split.

Voditelji rada: prof. dr. sc. Tade Tadić i dr. sc. Danijela Budimir Mršić

POPIS KRATICA

BIS - bolnički informacijski sustav

COVID-19 - engl. *Coronavirus disease 2019*

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed tomography*)

DNK - Deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic Acid, DNA*)

DXA - denzitometrija (engl. *dual-energy x-ray absorptiometry*)

EKG - Elektrokardiogram (engl. *electrocardiogram, ECG*)

FEV₁ - Forsiran volumen izdisaja u prvoj sekundi (engl. *Forced expiratory volume in one second*)

FEV₁% - Postotak predviđenog forsiranog volumena izdisaja u prvoj sekundi (engl. *Forced expiratory volume in 1 second, percent of predicted value*)

FVC - Forsiran vitalni kapacitet (engl. *Forced vital capacity*)

GERB - Gastroezofagealna refluksna bolest (engl. *gastroesophageal reflux disease, GERD*)

GOLD - Svjetska inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (engl. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

HJ - Hounsfieldova jedinica (engl. *Hounsfield units, HU*)

ITM - indeks tjelesne mase (ITM, engl. *body mass index, BMI*)

IQR -interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

KOPB - Kronična opstruktivna plućna bolest (engl. *Chronic obstructive pulmonary disease, COPD*)

KTA – kalcifikati stijeke torakalne aorte

L - lumbalni kralježak

LABA - Dugodjelujući beta2-agonist (engl. *long-acting β 2 agonists*)

LAMA - Dugodjelujući muskarinski antagonisti (engl. *long-acting muscarinic antagonists*)

MKG - mineralna koštana gustoća (engl. *bone mineral density, BMD*)

mPAP - srednji plućni arterijski tlak (engl. *mean pulmonary arterial pressure*)

OPG - Osteoprotegerin (engl. *Osteoprotegerin*)

PA - promjer plućne arterije

PE% - postotak plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom (engl. *low attenuation volume, LAV%*)

PVR - plućni vaskularni otpor (engl. *pulmonary vascular resistance*)

RANK - receptor-aktivator nuklearnog čimbenika κ B (engl. *receptor activator of the nuclear factor- κ B*)

RANKL - ligand za RANK receptor (engl. *receptor activator of the nuclear factor- κ B ligand*)

ROI - područje od interesa (engl. *region of interest*)

ROS - Reaktivni kisikovi radikali (engl. *Reactive oxidative species*)

TI - Tiffeneau indeks (engl. *Tiffeneau-Pinelli index*)

T - torakalni kralježak

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. DEFINICIJA I ZNAČAJ EMFIZEMA.....	2
1.2. DIJAGNOSTICIRANJE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI	4
1.2.1. PRINCIPI RADA KOMPJUTORIZIRANE TOMOGRAFIJE (CT).....	5
1.3. ULOGA SLIKOVNE DIJAGNOSTIKE I POJAM SUBKLINIČKOG EMFIZEMA	6
1.4. KORONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST KAO SUSTAVNA BOLEST	7
1.4.1. PROMJENE KRVOŽILNOG SUSTAVA.....	11
1.4.2. PROMJENE KOŠTANO-MIŠIĆNOG SUSTAVA	14
1.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA.....	16
2. PROBLEMATIKA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	18
2.1. PROBLEMTIKA ISTAŽIVANJA	19
2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	19
3. HIPOTEZE.....	21
4. MATERIJALI I METODE	23
4.1. DIZAJN STUDIJE I ISPITANICI	24
4.2. MJERENJE I POSTUPCI.....	25
4.2.1. ANALIZE I MJERENJA PLUĆNOGA PARENHIMA	25
4.2.2. MJERENJE VASKULARNIH KALCIFIKATA TORAKALNE AORTE.....	26
4.2.3. MJERENJE GUSTOĆE TRABEKULARNE KOSTI	27
4.2.4. MJERENJE PROMJERA GLAVNOG DEBLA PLUĆNE ARTERIJE.....	28
4.3. STATISTIČKE ANALIZE I POSTUPCI.....	29
5. REZULTATI	30
6. RASPRAVA.....	37
7. ZAKLJUČCI	45
8. SAŽETAK.....	47
9. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU	49
10. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU	51
11. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU	53
12.REFERENCE	55
11. ŽIVOTOPIS.....	67

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA I ZNAČAJ EMFIZEMA

Plućni emfizem definira se kao trajno razaranje plućnog parenhima s posljedičnim proširenjem zračnih prostora distalnije od terminalnih bronhiola, koje nastaje uslijed propadanja interalveolarnih septi i intersticijskog, to jest potpornog, plućnog tkiva bez značajne fibroze. Iako se pojam „emfizem“ prvenstveno odnosi na morfološke promjene plućnog parenhima u patohistološkom i radiološkom smislu te kao takav ne implicira nužno disfunkciju odnosno oštećenje fiziologije dišnog sustava, ipak ga danas najčešće koristimo u kontekstu podtipa kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) (1). Svjetska inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (engl. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) KOPB definira kao heterogeno plućno stanje karakterizirano kroničnim dišnim simptomima (zaduha, kašalj, iskašljavanje, egzacerbacije) nastalim zbog promjena na razini dišnih puteva (bronhitis ili bronhiolitis) i/ili na razini alveola (emfizem), koje uzrokuju trajno, često i progresivno, ograničenje protoka zraka (2,3).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) KOPB se smatra četvrtim vodećim uzrokom mortaliteta u svijetu, nakon ishemijske srčane bolesti, COVID-19 i moždanog udara. Smatra se odgovornim za 3,5 milijuna smrtnih slučajeva u 2021. godini, to jest oko 5% svih globalnih smrti (4). Analizom uzroka smrtnih ishoda u 2019. godini KOPB je zauzeo treće mjesto na listi vodećih uzroka mortaliteta uzrokujući 3,23 milijuna smrtnih slučajeva (5). Incidencija KOPB-a raste iz godine u godinu te se procjenjuje da će on i s njim povezana oboljenja u 2030. godini biti uzrok oko 4,5 milijuna smrtnih ishoda, a u 2060. godini čak 5,4 milijuna (6). Znajući spomenute podatke, ne iznenađuje činjenica da KOPB predstavlja značajni zdravstveni problem na svjetskoj razini zbog rastuće incidencije i učinka na kvalitetu života pojedinca.

Riječi heterogeno ili raznovrsno plućno stanje, koje definiraju KOPB, koriste se upravo zbog činjenice da dišni putevi mogu biti zahvaćeni na različitim razinama. Slijedom navedenog, pojam KOPB obuhvaća nekoliko zasebnih, ali preklapajućih entiteta, uključujući emfizem, kronični bronhitis te reverzibilne ili ireverzibilne smetnje protoka zraka na razini malih dišnih puteva (7). Često pacijenti imaju karakteristike više fenotipova bolesti s preklapajućom kliničkom slikom te je individualni pristup nužan za pravovremenu i točnu terapijsku intervenciju (8). Kronični bronhitis je prvenstveno klinička dijagnoza, a glavno mu je obilježje protrahiran kašalj uz postojanje iskašljaja u trajanju od najmanje tri mjeseca godišnje tijekom dvije uzastopne godine uzrokovan promjenama na razini dišnih puteva (9).

Iako se u većini slučajeva spominje kao dio KOPB-a, kronični bronhitis može postojati kao zasebni entitet bez kronične smetnje u protoku zraka (10). Ipak, zna se da su ti pacijenti pod povećanim rizikom za razvoj smetnji u protoku zraka, ubrzano propadanje plućne funkcije i pod povećanim rizikom za smrtni ishod, kojem je posljedica oštećenje plućne funkcije (11,12).

Danas se glavnim uzrokom KOPB-a smatra interakcija između genetskih karakteristika pojedinca i čimbenika okoliša. Njihova se interakcija odvija kroz životni vijek čovjeka s posljedičnim ili oštećenjem ili utjecajem na normalni razvoj plućnog parenhima, odnosno proces starenja pluća (13). Vodeći rizični čimbenici okoliša su izloženost i udisanje duhanskog dima, udisanje štetnih čestica, štetnih plinova iz kućanstva te vanjsko onečišćenje zraka uz brojne druge (14). Pojava KOPB-a u pušača ovisi o intenzitetu pušenja duhanskih proizvoda, godinama izloženosti istome te inicijalnoj „kvaliteti“ plućnog parenhima (15). Složene bolesti, kao što su KOPB, nisu uzrokovane pojedinačnim izoliranim genetskim inačicama, već se razvijaju kao posljedica narušene biološke mreže interakcija gena i proteina (16). Otkrivanjem potencijalnih genetskih varijanti koje dovode do bolesti može doprinijeti boljem razumijevanju same bolesti, ranijem detektiranju pojedinaca koji su pod većim rizikom za njen razvoj te u konačnici preciznim i kvalitetnijim ciljanim terapijskim intervencijama (16,17).

Cilj terapije lijekovima KOPB-a je ublažavanje simptoma bolesti, smanjivanje učestalosti egzacerbacija i poboljšanje kvalitete života. Lista primjenjivanih lijekova uključuje bronhodilatatore, inhalacijske kortikosteroide, kombinaciju bronhodilatatora i inhalacijskih kortikosteroida te lijekove inhibitore fosfodiesteraze-4 (18). Uz farmakološku terapiju postoje i takozvane nefarmakološke intervencije, koje podrazumijevaju uklanjanje rizičnih faktora (prvenstveno prestanak pušenja), plućnu rehabilitaciju i vježbe, dugoročnu oksigenoterapiju, kirurške resekcije zahvaćenih područja plućnog parenhima (19,20). Terapija za svakog pacijenta kreira se individualno uzimajući u obzir stadij bolesti, učestalost simptoma te komorbiditete pacijenta jer je dokazano da kvalitetna i pravovremena terapija usporava progresiju bolesti te poboljšava kvalitetu života (21). Bitan segment KOPB-a su i egzacerbacije bolesti, čije je pravovremeno prepoznavanje i terapijska intervencija ključalno za poboljšanje općih ishoda pacijenta s poboljšanjem individualne kvalitete života i smanjivanjem mortaliteta (22). Liječenje lijekovima egzacerbacije bolesti obuhvaća bronhodilatatore, često intravenske kortikosteroide i antibiotike (23), dok nefarmakološke intervencije uključuju neinvazivnu ventilaciju, oksigenoterapiju i terapiju visokim protocima kisika preko nosne kanule (24). U novije se vrijeme spominje terapija benralizumabom, monoklinalnim protutijelom, koja smanjuje učestalost egzacerbacija za 30% u komparaciji sa standardnom terapijom (25).

1.2. DIJAGNOSTICIRANJE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

Prepoznavanje kliničkih znakova bolesti i točno postavljenje dijagnoze KOPB-a je izrazito važno jer osigurava pravovremeno i odgovarajuće liječenje koje može umanjiti simptome, smanjiti učestalost i težinu egzacerbacija bolesti, poboljšati zdravstveno stanje i kvalitetu života pacijenta te samim time u konačnici i produžiti preživljenje. Kliničke manifestacije KOPB-a uključuju zaduhu, kronični kašalj (može biti ili produktivan ili neproduktivan), ograničenu sposobnost za fizičku aktivnost, čujno hripanje te česte ili dugotrajne bronhalne infekcije, dok je gubitak težine najčešće posljedica uznapredovale bolesti (26). Različita zdravstvena stanja mogu uzrokovati osjećaj nedostatka zraka ili mogu uzrokovati kašalj, stoga se navedeni respiratorni simptomi moraju staviti u širi kontekst cjelokupne slike pacijenta te se dijagnoza KOPB-a mora ustanoviti tek nakon temeljite evaluacije i provedenih dijagnostičkih testova. Sumnju da se ipak radi o KOPB-u trebala bi pobuditi pojava nekih od ranije spomenutih znakova uz pozitivnu izloženost čimbenicima rizika (obično pušenje cigareta).

Posljednjih se tridesetak godina za postavljanje dijagnoze KOPB-a koriste GOLD kriteriji koji bolest potvrđuju u slučaju pozitivne izloženosti rizičnim čimbenicima (najčešće duhanski dim) i prisutnim respiratornim simptomima te spirometrijski dokazanim smanjenim omjerom između forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta (FEV_1/FVC) ispod 70% nakon primjene bronhodilatatora (27,28). Spomenuti omjer se naziva još i Tiffeneau indeks (engl. *Tiffeneau-Pinelli index*, TI). Nakon dokazane ireverzibilne opstrukcije protoka zraka ($TI < 0,7$), potrebno je odrediti težinu KOPB-a. Težinu KOPB-a određujemo GOLD stadijem bolesti (I. do IV., gdje je četvrti stupanj najteži), koji je uvjetovan vrijednošću predviđenog FEV_1 (engl. *Forced expiratory volume in 1 second, percent of predicted value, FEV_1 %*). Predviđeni FEV_1 se odnosi na očekivanu vrijednost FEV_1 na temelju čimbenika kao što su dob, spol, visina i etnička pripadnost. Potonji je uveden jer ista vrijednost FEV_1 -a, kad bi njegovu vrijednost promatrali izolirano, npr. u mladog muškarca i starije žene ne znači isto i ne može se jednoznačno tumačiti. Klinička vrijednost stupnjevanja težine KOPB-a leži u činjenici da je GOLD stadij bolesti povezan sa smrtnošću, sa intenzitetom respiratornih simptoma te da se koristi kao alat pri donošenju odluka u vezi s određenim intervencijama, kao što su kirurško smanjenje volumena pluća ili transplantacija pluća (29).

U dijagnostičkom algoritmu još se koriste i šestominutni test hodanja, laboratorijska testiranja te različita radiološka snimanja (30). Šestominutnim se testom hodanja određuje

najveća udaljenost koju pacijent može prijeći slobodnim hodom u periodu od 6 minuta. Njim se procjenjuje funkcionalni kapacitet osobe (sposobnost da se obavi rad), ali bez izoliranih podataka o pojedinačnim uključenim sustavima (krvožilni, dišni, hematološki, mišićno-koštani), koji su svi angažirani pri izvođenja testa. Laboratorijski testovi krvi analiziraju kompletnu krvnu sliku za procjenu eventualne infekcije, anemije i policitemije. Radiološka slikovna dijagnostika prvenstveno podrazumijeva klasičnu rendgensku snimku prsnog koša i kompjutoriziranu tomografiju (CT) prsnoga koša.

1.2.1. PRINCIPI RADA KOMPJUTORIZIRANE TOMOGRAFIJE (CT)

Smatramo bitnim navesti osnovne principe rada CT uređaja i rendgenskog zračenja jer je na slikovnom materijalu dobivenom ovom metodom zasnovano cijelo istraživanje. Kompjutorizirana je tomografija digitalna radiološka metoda prikaza različitih dijelova tijela, koja za svoj rad koristi ionizirajuće zračenje, točnije, koristi rendgenske zrake. Sam uređaj se sastoji od kućišta (engl. *Gantry*) i stola na kojem leži pacijent. Unutar kućišta se nalazi rendgenska cijev i niz detektora, kolimatora, filtera i transformatora, a samo je kućište oblika prstena ili popularno rečeno, oblika „krafne“ (engl. *Donut*). Ključno je da je rendgenska cijev okomito postavljena na snimani dio tijela. Za vrijeme snimanja, pacijent se zajedno sa stolom pomiče i prolazi kroz kućište, u kojem se za vrijeme snimanja, rendgenska cijev zajedno s nizom detektora pomiče kružno oko pacijenta. Detektori prikupljaju intenzitet zračenja odnosno količinu i jakost rendgenskih zraka nakon prolaska kroz snimani dio tijela pacijenta te se ti podaci prenose u računalni sustav, koji analizira podatke i rekonstruira sliku. Rezultat snimanja su transverzalni odnosno aksijalni presjeci tijela (31). Apsorpcija rendgenskih zraka tj. intenzitet zračenja koji dolazi do detektora ovisi o gustoći pojedinog tkiva i izražava se u Hounsfieldovim jedinicama (HJ). Najnižu brojčanu vrijednost ima zrak čija atenuacija rendgenskih zraka iznosi -1000 HJ, atenuacija pluća se kreće od -250 do -850 HJ dok je atenuacija kosti izrazito visoka i iznosi od 800 do 3000 HJ (32).

1.3. ULOGA SLIKOVNE DIJAGNOSTIKE I POJAM SUBKLINIČKOG EMFIZEMA

Klasična rendgenska snimka srca i pluća danas je standardni dio dijagnostičke obrade pacijenta sa sumnjom na KOPB, a podrazumijeva dvije projekcije snimanja, točnije posteroanteriornu i lateralnu, tj. profilnu, snimku pri punom udahu pacijenta. Različiti je radiološki nalaz u ovisnosti o kliničkom fenotipu KOPB-a. Ukoliko se radi o fenotipu kroničnog bronhitisa tada je radiološka slika nešto manje specifična te se najčešće opisuje grublji bronhovaskularni crtež, uvećana srčana sjena i eventualne dvotračne ili prstenaste sjene uz vaskularne strukture koje označavaju zadebljane i proširene stijenke i lumene bronha. S druge strane emfizematozni podtip ima karakterističniji radiološki prikaz na klasičnoj rendgenskoj slici te se najčešće opisuje kao hiperinflacija pluća sa spljoštenim, aplaniranim hemidijafragmama, malom ili „kapljičastom“ srčanom sjenom i mogućim buloznim promjenama. Na profilnoj se snimci često može vidjeti i takozvani "bačvasti prsni koš" s proširenim anteriorno-posteriornim promjerom istoga. Navedeni radiološki opisi emfizema pokazuju osjetljivost od 90 % i specifičnost od 98% uz napomenu da su najraniji stadiji bolesti ovom metodom nevidljivi (33). Suprotno tome, radiološki opis kroničnog bronhitisa je potpuno nespecifičan te se njegova dijagnoza primarno oslanja na kliničku sliku (34).

Za razliku od klasične rendgenske snimke, kojom možemo prikazati tek uznapredovale stadije bolesti, rana je detekcija KOPB-a moguća pojavom CT-a prsnog koša. Danas je CT najdostupnija i najpreciznija slikovna metoda za detaljnu karakterizaciju KOPB-a, sa znatno većom osjetljivošću i specifičnošću od klasične rendgenske snimke u određivanju fenotipa KOPB-a, opsega i distribucije emfizema i abnormalnosti bronhalnoga stabla (35). Niskodozni nativni CT prsnog koša (engl. *unenhanced low-dose chest CT scan*) danas se preporuča za početnu karakterizaciju KOPB-a, određivanje podtipova i procjenu drugih plućnih i izvanplućnih manifestacija bolesti (36). Bitno je napomenuti da je CT omogućio vizualizaciju emfizema pacijenata koji nemaju kliničku sliku KOPB-a tj. subkliničke pacijente koji mogu, a i ne moraju razviti bolest (37). Znajući tu činjenicu, ne mora nas čuditi da posljednjih godina različite studije dovode u pitanje dijagnostičke kriterije za KOPB, koji se primarno oslanjaju na funkcionalne plućne testove jer se potencijalno zaobilazi cijela skupina pacijenata koji su pod povećanim rizikom za KOPB te se nastoje kreirati noviji dijagnostički kriteriji (38,39).

Nedavna je klasifikacija Fleischnerova društva iz 2018. godine podijelila emfizem u tri tipa: centrilobularni, panlobularni i paraseptalni. Centrilobularni se emfizem dalje raščlanjuje u pet podtipova: centrilobularni emfizem u tragovima (zauzima manje od 0,5% bilo koje plućne

zone), blagi centrilobularni emfizem (zausima od 0,5% do 5% bilo koje plućne zone), umjereni centrilobularni emfizem (zausima više od 5% bilo koje plućne zone), konfuirajući centrilobularni emfizem (stapanje emfizema pojedinih acinusa međusobno unutar istog sekundarnog lobulusa) te uznapredovali destruktivni centrilobularni emfizem (međusobno stapajući emfizem s posljedičnom hiperinflacijom i distorzijom plućnog parenhima). Paraseptalni se emfizem dijeli na blagi ili značajni dok je panlobularni emfizem zasebna kategorija. Ovom klasifikacijom razlikujemo ukupno sedam vizualnih podtipova emfizema (Slika 1.). Definiranjem vizualnog podtipa emfizema radiolog može zaključiti i o njegovoj etiologiji što pomaže pri odgovoru na postavljena klinička pitanja zbog kojih se snimao CT.

VRSTA EMFIZEMA PREMA FLEISCHNEROVOJ KLASIFIKACIJI
1. CENTRILOBULARNI EMFIZEM
a. Centrilobularni emfizem u tragovima
b. Blagi centrilobularni emfizem
c. Umjereni centrilobularni emfizem
d. Konfuirajući centrilobularni emfizem
e. Uznapredovali destruktivni centrilobularni emfizem
2. PARASEPTALNI EMFIZEM
a. Blagi paraseptalni emfizem
b. Značajni paraseptalni emfizem
3. PANLOBULARNI EMFIZEM

Slika 1. Prikaz klasifikacije emfizema Fleischnerova društva iz 2018. godine.

Nadalje, na CT snimkama prsnog koša, nakon naknadne softverske obrade, također je moguće odrediti i opseg emfizema pomoću identifikacije postotka volumena niske atenuacije (engl. *low attenuation volume*, *LAV%*) odnosno postotka zahvaćenosti plućnog parenhima emfizemom (PE%). Pojmom opisujemo područja plućnog parenhima koja imaju nižu atenuaciju od proizvoljno postavljene granice, najčešće se to radi o granici ispod -950 HJ, koja obilježava područja gubitka klasične strukture plućnog parenhima odnosno područje plućnog parenhima zahvaćenog i izmijenjenog emfizemom.

1.4. KORONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST KAO SUSTAVNA BOLEST

Ranije se KOPB smatrao primarnom i izoliranom plućnom bolešću, no danas znamo da se radi o bolesti koja je povezana s promjenama u normalnom funkcioniranju gotovo svih

organskih sustava; za izdvojiti je samo neke kao npr. promjene u krvožilnom, koštano-mišićnom, i probavnom sustavu, ali i različite kognitivne i psihološke promjene pacijenta. Koliko su iste važne, potvrđuje činjenica da su uvrštene u GOLD smjernice te se prema njima kategorizira i definira terapijsko liječenje KOPB-a (40,41). Ipak, sa sigurnošću se ne zna jesu li sustavne promjene posljedica plućne bolesti ili je pak KOPB primarno sistemska bolest s najizraženijom plućnom manifestacijom. Slijedom navedenog, danas su se pojavile različite teorije kojima bi se mogla objasniti moguća uzročno-posljedična veza (42). Jedan od mogućih uzroka, posljednjih se dvadesetak godina spominje kronična sustavna upala.

KOPB je, kako i sam naziv kaže, kronična upalna bolest koja primarno zahvaća plućni parenhim i bronhalno stablo. Upalne promjene su obilježene povećanim brojem alveolarnih makrofaga, neutrofila, T limfocita i upalom privučenih limfoidnih stanica iz cirkulacije. Navedene stanice i strukturne odnosno gradivne stanice, uključujući epitelne i endotelne stanice te fibroblaste, izlučuju niz proupalnih medijatora, uključujući citokine, kemokine, faktore rasta i lipidne medijatore. Bitnom stavkom u patofiziologiji nastanka KOPB-a smatra se i oksidativni stres. Naime, upalne promjene i reakcije u plućima dovode do njegove pojave te se posljedično stvaraju velike količine reaktivnih kisikovih radikala (engl. *Reactive oxidative species, ROS*), koji količinom premašuju obrambene antioksidativne mehanizme organizma te rezultiraju različitim štetnim učincima, uključujući oštećenje lipida, proteina i DNK (engl. *Deoxyribonucleic Acid, DNA*). Upalni se medijatori zatim, prema nekim istraživanjima, „prelijevaju“ u sustavni krvotok te preplavljuju ciljane organe, što onda dovodi do pojave i razvoja izvanplućnih komplikacija. Neki znanstvenici ipak smatraju da nema jednog ishodišta kronične upale već da su promjene drugih sustava prvenstveno posljedica komorbiditeta, koji imaju svoje zasebne kronične upale te da se njihovi upalni medijatori krvotokom otplavljuju u pluća (43). Oboljenja drugih organskih sustava smatraju se komorbiditetima jer dijele isti nazivnik, odnosno iste rizične čimbenike za nastanak kao i KOPB, a to su: poodmakla životna dob, tjelesna neaktivnost, nekvalitetna prehrana, pušenje cigareta, hipoksija i sustavna upala (44–46).

Poznato je da pacijenti viših GOLD stadija bolesti kao i pacijenti za vrijeme egzacerbacija bolesti imaju detektabilne i mjerljive markere sistemske upale kao što su npr. citokini, kemokini, reaktanti akutne faze i više razine proupalnih stanica. Također se zna da je aktivna i prolongirana sistemska upala povezana sa lošijim ishodima pacijenata od kojih se neki manifestiraju kao progresija sistemskih manifestacija ili komorbiditeta (ovisno o teoriji koju smatramo točnom), (47). Istraživanja provedena na velikim populacijama pokazala su da

je sustavna upala (definirana kao povišene razine C-reaktivnog proteina, fibrinogena i leukocita) bila povezana s dvostrukim pa čak i četverostrukim porastom rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, raka pluća i upale pluća (43,48). Bitno je spomenuti da tinjajuća sistemska upala ubrzava propadanje plućne funkcije, posebice za vrijeme egzacerbacija.

Najznačajnijim komorbiditetima/sustavnim učincima KOPB-a smatraju se promjene u krvožilnom i koštano-mišićnom sustavu, različite metaboličke promjene, prvenstveno dijabetes, promjene probavnog sustava u vidu pojave refluksne bolesti želučane kiseline (GERB, engl. *gastroesophageal reflux disease*, *GERD*) te kognitivne i psihološke promjene. Na važnost komorbiditeta ukazala je i skupina američkih znanstvenika dokazavši veću stopu mortaliteta komorbiditetnih KOPB pacijenata s arterijskom hipertenzijom, dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima u komparaciji s KOPB pacijentima bez komorbiditeta sličnog stupnja oštećenja plućne funkcije (49). Bitno je spomenuti da su KOPB pacijenti često u malnutriciji koja je posljedica smanjenog apetita, otežanog konzumiranja hrane te pretjerane potrošnje energije koja se koristi za disanje, a koja dodatno otežava pravilno funkcioniranje organskih sustava (50).

Danas je dijabetes tipa 2 jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Pojedine znanstvene struje smatraju upravo KOPB rizičnim faktorom za njegov nastanak različitim patofiziološkim putevima, primarno uzrokujući kroničnu sustavnu upalu i oksidativni stres s posljedično višim razinama upalnih parametara u krvi i razvojem inzulinske rezistencije s poremećajima u metabolizmu glukoze (51,52). Naravno, uz samu bolest njegovom razvoju značajno doprinosi i terapija kortikosteroidima, koja također mijenja i utječe na metabolizam glukoze (53). Čak su pojedina istraživanja pokazala da pacijenti, koji su na dugoročnoj terapiji inhalacijskim kortikosteroidima, imaju veći rizik za razvoj dijabetesa tip dva pogotovo kad su primljene doze lijeka više (54). Posebno je bitno voditi računa o KOPB pacijentima s dijabetesom jer su istraživanja pokazala da je pri nedovoljno individualno prilagođenoj dozi kortikosteroida veća učestalost hospitalizacije ovih pacijenata zbog neregulirane hiperglikemije (55). Ovi pacijenti nisu samo pod većim rizikom za hospitalizaciju zbog hiperglikemije uzrokovane terapijom, već je dokazana veća stopa mortaliteta ovih pacijenata bilo općenito bilo potaknuto krvožilnim ili dišnim uzrocima, a u usporedbi s kontrolnom skupinom KOPB pacijenata (56). Povećan je također i rizik za ozbiljne egzacerbacije bolesti za koje je nužna hospitalizacija (57).

Iako su tipični znakovi GERB-a žgaravica, osjećaj povrata kiseline ili neke druge tekućine u proksimalnije dijelove probavne cijevi, disfagija i širenje boli u leđa, pojedini pacijenti imaju atipične simptome koji impliciraju na oboljenja drugog organskog sustava kao npr. grlobolja, kronični kašalj, pojačano lučenje slina i otežano disanje (58). Raznolikost simptoma ponekad može dovesti do otežanog dijagnosticiranja, pri čemu se GERB pogrešno može zamijeniti s kardiovaskularnim ili plućnim bolestima zbog preklapanja simptoma, stoga je pacijentu potrebno pristupiti temeljito i detaljno imajući na umu da jedna dijagnoza ne isključuje drugu. Nekoliko je studija pokazalo povećanu prevalenciju GERB-a u pacijenata s KOPB-om s naglaskom da je GERB neovisni čimbenik rizika za egzacerbaciju KOPB-a (59). Jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj oba stanja je pušenje cigareta, ali se ipak smatra da povezanost leži u interakciji brojnih faktora (60). Pojedini znanstvenici impliciraju učinak terapije lijekovima KOPB-a na tonus jednjačkog sfinktera i učinak terapije na respiratornu muskulaturu uzrokujući plućnu hiperinflaciju, koji oboje doprinose narušenoj funkciji antirefluksne barijere (61).

Nije nepoznata činjenica da su pacijenti s KOPB-om skloniji pojavi depresivnih epizoda, depresiji i anksioznosti. Kronična bolest, nedostatak zraka i narušena kvaliteta života u pacijenata stvaraju osjećaj socijalne izoliranosti, beznađa te uzrokuju pretjeranu emocionalnu razdražljivost (62). Pojedine studije impliciraju moguću povezanost KOPB-a s povećanim rizikom za ubrzano narušavanje kognitivnih funkcija i prijevremeni razvoj demencije. Mogući uzrok se smatra kronična hipoksemija, koja može utjecati na moždane funkcije uzrokujući promjene u moždanom krvotoku (63). Znamo da je KOPB često popraćen komorbiditetima, od kojih su kardiovaskularni najčešći, a upravo oni dovode do strukturalnih promjena krvnih žila s formiranjem aterosklerotskih plakova, koji potencijalno mogu uzrokovati i vaskularnu demenciju koja može doprinijeti smanjenju kognitivnih funkcija ovih pacijenata (64). Zajednički rizični čimbenik i za razvoj KOPB-a i za razvoj demencije je pušenje cigareta čiji neurotoksični učinak može ubrzati starenje mozga i povećati vjerojatnost za razvoj demencije (65). Česte i jake egzacerbacije KOPB-a su praćene sustavnom upalom i hipoksemijom, a obje mogu imati negativne učinke na kognitivne funkcije. Pojedine su studije pokazale pozitivnu korelaciju učestalosti egzacerbacija i opadanja kognitivnih funkcija (64).

1.4.1. PROMJENE KRVOŽILNOG SUSTAVA

Među mnoštvom ranije spomenutih sustavnih učinaka KOPB-a odnosno komorbiditeta, krvožilna oboljenja su općeprihvaćeno najvažnija, ne samo zbog svoje česte incidencije, već činjenice da su povezana s povećanim rizikom za smrtni ishod (66). Bitno je napomenuti da su krvožilne bolesti danas zauzele tron kao vodeći uzrok mortaliteta diljem svijeta s uzlaznim trendom incidencije u narednim godinama nezavisno o KOPB-u (67). Zbog visoke prevalencije i KOPB-a i krvožilnih bolesti, ne mora čuditi da su obje bolesti često prisutne u jednog pacijenta te je zbog te činjenice nužno uvesti pojam „multimorbiditeta“. Multimorbiditet se definira kao prisutnost dvaju ili više kroničnih oboljenja u istog pojedinca. Prema novijim podacima čak 70% osoba starijih od 70 godina je multimorbidno (68). Ne samo da je povezana s većom stopom smrtnosti već je komorbiditetna kardiovaskularna bolest također povezana s produljenim razdobljem egzacerbacije respiratornih simptoma (66) za vrijeme koje su vrijednosti proupalnih biomarkera u krvi najviše te je rizik od akutnih vaskularnih incidenata najveći (akutni koronarni sindrom i moždani udar), (69). Najčešća krvožilna oboljenja opisana u KOPB pacijenata su ishemijska bolest srca, srčano zatajenje i srčane aritmije (66).

Iako je pušenje cigareta najznačajniji rizični čimbenik i za razvoj KOPB-a i krvožilnih bolesti, danas se zna da su oba entiteta ipak međusobno isprepletena te da se radi o interakciji više različitih faktora (70,71). Duhanski dim uzrokuje niz sistemskih upalnih reakcija, dovodi do endotelne disfunkcije, inicira formiranje i daljnji razvoj te rupturu aterosklerotskih plakova (72). Podaci pojedinih studija čak ukazuju da pušenje samo jedne cigarete dnevno uzrokuje kratkotrajno povećanje vaskularnog otpora i „tvrdoće“ stijenke arterije, što može negativno utjecati na nju u vidu daljnjeg remodeliranja te može povećati rizik od rupture već postojećeg aterosklerotskog plaka i tako uzrokovati ranije spomenute akutne vaskularne incidente (73). Kronična je sistemska upala potencirana i od strane tinjajuće upale uzrokovane KOPB-om, koja sam proces ateroskleroze dodatno ubrzava (71). Naime, upalne promjene u plućima dovode do lokalne degradacije elastina kojom se pospješuje ubrzana progresivna dinamika daljnjeg pada plućne funkcije (74), također je zabilježena i veća vrijednost indikatora sistemske degradacije elastina u krvi i u urinu KOPB pacijenata sugerirajući zaključak da upala uzrokovana KOPB-om doprinosi sistemskom remodeliranju stijenki arterija (75). Ne smije se zaboraviti ni činjenica da su pacijenti s KOPB-om često u intermitentnoj ili kroničnoj hipoksiji koja je poznata kao okidač kronične sistemske upale i oksidativnog stresa te tako, uz ranije navedene čimbenike, doprinosi ubrzanoj aterosklerozi krvnih žila i riziku za razvoj krvožilnih bolesti (70).

Danas je poznato, ne samo da je KOPB u anamnezi povezan s povećanim kardiovaskularnim rizikom, već da stadij bolesti igra značajnu ulogu. Dio odgovora se zasigurno može naći u zajedničkim rizičnim faktorima, naime, pretpostavka je da pacijenti viših stadija bolesti imaju dulji pušački staž, da su stariji, da se manje kreću što su sve dobro znani rizični faktori za razvoj (76). Pacijenti viših stadija bolesti su često u kroničnoj lagano tinjajućoj sistemske upale, koja doprinosi razvoju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (77). Jake egzacerbacije u ovih pacijenata dovode do jake sistemske upale i oksidativnog stresa, uzrokuju promjene u ventilacijsko perfuzijskim omjerima pluća, dovode do hipoksije što sve uzrokuje aktivaciju simpatičkog živčanog sustava koji iscrpljuje krvožilni sustav (78). Hiperinflacija pluća, ako govorimo o emfizematoznom obliku KOPB-a, uzrokuje lijevostrano srčano zatajenje s hipertrofijom lijevog ventrikla i otežanim punjenjem lijevog srca u diastoli (79,80). Emfizematozni oblik KOPB-a je povezan s destrukcijom, ne samo alveola, već i kapilarnog spleta i krvožilja odgovornog za izmjenu plinova posljedično uzrokujući hipoksiju koja dovodi do plućne vazokonstrikcije i povećanog plućnog vaskularnog otpora s potencijalnim razvojem plućne hipertenzije što uzrokuje desnostrano srčano popuštanje (81). Naravno, viši stadiji bolesti imaju veću destrukciju plućnog parenhima emfizemom što povećava rizik nastanka i lijevostranog i desnostranog srčanog popuštanja. Studije su dokazale da su viši stadiji KOPB-a ili pak nagla progresija bolesti, karakterizirani brzim padom u vrijednosti FEV₁, povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom (82). Primjerice, studija koja je obuhvatila pacijente u dobi od 45 do 64 godine pokazala je veću incidenciju srčanog zatajenja u pacijenata s nižom vrijednosti FEV₁, čak nakon izjednačavanja po dobi, pušačkom statusu i drugim rizičnim čimbenicima za razvoj kardiovaskularnih bolesti (83), također je druga studija utvrdila učestaliju pojavu atrijske fibrilacije u pacijenata s nižim vrijednostima FEV₁ (84).

Osim samih procesa unutar organizma koji se odvijaju zbog KOPB-a koji povećavaju rizik za nastanak ili pogoršanje kardiovaskularnih bolesti, danas se sve više žele osvijestiti liječnici na mogući utjecaj terapije KOPB-a na razvoj kardiovaskularnih bolesti (85). Pod posebnim su interesom bronhodilatatori, primarno dugo djelujući β_2 agonisti (engl. *long-acting β_2 agonists*, LABA) i dugo djelujući muskarinski antagonisti (engl. *long-acting muscarinic antagonists*, LAMA), koji predstavljaju ključne lijekove za dugoročnu kontrolu KOPB-a (86). Poznato je da postoji moguća povezanost LABA skupina lijekova s povećanim rizikom za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događanja, vjerojatno kao posljedica pretjerane aktivacije i stimulacije simpatičkog živčanog sustava, koji može povećati rizik od nastanka tahiaritmija i

akutnog infarkta miokarda (85). S druge strane, postoje studije koje ističu pozitivni učinak β_2 agonista na kardiovaskularni rizik primarno kao rezultat poboljšane respiratorne funkcije pacijenta. Boljom se respiratornom funkcijom olakšava rad srčanog mišića smanjenjem plućnog vaskularnog otpora te se time osigurava bolja oksigenacija krvi koja opet ima pozitivne učinke na srčani rad (87) sa smanjenom učestalošću egzacerbacija za koje se zna da povećavaju kardiovaskularni rizik (88). Slično kao LABA skupina i LAMA skupina lijekova se povezuje s potencijalnim povećanim krvožilnim rizicima, točnije, oni mogu dovesti do supresije parasimpatetičke kontrole srčanog ritma te na taj način doprinijeti nastanku tahiaritmija (89). Ipak, postoji više dokaza koji sugeriraju pozitivne učinke antimuskarinskih lijekova primarno, slično kao i LABA skupina, kroz poboljšanje respiratorne funkcije pacijenta i smanjenom učestalosti egzacerbacija s posljedičnim boljim radom srčanog mišića (90). Slijedom navedenog, nemamo jednoznačne i egzaktno dokaze koji bi potvrdili rizike upotrebe bronhodilatatora u dugoročnoj kontroli i terapiji KOPB-a (85).

Inhalacijski se kortikosteroidi često koriste u kombinaciji s LABA skupinom lijekova za kontrolu bolesti pacijenata koji imaju veći rizik za nastanak egzacerbacija (91). Primarno smanjujući upalu, inhalacijskim se kortikosteroidima pripisao pozitivan utjecaj na smanjenje smrtnosti od krvožilnih neželjenih događaja, ali pojedini su znanstvenici upozorili na njihovu primjenu u pacijenata s postojećim srčanim problemima kao što su srčano zatajenje, fibrilacija atrijska i ventrikularna tahiaritmija (66). Inhibitori fosfodiesteraze se koriste uz bronhodilatatore i inhalacijske kortikosteroide u težim stadijima KOPB-a primarno smanjujući upalu i rizik od egzacerbacija (92). Smatra se kako upravo na taj način imaju pozitivan učinak na krvožilni sustav, ali kako postoji ograničeni broj studija, nužna su daljnja detaljnija istraživanja koja bi dokazala dugoročni sigurnosni profil ove skupine lijekova (93). Lijek koji djeluje protuupalno je i teofilin koji, unatoč pozitivnim djelovanjima na smanjenje plućnog vaskularnog otpora i srčane funkcije (94), u visokim dozama može dovesti do pojave tahiaritmija, primarno fibrilacije atrijske (95), te se mora primjenjivati s oprezom. Kada se sve zbroji i oduzme, različite skupine lijekova imaju drugačiji učinak na kardiovaskularni sustav, stoga je nužno dobro izbalansirati njihove pozitivne utjecaje na respiratorni sustav s potencijalnim negativnim krvožilnim rizicima te svakom pacijentu pristupiti individualno (96).

Radiološki, u sklopu CT pretrage, možemo vizualizirati i mjeriti opseg kalcifikata stijenki arterija, koji nastaju kao posljedica procesa ateroskleroze te mogu ukazati na opseg iste i služiti kao prediktor ukupnog kardiovaskularnog rizika (97,98). Krvne žile čije kalcifikate stijenki možemo mjeriti na CT snimkama prsnoga koša uključuju koronarne krvne žile i

stijenku torakalne aorte. Zbog artefakata pomicanja, koji nastaju kao posljedica rada srčanog mišića, najčešće se snimanje CT-a prsnog koša obavlja pod vodstvom EKG-a jer se tako sinkronizira skeniranje pacijenta sa srčanim ciklusom, smanjujući pritom artefakte te omogućujući bolju vizualizaciju i kvantifikaciju kalcifikata krvnih žila (99). Za mjerenje volumena kalcifikata koronarnih arterija primarno se snima CT prsnoga koša pod vodstvom EKG-a jer artefakti pomicanja kao posljedica kontrakcije srčanog mišića značajno utječu na vrijednosti volumena kalcifikata (100). S druge strane, studije koje bi dokazale utjecaj artefakata pomicanja na volumen kalcifikata torakalne aorte su bez jednoznačnog odgovora. Pojedini znanstvenici smatraju izračun volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte toliko bitnim za prognozu mortaliteta da bi isti uvrstili kao zasebni dio nalaza rutinskog snimanje prsnoga koša bez vodstva EKG-om (101). Naime, postoje dokazi koji ukazuju da pacijenti s većim volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte imaju veći rizik od kardiovaskularnih bolesti neovisno o dobro poznatim rizičnim faktorima kao što su dob, pušenje, povišeni arterijski krvni tlak, serumske razine kolesterola i dijabetes (102).

1.4.2. PROMJENE KOŠTANO-MIŠIĆNOG SUSTAVA

Pacijenti oboljeli od KOPB-a, posebice u višim stadijima bolesti, često imaju narušenu kvalitetu života koja se između ostaloga očituje smanjenom razinom fizičke aktivnosti što za posljedicu ima gubitak tjelesne težine i mišićne mase (103). Potonje definiramo kao sarkopeniju odnosno pad mišićne snage i mase s posljedično smanjenom mišićnom funkcijom i lakšim mišićnim zamorom (104). Smatra se da je sarkopenija prisutna u 15 do 55% pacijenata oboljelih od KOPB-a (105) s većom prevalencijom u višim GOLD stadijima bolesti (106). Smanjena mišićna masa i funkcija su povezane s lošijom plućnom funkcijom, lošijom kvalitetom života te povećanim rizikom za niže vrijednosti mineralne koštane gustoće s opasnošću za razvoj osteoporoze (107). Osteoporoza je sustavna bolest karakterizirana smanjenom jačinom kosti, koja je posljedica propadanja mikroarhitekture kosti i gubitka mineralizacije što za posljedicu ima veću fragilnost kosti s povećanim rizikom frakture (108).

Uzročno-posljedična veza između KOPB-a i osteoporoze nije egzaktno definirana te se, osim smanjene mišićne mase i fizičke aktivnosti, spominje utjecaj duhanskog dima na kost, manjak mikro- i makronutritijenata zbog loših prehrambenih navika, terapija kortikosteroidima (primarno onih apliciranih intravenski) i kronična sustavna upala (109). Slično kao i za kardiovaskularne bolesti, različite se znanstvene struje spore radi li se o sustavnoj manifestaciji

KOPB-a ili se pak radi o komorbiditetu koji nastaje kao posljedica zajedničkih rizičnih faktora kao što su pušenje (110). Mogući patofiziološki procesi koji bi povezali ova dva entiteta su nedostatak vitamina D, promjene u glavnom signalnom putu koji je zadužen za ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta (signalni put, engl. *receptor activator of the nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG)*) te kronična sustavna upala (111).

Prevalencija osteoporoze u pacijenata oboljelih od KOPB-a varira između 9% i 69% u ovisnosti o ispitivanoj populaciji (primjerice, udio muškaraca i žena ili dob pacijenta), korištenim dijagnostičkim metodama i kriterijima odnosno vrijednostima gustoće kosti određenima za granicu osteoporoze (112). Bitno je naglasiti da je prevalencija osteoporoze veća u višim stadijima KOPB-a i da pozitivno korelira s padom plućne funkcije, odnosno vrijednošću FEV₁ (103). Nadalje, novija su istraživanja predložila emfizematozni tip KOPB-a kao nezavisni prediktor niske mineralne koštane gustoće u pušača sa i bez klinički potvrđenog KOPB-a (113). Ipak, stadij i vrsta KOPB-a su samo dva čimbenika koji utječu na vrijednost mineralne koštane gustoće, glavne determinante njene vrijednosti su dob i spol, vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM, engl. *body mass index*, BMI) te čitav niz kroničnih bolesti (110). Pacijenti s osteoporozom imaju veći rizik za prijelom kosti s posljedičnim porastom morbiditeta i mortaliteta, što između ostalog može pogoršati simptome KOPB-a. Naime, npr. prijelomi kuka uzrokuju smanjenu pokretljivost pacijenta dok prijelomi kralježaka, osobito torakalnih, u KOPB pacijenata mogu narušiti već smanjenu plućnu funkciju (108,114).

Vrijednost mineralne koštane gustoće se mjeri s nekoliko neinvazivnih metoda. Zlatni standard je denzitometrija (engl. *dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA), ali su se posljednjih desetljeća kao nove metode pojavile kvantitativni CT i kvantitativni ultrazvuk (110). Procjena je mineralne koštane gustoće moguća i standardnim CT-om za kojeg je dokazano da odlično korelira s vrijednostima mineralne koštane gustoće mjerenima denzitometrijom (115). Mjerenjem apsorpcijskih vrijednosti kosti na CT-u, izraženih u Hounsfieldovim jedinicama (HJ), možemo dobiti ne samo jasan indikator mineralne koštane gustoće, već možemo točno prikazati i samu strukturu kosti koju nije moguće prikazati denzitometrijom (108,109,114). Prilikom mjerenja mineralne koštane gustoće na CT-u bitno je napomenuti lokaciju mjerenja jer je poznat podatak da se njena vrijednost smanjuje od kranijalno prema kaudalno, posebice u predjelu kralježnice (116).

1.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA

Upalni procesi u plućima uzrokovani KOPB-om nisu ograničeni samo na zračne prostore već često zahvaćaju i plućnu vaskulaturu. Zato se u većine ovih pacijenata može javiti neki oblik, pretežito blagi, plućne hipertenzije. Potonja je uzrokovana različitim mehanizmima, od kojih su samo neki: povišeni plućni vaskularni otpor, povećan tlak punjenja lijevog ventrikla i povišen intratorakalni tlak kao rezultat zarobljenog zraka u distalnim malim dišnim putevima (engl. *air trapping*). Svi opisani mehanizmi koji dovode do plućne hipertenzije posljedica su faktora, čiji učinak za posljedicu ima promjene u plućnoj cirkulaciji. Najčešće su to duhanski dim, endotelna disfunkcija, strukturalne i funkcionalne promjene plućnog parenhima, upala i danas sve češće spomenuti genetski faktori.

Jedni od hemodinamskih parametra, kojima se opisuje plućna cirkulacija, su srednji plućni arterijski tlak (engl. *mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) i plućni vaskularni otpor (engl. *pulmonary vascular resistance*, PVR). Kao što samo ime sugerira, srednji arterijski plućni tlak predstavlja vrijednost srednjeg tlaka u plućnim arterijama za vrijeme srčanog ciklusa te je indikator tlaka kojeg desna srčana klijetka treba svladati da bi ispumpala krv u pluća. Njegovu vrijednost iznad 20 mmHg u mirovanju mjereno kateterizacijom desnog srca se smatra plućnom hipertenzijom (117). S druge strane, plućni vaskularni otpor predstavlja otpor protoka krvi unutar plućne cirkulacije koji je uvjetovan promjerom, elastičnošću i tonusom plućnih krvnih žila (118). Njegove povećane vrijednosti mogu biti posljedica kroničnih promjena plućnog parenhima (uključujući KOPB), različitih stanja koja dovode do narušene funkcije lijeve strane srca i kroničkim tromboembolijskim incidentima manjih ogranaka plućnih arterija (119). U kontekstu KOPB-a je bitno naglasiti da su povišene vrijednosti srednjeg plućnog arterijskog tlaka klinički jako značajne jer se povezuju s manjim preživljenjem i češćim egzacerbacijama i hospitalizacijama (120). Također, viši su stadiji KOPB-a, s uznapređovalom destrukcijom plućnog parenhima, povezani s većom prevalencijom plućne hipertenzije pa tako preko 90% pacijenata GOLD stadija IV. ima vrijednosti srednjeg plućnog arterijskog tlaka veću od 20 mmHg (121). Što se tiče podtipa KOPB-a, pacijenti s emfizematoznim oblikom češće imaju plućnu hipertenziju jer propadanje plućnog parenhima i kronična upala dovode do razaranja krvnih žila ili pak do gubitka elastina u njihovim stijenkama s posljedičnim padom vrijednosti elastičnih sila plućnog krvožilja i porasta plućnog vaskularnog otpora (70,122).

Iako radiološki, na CT snimkama prsnoga koša, ne možemo mjeriti vrijednosti dvaju navedenih parametara, ipak postoje određeni znakovi koji mogu biti indikatori njihovih povećanih vrijednosti. Primarni ekstrakardijalni znak, koji bi sugerirao moguću plućnu hipertenziju, promjer je debla glavne plućne arterije mjereno na aksijalnim presjecima vertikalno položenim na uzdužnu os iste (123). Najčešće korištena granična vrijednost je >29 mm, ali novija istraživanja pokazuju da vrijednost od >31,6 mm ima specifičnosti preko 93% u detekciji plućne hipertenzije (124). Framinghamska studija pak predlaže različite granične vrijednost zavisno o spolu; >27 mm za žene te >29 mm za muškarce mjereno na EKG vođenim nativnim CT presjecima (125). Drugi indikatori moguće plućne hipertenzije na CT snimkama prsnog koša su rubni trombotski sadržaj u ograncima plućne arterije, mozaična perfuzija plućnog parenhima i konsolidacije tj. atelektaze distalnije od okludiranih ogranaka plućne arterije (126).

2. PROBLEMATIKA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. PROBLEMTIKA ISTAŽIVANJA

S obzirom da postoji nekoliko različitih dijagnostičkih pristupa emfizemu, svrha ovog istraživanja bila je utvrditi odnos između morfoloških, preciznije radioloških, parametara emfizema na CT snimkama prsnoga koša, kliničkog znaka postojanja bronhoopstrukcije, tj. vrijednosti TI, i izvanplućnih manifestacija KOPB-a. Radiološki CT parametri emfizema su bili kvalitativno opisivanje vrste emfizema posljednjom Fleischnerovom klasifikacijom i kvantitativno izračunavanje opsega plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom izraženog u postocima. Od niza izvanplućnih manifestacija opservirane su najvažnije krvožilne i koštano-mišićne manifestacije, tako što su mjereni njihovi indikatori, a to su volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte i vrijednost mineralne koštane gustoće trupova kralježnice. Postojanje plućne hipertenzije značajno utječe na klinički tijek pacijenta, stoga je mjeran promjer debela plućne arterije, glavni radiološki indikator njenog postojanja. Svi navedeni parametri (emfizem plućnog parenhima, kalcifikati torakalne aorte, mineralna koštana gustoća kralježnice i plućna hipertenzija) mjereni su na istim CT skenovima u svakog pacijenta. Vjerujemo da dobivanjem što više informacija o zdravstvenom stanju pacijenta jednim CT pregledom možemo otkriti i pravovremeno liječiti kronične bolesti te time smanjiti opterećenje zdravstvenog sustava. Također, uvidom u dosadašnju literaturu, nismo pronašli studiju, koja je povezivala vrstu i opseg emfizema s kalcifikatima stijenke torakalne aorte i mineralne koštane gustoće kralježnice u kohorti pacijenata s emfizemom, u kojoj je samo dio ispitivane populacije imao sve kriterije za dijagnozu KOPB-a, a drugi dio nije. Isto smo smatrali važnim istražiti s obzirom da nije poznato je li emfizem, kao subliknički oblik KOPB-a, povezan s izvanplućnim manifestacijama prije razvoja KOPB-a.

2.2. CILJEVI ISTAŽIVANJA

1. Glavni ciljevi istraživanja su utvrditi:

1.1. Nezavisni utjecaj postotka plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom na vrijednost mineralne koštane gustoće, volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte i promjer debela plućne arterije.

1.2. Nezavisni utjecaj pojedinog tipa emfizema prema CT Fleischnerovoj klasifikaciji na vrijednost mineralne koštane gustoće, volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte i promjer glavnog debela plućne arterije.

1.3. Nezavisni utjecaj TI ($\leq$ ili $> 0,7$) na vrijednost mineralne koštane gustoće, volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte i promjer glavnog debla plućne arterije.

2. Sporedni ciljevi su:

2.1 Utvrditi razlike u postotku plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom i zastupljenosti pojedinog podtipa emfizema između pacijenata podjeljenih na osnovi vrijednosti TI.

2.2. Razlika u vrijednosti mineralne koštane gustoće na pojedinim razinama kralježnice te povezanost svake razine kralježnice s parametrima emfizema.

3. HIPOTEZE

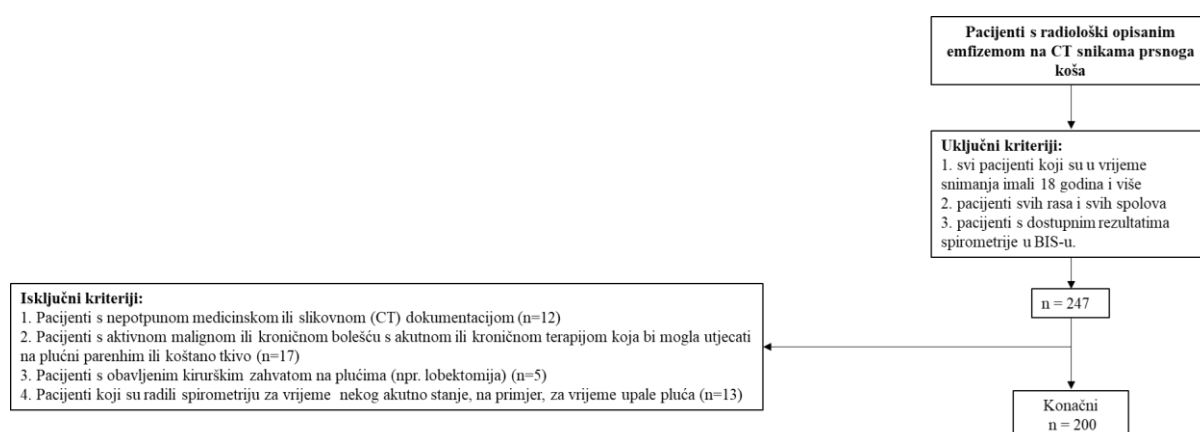
U istraživanju smo testirali sljedeće hipoteze:

1. Postotak plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom nezavisno će negativno biti povezan s mineralnom koštanom gustoćom i pozitivno će biti povezan s volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte, nakon standardizacije podataka s obzirom na druge čimbenike.
2. Uznapredovali destruktivni tip emfizema (prema Fleischnerovoj klasifikaciji) nezavisno će biti povezan s nižom mineralnom koštanom gustoćom i većim volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte, za razliku od ostalih blažih tipova plućnog emfizema.
3. Pacijenti s klinički potvrđenom KOPB-om ($TI < 0,7$) imat će nižu mineralnu koštanu gustoću i veći volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte u odnosu na pacijente sa $TI \geq 0,7$.
4. Promjer glavnog debla plućne arterije pozitivno će biti povezan sa postotkom plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom i volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte te će negativno biti povezan s mineralnom koštanom gustoćom.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. DIZAJN STUDIJE I ISPITANICI

Istraživanje je provedeno u razdoblju između 1. siječnja 2024. do 28. veljače 2024. godine na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split. U zadanom vremenskom razdoblju retrospektivno su prikupljeni i analizirani pacijenti, koji su snimili CT prsnog koša između 20. svibnja 2022. i 1. siječnja 2024. te su na istom imali promjene plućnog parenhima po tipu emfizema. Povijest bolesti pacijenta pregledana je i analizirana iz bolničkog informacijskog sustava (BIS). Kriteriji za uključivanje bili su sljedeći: (1) svi pacijenti koji su u vrijeme snimanja imali 18 godina i više; (2) pacijenti svih rasa i svih spolova; i (3) pacijenti s dostupnim rezultatima spirometrije u bolničkom informacijskom sustavu (BIS-u). Kriteriji isključenja bili su sljedeći: (1) pacijenti s nepotpunom medicinskom ili slikovnom (CT) dokumentacijom; (2) pacijenti s aktivnom malignom ili kroničnom bolešću s akutnom ili kroničnom terapijom koja bi mogla utjecati na plućni parenhim ili koštano tkivo; (3) pacijenti s obavljenim kirurškim zahvatom na plućima (npr. lobektomija); i (4) pacijenti koji su radili spirometriju za vrijeme nekog akutnog stanja, na primjer, za vrijeme upale pluća. Nalaz spirometrije svih pacijenata nije bio stariji od šest mjeseci u odnosu na datum snimanja CT-a prsnog koša. Iz nalaza spirometrije ekstrahirali smo podatak o vrijednosti TI. Pacijente smo inicijalno podijelili prema vrijednosti TI nakon aplikacije bronhodilatatora, pod pretpostavkom da pacijenti s vrijednošću TI ispod 0,7 imaju kliničke simptome i znakove opstrukcije. Od početnih 247 pacijenata, koji su zadovoljili kriterije uključivanja, nakon daljnjeg isključivanja prema spomenutim kriterijima isključenja ($n = 47$ pacijenata), u analizu je uključeno ukupno 200 pacijenata (Slika 2.)



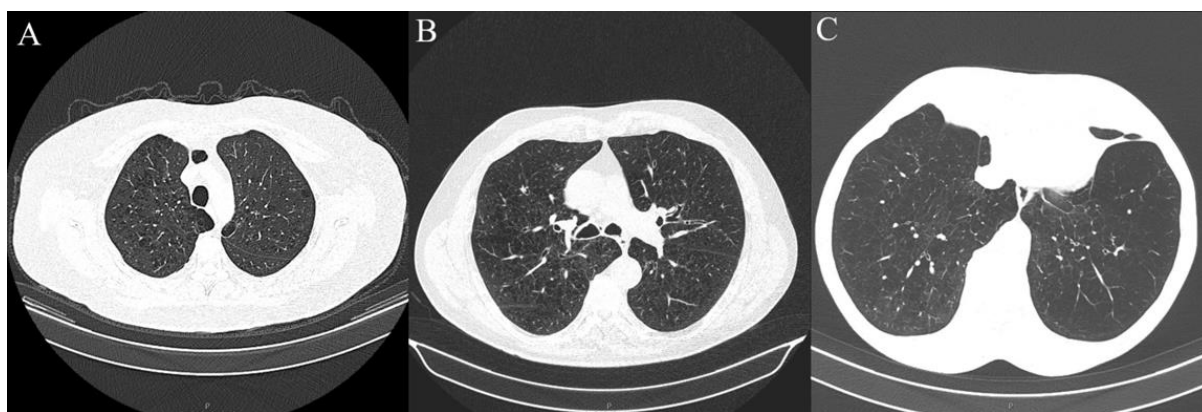
Slika 2. Dijagram tijeka pacijenata uključenih u istraživanje

4.2. MJERENJE I POSTUPCI

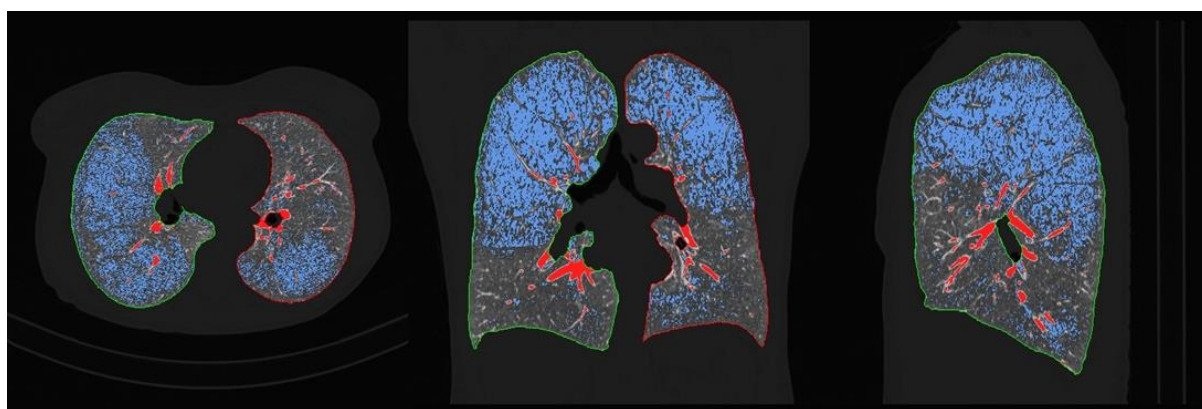
Skeniranje pluća obavljeno je na 128-slojnom CT-u Siemens Somatom Definition AS, Njemačka. Pacijenti su zamoljeni da zadrže dah pri maksimalnom udisaju u ležećem položaju. Korišteni parametri CT-a bili su struja cijevi od 113 do 200 mAs i napon cijevi od 120 kVp, automatski prilagođeni ovisno o fizičkim karakteristikama pacijenta. Pregled je uključio nekontrastne snimke i snimke u venskoj fazi (s 60 sekundi odgode) nakon aplikacije jednog kontrastnog sredstva. Rekonstrukcije plućnog parenhima izvedene su iz CT presjeka bez kontrasta.

4.2.1. ANALIZE I MJERENJA PLUĆNOGA PARENHIMA

Slikovni materijal CT snimanja pluća pregledan je i analiziran na posebnoj radnoj stanici sa instaliranim Syngo.via VB60A_HF08 i Syngo.Pulmo3D (Siemens Healthcare, Erlangen, Njemačka) na postavkama prozora pluća i medijastinuma (pluća: WW 1500 HU, WL –600 HU, medijastinalni WW 400 HU , WL 40 HU). Dva iskusna torakalna radiologa nezavisno su pregledavala i analizirala CT snimke pluća prema smjernicama Fleischnerovog društva radiologa iz 2018. godine. Svaki je ispitivač analizirao i klasificirao tip emfizema, kako slijedi: centrilobularni (u tragovima, blagi, umjereni i uznapredovali destruktivni), paraseptalni (blagi i značajan) i panlobularni emfizem. Ako je bilo prisutno više od jedne vrste emfizema, svaka vrsta emfizema je opisana posebno. Što se tiče stupnja zahvaćenosti plućnog parenhima emfizemom, PE% je mjereno automatski za svako plućno krilo pojedinačno te je mjerena ukupna vrijednost PE%-a za oba pluća na Syngo.Pulmo3D softveru za naknadnu obradu. Postavljena granica za emfizematoznu destrukciju iznosila je -950 HJ te su apsorpcijske vrijednosti plućnog parenhima ispod navedene smatrane emfizemom. Međupromatračka pouzdanost u procjeni tipa emfizema bila je visoka; Kappa = 0,866, $p < 0,001$.



Slika 3. Aksijalni presjeci na CT-u prsnog koša pacijenata uključenih u istraživanje prikazuju različite tipove emfizema prema smjernicama Fleischnerove udruge. (A) Umjereni centrilobularni emfizem lokaliziran u gornjoj zoni plućnog parenhima. (B) Konfluentni centrilobularni emfizem lokaliziran u srednjoj zoni plućnog parenhima. (C) Uznapredovali destruktivni centrilobularni emfizem lokaliziran u donjoj zoni plućnog parenhima. Pacijenti prikazani u (B) i (C) također imaju blagi, odnosno izraženi paraseptalni emfizem. (Izvor: Arhiva KBC Split)

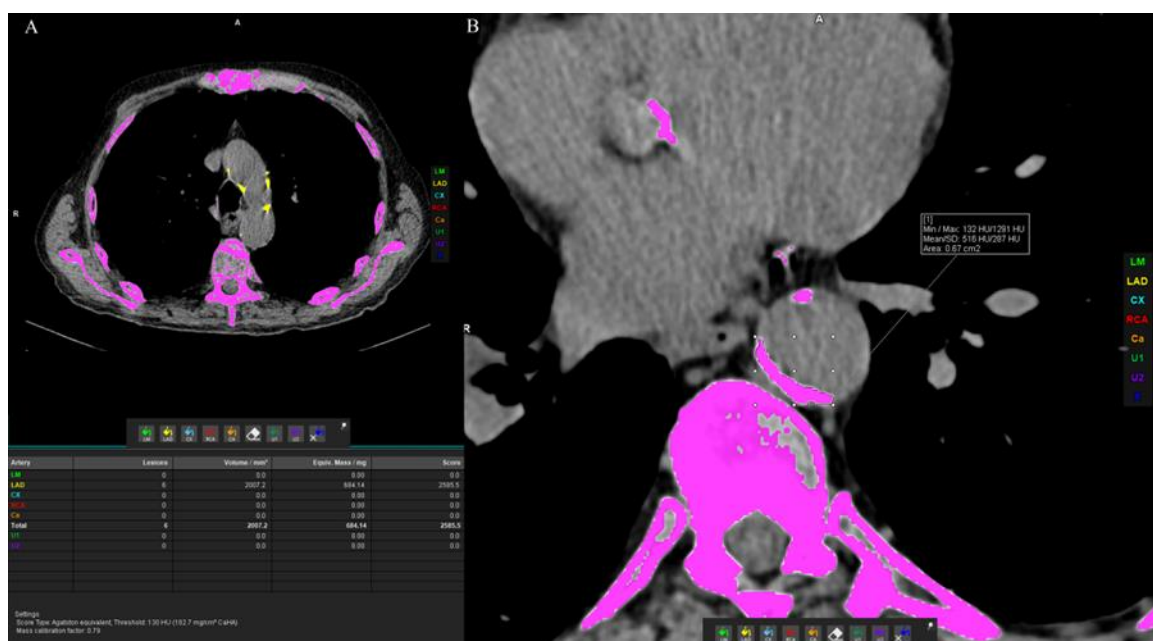


Slika 4. Aksijalni, koronarni i sagitalni CT prsnog koša s postprocesiranjem u Syngo.Pulmo3D softveru. Plava područja predstavljaju zone niske atenuacije (LAV%), koje ukazuju na prisutnost emfizema. (Izvor: Arhiva KBC Split).

4.2.2. MJERENJE VASKULARNIH KALCIFIKATA TORAKALNE AORTE

Za mjerenje volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte, Siemens Syngo.via softver za naknadnu obradu VB60A_HF08 korišten je s alatom „Ca Scoring“ na nativnim CT skenovima. Alat poluautomatski procjenjuje volumen kalcifikata na CT snimkama. Svaki kalcifikat se posebno zabilježio klikom na isti, a suma volumena svih kalcifikata stijenke je uzeta u iznos

konačnog volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte. Ako mjerenje nije bilo automatski moguće, najčešće u slučaju da su vaskularne kalcifikacije bile preblizu koštanim strukturama (npr. u kontaktu s vertebralnim osteofitima) te se nisu mogla odvojiti od istih, ili su se protezale u susjedne arterije, područje od interesa (engl. *region of interest*, ROI) slobodnom rukom korišteno je za ocrtavanje kalcifikata i izračunavanje njihovog volumena. Mjerenja su obavila tri opća radiologa koji su prošli opsežnu obuku prije gore opisanih mjerenja.

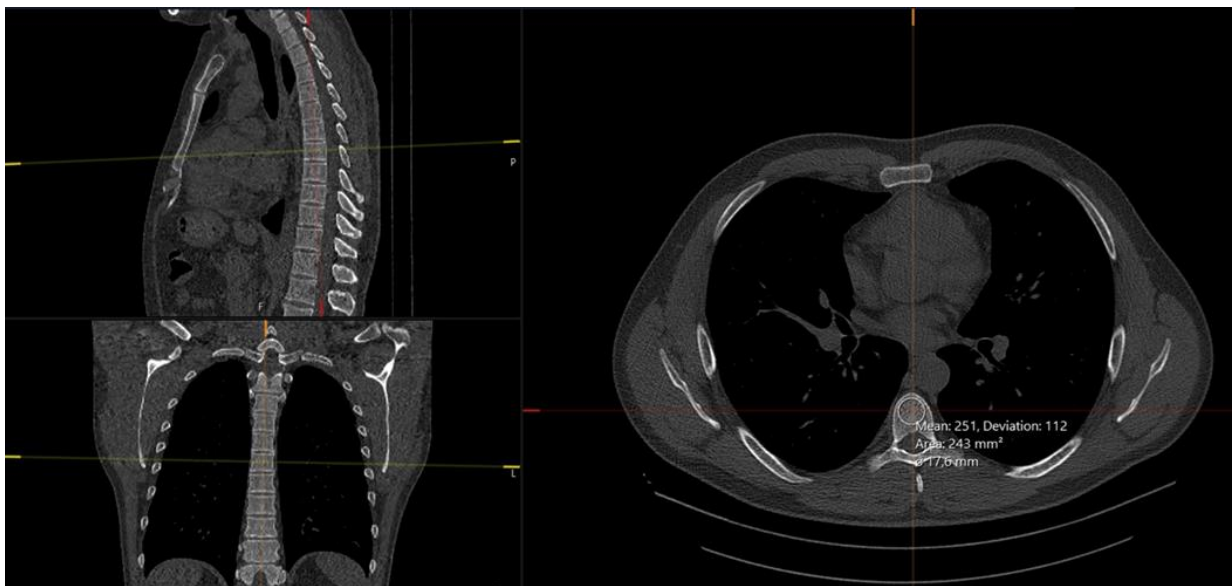


Slika 5. Aksijalni presjek CT-a prsnog koša s prikazom mjerenja vaskularnih kalcifikacija. (Lijevo) Mjerenje kalcifikacija torakalne aorte korištenjem postprocesnog softvera VB60_HF08. (Desno) Ručno označavanje ROI-a za izračun volumena kalcifikacija. (Izvor: Arhiva KBC Split)

4.2.3. MJERENJE GUSTOĆE TRABEKULARNE KOSTI

Na CT pregledu se mineralna gustoća kosti mjeri mjerenjem denziteta trabekularne kosti u HJ. Isto se postiže poluautomatskim crtanjem okrugle regije od interesa na željeno područje. Regija od interesa je postavljena na aksijalnim presjecima u području prednjeg dijela tijela kralješka između gornje i donje pokrovne plohe, u homogenom području trabekularne kosti u tijelima kralješaka T4, T8 i L1 kralješka, ispred ulaza velikih krvnih žila. Prosječna veličina regije od interesa iznosila je oko 3 cm². Ukoliko su pronađene patološke promjene na kostima,

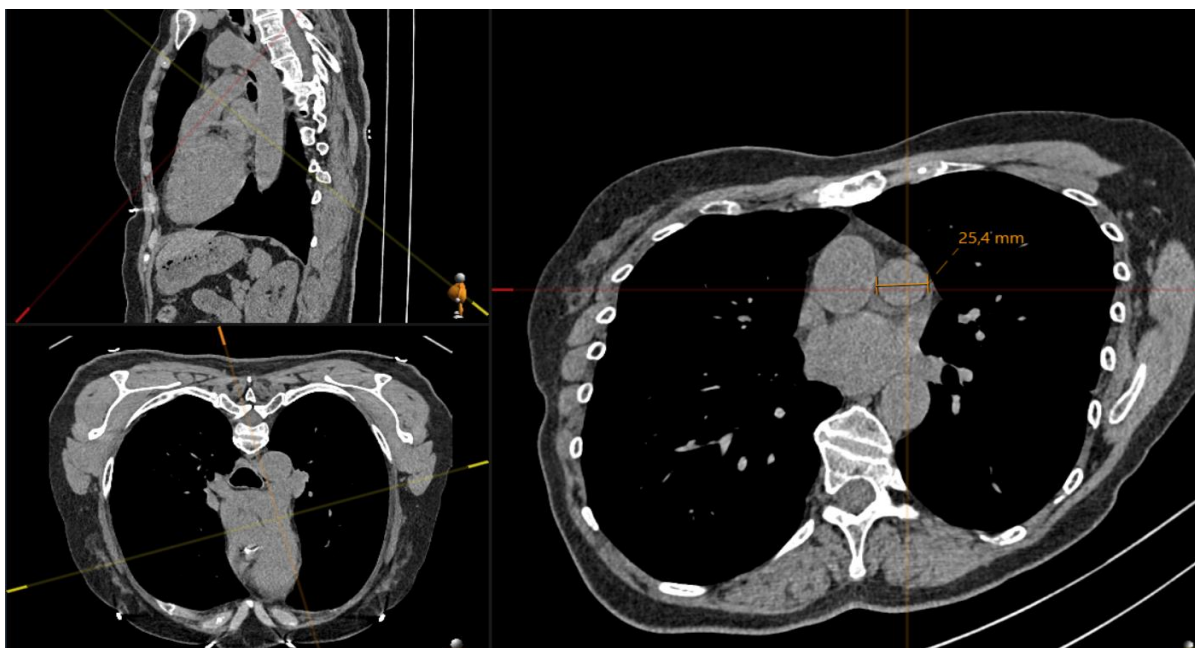
poput koštanog otoka, koštane ciste, dubokih Schmorlovih čvorova, hemangioma i sl., ako je trup kralješka bio frakturiran ili je njegova struktura bila izmijenjena na neki drugi način (genetski, konstitucijski) te ako trup L1 kralješka nije u cijelosti prikazan u polju snimanja, gustoća kosti je izmjerena u prvom susjednom normalnom kralješku (T12). Koeficijenti međupromatračke pouzdanosti iznosili su: za T4, ICC = 0,998; $p < 0,001$; za T8, ICC = 0,998; $p < 0,001$; za L1, ICC = 0,994; $p < 0,001$.



Slika 6. Aksijalni, koronarni i sagitalni presjek CT-a prsnog koša u koštanom prozoru prikazuje protokol mjerenja gustoće kostiju, s orijentacijom svih ravnina okomito na analizirani trup kralješka te ROI smještenim u njegovu gornju zonu. (Izvor: Arhiva KBC Split)

4.2.4. MJERENJE PROMJERA GLAVNOG DEBLA PLUĆNE ARTERIJE

Mjerenje promjera glavnog debla plućne arterije provedena su nativnim presjecima CT-a prsnoga koša. Prije samog mjerenja poravnali smo sve tri osovine kako bi dobili idealni aksijalni presjek duž uzdužne osi glavne plućne arterije. Promjer smo mjerili na razini ishodišta glavne plućne arterije iz desne klijetke neposredno pred bifurkaciju na lijevu i desnu plućnu arteriju. Promjer je mjeran poprečno u odnosu na uzdužnu os glavne plućne arterije od unutarnjeg do unutarnjeg ruba iste. Način mjerenja je prikazan na Slici 8. Mjerenja su obavila tri opća radiologa koja su prethodno prošla obuku.



Slika 7. Nativna snimka presjeka CT-a prsnog koša s orijentacijom svih ravnina okomito na uzdužnu os glavnog debla plućne arterije s izmjerenim njenim poprečnim promjerom. (Izvor: Arhiva KBC Split)

4.3. STATISTIČKE ANALIZE I POSTUPCI

Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli ispitana je Kolmogorov–Smirnovljevim testom jednog uzorka. Kontinuirane varijable s normalnom distribucijom opisane su kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija (SD), dok su nenormalne varijable prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (engl. *inretquartille range*, *IQR*). Kategoričke varijable prikazane su učestalostima (postotcima). Razlike u kategoričkim varijablama analizirane su Hi-kvadrat testom, dok su Studentovim t-testom i Mann-Whitneyevim testom utvrđene razlike između dviju skupina prema distribuciji kontinuirane varijable. Korelacije između varijabli ispitane su primjenom Spearmanovog testa korelacije ranga. Konačno, učinjena je multivarijantna linearna regresijska analiza, kako bi se procijenila povezanost gustoće kostiju na promatrane tri razine (T4, T8, L1) s prediktorima koji su bili značajni u univarijantnim modelima. Također, učinjena je multivarijantna linearna regresijska analiza, u kojoj je logaritamska transformacija volumena kalcifikacije torakalne aorte bila zavisna varijabla, a prediktori značajni u univarijantnim modelima bili su nezavisne varijable. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnim. Statistička analiza provedena je korištenjem Statistical Package Software for Social Science, verzija 28 (SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 200 pacijenata, od čega 134 muškarca (67%) i 66 žena (33%). Medijan dobi ispitanika iznosio je 64 godine (interkvartilni raspon, IQR = 12 godina). Više od tri četvrtine pacijenata bili su pušači, a više od polovice aktivni pušači. Najčešća komorbiditetna dijagnoza bila je arterijska hipertenzija (43,5%), a slijedila je hiperkolesterolemija (23,5%) (Tablica 1). Nije utvrđena statistički značajna razlika u volumenu kalcifikata stijenke torakalne aorte između muškaraca i žena ($p = 0,834$). Suprotno tome, volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte bio je značajno veći kod pacijenata s arterijskom hipertenzijom u odnosu na one bez ($p < 0,001$). Granica statističke značajnosti utvrđena je u odnosu između volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte i hiperkolesterolemije ($p = 0,099$).

Analizom CT nalaza opisani su različiti stupnjevi centrilobularnog emfizema u 135 pacijenata (67,5%), dok je paraseptalni emfizem opisan kod 120 pacijenata (60%). Panlobularni emfizem nije opisan u nijednom CT nalazu. Medijan postotka plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom iznosio je 4,3 (IQR = 12,4) dok je vrijednost medijana volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte iznosila 3592 mm³ (IQR = 18620 mm³). Najveća vrijednost mineralne gustoće kosti zabilježena je na razini T4 kralješka (medijan = 166 HU, IQR = 74,5 HU), dok je najniža bila na razini L1 (medijan = 122,09 HU, IQR = 38,7 HU) (Tablica 1).

Tablica 1. Demografske, kliničke i slikovne karakteristike pacijenata s radiološki vidljivim emfizemom u ukupnom uzorku i uzorku podijeljenom u dvije skupine u odnosu na vrijednost TI.

		Ukupni uzorak	TI $\geq$ 0.7 (n=96)	TI<0.7 (n=104)	p vrijednost
Demografske karakteristike i navike	Spol				
	Muški	134 (67%)	60 (62,5%)	74 (71,2%)	0,229*
	Ženski	66 (33 %)	36 (37,5%)	30 (28,8%)	
	Dob; godine, medijan (IQR)	64 (12)	62 (12)	67 (11.5)	0,001#
	Pušenje				
	Aktivni pušač	117 (58,5%)	61 (65,6%)	56 (54,4%)	
	Bivši pušač	67 (33,5%)	27 (29%)	40 (38,8%)	0,277*
	Nepušač	12 (6%)	5 (5,4%)	7 (6,8%)	
	Nema podatka	4 (2%)			
	Broj cigareta u danu	20 (10)	20 (10)	20 (20)	0,256#

Kliničke karakteristike	Arterijska hipertenzija	87 (43,5%)	39 (40,6%)	48 (46,2%)	0,446*
	Dijabetes	23 (11,5%)	13 (13,5%)	10 (9,6%)	0,388*
	Hiperkolesterolemija	47 (23,5%)	26 (27,1%)	21 (20,2%)	0,5*
	Egzacerbacije	40 (20%)	12 (12,4%)	28 (27,2%)	0,013*
	Oralni kortikosteroidi	42 (21%)	17 (17,5%)	25 (24,3%)	0,298*
	Antiosteoporotska terapija	14 (7%)	8 (8,2%)	6 (5,8%)	0,585*
Radiološki parametri	Vrsta emfizema				
	Centrilobularni u tragovima	32 (16%)	22 (22,9%)	10 (9,6%)	0,012*
	Blagi centrilobularni	18 (9%)	10 (10,4%)	8 (7,7%)	0,623*
	Umjereni centrilobularni	22 (11%)	9 (9,4%)	13 (12,5%)	0,507*
	Konfuirajući centrilobularni	63 (31,5%)	29 (30,2%)	34 (32,7%)	0,762*
	Uznapredovali destruktivni centrilobularni	45 (22,5%)	11 (11,5%)	34 (32,7%)	<0,001*
	Blagi paraseptalni	49 (24,5%)	27 (28,1%)	22 (21,2%)	0,324*
	Značajni paraseptalni	71 (35,5%)	30 (31,3%)	41 (39,4%)	0,240*
	Panlobulari	0	0	0	-
	Ukupna PE%, median (IQR)	4.3 (12,4)	2.1 (3,7)	12.4 (19,4)	<0,001#
	PE% lijevog pluća, median (IQR)	4.2 (12,3)	1.8 (3,4)	12.5 (17,7)	<0,001#
	PE% desnog pluća, median (IQR)	3.9 (13)	2.1 (3,1)	12.05 (19,6)	<0,001#

*Hi-kvadrat test; #Mann-Whitney test; IQR - interkvartilni raspon; PE% - postotak površine emfizema

Budući da se dijagnoza KOPB-a temelji na postbronhodilatacijskom TI < 0,7, ispitivana populacija je podijeljena prema toj vrijednosti, što je prikazano u Tablici 1. Broj pacijenata u skupinama s i bez kliničke opstrukcije bio je gotovo jednak (104 naspram 96 pacijenata). Pacijenti s TI < 0,7 bili su statistički značajno stariji i češće su imali klinički evidentirane egzacerbacije bolesti u posljednjih godinu dana. Radiološki, u toj je skupini najčešće opisan uznapredovali destruktivni emfizem ($p < 0,012$), kao i značajno viši postotak volumena plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom (Tablica 1).

Niža vrijednost mineralne koštane gustoće trupova kralježaka T4, T8 i L1 zabilježena je u pacijenata s TI < 0,7 u usporedbi s onima s TI $\geq 0,7$ ($p = 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Također je veći volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte uočen je u skupini s TI < 0,7 nakon primjene bronhodilatatora ($p = 0,001$) u usporedbi sa skupinom s TI $\geq 0,7$, što je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2. Mineralna koštana gustoća kralježaka T4, T8 i L1 te volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte pacijenata s radiološki vidljivim emfizemom u ukupnom uzorku i uzorku podijeljenom u dvije skupine u odnosu na vrijednost TI.

	TI $\geq$ 0,7	TI<0,7	p vrijednost
MKG trupa T4 (HJ), $\bar{x} \pm SD$	189,9 $\pm$ 48,8	165,7 $\pm$ 46,38	0,001*
MKG trupa T8 (HJ), $\bar{x} \pm SD$	157,0 $\pm$ 45,8	130,6 $\pm$ 36,2	<0,001*
MKG trupa L1 (HJ), $\bar{x} \pm SD$	125,4 $\pm$ 37,9	99,8 $\pm$ 31,8	<0,001*
KTA (mm ³), medijan (IQR)	410 (1648,3)	1531 (3219,2)	0,001#

* Student t-test, # Mann-Whitney test; $\bar{x}$ - aritmetička sredina, MKG - mineralna koštana gustoća; KTA – kalcifikati stijeke torakalne aorte; SD - standardna devijacija, IQR - interkvartilni raspon.

Slično tome, niža je mineralna gustoća kosti uočena u trupovima kralježaka T4, T8 i L1 u ispitanika s višim vrijednostima ukupne površine plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom, kao i zasebnog postotka površine za lijevo i desno plućno krilo. Raspon vrijednosti koeficijenata korelacije kretala se od –0,163 do –0,235, ($p < 0,05$) (Tablica 3). Uočena je i slaba pozitivna korelacija između volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte i postotka plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom za pojedinačno plućno krilo i ukupnog postotka površine; koeficijenti korelacije kretali su se od 0,302 do 0,33 ($p < 0,001$), (Tablica 3.). Nije uočena statistički značajna povezanost između tipa emfizema i mineralne gustoće kostiju ili volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte.

Tablica 3. Korelacijski koeficijenti između ukupnog i pojedinačnog postotka površine plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom, mineralne koštane gustoće trupova kralježaka i volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte.

	Ukupni PE%	PE% lijevog plućnog krila	PE% desnog plućnog krila
MKG trupa T4 (HJ)	Rho =-0,18, p=0,012	Rho =-0,162, p=0,024	Rho =-0,182, p=0,011
MKG trupa T8 (HJ)	Rho =-0,204, p=0,004	Rho =-0,207, p=0,004	Rho =-0,189, p=0,008
MKG trupa L1 (HJ)	Rho =-0,219, p=0,002	Rho =-0,226, p=0,002	Rho =-0,193, p=0,007
KTA (mm ³)	Rho =0,325, p<0,001	Rho =0,333, p<0,001	Rho =0,302, p<0,001

MKG - mineralna koštana gustoća; KTA - kalcifikati stijeke torakalne aorte; PE% - postotak površine emfizema;

Rho - Spiermanov korelacijski koeficijent

Multivarijantnom je linearnom regresijskom analizom, u kojoj je mineralna gustoća kostiju na razinama T4, T8 i L1 bila zavisna varijabla, pokazano da su od svih značajnih univarijantnih prediktora samo dob i vrijednost $TI < 0,7$ ostali nezavisni prediktori vrijednosti mineralne gustoće kosti na sve tri razine. Regresijski beta-koeficijenti za dob kretali su se od $-0,207$ do $-0,406$ ($p < 0,004$), a za $TI < 0,7$ od $-0,212$ do $-0,257$ ($p < 0,004$), što je prikazano u Tablici 4.

Tablica 4. Multivarijantna linearna regresijska analiza s nezavisnim prediktorima mineralne koštane gustoće trupova kralježaka T4, T8 i L1.

MKG trupa T4 (HJ)	Standardni β	t	p vrijednost
Dob	-0,207	-2,907	0
Ukupni PE%	-1,725	-1,047	0,297
PE% lijevog plućnog krila	1,022	1,182	0,239
PE% desnog plućnog krila	0,733	0,856	0,393
$TI < 0,7$	-0,212	-2,669	0,008
$R^2 = 0,119$			
MKG trupa T8 (HJ)	Standardni β	t	p vrijednost
Dob	-0,359	-5,273	0
Ukupni PE%	-0,448	-0,284	0,776
PE% lijevog plućnog krila	0,245	0,297	0,767
PE% desnog plućnog krila	0,219	0,268	0,789
$TI < 0,7$	-0,221	-2,936	0,004
$R^2 = 0,195$			
MKG trupa L1 (HJ)	Standardni β	t	p vrijednost
Dob	-0,406	-6,231	0
Ukupni PE%	-1,871	-1,241	0,216
PE% lijevog plućnog krila	0,933	1,18	0,239
PE% desnog plućnog krila	1,013	1,294	0,197
$TI < 0,7$	-0,257	-3,565	0
$R^2 = 0,263$			

MKG - mineralna koštana gustoća; KTA - kalcifikati stijeke torakalne aorte; PE% - postotak površine emfizema; TI - Tiffneau index; HJ - Houndsfieldova jedinica; β - regresijski koeficijent; R^2 - koeficijent determinacije; t – statistički t.

Slično tome, višestruka je linearna regresijska analiza, u kojoj je volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte bio zavisna varijabla, pokazala da su samo dob i hiperkolesterolemija ostali neovisni prediktori volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte. Regresijski koeficijent za dob iznosio je 0,612 ($p < 0,001$), a za hiperkolesterolemiju 0,193 ($p = 0,001$), što je prikazano u Tablici 5.

Tablica 5. Multivarijantna linearna regresijska analiza s nezavisnim prediktorima volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte.

Volumen kalcifikata torakalne aorte	Standardni β	t	p vrijednost
Dob	0,612	10,715	<0,001
Ukupni PE%	0,9	0,729	0,467
PE% lijevog plućnog krila	-0,341	-0,524	0,601
PE% desnog plućnog krila	-0,5	-0,781	0,436
TI<0,7	0,089	1,467	0,144
Hiperkolesterolemija	0,193	3,502	0,001
Arterijska hipertenzija	0,06	1,051	0,295
		$R^2=0.539$	

PE% - postotak površine emfizema; TI - Tiffneau index; β - regresijski koeficijent; R^2 - koeficijent determinacije; t - statistički t.

Postoji statistički značajna razlika u volumenu kalcifikata torakalne aorte između pacijenata s promjerom plućne arterije višim ili jednakim od 30mm u odnosu na pacijente s promjerom plućne arterije manjim od 30 mm, $p=0,022$. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih skupina za postotak površine plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom, $p=0,773$. Nema statistički značajne razlike u vrijednosti mineralne koštane gustoće trupova T4, T8 i L1 između ispitivanih skupina, p vrijednosti su redom 0,653, 0,3 i 0,312. Nema statistički značajne razlike za tip emfizema prema Fleishneru između ispitivanih skupina. Rezultati su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Demografske, kliničke i slikovne karakteristike pacijenata s radiološki vidljivim emfizemom u ukupnom uzorku i uzorku podijeljenom u dvije skupine u odnosu na vrijednost promjera plućne arterije.

	PA < 30 mm	PA $\geq$ 30 mm	p vrijednost
Demografske karakteristike i navike	Spol:		0,012*
	Muški	84 (62,7%)	50 (37,3%)
	Ženski	53 (80,3%)	13 (19,7%)
	Dob: godine, medijan (IQR)	64 (11)	67 (15)
	Pušenje		0,009#
	Aktivni pušač	82 (70,09%)	35 (29,9%)
	Bivši pušač	44 (65,7%)	23 (34,3%)
	Nepušač	9 (75%)	3 (25%)
	Nema podatka	2 (50%)	2 (50%)
	Broj cigareta u danu	20 (10)	20 (21,3)
			0,848#

Kliničke karakteristike	Arterijska hipertenzija	54 (62,1%)	33 (37,9%)	0,094*
	Dijabetes	14 (60,9%)	9 (39,1%)	0,413*
	Hiperkolesterolemija	31 (66%)	16 (34%)	0,639*
	Egzacerbacije	29 (70,7%)	12 (29,3%)	0,730*
	Oralni kortikosteroidi	31 (68,9%)	14 (31,1%)	0,949*
	Antiosteoporotska terapija	9 (64,3 %)	5 (35,7%)	0,725*
Radiološki parametri	Vrsta emfizema			
	Centrilobularni u tragovima	24 (75%)	8 (25%)	0,388*
	Blagi centrilobulari	15 (83,3%)	3 (16,7%)	0,156*
	Umjereni centrilobulari	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,973*
	Konfuirajući centrilobulari	43 (67,2%)	21 (32,8%)	0,784*
	Uznapredovali destruktivni centrilobulari	31 (68,9%)	14 (31,1%)	0,949*
	Blagi paraseptalni	35 (70 %)	15 (30%)	0,792*
	Značajni paraseptalni	46 (64,8%)	25 (35,2%)	0,402*
	Panlobulari	0	0	0
	Ukupna PE%, median (IQR)	4,8 (12,2)	9,4 (12,9)	0,773 [#]
	PE% lijevog plućnog krila, median (IQR)	5,6 (11,9)	3,7 (15,9)	0,836 [#]
	PE% desnog plućnog krila, median (IQR)	4,5 (12,2)	3 (13,95)	0,692 [#]
	Kalcifikati stijenke torakalne aorte, median (IQR)	603,4 (2012,3)	1678 (5646,9)	0,022 [#]
	Mineralna koštana gustoća T4, aritmetička sredina i standardna devijacija	176,2 (48,5)	179,6 (50,0)	0,653 ^a
	Mineralna koštana gustoća T8, aritmetička sredina i standardna devijacija	145,4 (44,1)	138,5 (40,6)	0,300 ^a
	Mineralna koštana gustoća L1, aritmetička sredina i standardna devijacija	113,9 (35,7)	108,1 (39,8)	0,312 ^a

*Hi-kvadrat test; [#]Mann-Whitney test; ^a Student t test; PA - promjere plućne arterije; IQR - interkvartilni raspon; PE% - postotak površine emfizema

6. RASPRAVA

Rezultati istraživanja su pokazali da je veći volumen plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom, izražen višom vrijednosti PE%, u univarijatnoj analizi bio negativno povezan s mineralnom koštanom gustoćom trupova kralježnice te da je bio pozitivno povezan s ukupnim volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte. Suprotno tome, određivanje tipa i opsega emfizema sukladno s pravilima Fleischnerove klasifikacije nije pokazalo značajnu povezanost s navedenim parametrima. Ipak, u multivarijatnoj analizi, nakon isključenja varijabli koje su mogle utjecati na dobiveni rezultat, postotak plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom nije potvrđen kao neovisan prediktor mineralne koštane gustoće analiziranih segmenta kralježnice i volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte. Drugim riječima, klinički je parametar TI pokazao jaču povezanost s mineralnom koštanom gustoćom kralježnice u usporedbi s morfološkim parametrima dobivenima analizom CT-a. Nadalje, ni jedan od parametara emfizema, morfoloških i kliničkih (podtip emfizema prema Fleischneru, vrijednost PE% i vrijednost TI), nije imao neovisan učinak na vrijednost volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte. Nadalje, dob i hiperkolesterolemija identificirani su kao jedini nezavisni prediktori volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte, dok drugi ispitivani parametri nisu pokazali nezavisnu prediktivnu vrijednost. Što se tiče promjera debela plućne arterije (<30 mm ili ≥ 30 mm), indikatora moguće plućne hipertenzije, utvrđena je veća prevalencija šireg debela u ispitanika s većim volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte, dok u drugim ispitivanim parametrima nije bilo značajne razlike.

Pregledom dostupne literature, nismo naišli na puno istraživanja koja istodobno proučavaju patofiziološke procese pomoću kliničkih i morfoloških parametara, poput CT-a. Jedinu sličnu studiju s ciljem povezivanja stupnja kliničke bronhoopstrukcije, izraženog u predviđenom FEV₁%, i kvantitativnog stupnja emfizema s izvanplućnim manifestacijama odnosno komorbiditetima su proveli Romme i suradnici (98). Bitno je napomenuti da se naše i njihovo istraživanje razlikuje u ispitivanoj populaciji, točnije, oni su ispitivanje proveli na isključivo KOPB pacijentima, dok je u našoj studiji samo dio pacijenata zadovoljio kriterije kliničke bronhoopstrukcije (TI $<0,7$) te smo uz kvantitativne parametre definirali i kvalitativne parametre emfizema prema smjernicama Fleischnerovog društva. Druga su se istraživanja većinom orijentirala na jedan komorbiditet ili jednu izvanplućnu manifestaciju KOPB-a te su ga najčešće promatrali samo u pacijenata s kliničkom bronhoopstrukcijom.

Radi usporedbe naših rezultata koji se odnose na vrijednost mineralne koštane gustoće trupova kralježaka, oslonili smo se na dostupne studije koje su također koristile atenuaciju rendgenskih zraka izraženu u HJ, a mjerenu CT-om za kvantifikaciju mineralne koštane

gustoće. Ranije spomenuta studija nizozemskih znanstvenika istraživala je odnos između opsega emfizema, kalcifikata stijenki koronarnih arterija, volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte i vrijednosti mineralne koštane gustoće torakalnog segmenta kralježnice pri čemu je korišten niskodozni CT prsnog koša u pacijenata s KOPB-om (98). Međutim, nije ustanovljena statistički značajna povezanost između navedenih parametara. U navedenom je istraživanju, prosječna vrijednost mineralne koštane gustoće određena mjerenjem gustoće tri torakalna kralješka, T4, T7 i T10, pri čemu su vrijednosti bile izražene u HJ. Za razliku od njih mi smo, uz torakalne kralješke mjerili i vrijednost mineralne koštane gustoće trupa L1 kralješka te smo svaku od razina zasebno korelirali. Na taj smo način pokušali isključiti mogući jak utjecaj izolirane vrijednosti mineralne koštane gustoće L1 kralješka na rezultate (za kojeg se zna da je jedno od prvih područja osteoporoze) i promatrati vrijednost mineralne koštane gustoće u kontekstu možebitne sistemske demineralizacije posljedično kroničnoj upali. Trup L1 je strukturalno drugačiji od trupova torakalne kralježnice s većom količinom trabekularne kosti koja ga, uz to što osigurava amortizaciju tlačnog opterećenja prijelaza torakalne kifoze u lumbalnu lordozu i veću mobilnost, čini jako osjetljivim za kompresivne frakture. Iako smo imali različite kohorte nismo se puno razlikovali u antropološkim parametrima važnima za mineralnu koštanu gustoću (67% vs. 66% muškaraca; $68,7 \pm 7,3$ vs. 64 (IQR 12) godina), uz napomenu da mi nismo imali vrijednost indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, *BMI*) zbog retrospektivnog prikupljanja podataka, dok je njihov iznosio $25 \pm 5,5$, po kojem su ispitanici bili na granici za prekomjernu tjelesnu težinu. Nadalje, opseg zahvaćenosti plućnog parenhima emfizemom (6,89 (IQR 21,5) % vs. 4,3 (IQR 12,4) %) tek se malo razlikovao dok je prosječan predviđeni FEV₁% kohorte iznosio $46 \pm 17,5$ (GOLD stadij 3). Moguće da su istraživanjem obuhvatili više fenotipova kroničnog bronhitisa s kojim se ne vezuje smanjena mineralna koštana gustoća kao s emfizematoznim fenotipom. Slično su naveli i sami istraživači tražeći mogući odgovor u broju aktivnih pušača tj. ispitivanoj populaciji i metodologiji.

Za razliku od prethodno navedenog istraživanja, Ohara i suradnici su došli do suprotnih rezultata. Navedeno je istraživanje uključilo 65 muškaraca sa stabilnim KOPB-om. Pokazali su da vrijednost mineralne koštane gustoće značajno korelira s postotkom plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom (127). Gustoću kosti su mjerili na razinama kralježaka T4, T7, T10 i L1, a sve su dobivene vrijednosti bile negativno povezane s opsegom emfizema, što ukazuje na potencijalni utjecaj respiratorne patologije na metabolizam kostiju. Nadalje, nakon što su proveli višestruke regresijske analize otkrili su da postotak površine pluća s niskom gustoćom, koji je ekvivalentan našem parametru PE%, može poslužiti kao prediktor vrijednosti mineralne

koštane gustoće, osobito u muškaraca s KOPB-om koji nisu na terapiji kortikosteroidima, odnosno u pacijenata sa stabilnom bolešću. Dodatnu potvrdu potencijalne povezanosti emfizema i smanjene BMD pružaju rezultati istraživanja Jaramilla i suradnika. Oni su pokazali da je dijagnoza KOPB-a, a osobito emfizematozni fenotip, povezana s niskom BMD čak i nakon što su analize prilagođene za više potencijalno zbunjujućih čimbenika, uključujući anamnestički podatak primjene kortikosteroida, dob bolesnika, ukupnu konzumaciju duhana, status aktivnog pušenja te broj egzacerbacija bolesti (128). U tom je istraživanju, prosječna vrijednost BMD-a izračunavana na temelju najmanje tri mjerenja u kralješcima u rasponu od T6 do L1, čime su obuhvaćene anatomske regije torakolumbalnog prijelaza.

Poznato je da je dob jedan od najvažnijih čimbenika koji utječu na mineralnu gustoću kostiju. Međutim, brojni drugi čimbenici, poput spola, pretilosti, hormonalnog statusa te različitih sistemskih bolesti, također mogu znatno utjecati na koštanu pregradnju i gustoću (129). Slijedom toga, moguće razlike u rezultatima između različitih studija mogu se djelomično objasniti razlikama u karakteristikama proučavanih populacija, osobito u udjelu starijih bolesnika i žena, u kojih su očekivane prosječne vrijednosti mineralne koštane gustoće niže. Osim toga, valja naglasiti da je većina od navedenih studija uključila isključivo pacijente s jasno definiranom dijagnozom KOPB-a, za razliku od našeg istraživanja gdje je samo dio populacije formalno ispunio dijagnostičke kriterije za KOPB. Važno je također uzeti u obzir i stupanj same bolesti. Naime, nekoliko studija pokazalo je da težina KOPB-a, izražena prema GOLD klasifikaciji, ima značajan utjecaj na vrijednost mineralne koštane gustoće, pri čemu su njene niže vrijednosti češće zabilježene u bolesnika s višim GOLD stadijima bolesti (129,130). Stoga, udio pojedinih GOLD stadija u ispitivanoj je populaciji mogao imati značajan utjecaj na vrijednosti mineralne koštane gustoće. Također se potencijalna razlika u rezultatima između pojedinih studija može pripisati udjelu aktivnih pušača u ukupnoj ispitivanoj populaciji, budući da je pušenje prepoznato kao neovisan čimbenik rizika za razvoj osteoporoze (131). Konačno, i sama lokacija na kojoj se mjeri mineralna koštana gustoća bi mogla biti uzrok oprečnih nalaza, jer su brojne studije pokazale da njena prosječna vrijednost postepeno opada u kraniokaudalnom smjeru, što znači da mjesto mjerenja može znatno utjecati na konačan rezultat (46,116). Svi navedeni podaci upućuju na složenu i isprepletenu međusobnu povezanost patologije respiratornog sustava, sistemske upale i koštane strukture, što samo potvrđuje činjenicu da su potrebna daljnja istraživanja u ovom području.

Više je istraživanja pokazalo kako je KOPB povezan sa većim volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte vidljivim na CT-u, štoviše pojedina su istraživanja istaknula da se

prisutnost emfizema i njegov opseg može koristiti kao prediktor količine vaskularnih kalcifikata torakalne aorte (102). Iako nismo dokazali nezavisnu prediktivnu vrijednost postotka plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom za volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte ipak smo utvrdili da postoji pozitivna korelacija između varijabli. Što je, ako pretpostavimo da rastom zahvaćenosti plućnog parenhima emfizemom paralelno raste i GOLD stadij, u skladu sa spoznajama da stadij KOPB-a značajni prediktor volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte (132). Emfizem nije nužno samo prediktor ateroskleroze što je pokazalo i istraživanje koje je uključilo 231 pacijenta s KOPB-om kojim se ustanovila jaka povezanost stadija KOPB-a s kalcifikatima stijenke torakalne aorte i posljedičnim povećanim rizikom za razvoj aneurizmatičke dilatacije iste (133). Što se tiče vizualnog tipa emfizema po Fleischneru, korelacija s volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte nije utvrđena. Iako nismo pronašli studiju s kojom bi usporedili naše rezultate, znajući da su kalcifikati stijenki koronarnih krvnih žila prediktor kardiovaskularnog rizika isto kao i kalcifikati stijenke torakalne aorte, nužno je spomenuti istraživanje Bhatta i suradnika koje je ustanovilo nezavisnu povezanost centrilobularnog emfizema s volumenom kalcifikata stijenki koronarnih krvnih žila (134). Jedno od mogućih objašnjenja izostanka pozitivne prediktivne povezanosti postotka plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom i kvalitativne vrste emfizema u našem istraživanju je nedovoljan broj pacijenata sa svakim od podtipova emfizema. Štoviše, činjenica da smo uključili pacijente koji nemaju kliničku bronhopneumoniju (nešto manje od 50% uključenih pacijenata) sugerira da potonji imaju emfizemom manje destruiran parenhim i samim time manju vjerojatnost, uzimajući u obzir da viši GOLD stadij ima veću šansu na aterosklerotske promjene krvnih žila, za volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte. Osim toga, ne moraju svi aterosklerotski plakovi biti kalcificirani te kao takvi jasno vidljivi CT-om, osobito u ranoj fazi razvoja ateroskleroze, stoga niska vrijednost volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte ne znači nužno odsutnost ateroskleroze i povećanog kardiovaskularnog rizika.

Analizom korelacije ispitivanih kliničkih parametara s volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte i mineralne koštane gustoće kralježnice utvrdili smo da je hiperkolesterolemija neovisan prediktor volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte, što je u skladu s postojećim znanstvenim spoznajama jer se radi o dobro poznatom rizičnom čimbeniku za razvoj ateroskleroze i samim time povećanog kardiovaskularnog rizika. Štoviše, Romme i suradnici su pokazali da su kalcifikati koronarnih krvnih žila i torakalne aorte značajni prediktori ukupne smrtnosti, čak i nakon prilagodbe za dob, spol, vrijednost FEV₁ i pušačku anamnezu izraženu u „pack-years“ (130). Sam proces ateroskleroze nerijetko je praćen kroničnom upalom koja

slabi stijenku krvne žile, što može rezultirati suženjem lumena ili aneurizmatiskim proširenjima te, u težim slučajevima, akutnim aortnim sindromima – stanjima koja uključuju disekciju aorte, intramuralni hematom ili penetrantni aortni ulkus, a mogu biti po život opasna (66,135). Brojne studije su pokazale da su bolesnici s KOPB-om jednako izloženi riziku smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti kao i od respiratornog zatajenja (66,136). Slijedom navedenoga, smatramo da je iznimno važno analizirati promjene u stijenkama arterija paralelno s analizom plućnog parenhima kod ovih pacijenata.

Osim morfoloških parametara emfizema utvrđenih CT-om, naša je studija pokazala da je klinički parametar, postbronhodilatacijski $TI < 0,7$, bio najsnažnije povezan s opaženim izvanplućnim manifestacijama bolesti, osobito s mineralnom koštanom gustoćom, budući da se pokazao kao njen neovisan prediktor. Nadalje, utvrdili smo da pacijenti s kliničkom bronhoopstrukcijom ($TI < 0,7$) imaju viši udio uznapredovalog destruktivnog centrilobularnog emfizema, veći postotak plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom, niže vrijednosti mineralne koštane gustoće mjerenih kralježaka te veći volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte usporedbom s pacijentima čiji je $TI \geq 0,7$. Naš je rezultat u skladu s nizom ranije spomenutih istraživanja kojima se utvrdila veća prevalencija izvanplućnih manifestacija odnosno komorbiditeta u KOPB pacijenata.

Promjene promjera glavnog debla plućne arterije nisu rijetki nalaz na CT snimkama prsnoga koša pacijenata s KOPB-om. Provedenom se metaanalizom Chena i suradnika ustanovilo da izmjeren promjer plućne arterije na CT-u služi kao indikator povećanog mortaliteta, smanjenog kapaciteta za fizičku aktivnost i lošije kvalitete života KOPB pacijenata te je isti predložen kao prognostički radiološki biomarker (137). Od ukupnog broja uključenih pacijenata našeg istraživanja jedna je trećina njih imala promjer plućne arterije ≥ 30 mm što je očekivano jer nisu svi pacijenti uključeni u naše istraživanje imali KOPB. Među ispitivanim radiološkim parametrima veća je vrijednost volumena kalcifikata torakalne aorte zabilježena u skupini sa širim promjerom plućne arterije dok se ispitivane skupine nisu razlikovale po postotku plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom. Navedenim se nameće činjenica da se povećani tlak punjenja lijevog ventrikla, uzrokovan povećanim vaskularnim otporom torakalne aorte (aorta s više kalcifikata stijenke je manje stlačiva i otežava rad lijevog srca), dovodi u vezu s pojavom povećanog promjera plućne arterije i posljedičnim razvojem plućne hipertenzije (119). Bitno je naglasiti da je prevalencija plućne hipertenzije češća (raste i do 90%) u višim stadijima KOPB-a s uznapredovalom destrukcijom plućnog parenhima (121). Ukupan broj pacijenta s uznapredovalim destruktivnim centrilobularnim emfizemom, kod kojih

bi veći promjeri plućne arterije bili očekivani, iznosio je tek 22,5% što može biti razlog naših rezultata.

S pojavom umjetne inteligencije (UI), strojnog učenja i dubokog učenja, koji sve više prodiru u radiologiju, otvaraju se brojne mogućnosti njihove primjene u detekciji osteoporoze i vaskularnih kalcifikacija, povećanog promjera plućne arterije kao i u samoj dijagnostici KOPB-a. Iako se dijagnoza KOPB-a do sada temeljila na kliničkim parametrima i radiološkim nalazima, novija istraživanja pokazuju da kvantifikacija emfizema pomoću UI alata korelira s TI (138). Nadalje, radiološki parametri za otkrivanje i klasifikaciju emfizema pokazali su se značajno povezani s težinom bolesti, a ujedno su mogli učinkovito razlikovati bolesnike s umjerenim i teškim oblikom KOPB-a (139). Budući da volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte može biti indikator razvoja kardiovaskularnih bolesti, znanstvenici razvijaju UI modele koji pomažu radiolozima u bržem otkrivanju i kvantifikaciji vaskularnih kalcifikacija, pružajući time ključne informacije o potencijalnom kardiovaskularnom riziku (140). Jedno istraživanje pokazalo je da je UI model detektirao kalcifikate stijenke torakalne aorte s osjetljivošću od 98,4 % (141), što značajno olakšava i ubrzava dijagnostički proces. U kontekstu mineralne koštane gustoće, novije studije potvrđuju da različiti alati UI omogućuju procjenu i klasifikaciju osteoporoze putem CT-a, bez potrebe za dodatnim pretragama poput denzitometrije što opet umanjuje zračenje pacijenta i ubrzava sam proces dijagnostike i detekcije mogućeg povećanog rizika za neženjeni ishod, primarno frakture kosti (141). Alati UI se također mogu koristiti za precizno mapiranje i analizu plućnih arterija i vena, uključujući mjerenje dijametra i površine plućne arterije, što omogućuje rano otkrivanje vaskularnih nepravilnosti i kvantifikaciju težine eventualne bolesti odnosno plućne hipertenzije (142). Unatoč znatnom napretku UI tehnologije, smatramo da uloga radiologa ostaje nezamjenjiva u kritičkoj evaluaciji dobivenih podataka i njihovoj sveobuhvatnoj interpretaciji u sklopu kliničke slike pacijenta.

Glavna snaga naše studije je u tome što smo, prema dostupnoj literaturi, prva istraživačka skupina koja je povezala dva morfološka CT parametra emfizema (vizualni tip i kvantitativni opseg) te jedan klinički parametar (znak opstrukcije, TI) kako bi ispitali postojanje povezanosti emfizema i njegovih kliničkih manifestacija s gustoćom kostiju, kalcifikatima stijenke torakalne aorte i promjerom glavnog debla plućne arterije na istim CT snimkama prsnog koša. Drugim riječima, ispitali smo utjecaj tipa emfizema (prema Fleischnerovoj klasifikaciji), kvantitativnog zahvaćanja plućnog parenhima (vrijednost PE%) te kliničkih znakova opstrukcije ($TI < 0,7$; $\geq 0,7$) na prethodno navedene parametre.

Vjerujemo da smo strogo definiranim kriterijima uključenja i isključenja smanjili mogućnost pristranosti zbog podataka koji bi nedostajali i time osnažili rezultate naše retrospektivne analize. Međutim, glavno ograničenje istraživanja leži u činjenici da su podaci prikupljeni retrospektivno, zbog čega određeni klinički podaci, poput visine i težine pacijenata, ITM i sistoličkog krvnog tlaka, nisu bili dostupni. Također, spirometrijski nalazi ovise o voljnosti i suradljivosti bolesnika u trenutku izvođenja, a budući da nismo prisustvovali izvođenju testova, treba rezultate “kliničke opstrukcije” interpretirati s oprezom. Naime, neki su od uključenih pacijenata mogli „podbaciti“ na testu odnosno izvesti ga lošije, što bi rezultiralo lažno pozitivnim nalazima. Idealno bi bilo da su svi pacijenti obavili spirometriju odmah nakon snimljenog CT-a, čime bi se preciznije mogao izračunati stupanj opstrukcije (GOLD stadij) i dodatno povezati s opaženim parametrima. CT snimanja provedena su isključivo u inspiracijskoj fazi, iako bi dodatna ekspiracijska snimanja omogućila procjenu zadržavanja zraka, jednog od znakova bolesti malih dišnih putova povezanih s emfizemom. Nadalje, određeni tipovi emfizema, poput panlobularnog, nisu bili zastupljeni u našoj populaciji, što ograničava generalizaciju rezultata. Buduća bi istraživanja mogla uključiti longitudinalna praćenja bolesnika u cilju analize progresije promjena u mineralnoj koštanoj gustoći, volumenu kalcifikata stijenke torakalne aorte i promjeru plućne arterije ovisno o težini emfizema, kao i dodatno istražiti utjecaj pojedinih podtipova emfizema u većim kohortama.

Premda se KOPB najčešće smatra bolešću s pretežito respiratornom manifestacijom, potrebno je dodatno istražiti uzročno-posljedičnu povezanost između same bolesti i istodobnih sistemskih stanja kao što su osteoporoza i ateroskleroza. Treba razjasniti je li riječ o sistemskoj upali i njezinim posljedicama ili o komorbiditetima koji proizlaze iz zajedničkih rizičnih čimbenika. Iako to pitanje nismo izravno obradili, pokazali smo da u našoj kohorti postoji značajna povezanost između ispitanih parametara. Slijedom toga, smatramo da bi u budućnosti uključivanje “radioloških pokazatelja” kardiovaskularnog rizika i rizika za osteoporozu u standardna CT očitavanja moglo doprinijeti ranoj dijagnostici i pravodobnoj terapiji. Mjerenjem promjera plućne arterije na vrijeme bi se identificirali pacijenti koji su pod povećanim rizikom za egzacerbaciju bolesti i pojavnosti neželjenih kliničkih ishoda. Predlažemo da se uz procjenu emfizema plućnog parenhima, u radiološke nalaze sustavno uključuju i podaci o vertebralnoj mineralnoj koštanoj gustoći i volumen kalcifikata stijenke torakalne aorte, uz podršku alata temeljenih na umjetnoj inteligenciji.

7. ZAKLJUČCI

1. Iako je postotak plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom u univarijantnoj analizi bio povezan s nižom mineralnom koštanom gustoćom trupova kralježaka i većim volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte, u multivarijantnoj analizi ti odnosi nisu ostali statistički značajni. Odnosno, postotak plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom nije nezavisan prediktor ni mineralne koštane gustoće trupova kralježaka niti volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte.
2. Podtip emfizema prema Fleishnerovoj klasifikacije, uključujući i uznapredovali destruktivni tip emfizema, nije pokazao značajnu nezavisnu povezanost s mineralnom koštanom gustoćom trupova kralježaka i volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte.
3. Vrijednost $TI < 0,7$ nakon primjene bronhodilatatora značajno je povezana s nižom mineralnom koštanom gustoćom trupova kralježaka na svim analiziranim razinama, nezavisno o drugim čimbenicima.
4. Vrijednost $TI < 0,7$ nakon primjene bronhodilatatora nije pokazala značajnu nezavisnu povezanost s volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte.
5. Dob pacijenta i hiperkolesterolemija nezavisni su prediktori volumena kalcifikata stijenke torakalne aorte.
6. Promjer plućne arterije pokazao je pozitivnu povezanost s volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte.
7. Promjer plućne arterije nije značajno povezan postotkom plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom kao ni negativna povezanost s vrijednostima mineralne koštane gustoće trupova kralježaka.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) ima izvanplućne manifestacije, poput kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze te moguće komplikacije u vidu razvoja plućne hipertenzije. Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi povezanost između vrste i opsega emfizema s kalcifikacijama torakalne aorte (KTA) i mineralnom koštanom gustoćom (MKG) na kralješcima T4, T8 i L1 kao i povezanost s promjerom plućne arterije (PA) >30 mm indikativnog za postojanje iste.

Materijali i metode: Emfizem je opisan pomoću parametara kompjutorizirane tomografije (CT), uključujući Fleischnerovu klasifikaciju i postotak plućnog parenhima zahvaćenog emfizemom (PE%), te klinički omjer FEV_1/FVC (Tiffeneau–Pinelli indeks, TI; $TI < 0,7$; $TI > 0,7$). Vrijednosti KTA, MKG i PA su mjerene na CT presjecima.

Rezultati: Od 200 uključenih pacijenata (medijan dobi 64 godine, 33 % žena), kliničke znakove opstrukcije ($TI < 0,7$) imalo je 104 pacijenata, a ti su pacijenti imali značajno nižu MKG i izraženije kalcifikacije aorte. MKG je negativno korelirala s PE% ($Rho = -0,16$ do $-0,23$), dok je pozitivna korelacija između kalcifikacija aorte i PE% bila izražena ($Rho = 0,30$ do $0,33$). Višestruka linearna regresija pokazala je da su dob i $TI < 0,7$ neovisni prediktori MKG ($\beta = -0,20$ do $-0,40$ i $\beta = -0,21$ do $-0,25$), a dob i hiperkolesterolemija neovisni prediktori kalcifikacija torakalne aorte ($\beta = 0,61$ i $\beta = 0,19$). Promjer je PA pokazao pozitivnu povezanost s volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte dok s drugim parametrima povezanost nije utvrđena.

Zaključak: Klinički parametar TI i morfološki parametar PE% korelirali su s MKG i KTA, dok Fleischnerova klasifikacija emfizema nije pokazala korelaciju. Ipak, samo je TI bio neovisan prediktor MKG, dok morfološki opisani tip i opseg emfizema nisu mogli neovisno predvidjeti nijednu izvanplućnu manifestaciju. Promjer PA >30 mm pokazao je pozitivnu povezanost s volumenom kalcifikata stijenke torakalne aorte.

Ključne riječi: emfizem, KOPB, mineralna koštana gustoća, CT pluća

9. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Doktorskom se disertacijom obrađuje tema kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) s posebnim naglaskom na njen emfizematozni podtip. Emfizem definiramo kao oštećenje plućnog tkiva koje uzrokuje proširenje zračnih prostora i otežano disanje. KOPB je značajan javnozdravstveni problem jer se očekuje porast broja oboljelih i umrlih u narednim desetljećima. Osim plućnih simptoma, bolest uzrokuje i brojne izvanplućne komplikacije, uključujući kardiovaskularne bolesti, osteoporozu, dijabetes i kognitivne poremećaje. Cilj istraživanja bio je ispitati povezanost između opsega i vrste emfizema vidljivog na CT-u i izvanplućnih manifestacija bolesti i plućne hipertenzije kao njene neželjene komplikacije. Analizirani su CT snimci 200 pacijenata koji su imali radioloski vidljiv plućni emfizem, a korišteni su softveri za automatsko mjerenje volumena oštećenja pluća i kalcifikata torakalne aorte (kao pokazatelja ateroskleroze) dok su gustoću kostiju kralježnice i promjer plućne arterije (kao indikator plućne hipertenzije) radiolozi mjerili ručno. Također je analizirana spirometrija kako bi se utvrdilo imaju li pacijenti izraženu opstrukciju disanja. Istraživanje pokazuje da veći opseg emfizema korelira s nizom mineralnom gustoćom kostiju, većim volumenom kalcifikata krvnih žila i znakovima plućne hipertenzije. Time se potvrđuje da se emfizem, čak i kad ne ispunjava sve kriterije za KOPB, povezuje s ozbiljnim sistemskim bolestima. CT je stoga vrijedan alat za istodobno otkrivanje više zdravstvenih problema i potencijalno ranije liječenje pacijenata. Rad donosi važan doprinos razumijevanju KOPB-a kao sistemske bolesti, ne samo ograničene na pluća, i naglašava potrebu za sveobuhvatnijom dijagnostikom i individualnim pristupom liječenju.

10. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

Objectives: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has extrapulmonary manifestations such as cardiovascular diseases and osteoporosis, as well as potential complications in the form of pulmonary hypertension. The aim of this study was to determine the relationship between the type and extent of emphysema with thoracic aorta calcifications (TAC) and bone mineral density (BMD) at the T4, T8, and L1 vertebrae, as well as its association with a pulmonary artery (PA) diameter >30 mm, indicative of the presence of pulmonary hypertension.

Materials and methods: Emphysema was described using computed tomography (CT) parameters, including the Fleischner classification and the percentage of lung parenchyma affected by emphysema (LAV%), along with the clinical FEV₁/FVC ratio (Tiffeneau–Pinelli index, TI; TI<0.7; TI>0.7). The values of TAC, BMD, and PA diameter were measured on CT slices.

Results: Out of 200 included patients (median age 64 years, 33% women), clinical signs of obstruction (TI<0.7) were observed in 104 patients, who had significantly lower BMD and more pronounced aortic calcifications. BMD was negatively correlated with PE% (Rho = -0.16 to -0.23), while a positive correlation was observed between aortic calcifications and LAV% (Rho = 0.30 to 0.33). Multiple linear regression showed that age and TI < 0.7 were independent predictors of BMD (β = -0.20 to -0.40 and β = -0.21 to -0.25), and that age and hypercholesterolemia were independent predictors of thoracic aorta calcifications (β = 0.61 and β = 0.19). PA diameter showed a positive association with TAC, while no associations were found with other parameters.

Conclusion: The clinical parameter TI and the morphological parameter LAV% correlated with BMD and TAC, while the Fleischner classification of emphysema showed no correlation. However, only TI was an independent predictor of BMD, while the morphologically described type and extent of emphysema could not independently predict any extrapulmonary manifestation. A PA diameter >30 mm showed a positive association with the volume of thoracic aortic wall calcifications.

Keywords: emphysema, COPD, bone mineral density, chest CT

11. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

The doctoral dissertation addresses the topic of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with a particular focus on its emphysematous subtype. Emphysema is defined as damage to lung tissue that causes the enlargement of air spaces and difficulty in breathing. COPD is a significant public health issue, as the number of cases and deaths is expected to rise in the coming decades. In addition to pulmonary symptoms, the disease also causes numerous extrapulmonary complications, including cardiovascular diseases, osteoporosis, diabetes, and cognitive disorders. The aim of the research was to examine the relationship between the extent and type of emphysema visible on CT scans and the extrapulmonary manifestations of the disease, as well as pulmonary hypertension as one of its undesirable complications. CT scans of 200 patients with radiologically visible pulmonary emphysema were analyzed. Software was used to automatically measure the volume of lung damage and calcifications in the thoracic aorta (as an indicator of atherosclerosis), while spinal bone density and the diameter of the pulmonary artery (as an indicator of pulmonary hypertension) were manually measured by radiologists. Spirometry was also analyzed to determine whether the patients had marked airway obstruction. The study shows that a greater extent of emphysema correlates with lower bone mineral density, higher volume of vascular calcifications, and signs of pulmonary hypertension. This confirms that emphysema, even when it does not meet all the criteria for COPD, is associated with serious systemic diseases. CT is therefore a valuable tool for the simultaneous detection of multiple health issues and for potentially earlier treatment of patients. The dissertation makes an important contribution to the understanding of COPD as a systemic disease, not merely limited to the lungs, and highlights the need for more comprehensive diagnostics and an individualized approach to treatment.

12.REFERENCE

1. Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, Takazakura R, Nagatani Y, Murakami Y, et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:193–204.
2. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61:2300239.
3. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:1317–25.
4. World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. World Health Organisation. 2024 [Zadnje posjećeno u travnju 2025. godine]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
5. Szalontai K, Gémes N, Furák J, Varga T, Neuperger P, Balog JÁ, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med*. 2021;10:2889.
6. Zhu D, Qiao C, Dai H, Hu Y, Xi Q. Diagnostic efficacy of visual subtypes and low attenuation area based on HRCT in the diagnosis of COPD. *BMC Pulm Med*. 2022;22:81.
7. Petty TL, Weinmann GG. Building a national strategy for the prevention and management of and research in chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop Summary. Bethesda, Maryland, August 29-31, 1995. *JAMA*. 1997;277:246–53.
8. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187 :228–37.
9. Zhang J, Wurzel DF, Perret JL, Lodge CJ, Walters EH, Dharmage SC. Chronic Bronchitis in Children and Adults: Definitions, Pathophysiology, Prevalence, Risk Factors, and Consequences. *J Clin Med*. 2024;13:2413.
10. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2017;50:1700621.
11. Putcha N, Drummond MB, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Hansel NN, et al. Chronic productive cough is associated with death in smokers with early COPD. *COPD*. 2014;11:451–8.
12. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax*. 1990;45:579–85.
13. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022;10:512–24.

14. Sin DD, Doiron D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J*. 2023;61:2202469.
15. Thomson NC. Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1565–79.
16. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:413–31.
17. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet*. 2015;47:856–60.
18. Press VG. Real-World Use of Inhaled COPD Medications: the Good, the Bad, the Ugly. *Chronic Obstr Pulm Dis Miami Fla*. 2024;11:331–40.
19. Hanania NA, Ambrosino N, Calverley P, Cazzola M, Donner CF, Make B. Treatments for COPD. *Respir Med*. 2005;99 Suppl B:S28-40.
20. Vujosevic S, Fantaguzzi F, Salongcay R, Brambilla M, Torti E, Cushley L, et al. Multimodal Retinal Imaging in Patients with Diabetes Mellitus and Association with Cerebrovascular Disease. *Ophthalmic Res*. 2023;66:1044–52.
21. Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. *Int J Clin Pract*. 2015;69:336–49.
22. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1298–303.
23. Putcha N, Wise RA. Medication Regimens for Managing COPD Exacerbations. *Respir Care*. 2018;63:773–82.
24. Crisafulli E, Barbeta E, Ielpo A, Torres A. Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:36.
25. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381:1023–34.
26. Burkhardt R, Pankow W. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2014;111:834–45, quiz 846.
27. Brusasco V, Martinez F. Chronic obstructive pulmonary disease. *Compr Physiol*. 2014;4:1–31.
28. Johns DP, Walters JAE, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2014;6:1557–69.
29. Bhatt SP, Nakhmani A, Fortis S, Strand MJ, Silverman EK, Sciurba FC, et al. FEV1/FVC Severity Stages for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:676–84.

30. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53:1900164.
31. Seeram E. Computed Tomography: Physical Principles and Recent Technical Advances. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2010;41:87–109.
32. Mahesh M. Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2002;22:949–62.
33. Washko GR. Diagnostic imaging in COPD. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:276–85.
34. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2008;31:509–15.
35. Raoof S, Shah M, Make B, Allaqaband H, Bowler R, Fernando S, et al. Lung Imaging in COPD Part 1: Clinical Usefulness. *Chest*. 2023;164:69–84.
36. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277:192–205.
37. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, Campo A, Berto J, Ocon MDM, et al. Clinical Features of Smokers With Radiological Emphysema But Without Airway Limitation. *Chest*. 2017;151:358–65.
38. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, Hogg JC, Tashkin DP, Tran DNT, et al. Normal Routine Spirometry Can Mask COPD/Emphysema in Symptomatic Smokers. *Chronic Obstr Pulm Dis Miami Fla*. 2021;8:124–34.
39. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2017;49:1700214.
40. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. 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.
41. De Miguel-Díez J, Fernández-Villar A, Doña Díaz E, Padilla Bernáldez M, Trillo-Calvo E, Molina París J, et al. Chronic Obstructive Lung Disease: Treatment Guidelines and Recommendations for Referral and Multidisciplinary Continuity of Care. *J Clin Med*. 2024;13:303.
42. Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5:217–24.
43. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16–27.

44. Mariniello DF, D'Agnano V, Cennamo D, Conte S, Quarcio G, Notizia L, et al. Comorbidities in COPD: Current and Future Treatment Challenges. *J Clin Med*. 2024;13:743.
45. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial Stiffness and Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1259–65.
46. Chen H. Bone three-dimensional microstructural features of the common osteoporotic fracture sites. *World J Orthop*. 2014;5:486.
47. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS One*. 2012;7:e37483.
48. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982–8.
49. 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.
50. Keogh E, Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD: A review. *Respir Med*. 2021;176:106248.
51. Oh JY, Sin DD. Lung inflammation in COPD: why does it matter? *F1000 Med Rep*. 2012;4:23.
52. Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of a dual threat. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18:608–16.
53. Aldibbiat AM, Al-Sharefi A. Do Benefits Outweigh Risks for Corticosteroid Therapy in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in People with Diabetes Mellitus? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:567–74.
54. Hwang JH, Han YH, Choi SH, Jeon M, Kim S, Kim YJ, et al. Common features of F-18 FDG PET/CT findings in Scrub Typhus: prospective study before and after antibiotics therapy. *Sci Rep*. 2019;9:15397.
55. Caughey GE, Preiss AK, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Comorbid diabetes and COPD: impact of corticosteroid use on diabetes complications. *Diabetes Care*. 2013;36:3009–14.
56. Raslan AS, Quint JK, Cook S. All-Cause, Cardiovascular and Respiratory Mortality in People with Type 2 Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in England: A Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1207–18.
57. Castañ-Abad MT, Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Ortega M, Alsedà M, et al. Diabetes as a risk factor for severe exacerbation and death in patients with COPD: a prospective cohort study. *Eur J Public Health*. 2020;30:822–7.

58. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*. 2020;324:2536–47.
59. Wang X, Wright Z, Wang J, Roy S, Fass R, Song G. Elucidating the Link: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Complex Interplay of Gastroesophageal Reflux Disease and Reflux-Related Complications. *Med Kaunas Lith*. 2023;59:1270.
60. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:501–8.
61. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1935–49.
62. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression-Important psychological comorbidities of COPD. *J Thorac Dis*. 2014;6:1615–31.
63. Wang J, Willis K, Barson E, Smallwood N. The complexity of mental health care for people with COPD: a qualitative study of clinicians' perspectives. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):40.
64. Siraj RA. Comorbid Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Current Understanding, Risk Factors, Implications for Clinical Practice, and Suggested Interventions. *Med Kaunas Lith*. 2023;59:732.
65. Chen X, Li J, Liu J, Liu X, Deng M, Dong X, et al. The association of sun-cured tobacco and cigarette use with global cognitive function, verbal fluency and memory in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study. *Tob Induc Dis*. 2024;22.
66. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524.
67. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chan SP, Goh R, Kueh MTW, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;zwae281.
68. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 2012;380:37–43.
69. Man SFP, 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.
70. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143:798–807.
71. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1:73–83.
72. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868–74.

73. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1881–6.
74. Shifren A, Mecham RP. The stumbling block in lung repair of emphysema: elastic fiber assembly. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:428–33.
75. Janssen R, Vermeer C. Vitamin K deficit and elastolysis theory in pulmonary elasto-degenerative diseases. *Med Hypotheses.* 2017;108:38–41.
76. Cobb K, Kenyon J, Lu J, Krieger B, Perelas A, Nana-Sinkam P, et al. COPD is associated with increased cardiovascular disease risk independent of phenotype. *Respirol Carlton Vic.* 2024;29:1047–57.
77. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1319–36.
78. Simons SO, Heptinstall AB, Marjenberg Z, Marshall J, Mullerova H, Rogliani P, et al. Temporal Dynamics of Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease During Stable Disease and Exacerbations: Review of the Mechanisms and Implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:2259–71.
79. Alter P, Watz H, Kahnert K, Pfeifer M, Randerath WJ, Andreas S, et al. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respir Med.* 2018;137:14–22.
80. Cho Y, Johnson DW, Badve S, Craig JC, Strippoli GFK, Wiggins KJ. Impact of icodextrin on clinical outcomes in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28:1899–907.
81. Huang H, Yang L. Research Progress of Inflammatory Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Hypertension at High Altitude. *Altern Ther Health Med.* 2023;29:689–93.
82. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, Metter EJ, Kao SY, Rampal KG, et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:390–8.
83. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, Chang PP, Loehr LR, Chambless LE, et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:414–22.
84. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol.* 2017;69:699–705.
85. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2018;27:180057.

86. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging*. 2008;25:415–43.
87. Berton DC, Barbosa PB, Takara LS, Chiappa GR, Siqueira ACB, Bravo DM, et al. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O₂ delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax*. 2010;65:588–93.
88. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091–7.
89. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax*. 2013;68:114–6.
90. Travers J, Laveneziana P, Webb KA, Kesten S, O'Donnell DE. Effect of tiotropium bromide on the cardiovascular response to exercise in COPD. *Respir Med*. 2007;101:2017–24.
91. Janson C. Treatment with inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2020;12:1561–9.
92. Tashkin DP. Roflumilast : the new orally active, selective phosphodiesterase-4 inhibitor, for the treatment of COPD. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:85–96.
93. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;27(1):83–9.
94. Matthay RA, Mahler DA. Theophylline improves global cardiac function and reduces dyspnea in chronic obstructive lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:793–9.
95. Eiriksson CE, Writer SL, Vestal RE. Theophylline-induced alterations in cardiac electrophysiology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:322–6.
96. Ferri C. Strategies for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. 2015;22:103–11.
97. Mascalchi M, Romei C, Marzi C, Diciotti S, Picozzi G, Pistelli F, et al. Pulmonary emphysema and coronary artery calcifications at baseline LDCT and long-term mortality in smokers and former smokers of the ITALUNG screening trial. *Eur Radiol*. 2023;33:3115–23.
98. Romme EAPM, McAllister DA, Murchison JT, Van Beek EJR, Petrides GS, Price COS, et al. Associations between COPD related manifestations: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2013;14:129.
99. Budoff MJ, Nasir K, Kinney GL, Hokanson JE, Barr RG, Steiner R, et al. Coronary artery and thoracic calcium on noncontrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD Gene cohort. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5:113–8.

100. Cortiana V, Vaghela H, Bakhle R, Santhosh T, Kaiwan O, Tausif A, et al. Beyond the Heart: The Predictive Role of Coronary Artery Calcium Scoring in Non-Cardiovascular Disease Risk Stratification. *Diagn Basel Switz*. 2024;14:2349.
101. Brodov Y, Massalha E, Shemesh J, Chodick G, Shalev V, Guindy M, et al. Calcium score of the entire thoracic aorta is an independent predictor of all-cause mortality in patients referred to chest computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024;40:177–83.
102. Dransfield MT, Huang F, Nath H, Singh SP, Bailey WC, Washko GR. CT emphysema predicts thoracic aortic calcification in smokers with and without COPD. *COPD*. 2010;7:404–10.
103. Cielen N, Maes K, Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *BioMed Res Int*. 2014;2014:965764.
104. Sepúlveda-Loyola W, Osadnik C, Phu S, Morita AA, Duque G, Probst VS. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11:1164–76.
105. Wilson AC, Bon JM, Mason S, Diaz AA, Lutz SM, Estepar RSJ, et al. Increased chest CT derived bone and muscle measures capture markers of improved morbidity and mortality in COPD. *Respir Res*. 2022;23:311.
106. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WDC, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36:81–8.
107. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, Valentini JD, de Nunes JN, Stefani CL, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care*. 2011;56:961–8.
108. Rentzeperi E, Pegiou S, Tsakiridis I, Kalogiannidis I, Kourtis A, Mamopoulos A, et al. Diagnosis and Management of Osteoporosis: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2023;78:657–81.
109. de Jong WU, de Jong PA, Vliegenthart R, Isgum I, Lammers JWJ, Oudkerk M, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and smoking status with bone density and vertebral fractures in male lung cancer screening participants. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014;29:2224–9.
110. Vuković D, Budimir Mršić D, Jerković K, Tadić T. What can we learn about bone density in COPD patients from a chest CT? A systematic review. *Croat Med J*. 2024;65:440–9.
111. Canan A, Ghandour AAH, Saboo SS, Rajiah PS. Opportunistic screening at chest computed tomography: literature review of cardiovascular significance of incidental findings. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023;13:743–61.
112. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:209–18.

113. Gonzalez J, Rivera-Ortega P, Rodríguez-Fraile M, Restituto P, Colina I, Calleja M de LD, et al. Exploring the Association Between Emphysema Phenotypes and Low Bone Mineral Density in Smokers with and without COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1823–9.
114. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;637.
115. Romme EAPM, Murchison JT, Phang KF, Jansen FH, Rutten EPA, Wouters EFM, et al. Bone attenuation on routine chest CT correlates with bone mineral density on DXA in patients with COPD. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012;27:2338–43.
116. Kutleša Z, Ordulj I, Perić I, Jerković K, Poljak D, Gavrilović V, et al. Opportunistic measures of bone mineral density at multiple skeletal sites during whole-body CT in polytrauma patients. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2023;34:775–82.
117. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64:2401324.
118. Deng J. Clinical application of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16:311.
119. Mélot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol*. 201;593–619.
120. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981;36:752–8.
121. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:314–22.
122. Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J, Ferson PF, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med*. 1996;334:1095–9.
123. Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA, Alfaleh HF, Alshamiri MQ, Alzeer AH, et al. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology*. 2011;260:875–83.
124. Ratanawatkul P, Oh A, Richards JC, Swigris JJ. Performance of pulmonary artery dimensions measured on high-resolution computed tomography scan for identifying pulmonary hypertension. *ERJ Open Res*. 2020;6:00232–2019.
125. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987;59:91G-94G.
126. Ghani H, Weir-McCall JR, Ruggiero A, Pepke-Zaba J. Imaging in chronic thromboembolic pulmonary disease: Current practice and advances. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 2024;17:100536.

127. Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*. 2008;134:1244–9.
128. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, Lynch DA, Bowler RP, Lutz S, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:648–56.
129. Hwang HJ, Lee SM, Seo JB, Kim JE, Choi HY, Kim N, et al. Quantitative Vertebral Bone Density Seen on Chest CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Association with Mortality in the Korean Obstructive Lung Disease Cohort. *Korean J Radiol*. 2020;21:880–90.
130. Romme EAPM, Smeenk FWJM, Rutten EPA, Wouters EFM. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:397–410.
131. Weng W, Li H, Zhu S. An Overlooked Bone Metabolic Disorder: Cigarette Smoking-Induced Osteoporosis. *Genes*. 2022;13:806.
132. Jobst B, Owsijewitsch M, Kauczor H, Biederer J, Ley S, Becker N, et al. GOLD stage predicts thoracic aortic calcifications in patients with COPD. *Exp Ther Med* [Internet]. 2018 [citirano u travnju 2025. godine]. Dostupno na: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.7039>.
133. Ando K, Kaneko N, Doi T, Aoshima M, Takahashi K. Prevalence and risk factors of aortic aneurysm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2014;6:1388–95.
134. Bhatt SP, Nath HP, Kim YI, Ramachandran R, Watts JR, Terry NLJ, et al. Centrilobular emphysema and coronary artery calcification: mediation analysis in the SPIROMICS cohort. *Respir Res*. 2018;19:257.
135. Perone F, Guglielmo M, Cocceani M, La Mura L, Dentamaro I, Sabatino J, et al. The Role of Multimodality Imaging Approach in Acute Aortic Syndromes: Diagnosis, Complications, and Clinical Management. *Diagn Basel Switz*. 2023;13:650.
136. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci Lond Engl 1979*. 2022;136:405–23.
137. Chen H, Shu T, Wang L, Yang L, Hu C, Du S, et al. Pulmonary artery enlargement predicts poor survival in patients with COPD: A meta-analysis. *Pulm Circ*. 2022;12:e12099.
138. Fischer AM, Varga-Szemes A, van Assen M, Griffith LP, Sahbaee P, Sperl JI, et al. Comparison of Artificial Intelligence-Based Fully Automatic Chest CT Emphysema Quantification to Pulmonary Function Testing. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214:1065–71.
139. Saad MM, Bayoumy AA, EL-Nisr MM, Zaki NM, Khalil TH, ELSerafi AF. Assessment of artificial intelligence-aided chest computed tomography in diagnosis of chronic obstructive airway disease: an observational study. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2023;54:97.

140. Zhong Z, Yang W, Zhu C, Wang Z. Role and progress of artificial intelligence in radiodiagnosing vascular calcification: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;1:131–131.
141. Guileana FN, Casciaro ME, Pascaner AF, Soulat G, Mousseaux E, Craiem D. Thoracic Aorta Calcium Detection and Quantification Using Convolutional Neural Networks in a Large Cohort of Intermediate-Risk Patients. *Tomogr Ann Arbor Mich.* 2021;7:636–49.
142. Attaripour Esfahani S, Baba Ali N, Farina JM, Scalia IG, Pereyra M, Abbas MT, et al. A Comprehensive Review of Artificial Intelligence (AI) Applications in Pulmonary Hypertension (PH). *Med Kaunas Lith.* 2025;61:85.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Danica Vuković

Datum i mjesto rođenja: 6. prosinca 1994. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Email: danica.vukovic333@gmail.com

OBRAZOVANJE

2001. – 2009. godine – Osnovna škola „Manuš“, Split

2009. – 2013. godine – IV. Gimnazija „Marko Marulić“, Split

2013. – 2019. godine – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicine

2019. – 2020. godine – rad pod nadzorom (sekundarijat) u Kbc-u Split

2020. – do danas – specijalizacija iz Kliničke radiologije pri Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kbc-a Split.

ZNANSTVENA AKTIVNOST

2021. – 2023. godine – poslijediplomski doktoriski studij „Medicina utemeljena na dokazima“ pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

2023. godine – kongresni sažetak pod nazivom „Giant fecaloma in 8 years old girl: a case report“ na 8. Kongresu Hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem

OSTALE AKTIVNOSTI

2009. – 2013. godine – Volonter u Gradskoj knjižnici Marko Marulić u Splitu

2015. godine – Demonstratorica na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

2015. godine – Dobitnica Dekanove nagrade za akademsku godinu 2013./2014. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

2016. godine – Volonter na 8. Hrvatskom kongresu farmakologije, Split, Hrvatska.

2020. godine – dobitnica Dekanove nagrade za akademsku godinu 2018./2019. u kategoriji najuspješnijih diplomiranih redovitih studenata