

# Kronična opstruktivna plućna bolest – multisistemska bolest

## Chronic obstructive pulmonary disease – multisystemic disease

Dubravka Matanić\*, Veljko Flego, Igor Barković, Ivica Zeba, Željko Kupanovac,  
Ljiljana Bulat-Kardum

Zavod za pulmologiju,  
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

Prispjelo: 29. 9. 2008.  
Prihvaćeno: 18. 1. 2009.

**SAŽETAK.** Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) složena je bolest, obilježena opstrukcijom u dišnim putevima uzrokovanom promjenama u dišnim putevima i plućnom parenhimu. Posljedica je dugotrajne inhalacije toksičnih čestica i plinova koji pokreću lokalnu i sistemsku upalu. Morfološke i ireverzibilne funkcionalne promjene posljedica su upale na razini dišnih puteva, plućnog parenhima i krvnih žila. Upalne se promjene mogu dokazati i u sistemskoj cirkulaciji. Sistemne upalne promjene značajno pridonose patofiziologiji brojnih izvanplućnih, sistemskih posljedica KOPB-a. Shvaćanje KOPB-a kao multisustavne bolesti pridonijelo je boljem razumijevanju i novom kliničkom pristupu ovoj kroničnoj bolesti.

**Ključne riječi:** kronična opstruktivna bolest pluća, sistemska bolest, upala

**ABSTRACT.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease of the lungs characterized by chronic airflow obstruction, secondary to the presence of specific structural abnormalities of the airways and the pulmonary parenchima. The etiology of the airway obstruction and emphysematous destruction that cause airway limitation is the persistent lung tissue injury produced by the chronic inhalation of toxic particles and gases. These structural abnormalities are associated with an inflammatory reaction of airways, alveoli and pulmonary vessels. This abnormal inflammatory reaction can also be detected in the systemic circulation. The systemic inflammation contributes significantly to the pathobiology of numerous extrapulmonary effects of the disease, systemic effects of COPD. The interplay between the intrapulmonary and extrapulmonary effects of COPD has important clinical outcomes.

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

Adresa za dopisivanje:  
\***Doc. dr. sc. Dubravka Matanić, dr. med.**  
Zavod za pulmologiju, KBC Rijeka,  
T. Strizića 3, 51 000 Rijeka  
e-mail: dubravkama@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je bolest s visokom prevalencijom, 5 – 10 % u osoba starijih od 40 godina, prvenstveno pušača<sup>1</sup>. Značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta. Na četvrtom je mjestu kao uzrok smrtnosti, a broj umrlih u stalnom je porastu<sup>1</sup>. To je progresivna bolest, karakterizirana ireverzibilnom opstrukcijom u dišnim putevima. KOPB je upalna bolest s plućnim i izvanplućnim posljedicama<sup>2</sup>.

## PATOGENEZA

Glavno obilježje KOPB-a je kronična upala. Kao posljedica djelovanja štetnih plinova, prvenstveno cigaretnog dima, u plućima se odvijaju upalne promjene. Istovremeno je u tih bolesnika prisutna i sistemska upala kao posljedica oksidativnog stresa, povišene razine proupalnih citokina, reaktanata akutne upale i aktiviranih upalnih stanica u sistemske cirkulaciji<sup>3</sup>.

Među upalnim stanicama dominiraju neutrofilni makrofagi i limfociti T (pretežno CD8+)<sup>4</sup>. Višestruko povećan broj neutrofila rezultira povećanom sintezom i sekrecijom proteolitičkih enzima i reaktivnih molekula kisika<sup>4</sup>.

Oksidativni stres znači povećanu razinu oksidansa u dišnim putevima. Reaktivne molekule kisika sintetiziraju se u sklopu upalnih zbivanja i dovode do funkcionalnih i strukturalnih promjena. Uzrokuju povećanu permeabilnost krvnih žila, hipersekreciju sluzi i bronhokonstrikciju<sup>5</sup>.

Tijekom egzacerbacija KOPB-a dolazi do porasta koncentracije IL-6, IL-8, TNF-alfa, mijeloperoksidaze, neutrofilne elastaze i leukotriena B4 u sputumu, što je znak snažne upale<sup>6</sup>. Simptomi egzacerbacije KOPB-a, pogoršanje dispneje, kašalj i pojačana sekrecija posljedica su djelovanja proupalnih citokina, u prvom redu IL-6<sup>7</sup>. Razina TNF alfa i njegovih solubilnih receptora sTNFR-55 i sTNF R-75 značajno je povišena u serumu bolesnika s KOPB-om i u korelaciji je s težinom hipoksemije<sup>8</sup>.

Egzacerbacije KOPB-a nisu povezane samo s pogoršanjem lokalne upale, već i s povećanom razinom proupalnih citokina u sistemske cirkulaciji, a to dovodi do pogoršanja simptoma i pogoršanja plućne funkcije<sup>9</sup>. Tijekom egzacerbacije dolazi do

dominantno neutrofilnog upalnog odgovora, a neutrofilni pokazuju pojačanu kemotaksiju i ekstracelularnu proteolizu<sup>10</sup>.

Patofiziološke i patoanatomske promjene u KOPB-u vode u oštećenje funkcije različitih organskih sustava, stoga danas KOPB shvaćamo kao složenu multisistemska i multikomponentnu bolest koja započinje oštećenjem morfologije pluća<sup>11</sup>. Progresivni tijek bolesti kompliciran je nastankom sistemskih posljedica i komorbiditeta<sup>12</sup>.

Kronična opstruktivna plućna bolest je upalna bolest dišnih putova s trajnim morfološkim i ireverzibilnim funkcionalnim promjenama u dišnim putovima i plućnom parenhimu, te višestrukim multiorganskim komplikacijama. Patofiziološke i patoanatomske promjene vode u oštećenje funkcije različitih organskih sustava, pa KOPB predstavlja složenu multisistemska i multikomponentnu bolest.

## SISTEMSKE POSLJEDICE KOPB-a

Najznačajnije sistemske posljedice jesu disfunkcija mišića, osteoporoza, gubitak težine, malnutricija, metabolički sindrom, anksioznost i depresija te kardiovaskularni poremećaji<sup>13</sup>.

**Disfunkcija perifernih mišića** značajna je sistemska posljedica KOPB-a<sup>14</sup>. Miopatija nastaje kao posljedica više čimbenika: terapije kortikosteroidima, upale i hipoksemije<sup>15</sup>. Citokini, osobito TNF, djeluju na mišićne stanice preko transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B<sup>16</sup>. TNF potiče ekspresiju gena proinflammatoryh citokina i time pokreće upalu<sup>17</sup>. Kronična hipoksija suprimira sintezu proteina u mišićnim stanicama, a oksidativni stres dovodi do umora mišića zbog pojačane proteolitičke aktivnosti. U mišićima bolesnika s KOPB-om smanjena je funkcija važnog intracelularnog antioksidansa glutathion peroksidaze<sup>18</sup>.

Gubitak mišićne mase ima za posljedicu gubitak tjelesne težine i loš je prognostički faktor u bolesnika s KOPB-om. Dovodi do smanjivanja tjelesne aktivnosti bolesnika i utječe na smanjenje kvalitete života, te vodi do socijalne izolacije<sup>19</sup>. Jedan od razloga mršavljenja može biti i povišen bazalni metabolizam<sup>20</sup>.

Disfunkcija inspiratornih mišića, posebice dijafragme, česta je u KOPB-u, a maksimalni inspiratorni tlak, kao mjera funkcije dijafragme, nezavisni je pokazatelj preživljavanja u tih bolesnika<sup>21</sup>.

Novija israživanja pokazuju da čimbenici upala značajni za sistemske promjene u KOPB-u djeluju i na krvne žile mozga izazivajući **depresiju**<sup>22</sup>.

Bolesnici s KOPB-om imaju **povećan rizik od osteoporoze** zbog dobi, ograničenja fizičke aktivnosti, niskog indeksa tjelesne mase, pušenja, hipogona-

Kronična opstruktivna plućna bolest posljedica je dugotrajne inhalacije toksičnih čestica i plinova koje pokreću lokalnu i sistemska upalu. Upalni patofiziološki mehanizmi osnovni su uzroci trajnih plućnih, ali i izvanplućnih posljedica KOPB-a, koje time značajno umanjuju kvalitetu života bolesnika te neposredno utječu na klinički tijek i prognozu bolesti. Shvaćanje KOPB-a kao multisistemske bolesti pridonosi boljem razumijevanju i novom kliničkom pristupu ovoj kroničnoj bolesti.

dizma, malnutricije i kortikosteroidne terapije. No, u nastanku osteoporoze u KOPB-u ključnu ulogu imaju proupalni citokini TNF alfa, IL-6 i IL-1<sup>23</sup>. Sistemska primjena kortikosteroida također povećava rizik od osteoporoze<sup>24</sup>. Osteoporoza je razlog veće učestalosti prijeloma kosti<sup>31</sup>. KOPB predstavlja značajan **rizik u nastanku kardiovaskularnih bolesti**<sup>26,27</sup>. Uzrok smrti bolesnika s KOPB-om često su kardiovaskularne komplikacije, aritmije, infarkt miokarda, kongestivno srčano zatajenje<sup>28,29</sup>. Sistemska upala, posljedica pušenja, dovodi do zadebljanja stijenki arteriola, oštećenja endotela, te smanjuje sposobnost vazodilatacije<sup>30,31</sup>. Posljedica toga jest plućna hipertenzija i disfunkcija desne klijetke<sup>32</sup>. Dokazana je povezanost oštećenja plućne funkcije i kardiovaskularnih komplikacija<sup>33</sup>. Za svako smanjenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) od 10 %, ukupna smrtnost raste za 14 %, a smrtnost od kardiovaskularnih komplikacija za 28 %<sup>34</sup>.

Povišene vrijednosti upalnih markera, posebice CRP-a, također ukazuju na rizik od kardiovaskularnih komplikacija<sup>35,36</sup>. Određivanje CRP-a u bolesnika s KOPB-om jedno je od mogućnosti praćenja i procjene težine bolesti i rizika od komplikacija<sup>37</sup>.

## KOPB I PRIDRUŽENE BOLESTI

KOPB-u su pridružene i mnoge kronične bolesti koje utječu na težinu bolesti, a često su i razlog hospitalizacije<sup>38,39</sup> (tablica 1). Komorbiditet ima utjecaj i na duljinu hospitalizacije i povećava troškove liječenja<sup>40</sup>.

Plućna embolija česta je pridružena bolest KOPB-u, iako s različitom učestalošću, prema literaturnim podacima od 1,3 % do 25 %<sup>41</sup>. Dijagnoza plućne embolije lako se može previdjeti, budući da se simptomi plućne embolije često preklapaju sa simptomima KOPB-a, osobito sa simptomima egzacerbacije bolesti<sup>42</sup>.

U akutnoj egzacerbaciji KOPB-a, uz CRP, povećava se i razina fibrinogena, čime se povećava rizik od tromboembolije<sup>43</sup>. Gastroezofagealni refluks prisutan je u velikom broja bolesnika s teškim KOPB-om<sup>44</sup>. Kao mogući uzrok navodi se aspiracija *Helicobacter pylori* ili njenih egzotoksina u dišne putove, što dodatno pogoršava upalu i uzrokuje egzacerbaciju bolesti<sup>45</sup>.

Upala pluća također je pridružena bolest KOPB-u. Pneumonije iz opće populacije češće su u bolesnika s KOPB-om, imaju teži klinički tijek, produžuju hospitalizaciju i intenzivno liječenje i imaju veću smrtnost<sup>46</sup>.

Rak pluća čest je u bolesnika s KOPB-om. Rizik nastanka karcinoma proporcionalan je težini opstrukcije u dišnim putevima. Nije u potpunosti razjašnjeno je li to posljedica štetnog djelovanja pušenja, genetičkih faktora ili posljedica upale u dišnim putevima<sup>47,48</sup>. Anemija je također često prisutna u bolesnika s KOPB-om i dodatno pogoršava dispneju. Posljedica je djelovanja IL-6, IL-8, CRP-a i TNF alfa na smanjenje broja eritrocita, iskorištavanje željeza i rezistenciju eritropoetina<sup>49</sup>.

**Tablica 1.** Popratne bolesti KOPB-a

**Table 1** Comorbidities of COPD

Upala pluća
Rak pluća
Plućna embolija
Metabolički sindrom (šećerna bolest, hipertenzija, dislipidemija)
Gastroezofagealni refluks
Anemija

Metabolički sindrom složen je poremećaj koji se klinički manifestira debljinom, povišenim trigliceridima, aterogenom dislipidemijom, povišenim krvnim tlakom, hiperglikemijom i inzulinskom rezistencijom<sup>50</sup>. Bolesnici s KOPB-om često imaju jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma<sup>51</sup>.

Prevalencija šećerne bolesti među bolesnicima s KOPB-om varira od 1,6 do 16 %. Epidemiološke studije dokazale su da upalni parametri mogu predskazati razvoj šećerne bolesti<sup>43</sup>. U bolesnika s dijabetesom neovisnim o inzulinu nalazimo povišene vrijednosti TNF alfa, IL-6 i CRP-a u serumu<sup>52</sup>. Kao i u KOPB-u, oštećenja endotela uslijed upale nalazimo i kod dijabetesa tipa 2<sup>53</sup>. Dijabetes tipa 2 često je udružen s hipertenzijom, kardiovaskularnim bolestima, debljinom. Dijabetes udružen sa smanjenom plućnom funkcijom i pridruženom debljinom pogoršava kroničnu opstruktivnu bolest pluća<sup>54</sup>.

Kardiovaskularne komplikacije uzrok su smrti u oko 25 % bolesnika, rak pluća 20 – 30 %, dok su egzacerbacije KOPB-a s respiratornom insuficijencijom uzrok smrti prvenstveno u bolesnika s vrlo teškim KOPB-om<sup>12</sup>.

Ova saznanja o KOPB-u kao multisistemske bolesti vode i prema novom pristupu u liječenju bolesnika s KOPB-om.

## ZAKLJUČAK

KOPB je upalna bolest dišnih puteva sa sistemskim manifestacijama. U dišnim putevima i plućnom parenhimu upala uzrokuje trajne morfološke i ireverzibilne funkcionalne promjene. Upala je uzrok i većine izvanplućnih posljedica KOPB-a koje značajno utječu na težinu i kliničku sliku bolesti. Sistemske komplikacije koje zahvaćaju kardiovaskularni sustav, kosti i mišiće znatno smanjuju kvalitetu života. KOPB-u pridružene bolesti pogoršavaju težinu bolesti, uzrok su hospitalizacija i povećavaju smrtnost. Komorbiditet u KOPB-u značajno utječe na ishod bolesti i češće je uzrok smrti u tih bolesnika nego same respiratorne komplikacije bolesti<sup>38</sup>. Liječenjem sistemske upale u KOPB-u, pored poboljšanja simptoma i kvalitete života, smanjuje se učestalost i težina egzacerbacija i smrtnost u bolesnika s KOPB-om.

## LITERATURA

1. Celli B R. Update on the management of COPD. *Chest* 2008;133:1451-62.
2. Rabe FK, Beghe B, Luppi F, Fabbri LM. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:1222-32.
3. Augusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Bussquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 2003;21:347-60.
4. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan D, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
5. Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive respiratory disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008;75:224-8.
6. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linacre P et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:37-43.
7. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:512-21.
8. Agusti A, Thomas A. Neff Lecture. Chronic obstructive pulmonary disease. A systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:478-81.
9. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Resp J* 2001;17:1112-19.
10. MacNee WW. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:258-66.
11. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:522-5.
12. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Resp J* 2006;28:1245-57.
13. Agusti A, Soriano JB. COPD as systemic disease. *COPD* 2008;5:133-8.
14. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Sydney S, Katz PP, Ackerson L et al. COPD as systemic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med* 2008;121:789-96.
15. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Resp J* 2005;26:703-19.
16. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;(Suppl):127-30.
17. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger XM. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor- $\kappa$ B. *FASEB J* 2001;15:1169-80.
18. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28:479-513.
19. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006;61:10-16.
20. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med*. 2005;(Suppl):3-10.

21. Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:905-12.
22. Norwood RJ. A review of etiologies of depression in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2007;2:485-91.
23. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and muscle wasting: a cellular perspective. *Resp Res* 2001;2:269-72.
24. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002;13:777-87.
25. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:549-55.
26. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5:133-8.
27. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: kaiser permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-75.
28. LeJemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;16:171-80.
29. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Sharf SM, Minai O, Diaz P. Cardiac disease in chronic pulmonary obstructive disease. *Proceedings of the ATS* 2008;5:543-8.
30. Maclay JD, McAllister DA, MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007;12:634-41.
31. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 2008;178:1211-8.
32. Jopa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:326-33.
33. Marquis K, Maltais F, Poirier P. Cardiovascular manifestations in patients with COPD. *Rev Mal Respir* 2008;25:663-73.
34. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalization and mortality in the Lung Heart Study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;166:333-39.
35. Pai KJ, Pischon T, Jing M, Manson JE, Hankinson S, Joshipura K et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-61.
36. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
37. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:848-855.
38. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Resp J* 2008;31:204-12.
39. Van Manen JG, Bindels PJ, Jeuzmans CJ, van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with chronic airway obstruction and controls over age 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287-93.
40. Kinnunen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, Keistinen T. Impact of comorbidities on the duration of COPD patients' hospital episodes. *Respir Med* 2003;97:143-6.
41. Monreal M, Munoz-Torrero JF, Naraine VS, Jimenez D, Solers S, Rabunal R et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med* 2006;119:851-8.
42. Moua T, Wood K. COPD and PE: a clinical dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2008;3:227-8.
43. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity – a common inflammatory phenotype? *Resp Res* 2006;186:70-7.
44. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest* 2007;131:1666-71.
45. Roussos A, Philippou N, Krietsepi V, Anastasakou E, Alepopoulou D, Koursarakos P et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Resp. Med* 2005;99:279-84.
46. Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues C. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:2139-44.
47. Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177:941-6.
48. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:992-7.
49. MacNee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2007. *Am J Resp Crit Care Med* 2008;177:820-9.
50. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Eckel RH, Gordon DJ, Savage PJ et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
51. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm Rehabil* 2005;25:226-32.
52. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J*. 2001;(Suppl):50-9.
53. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes Metab* 2008;34:447-54.
54. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: The Normative Aging Study. *Respir Med* 2005;99:1583-90.