

SINDROM METABOLIK PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Yunita Arliny

Abstrak. Penyakit paru obstruktif kronik sering dikaitkan dengan beberapa penyakit seperti penyakit jantung, osteoporosis, diabetes dan sindrom metabolik. Penyakit jantung dan kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian pada pasien dengan COPD. Sindrom metabolik adalah kumpulan dari beberapa komponen yang terkait dengan risiko kejadian kardiovaskular dalam bentuk lingkaran pinggang meningkat, tekanan darah tinggi, dislipidemia dan peningkatan kadar glukosa darah. Berat badan pada pasien dengan PPOK memberikan prognosis yang baik, tetapi di sisi lain meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. (*JKS 2012; 2: 105- 117*)

Kata kunci : PPOK, sindrom metabolik

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease is often associated with several diseases such as cardiovascular disease, osteoporosis, diabetes and metabolic syndrome. Cardiovascular disease and lung cancer is the leading cause of death in patients with COPD. Metabolic syndrome is a collection of some of the components associated with the risk of Cardiovascular events in the form of increased waist circumference, elevated blood pressure, dyslipidemia, and elevated levels of blood glucose. Weight gain in patients with COPD provide a good prognosis but on the other hand increases the risk for cardiovascular disease. (*JKS 2012; 2: 105- 117*)

Keywords : COPD, metabolic syndrome

Pendahuluan

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) menjadi salah satu masalah kesehatan di dunia karena mempunyai prevalensi, angka kesakitan, kematian yang tinggi dan cenderung meningkat. Prevalensi PPOK pada populasi umum diperkirakan 1% dan meningkat secara bertahap hingga lebih 10% pada kelompok umur di atas 40 tahun. World Health Organization (WHO) memperkirakan pada tahun 2020 PPOK menjadi penyebab kesakitan dan kematian nomor tiga di dunia akibat penggunaan tembakau yang makin luas, peningkatan usia harapan hidup, kemajuan industri yang tidak dapat dipisahkan dengan polusi udara dan lingkungan.¹

Penyakit paru obstruktif kronik menurut *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, bersifat progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang beracun/berbahaya disertai efek ekstraparu

yang berkontribusi terhadap derajat berat penyakit.² Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya menyebabkan respons inflamasi paru yang abnormal tapi juga menimbulkan inflamasi sistemik termasuk stress oksidatif sistemik, aktivasi sel-sel inflamasi di sirkulasi sistemik dan peningkatan sitokin proinflamasi.³

Keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel pada PPOK merupakan akibat dari inflamasi dan remodeling saluran napas kecil yang dihubungkan dengan destruksi parenkim paru atau emfisema. Saat ini pengakuan bahwa PPOK dapat memberikan efek di luar paru semakin meningkat dan banyak pasien PPOK memiliki beberapa manifestasi sistemik yang dapat berakibat pada terganggunya kapasitas fungsional dan kualitas hidup. Penyakit paru obstruktif kronik sering dihubungkan dengan beberapa penyakit seperti penyakit kardiovaskular, osteoporosis, diabetes dan sindrom metabolik. Efek sistemik dan penyakit komorbid pada PPOK akan meningkatkan risiko perawatan di rumah sakit dan mortalitas. Penyakit kardiovaskular dan kanker paru merupakan penyebab kematian terbanyak pada pasien PPOK. Penyakit komorbid pada PPOK tidak hanya terjadi pada derajat berat saja

Yunita Arliny adalah Dosen Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

akan tetapi pada derajat sedang dan ringan sekalipun sering dijumpai.⁴

Sindrom metabolik (MetS) merupakan kumpulan beberapa komponen yang berhubungan dengan risiko terjadinya kejadian kardiovaskuler yaitu berupa peningkatan lingkaran pinggang, peningkatan tekanan darah, dislipidemia dan peningkatan kadar glukosa darah.⁵ Peningkatan berat badan pada pasien PPOK memberikan prognosis yang baik tetapi di sisi lain meningkatkan risiko terjadinya MetS yang pada akhirnya meningkatkan risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler.^{6,7}

Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Penyakit paru obstruktif kronik menurut GOLD adalah suatu penyakit yang ditandai oleh keterbatasan aliran udara yang sepenuhnya tidak reversibel. Keterbatasan aliran udara ini berhubungan dengan respons inflamasi paru abnormal dan progresif terhadap gas atau partikel yang berbahaya.² Etiologi PPOK bersifat multifaktorial dengan asap rokok menjadi penyebab utama (80%) sebagai faktor risiko. Keterbatasan aliran udara pada perokok terjadi lebih cepat dibanding bukan perokok yang ditandai dengan penurunan volume ekspirasi detik pertama (VEP₁). Faktor risiko lainnya dapat berasal dari pejamu yaitu genetik (defisiensi α_1 antitripsin), hiperresponsif jalan napas dan perkembangan paru. Asap rokok, polusi udara dalam dan luar ruangan, debu kerja atau bahan kimia, infeksi, status sosioekonomi yang berhubungan dengan diet rendah ikan, sayur, buah yang mengandung antioksidan merupakan faktor risiko dari pajanan luar.^{2,8}

Bronkitis kronik adalah suatu keadaan klinik batuk kronik produktif selama tiga bulan dalam setahun dan berlangsung paling sedikit dua tahun berturut-turut serta penyebab batuk kronik lain disingkirkan. Pada emfisema terjadi perubahan spesifik anatomi jalan napas berupa pelebaran abnormal yang permanen jalan napas bawah yaitu bronkus terminal disertai kerusakan alveoli sehingga terjadi ketidakseragaman ruang udara respirasi yaitu bentuk asinus dan komponennya terganggu bahkan hilang. Keadaan ini

menyebabkan daya elastik paru menghilang sehingga terjadi keterbatasan aliran udara ekspirasi dan akhirnya terjadi hiperinflasi.²

Penyakit paru obstruktif kronik terjadi akibat pajanan gas atau partikel yang berbahaya yang mengakibatkan inflamasi kronik sehingga terjadi gejala keterbatasan aliran udara.² Kelainan utama fungsi paru akibat keterbatasan aliran udara adalah penurunan VEP₁ dari 30 ml per tahun pada dewasa normal menjadi 60 ml per tahun.⁹ *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* mengklasifikasikan PPOK berdasarkan nilai VEP₁ dan perbandingan nilai VEP₁ dengan kapasitas vital paksa (KVP) menjadi 4 kelompok yaitu:

- Derajat I: ringan, VEP₁/KVP < 70%, VEP₁ ≥ 80% prediksi dengan atau tanpa gejala klinis (batuk, produksi sputum)
- Derajat II: sedang, VEP₁/KVP < 70%, 50% < VEP₁ < 80% prediksi dengan gejala klinis bertambah menjadi sesak
- Derajat III: berat, VEP₁/KVP < 70%, 30% < VEP₁ < 50% prediksi dengan gejala klinis bertambah menjadi sesak
- Derajat IV: sangat berat, VEP₁/KVP < 70%, VEP₁ < 30% prediksi dengan tanda gagal napas atau gagal jantung kanan.²

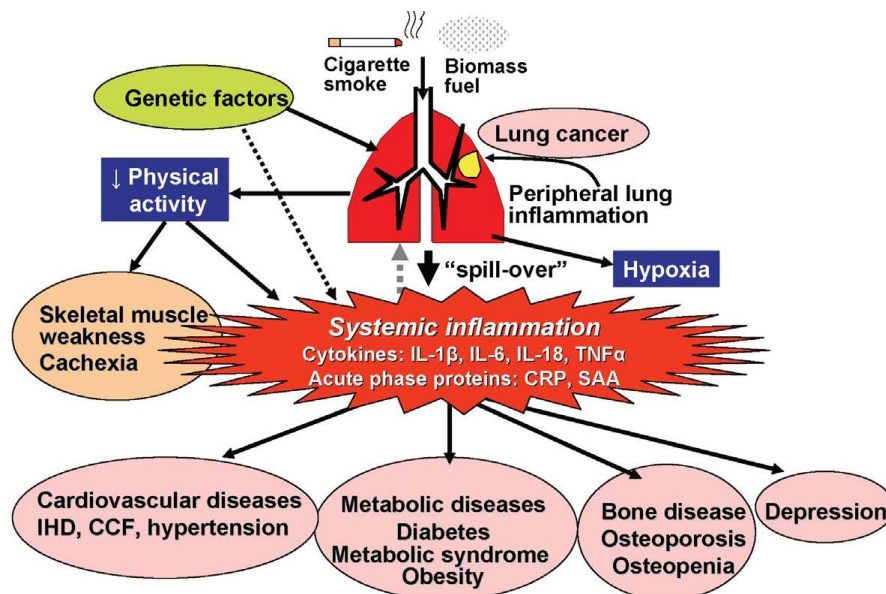
Pajanan asap rokok, gas atau partikel yang berbahaya menyebabkan perubahan patologi jalan napas dan parenkim paru yang kompleks dan berhubungan dengan memburuknya fungsi pernapasan akibat inflamasi pada jalan napas bawah, fibrosis pada dinding jalan napas, hipertrofi otot polos, hiperplasi sel goblet, hipersekresi mukus dan kerusakan parenkim paru. Kerusakan jalan napas dan parenkim paru menyebabkan hilangnya daya elastik paru sehingga terjadi obstruksi jalan napas yang menetap. Daya elastik paru yang hilang mengakibatkan terjadinya kolaps jalan napas lebih awal saat ekspirasi sehingga volume paru meningkat dan terjadi hiperinflasi serta peningkatan kapasitas residu fungsional. Pajanan asap rokok atau bahan berbahaya juga menyebabkan rusaknya epitel silia jalan napas sehingga terjadi gangguan bersihan mukosilier yang

mengakibatkan obstruksi jalan napas makin progresif. Pada bronkitis kronik terjadi peningkatan volume dan jumlah kelenjar submukosa serta sel goblet yang mengakibatkan hipersekresi mukus kronik. Pada emfisema terjadi pelebaran menetap jalan napas bawah sampai bronkiolus terminal akibat kerusakan dinding jalan napas tanpa disertai fibrosis sehingga terjadi distribusi ruang udara yang abnormal.^{9,10}

Inflamasi Sistemik Pada PPOK

Mekanisme yang menghubungkan antara PPOK dengan manifestasi sistemik dan penyakit komorbid sampai saat ini masih

belum pasti akan tetapi mekanisme yang paling banyak disebut adalah inflamasi sistemik selain genetik, inaktivitas fisik dan hipoksia kronik. Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya menyebabkan respons inflamasi paru yang abnormal tapi juga menimbulkan inflamasi sistemik termasuk stress oksidatif sistemik, aktivasi sel-sel inflamasi di sirkulasi sistemik dan peningkatan sitokin proinflamasi seperti yang terlihat pada gambar 1.^{3,4} Respons inflamasi sistemik ditandai dengan mobilisasi dan aktivasi sel inflamasi ke dalam sirkulasi. Proses inflamasi ini merangsang sistem hematopoetik



Dikutip dari (4)

terutama sumsum tulang untuk melepaskan leukosit dan trombosit serta merangsang hepar untuk memproduksi acute phase protein seperti *C-reactive protein* (CRP) dan fibrinogen. *Acute phase protein* akan meningkatkan pembekuan darah yang merupakan prediktor angka kesakitan dan kematian pada penyakit kardiovaskuler sehingga menjadi pemicu terjadinya trombotik koroner, aritmia dan gagal jantung.^{11,12}

Pasien PPOK dalam keadaan stabil sekalipun terdapat peningkatan kadar petanda inflamasi sistemik. Gan dkk.¹² melaporkan terdapat peningkatan kadar CRP, fibrinogen dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α pada pasien PPOK stabil derajat sedang-berat. Kadar CRP pada pasien

tersebut meningkat dengan rerata 1.86 mg/L lebih tinggi dibandingkan kontrol. Pada penelitian lain didapatkan median nilai peningkatan kadar CRP sebesar 1.3 mg/L dan berhubungan dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dua kali lebih tinggi dibandingkan kontrol. Kadar fibrinogen juga meningkat dengan rerata 0.37 g/L lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan dengan kontrol.^{dikutip dari 10} Penelitian yang dilakukan oleh Danesh dkk.¹³ pada populasi umum menunjukkan jika terdapat peningkatan kadar fibrinogen 1 g/L berisiko 2.7 kali untuk terjadinya kematian akibat penyakit koroner, 3.7 kali risiko terjadinya kematian akibat PPOK, 2.3 kali risiko terjadinya kematian akibat kanker. Penelitian yang dilakukan

Jousilahti dkk.¹⁴ menunjukkan pada pasien PPOK dengan gejala bronkitis kronik terdapat peningkatan kadar fibrinogen sebesar 3,37 g/l dibandingkan kontrol 3,35 g/l. Wedzicha dkk.¹⁵ menunjukkan selama eksaserbasi PPOK terdapat peningkatan fibrinogen plasma dan diperkirakan sebagai dasar terjadinya gangguan hemostasis maupun trombosis serta meningkatkan kejadian kardiovaskuler lanjut. Fowkes dkk.¹⁶ memperlihatkan terdapatnya peningkatan D-dimer pada pasien PPOK.

Sumber inflamasi sistemik pada pasien PPOK sampai saat ini belum terlalu jelas, akan tetapi telah disepakati bahwa pajanan asap rokok, kerusakan paru dan inflamasi yang terjadi terus menerus menjadi sumber inflamasi sistemik pada pasien PPOK. Inflamasi paru yang terjadi akibat merokok akan tetap terus terjadi walaupun setelah berhenti merokok. Intensiti reaksi inflamasi pada jalan napas kecil berhubungan dengan beratnya *underlying disease* pada PPOK. Proses inflamasi semakin hebat terjadi pada pasien PPOK dengan penurunan fungsi paru berat.^{17,18}

Proses inflamasi sistemik pada PPOK berjalan sejajar dengan inflamasi jalan napas sehingga terdapat hipotesis bahwa kedua hal ini merupakan peristiwa yang berhubungan. Hipotesis ini didukung penelitian oleh Hurst dkk.¹⁷ yang menunjukkan pada pasien PPOK yang perokok terdapat hubungan antara inflamasi jalan napas dengan inflamasi sistemik yaitu antara kadar interleukin (IL)-8 di sputum dengan kadar IL-6 plasma. Penelitian yang dilakukan pada hewan coba didapatkan hubungan antara ekspresi TNF- α di cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) yang mengindikasikan inflamasi jalan napas dengan ekspresi TNF- α di sirkulasi sistemik. Penelitian lain pada kelinci yang dipajankan dengan sejumlah *particulate* menunjukkan terjadinya reaksi inflamasi hebat pada paru, beberapa komponen inflamasi seperti *granulocyte macrophage colony stimulating factor* dan IL-6 selanjutnya akan meluap ke dalam sirkulasi sistemik dan akan merangsang reaksi pada sumsum tulang. Intensiti reaksi sumsum

tulang tergantung pada jumlah partikel yang difagosit oleh makrofag alveoler. Beberapa komponen inflamasi sistemik seperti fibrinogen, CRP, IL-6, leukosit dan trombosit merupakan petanda dan mediator utama terjadinya kejadian kardiovaskuler dan aterosklerosis.^{Dikutip dari 17}

Peradangan saluran napas juga dapat menimbulkan pengaktifan sel endotel dengan peningkatan pengaturan *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM) di permukaan plak aterosklerotik. Reseptor perlekatan ini sangat penting dalam menarik leukosit seperti monosit dan limfosit ke dalam plak aterosklerotik sehingga diyakini bahwa peradangan saluran napas karena polusi udara ataupun asap rokok dapat memicu peradangan sistemik melalui aktivasi makrofag alveolus dan sel epitel bronkus dapat mempengaruhi kondisi penyakit yang sudah ada di tempat lain seperti pembuluh darah.¹¹

Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik berdasarkan *third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III)* dikarakteristikan sebagai kumpulan beberapa komponen yang berhubungan dengan risiko terjadinya kejadian kardiovaskuler. *Adult Treatment Panel III* mengidentifikasi terdapat enam komponen *MetS* yang berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskuler yaitu; obesitas terutama daerah perut, dislipidemia, peningkatan tekanan darah, resistensi insulin ataupun intoleransi glukosa, keadaan proinflamasi dan keadaan protrombik. Komponen-komponen tersebut merupakan kombinasi dari risiko penyerta, risiko utama dan risiko mengancam. Berdasarkan ATP III yang menjadi risiko penyerta terjadinya penyakit kardiovaskuler adalah obesitas terutama obesitas bagian perut, kurangnya aktivitas fisik, diet tinggi lemak, sedangkan risiko utama adalah merokok, hipertensi, peningkatan kadar kolesterol *low density lipoprotein* (LDL), rendahnya kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), riwayat keluarga

terkena penyakit jantung koroner. Risiko mengancam terdiri dari peningkatan kadar trigliserida, resistensi insulin, intoleransi glukosa, keadaan proinflamasi dan protrombik.^{5,19}

Prevalens *MetS* pada orang dewasa di Amerika Serikat hampir 22% yang ditentukan berdasarkan kriteria NCEP/ATP III. Prevalens ini berkisar 6,7% pada usia 20-29 tahun dan meningkat menjadi 43,5% pada usia 60-69 tahun.²⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Isomaa dkk.^{5,19} dikutip dari²⁰ dengan menggunakan kriteria dari WHO untuk mengetahui prevalens dan risiko penyakit jantung pada *MetS* yang dilakukan di Finlandia dan Swedia menunjukkan terdapat 15% yang didiagnosis *MetS* dari seluruh laki-laki yang menjadi subjek penelitian dengan uji toleransi glukosa normal, 84% pada subjek penelitian dengan diabetes melitus (DM) tipe 2 sedangkan pada perempuan didapatkan 10% *MetS* dari kelompok dengan uji toleransi glukosa normal, 42% pada kelompok toleransi glukosa terganggu dan 78% pada kelompok perempuan DM tipe 2. Prevalens *MetS* di Indonesia berdasarkan penelitian di kota yang berbeda berkisar antara 22,94% sampai dengan 34%. Laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Penelitian yang dilakukan di Surabaya mendapatkan *MetS* pada 82,5% laki-laki yang diteliti dengan kelompok umur dekade 5 berkisar pada 44,1%.²¹ Penelitian *MetS* yang dilakukan di Bali mendapatkan prevalens pada 22,8% pada kelompok umur >60 tahun.²² Mortaliti pada kelompok yang mengalami *MetS* selama 7 tahun sebesar 12 % sedangkan pada kelompok tanpa *MetS* hanya 2,2%.

Obesitas sentral dapat diketahui dengan terdapatnya peningkatan lingkar pinggang. Dislipidemia ditentukan berdasarkan pemeriksaan kadar lipoprotein trigliserida yang meningkat dan rendahnya kadar HDL. Peningkatan tekanan darah berhubungan erat dengan obesitas dan seringkali ditemukan pada individu dengan resistensi insulin.^{5,20} Beberapa peneliti mengatakan bahwa hipertensi merupakan faktor yang kurang berperan dibandingkan faktor metabolik lain karena hipertensi dapat disebabkan oleh banyak faktor lain

misalnya karena kakunya pembuluh darah pada orang tua.⁵ Resistensi insulin terjadi pada hampir semua individu dengan *MetS* dan berhubungan erat dengan faktor risiko metabolik lain. Peningkatan petanda proinflamasi ditandai dengan peningkatan kadar CRP dan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α serta leptin yang berasal dari sel-sel lemak visceral. Terdapat banyak mekanisme yang menyebabkan terjadinya keadaan proinflamasi, salah satunya adalah obesitas yang menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi dari jaringan lemak dalam jumlah yang banyak sehingga akhirnya akan meningkatkan kadar CRP yang dilepaskan dari hati.^{5,19} Keadaan protrombik ditandai dengan peningkatan kadar *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 dan fibrinogen yang berhubungan dengan terjadinya *MetS*. Peningkatan kadar sitokin akan meningkatkan pembentukan fibrinogen yang merupakan *acute phase protein* dan proses ini juga terjadi pada peningkatan kadar CRP.^{5,19,20}

Patogenesis Sindrom Metabolik

Penyebab *MetS* dibagi dalam tiga kelompok yaitu obesitas dan gangguan jaringan lemak, resistensi insulin serta kumpulan beberapa faktor risiko yang memperantarai komponen spesifik *MetS*. Beberapa faktor lain seperti usia, kondisi proinflamasi dan perubahan hormonal dapat memberikan kontribusi terhadap terjadinya *MetS* seperti yang terlihat pada gambar 2.

Obesitas dan Distribusi Abnormal Lemak Tubuh

Obesitas ditenggarai oleh ATP III merupakan faktor utama meningkatnya prevalensi *MetS*. Survei yang dilakukan oleh *National Health and Nutrition Evaluation* menunjukkan bahwa terdapat peningkatan prevalens obesitas sebesar 15-30% dalam dua dekade terakhir. Pada survei tersebut dikatakan terdapat 40 juta orang dewasa di Amerika mengalami obesitas klinik dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) > 30 kg/m² yang lebih dari 60% mengalami *overweight* atau obesitas ($\geq$ 25 kg/m²). Obesitas memberikan kontribusi terhadap terjadinya hipertensi, peningkatan

kadar kolesterol serum, kadar kolesterol HDL yang rendah, hiperglikemia dan faktor-faktor lain yang meningkatkan

risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler (tabel 1).⁶

Tabel 2.1. Klasifikasi *overweight* dan obesitas serta risiko kematian akibat peningkatan IMT

BMI, kg/m ²	Kelas	Hazard Ratio untuk seluruh penyebab kematian (CI 95%)	Risiko penyakit dan lingkaran pinggang	
			Normal	Meningkat
18.5-24.9	Normal	1.00	-	-
25.0-29.9	Overweight	1.16(0.96-1.39)	Meningkat	Tinggi
30.0-34.9	Obesiti kelas I	1.25(0.96-1.65)	Tinggi	Sangat tinggi
35.0-39.9	Obesiti kelas II	2.96(1.39-6.29)	Sangat tinggi	Sangat tinggi
≥40	Obesiti kelas III	2.99(1.39-6.29)	Sangat tinggi sekali	Sangat tinggi sekali

Dikutip dari (6)

Obesitas abdomen adalah tipe obesitas yang paling berhubungan dengan risiko *MetS*. Penumpukan lemak di bagian perut akan menyebabkan terjadinya pelepasan beberapa produk antara lain *nonsterified fatty acids* (NEFA), sitokin, PAI-1 dan adiponektin yang makin meningkatkan faktor risiko tersebut.^{5,20} Penelitian menunjukkan bahwa jaringan adiposa bukan hanya sebagai tempat penyimpanan lemak tetapi juga merupakan organ endokrin yang berperan penting dalam interaksi dengan sinyal endokrin, metabolik dan inflamasi untuk mengatur homeostasis energi. Adiposit telah dibuktikan mengsekresi berbagai macam protein ke dalam sirkulasi. Protein ini secara kolektif disebut sebagai adipositokin 35 yang sekarang lebih sering disebut sebagai adipokin, yaitu leptin, TNF- α , PAI-1, adiposin, resistin dan adiponektin. Adiponektin adalah golongan adipokin yang mempunyai peranan penting dalam berbagai efek biologis jaringan adiposa.²³

Adiponektin diduga berperan penting dalam modulasi glukosa dan metabolisme lemak pada jaringan yang sensitif terhadap insulin baik pada manusia maupun binatang. Adiponektin telah dibuktikan mengalami penurunan dalam sirkulasi pada model tikus obes, baik obesitas akibat genetik maupun model tikus yang diinduksi secara diet dan juga obesitas manusia yang diinduksi secara diet. Pada model tikus obes dan lipoatrofi terjadi resistensi insulin yang disertai dengan penurunan kadar adiponektin. Kadar adiponektin pada

manusia secara bermakna lebih rendah pada keadaan resistensi insulin termasuk DM tipe-2.²⁰ Kadar adiponektin dapat ditingkatkan dengan pemberian *insulin sensitizer* seperti *thiazolidinedione* (TZD). Pada otot skeletal tikus, adiponektin dapat meningkatkan ekspresi gen pengkode protein yang terlibat dalam pengangkutan dan oksidasi asam lemak seperti CD36, *Acyl-CoA oxidase* dan *uncoupling protein* (UCP-3) yang dapat meningkatkan pembakaran lemak dan pembagian energi. Pada hati adiponektin dosis rendah menurunkan ekspresi protein yang terlibat dalam pengangkutan asam lemak seperti CD36. Hal ini mengakibatkan penurunan influks asam lemak ke dalam hati dan trigliserida hati.²³ Walaupun adiponektin disekresi dari jaringan adiposa, tetapi kadarnya justru mengalami penurunan pada individu obes. Hal ini mungkin dapat diterangkan bahwa pada individu obes akan terjadi peningkatan produksi adipokin di antaranya adalah TNF- α dan PAI-1 sehingga diduga bahwa adipokin tersebut menekan produksi adiponektin pada individu obes.²⁰ Studi eksperimental mengindikasikan bahwa adiponektin memiliki kemampuan yang bersifat anti atherogenik dan anti inflamasi. Perlengketan monosit pada lapisan endotel vaskuler yang kemudian mengalami transendotelisasi ke dalam tunika intima akan berubah menjadi makrofag dan selanjutnya menjadi *foam cells* yang merupakan tahapan penting dalam kejadian aterosklerosis.^{11,23}

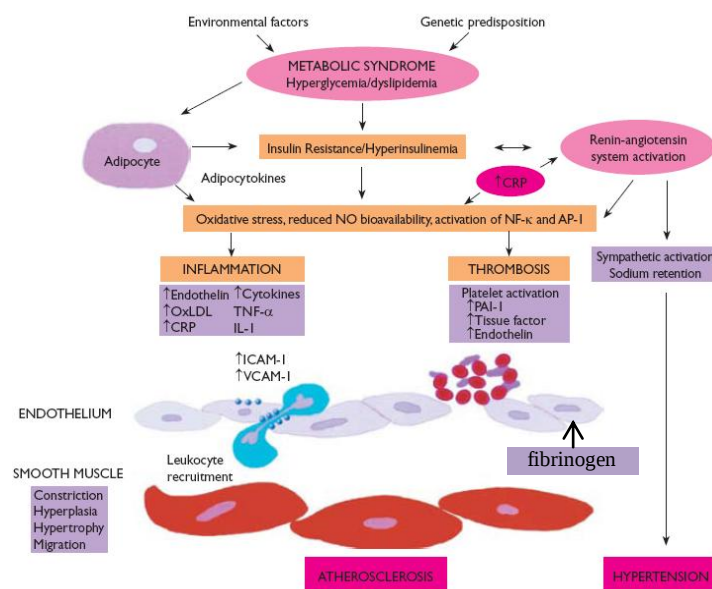
Dampak adiponektin terhadap vaskuler dan kejadian aterosklerosis adalah: meningkatkan efek vasodilatasi endotel, menekan tahapan kejadian aterosklerosis, menekan ekspresi molekul adhesi, menghambat produksi TNF- α , mengurangi efek pertumbuhan dari sel otot polos, menghambat efek LDL teroksidasi, menekan proliferasi, menghambat proliferasi dan migrasi sel endotel dan mengurangi penebalan tunika intima dan proliferasi sel otot polos. Adiponektin di sisi lain akan merangsang produksi *superoxide dismutase* dan aktifitas MAPK, meningkatkan produksi *nitric oxide*, merangsang proses angiogenesis.^{23,24}

Resistensi Insulin

Resistensi insulin ditandai dengan peningkatan komposisi lemak tubuh dan hal ini merupakan faktor predisposisi yang penting untuk terjadinya *MetS*. Pada individu obes dan *overweight* sensitivitas insulin akan berkurang dan terdapat bukti hiperinsulinemia postprandial akan tetapi terdapat perbedaan pada populasi yang berbeda. Populasi subgroup Asia selatan memiliki predisposisi untuk terjadinya resistensi insulin dan *MetS* walaupun IMT dalam kisaran normal ($<25 \text{ kg/m}^2$) hal inilah yang menyebabkan tingginya prevalensi DM tipe 2 dan kejadian kardiovaskuler pada populasi Asia selatan.

Resistensi insulin yang terjadi pada individu dengan dengan IMT normal ataupun *overweight* dalam derajat ringan-sedang disebut dengan resistensi insulin primer, terjadinya hal ini terkait akan genetik.^{5,20}

Insulin pada konsentrasi fisiologis memiliki kerja sebagai antiinflamasi dan vasodilator yang diperantarai oleh pelepasan *nitric oxide* (NO) dan penghambatan faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Jalur P13 kinase akan memperantarai efek ini melalui aktivasi NO *synthase*. Jalur MP kinase akan meningkatkan efek mitogen yang menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel. Resistensi insulin ditandai oleh terganggunya aktivasi jalur P13 kinase dan dipertahankannya sinyal melalui jalur MAP kinase yang menggeser keseimbangan ke arah aterogenik, hal ini mungkin terjadi melalui amplifikasi sinyal yang berbeda. Resistensi insulin pada otot akan meningkatkan intoleransi glukosa yang makin diperburuk oleh glukoneogenesis di hepar pada hepar yang telah mengalami resistensi insulin. Resistensi insulin di hepar terjadi bersamaan dengan resistensi insulin di jaringan lemak, hal ini berhubungan dengan berkurangnya ambilan dan pelepasan asam lemak bebas yang akan diubah menjadi *triglyceride-rich very-low density lipoprotein* (VLDL).^{19,23}



Gambar 2. Patogenesis *MetS*

Dikutip dari (19)

Diagnosis

Kriteria untuk diagnosis klinik *MetS* direkomendasikan oleh 3 organisasi yaitu NCEP/ATP III, WHO dan *The American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologist (ACE/AACE)*. Kriteria-kriteria yang ditetapkan oleh keempat organisasi tersebut memiliki kesamaan dalam banyak aspek tetapi disisi lain terdapat perbedaan yang mendasar pada penyebab utama *MetS*.^{5,20,25} *United States National Cholesterol Education Program's Adult Treatment*

Panel III menetapkan *MetS* jika memenuhi 3 dari 5 kriteria yang ditetapkan, kriteria tersebut terlihat pada tabel 2.2. Obesitas abdominal yang ditandai dengan peningkatan lingkaran pinggang merupakan kriteria pertama, hal ini mencerminkan prioritas yang diberikan terhadap obesitas abdominal sebagai kontributor *MetS*. Bukti laboratoris untuk resistensi insulin tidak diperlukan untuk diagnosis menurut kriteria ini. *MetS* yang ditetapkan oleh NCEP/ATP III tidak memasukkan DM tipe 2 sebagai kriteria diagnosis.⁵

Tabel 2. Kriteria *MetS* menurut NCEP/ATP III

Faktor risiko	Batasan
Obesitas abdominal (lingkar pinggang)	
Laki-laki	> 102 cm
Perempuan	> 88 cm
Trigliserida	≥ 150 mg/dl
Kolesterol HDL	
Laki-laki	< 40 mg/dl
Perempuan	< 50 mg/dl
Tekanan darah	≥ 130/ ≥ 85 mmHg
Glukosa plasma puasa	≥ 110 mg/dl

Dikutip dari (5)

Tahun 1998 WHO menetapkan kriteria untuk *MetS* dan menetapkan penyakit jantung sebagai akibat utamanya. Kriteria WHO memasukkan resistensi insulin sebagai kriteria yang diperlukan untuk menegaskan diagnosis *MetS*. Resistensi insulin menurut kriteria ini adalah jika didapatkan satu atau lebih kriteria sebagai berikut yaitu terdapat DM tipe 2, glukosa puasa terganggu, toleransi glukosa terganggu, euglikemia. Sindrom metabolik didiagnosis apabila terdapat resistensi insulin ditambah dengan 2 atau lebih kriteria sebagai berikut yaitu peningkatan tekanan darah, kadar trigliserida, kadar HDL yang rendah, IMT >30kg/m² dan terdapat mikroalbuminuria. Bukti objektif terdapatnya resistensi insulin pada kriteria WHO akan lebih kuat untuk memprediksi

terjadinya diabetes dibandingkan kriteria yang ditetapkan oleh ATP III akan tetapi kerugiannya adalah dibutuhkan pemeriksaan glukosa yang lebih rinci sehingga akan memakan biaya dan waktu lebih banyak.^{5,20,25} Kriteria untuk menetapkan diagnosis *MetS* yang ditetapkan oleh ACE/AACE merupakan perpaduan antara kriteria ATP III dan WHO. Kriteria menurut ACE/AACE tidak mencatumkan jumlah faktor risiko yang harus terpenuhi untuk diagnosis *MetS* akan tetapi diputuskan melalui *clinical judgment*.

Sindrom Metabolik pada PPOK

Penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa PPOK merupakan faktor risiko terjadinya penyakit

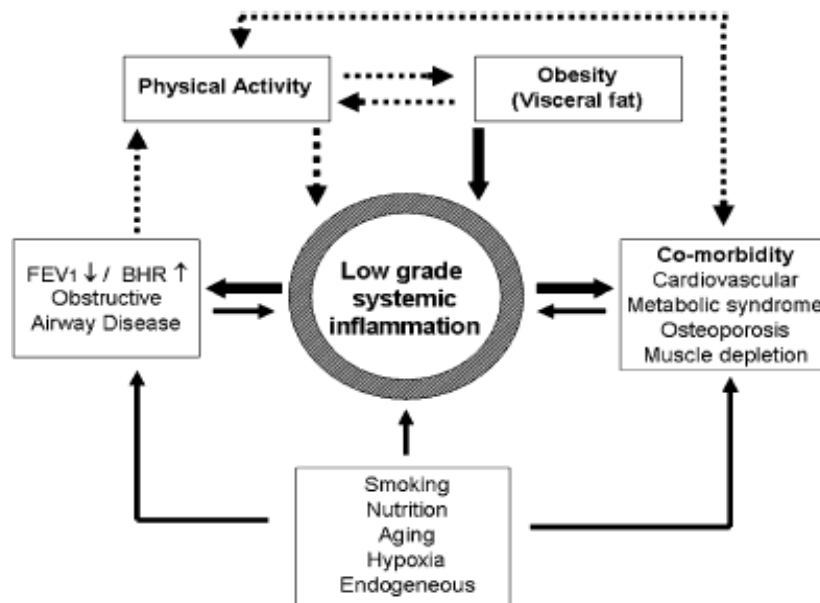
kardiovaskuler sehingga meningkatkan risiko 2-3 kalinya untuk terjadi penyakit kardiovaskuler. Sindrom metabolik yang ditandai dengan obesitas sentral, diabetes, hipertensi dan hiperlipidemia ternyata juga banyak dijumpai pada pasien PPOK. Marquis dkk.^{10/7} melaporkan dari 83 pasien PPOK stabil 47% terdapat 3 atau lebih faktor-faktor risiko *MetS*. Sindrom metabolik dijumpai pada 60% pasien PPOK laki-laki sedangkan pada kelompok laki-laki dengan usia yang sama dan tanpa PPOK hanya 44%. Penelitian yang dilakukan oleh Watz dkk.²⁶ pada 170 pasien PPOK derajat I-IV *MetS* ditemukan sebesar 47,5%. Penelitian epidemiologi yang dilakukan di China mendapatkan *MetS* sebesar 20% pada pasien PPOK dan dikatakan hal ini sangat erat kaitannya dengan obesitas sentral.

Obesitas

Inaktivitas fisis dan obesitas merupakan faktor risiko untuk banyak penyakit kronik termasuk kardiovaskuler, *MetS*, DM, osteoporosis, osteoarthritis dan depresi. Kedua faktor tersebut berhubungan dengan inflamasi sistemik yang menambah proses inflamasi yang sudah terjadi pada penyakit kronik. Aktivitas fisis dapat digolongkan dalam beberapa golongan dengan menghitung jumlah langkah perhari yaitu *sedentary* (5000), tidak aktif (5000-7499), sedikit aktif (7500-9999), aktif (>10000) dan sangat aktif (12500).²⁷ Aktivitas fisis pada pasien PPOK secara bermakna berkurang dengan semakin meningkatnya derajat PPOK. Pasien PPOK derajat I-III menghabiskan waktu 347 menit perhari untuk duduk dan 87 menit untuk tidur sedangkan yang bukan PPOK menghabiskan waktu lebih sedikit untuk kedua kegiatan tersebut.²⁷ Penelitian yang membahas hubungan antara aktivitas fisis dengan inflamasi sistemik pada pasien PPOK masih sangat sedikit. Watz dkk.²⁶ menunjukkan aktivitas fisis berkurang secara bertahap dengan meningkatnya derajat PPOK dan *body mass index*,

airflow obstruction, *dyspnea* dan *exercise capacity* (BODE) sedangkan kadar CRP dan fibrinogen menunjukkan hal sebaliknya pada 107 pasien PPOK. Hal yang sama dilaporkan oleh Garcia dkk.^{dikutip dari 27} pada 341 pasien PPOK yang menunjukkan peningkatan kadar TNF- α dan CRP seiring dengan berkurangnya aktivitas fisis.

Obesitas pada PPOK mungkin dapat melindungi dari kematian dalam jangka waktu pendek akan tetapi PPOK yang diikuti dengan obesitas akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler.²⁸ Prevalens obesitas pada pasien PPOK berkisar sebesar 18%, angka ini lebih tinggi daripada di populasi umum. Obesitas lebih banyak terdapat pada PPOK derajat ringan. Guera dkk.²⁹ menunjukkan prevalens obesitas pada PPOK lebih banyak pada bronkitis kronik sedangkan penurunan berat badan lebih banyak terdapat pada tipe emfisematous. Poulain dkk.²⁸ pada penelitiannya menunjukkan bahwa *MetS* pada pasien PPOK lebih banyak terdapat pada pasien obes yang disertai peningkatan kadar TNF- α , IL-6, leptin dan menurunnya kadar adiponektin dibandingkan kontrol. Penelitian yang dilakukan oleh Watz dkk.²⁶ pada 170 pasien PPOK dan 30 pasien dengan bronkitis kronik menunjukkan prevalens *Mets* sebesar 47,5% dan kondisi ini berhubungan dengan peningkatan kadar CRP dan IL-6 serta tingkat aktivitas yang rendah. Hal ini menunjukkan bahwa inflamasi sistemik pada PPOK derajat ringan ditingkatkan oleh obesitas dan *MetS* serta inaktivitas fisis pada derajat berat. Hubungan antara aktivitas fisis, obesitas, inflamasi sistemik dan komorbid (*MetS*) terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Hubungan antara aktivitas fisis, obesitas, inflamasi sistemik dan komorbid (MetS)

Dikutip dari (27)

Diabetes Melitus

Diabetes merupakan penyebab atau juga merupakan hasil dari *MetS*. Keadaan diabetik dapat mempengaruhi fungsi paru. Penelitian yang dilakukan oleh *Copenhagen City Heart Study* membuktikan terjadinya penurunan nilai VEP_1 sebesar 25 ml pada kelompok pasien diabetes dibandingkan kontrol. Yeh dkk.^{dikutip dari 30} menunjukkan pada DM tipe 2 terjadi penurunan nilai KVP dan VEP_1 dibandingkan dengan kontrol. Hal ini berhubungan dengan dengan derajat hiperglikemia, lamanya mengidap diabetes dan intensitas terapi antidiabetik serta juga berhubungan dengan merokok. Efek diabetes dan hiperglikemia terhadap fungsi paru lebih menonjol pada perokok sehingga memberi kesan terdapat hubungan timbal balik antara kedua hal tersebut.³⁰

Penyakit paru obstruktif kronik merupakan predisposisi untuk terjadi resistensi insulin dan DM tipe 2. Prevalens DM pada pasien PPOK sebesar 1.6-16%, prevalens ini meningkat seiring dengan menurunnya fungsi paru.³¹ Penelitian yang dilakukan oleh Mannino dkk.^{dikutip dari 31} pada pasien PPOK mendapatkan hasil bahwa prevalens DM tipe 2 lebih banyak

pada PPOK derajat III dan IV. Penelitian dari *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* dan *Nurse's Health Study* menunjukkan bahwa pasien PPOK memiliki risiko relatif 1,8-2 untuk terjadinya DM. Penelitian prospektif yang melibatkan hampir 100.000 perempuan dengan PPOK menunjukkan risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya DM tipe 2. Terjadinya keadaan diabetes ditengarai oleh peranan sitokin inflamasi. Penelitian ARIC menunjukkan bahwa hitung sel leukosit, kadar fibrinogen dan rendahnya albumin serum dapat memprediksi timbulnya DM tipe 2.³⁰ Faktor potensial yang meningkatkan risiko terjadinya diabetes pada PPOK adalah inflamasi, hipoksia dan terapi kortikosteroid sistemik. Peningkatan mediator sitokin inflamasi pada pasien PPOK dianggap memberikan peran penting pada timbulnya diabetes. Penelitian besar yang dilakukan oleh Hu dkk.^{dikutip dari 31} menunjukkan terdapatnya peningkatan kadar $TNF-\alpha$, IL-6 dan CRP pada pasien PPOK dengan diabetes dibandingkan kontrol yang tidak terjadi diabetes dan kadar sitokin tersebut dapat menjadi faktor prediksi untuk terjadinya diabetes. Resistensi insulin pada PPOK mengalami peningkatan dibandingkan

dengan kelompok kontrol yang sehat hal ini dihubungkan dengan jumlah reseptor IL-6 dan TNF- α . Peningkatan hal ini terjadi karena gangguan sinyal reseptor insulin oleh mediator-mediator inflamasi.³¹ Liu dkk.³² membuktikan TNF- α dapat menurunkan kadar insulin melalui stimulasi autofosforilasi reseptor insulin yang akhirnya akan menghambat sinyal insulin.

Hipoksia dalam waktu yang pendek pada orang sehat dapat menginduksi terjadinya intoleransi glukosa yang dimediasi oleh peningkatan plasma epinefrin secara mendadak. Penelitian yang dilakukan oleh Hjalmarsen dkk.^{dikutip dari 31} menunjukkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada pasien PPOK dengan hipoksia kronik dibandingkan pasien PPOK dengan saturasi oksigen yang masih normal. Penelitian tentang efek terapi oksigen terhadap toleransi glukosa yang dilakukan pada pasien PPOK masih memberikan hasil yang bertentangan. Hjalmarsen dkk.^{dikutip dari 31} mendapatkan hasil tidak ada efek pada toleransi glukosa dengan pemberian terapi oksigen selama 24 jam sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Jakopsson dan Jorfeldt mendapatkan hasil bahwa pemberian terapi oksigen selama 60 menit akan menurunkan resistensi insulin.³¹

Intoleransi glukosa dan DM tipe 2 dapat diakibatkan oleh komplikasi penggunaan kortikosteroid sistemik. Metaanalisis pada pasien PPOK stabil menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan kortikosteroid oral memiliki risiko 7,7 kali terjadi efek samping dibandingkan kelompok plasebo. Komplikasi yang paling sering terjadi adalah intoleransi glukosa dan hipertensi ringan.³³ Kortikosteroid inhalasi memberikan efek yang kecil terhadap metabolisme glukosa. Penelitian besar yang dilakukan pada pasien PPOK menunjukkan bahwa pasien yang memakai budesonid inhalasi 400 mcg dua kali sehari memiliki risiko yang sama dengan kelompok plasebo untuk timbulnya DM selama 3 tahun pengamatan.^{dikutip dari 31}

Pasien PPOK yang disertai dengan DM memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan tanpa diabetes. Diabetes dapat meningkatkan risiko rawat dan kematian pada pasien PPOK.^{8/5} Penyakit paru obstruktif kronik yang disertai dengan diabetes dihubungkan dengan berkurangnya aktifitas fisis dan rendahnya perbaikan toleransi latihan serta kualitas hidup walaupun setelah dilakukan program rehabilitasi.²⁵ Diabetes melitus pada PPOK akan memperpanjang masa rawat di rumah sakit serta meningkatkan risiko kematian dua kali lebih tinggi dibandingkan tanpa DM.³⁴ Hiperglikemia berhubungan dengan akibat yang lebih buruk pada eksaserbasi PPOK. Hiperglikemia saat awal kedatangan pasien PPOK memberikan prediksi akan kegagalan terapi *non-invasive ventilation* dan gagal napas akut oleh karena eksaserbasi. Baker dkk.^{dikutip dari 30} menunjukkan terdapat peningkatan risiko untuk terjadinya kematian atau perawatan di rumah sakit lebih dari 9 hari jika terdapat peningkatan kadar glukosa sewaktu lebih dari 7 mmol/L.

Dislipidemia

Dislipidemia terdapat pada 26% pasien PPOK.³¹ Pemberian statin pada pasien PPOK di banyak penelitian ternyata memberikan efek yang menguntungkan. Statin di penelitian-penelitian tersebut dilaporkan tidak hanya dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler tetapi juga dapat mengurangi frekuensi eksaserbasi serta perbaikan fungsi paru dan kapasitas latihan.^{4,31}

Hipertensi

Hipertensi terdapat pada 53% pasien PPOK.³¹ Obat-obatan penurun tekanan darah memberikan efek yang menguntungkan terhadap sistem kardiovaskuler pasien PPOK. Penelitian kohort retrospektif penggunaan penghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE) atau angiotensi II receptor blocking (ARB) pada pasien PPOK menunjukkan hasil berkurangnya kematian dalam 90 hari selama perawatan

akibat eksaserbasi serta berkurangnya komplikasi kardiovaskuler dan paru dengan efek yang lebih besar terlihat pada pemberian bersama dengan statin. Penelitian uji klinis yang terkontrol dan randomisasi masih dibutuhkan untuk menempatkan penghambat ACE dan ARB dalam tatalaksana pada pasien PPOK.^{4,31}

Kesimpulan

1. Penyakit paru obstruktif kronik sering diikuti dengan satu atau lebih kondisi ekstraparu yang salah satunya adalah *MetS*. Hal ini merupakan konsekuensi sistemik akibat proses inflamasi atau penyakit komorbid yang berkembang bersamaan seiring dengan faktor risiko yang sama (merokok, usia).
2. Sindrom metabolik merupakan kumpulan beberapa komponen yang berhubungan dengan risiko terjadinya kejadian kardiovaskuler yaitu berupa peningkatan lingkaran pinggang, peningkatan tekanan darah, dislipidemia dan peningkatan kadar glukosa darah.
3. Penyebab *MetS* dibagi dalam tiga kelompok yaitu obesitas dan gangguan jaringan lemak, resistensi insulin serta kumpulan beberapa faktor risiko yang memperantarai komponen spesifik *MetS* (usia, kondisi proinflamasi dan perubahan hormonal).
4. Sindrom metabolik sering dijumpai pada pasien PPOK dan dihubungkan dengan keluaran klinis yang buruk.

Daftar Pustaka

1. Fabbri LM, Luppi F, Beghge B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. 173 : 1056-65
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pathogenesis, pathology and pathophysiology. In: Global strategy for diagnosis management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI Publication. 2009. 17-39
3. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effect of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003. 21 : 347-60
4. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effect beyond the lung. *PLoS Medicine*. 2010. 7 : 1-4
5. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the national heart, lung and blood institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues related to definition. *Circulation*. 2004. 109 : 433-8
6. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Series F, Boulet LP, et al. The effect of obesity on chronic respiratory disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006. 174 : 1293-8
7. 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 of Cardiopulmonar Rehab*. 2005. 25 : 226-32
8. Halphin DMG. Definition and epidemiology. In: Halphin DMG, editor. *COPD*. 1st ed. London: Mosby-Harcourt Publishers Limited. 2001. 9-21
9. Senior SM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In : Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *Pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Companies. 1998. 659-78
10. Halpin DMG. Aetiology. In : Halpin DMG, ed. *COPD*. 3rd ed. London : Mosby. 2001. 11-21
11. MacNee W, MacLay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008. 5 : 824-33
12. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation : a systematic review and a metaanalysis. *Thorax*. 2004. 59 : 574-80
13. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leucocyte count with coronary heart disease: meta analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998. 279 : 1477-82
14. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E. Symptoms of chronic bronchitis, haemostatic factors and coronary heart

- disease risk. *Atherosclerosis*. 1999. 142 : 403-7
15. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 level. *Thromb Haemost*. 2000. 84 : 210-5
16. Fowkes FG, Anandan CL, Lee AJ, Smith FB, Tzoulaki I, Rumley A, et al. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis not smoking or cardiovascular disease. *J Vasc Surg*. 2006. 43 : 474-80
17. Sin DD, Man SFP. Commentary : fueling the fire-systemic inflammation and development of lung disease in the general community. *Int J Epidemiol*. 2006. 35 : 1108-10
18. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome?. *Lancet*. 2007. 370 : 797-9
19. Halcox J, Quyyumi AA. Metabolic syndrome : overview and current guidelines. *Hospital Physicians*. 2006. 1-12
20. Miranda PJ, DeFronzo RA, Callif RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanism. *American Heart Journal*. 2005. 149 : 33-45
21. Pranoto A, Kholili U, Tjokroprawiro A, Hendramartono, Sutjahya A, Murtiwi S, et al. Metabolic syndrome as observed in Surabaya. In : Adi S, Murtiwi S, Tjokroprawiro A, eds. *Naskah Lengkap National Obesity Symposium II*. Surabaya : PERKENI. 2005. 245-6
22. Budhiartha AAG. Sindrom metabolik di Bali. In: Adi S, Murtiwi S, Tjokroprawiro A, eds. *Naskah Lengkap National Obesity Symposium II*. Surabaya: PERKENI. 2005. 139-46
23. Lawrence GS. *MetS* merupakan manifestasi dari keadaan inflamasi. *J Med Nus*. 2005. 26 : 48-5
24. Fimognari FP, Scariata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanism of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int Jour of COPD*. 2008. 1 : 89-96
25. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel R, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005. 112 : 2735-52
26. Watz H, Wasachki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2009. 136 : 1039-46
27. Hacken NHT. Physical inactivity and obesity, relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease?. *Proc Am Thorac Soc*. 2009. 6 : 663-7
28. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Tremblay A, Poirier P, Maltais F. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease*. 2008. 5 : 35-41
29. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002. 122 : 1256-63
30. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes & Metabolism*. 2008. 34 : 447-54
31. Archer JRH, Baker EH. Diabetes and metabolic dysfunction in COPD. *Respiratory medicine: COPD update*. 2009. 5 : 67-74
32. Liu LS, Spelleken M, Rohrig K, Hauner H, Eckel J. Tumor necrosis factor- α acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes-implication of the P80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes*. 1998. 5 : 551-9
33. Wood BR, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease : an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*. 2007. 101 : 371-7
34. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med*. 1999. 340 : 448-54