

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Sistemik Etkileri

Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review

Dr. Şerife SAVAŞ BOZBAŞ,^a
Dr. Gaye ULUBAY^a

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şerife SAVAŞ BOZBAŞ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
serifsb@gmail.com

ÖZET Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akciğerlerde kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Akciğer parankimi ve hava yollarındaki yapısal bozukluklar kronik hava akımı sınırlanmasına neden olmaktadır. KOAH'da görülen bu yapısal değişiklikler hava yolu, alveol ve pulmoner damarlarda oluşan inflamatuvar reaksiyon ile ilişkilidir. İnflamatuvar reaksiyonun şiddeti ile hastalık şiddeti ilişkilidir. Akciğerlerdeki kronik inflamasyona sistemik inflamatuvar yanıt eşlik etmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt ise akut faz yanıtının aktivasyonu, dolaşıma inflamatuvar mediatörlerin salınımı, kemik iliğinin uyarılmasıyla lökosit ve trombositlerin salınması, dolaşımdaki lökosit ve vasküler endotel hücrelerinin aktivasyonu ile karakterizedir. KOAH'da akciğer parankimi ile birlikte sistemik dolaşımda oksidatif stres, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri artmaktadır. KOAH'da oluşan sistemik inflamasyon sonucunda gelişen akciğer dışı etkiler KOAH'ın sistemik etkileri olarak adlandırılmaktadır. Bu sistemik etkiler KOAH'lı hastaların yaşam kalitesi, semptomlar ve mortalite üzerine olumsuz etkiye sahiptir. KOAH'da izlenen sistemik inflamasyon KOAH ile ilişkili komplikasyonların ilerlemesinde rol oynamaktadır, ancak rutin klinik kullanım için bir plazma belirteci mevcut değildir. KOAH beyin işlevlerinde bozulmaya neden olarak nöropsikiyatrik hastalıklara da yol açmaktadır. KOAH'lı olgularda hastaların semptomlarına yönelik farmakolojik tedavi yaklaşımları ile birlikte, psikolojik destek ve rehabilitasyon programları uygulanmalıdır. Sonuç olarak KOAH sadece akciğerleri etkileyen bir hastalık olarak düşünülmemeli, hastalığa yönelik tedavi yaklaşımı planlanırken hastalığın tüm olası sistemik etkileri de dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer hastalığı, kronik obstrüktif; inflamasyon mediatörleri

ABSTRACT Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by chronic inflammation in the lungs. Chronic obstruction to airflow is seen due to structural changes in lung parenchyma and airways. These structural changes observed in COPD are related to inflammation in the airways, alveoli and pulmonary vessels. There is a relation between the severity of disease and the degree of inflammation. A systemic inflammatory reaction is associated with chronic inflammation in the lungs in COPD. Systemic inflammatory reaction is characterized by activation of the acute phase reactants and release of inflammatory mediators to circulation, release of leucocytes and thrombocytes from the bone marrow, activation of the leucocytes and vascular endothelial cells in the circulation. Oxidative stress is evident in the lung tissue and systemic circulation; inflammatory cells are activated and proinflammatory cytokine levels are increased. These non-pulmonary changes observed in COPD as a result of systemic inflammation is called systemic effects of the COPD. Such kind of systemic effects of the disease adversely affect the life quality, symptoms and mortality of the patients. Systemic inflammation seen in COPD play role in the progression of the complications of the disease, however no specific serum marker is yet available to use in clinical practice. Neuropsychiatric disturbances may also be seen because of impairment of nervous system functions. In addition to pharmacological therapies, psychological support and rehabilitation programs should also be employed in the treatment of COPD. In conclusion, COPD should not be considered as an isolated disease of the lungs, and when therapy is planned for this disease all the systemic effects of the disease should be taken into account.

Key Words: Pulmonary disease, chronic obstructive; inflammation mediators

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akciğer parankimi ve hava yollarında yapısal bozukluklara bağlı kronik hava akımı sınırlandırılmasının olduğu sistemik bir hastalıktır.¹ KOAH'da görülen bu yapısal değişikliklerin hava yolu, alveol ve pulmoner damarlarda oluşan inflamatuvar reaksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁻⁴ GOLD 2001-2005 uzlaşma raporlarında KOAH "tam olarak reversibl olmayan hava akımı sınırlandırılması ile karakterize, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili, ilerleyici bir hastalık" olarak tanımlanmıştır.⁵ 2004 ATS/ERS çalışma raporu ve 2006 GOLD uzlaşımında KOAH'ın sistemik etkileri de gözönüne alınarak ve KOAH, "tam geri dönüşümlü olmayan, sistemik etkileri de olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık" olarak tanımlanmaktadır.

Günümüzde KOAH'da oluşan sistemik inflamasyon sonucunda gelişen akciğer dışı etkiler KOAH'ın sistemik etkileri olarak adlandırılmaktadır.⁶ (Tablo 1). Bu sistemik etkiler KOAH'lı hastaların yaşam kalitesi, semptomlar ve mortalite üzerine olumsuz etkiye sahiptir. KOAH'ın sistemik etkilerinin oluşumuna yönelik sistemik inflamasyon mekanizmaları ile ilgili olarak günümüzde öne sürülen unsurlar; 1. Hastalığın kendisi ile ilişkili: Akciğerdeki inflamatuvar hücre yükünün taşması, doku hipoksisi, sedanter yaşam, 2. KOAH'ın nedeni ile ilişkili: Sigara ve genetik yapı, 3. Henüz tanımlanmamış mekanizmalardır.

KOAH'DA SİSTEMİK İNFLAMASYON

KOAH'da akciğer parankimi ile birlikte sistemik dolaşımda oksidatif stres, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri artmaktadır. KOAH gelişiminde önemli rol oynayan sigaranın dolaşımda CD4+ hücrelerini azalttığı ve CD8+ hücrelerini artırdığı, sigaranın bırakılmasıyla da bu değişikliklerin 6 haftada düzeldiği gösterilmiştir.^{7,8}

OKSİDATİF STRES

Akciğerler vücutta en fazla oksijen ile karşılaşan organ olması nedeniyle oksidanlara duyarlılığı fazladır. Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün

TABLO 1: KOAH'ın sistemik etkileri.

Sistemik inflamasyon
- Oksidatif stres
- Aktive olmuş inflamatuvar hücreler (nötrofiller/lenfositler)
- Sitokin ve akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde artış
Nutrisyonel anormallikler
- İstirahat enerji harcamasında artış
- Anormal vücut kompozisyonu
- Anormal aminoasit metabolizması
İskelet kas disfonksiyonu
- İskelet kas kaybı
- Anormal yapı/fonksiyon
- Egzersiz kısıtlanması
Diğer potansiyel sistemik etkiler
- Kardiyovasküler sistem üzerine etki
- Sinir sistemi üzerine etki
- İskelet sistemi üzerine etki
- Kemik iliği üzerine etki

korunması ve normal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki denge korunmalıdır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidanlar reaktif oksijen türleri ile oluşturulur. İnflamatuvar hücrelerden açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan/antioksidan dengesizliği KOAH patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.⁹

KOAH gelişiminde rol oynayan klasik oksidanlar süperoksid (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH^-), peroksinitrit ($ONOO^-$) ve isoprosantanlardır.¹⁰ Oksidanlar çeşitli yollarla KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır;

1. Protein, lipid ve nükleik asit yapısında hasara, hücre disfonksiyonu ya da ölümüne yol açmaktadır.

2. Matriks metalloproteinaz gibi proteinazları aktive ederek ve $\alpha 1$ antitripsin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü gibi antiproteinazları inaktive ederek proteinaz/antiproteinaz dengesizliğine neden olmaktadır.

3. İnflamatuvar genlerin ekspresyonunu yönettiren transkripsiyon faktörü nükleer faktör kapa B'nin (NF-kB) aktivasyonu ile inflamasyonu kolaylaştırır.¹¹

KOAH'da en önemli oksidatif stres nedeni sigaradır. KOAH'lı olgularda sağlıklı sigara içmeyen olgulara göre oksidatif stres artmakta, antioksidan kapasite belirgin azalmaktadır. KOAH atakta ise oksidan/antioksidan dengesizliği artmaktadır. Katalaz, süperoksid dismutaz, glutatyon, A ve C vitaminleri, ürik asid ve laktoferrin ise en önemli antioksidanlardır.¹²

KOAH'DA İNFLAMATUVAR HÜCRELER

Sistemik inflamatuvar yanıtın bir komponenti olarak hematopoetik sistemden (özellikle kemik iliği stimülasyonu ile) lökosit ve trombositler dolaşıma salınmaktadır. KOAH'da büyük hava yollarındaki inflamatuvar hücreler CD8+ T lenfositler, nötrofiller ve eosinofillerdir. Nötrofiller ağır ve çok ağır KOAH'da, eosinofiller ise atakta artmaktadır. Makrofajlar, CD8+ T lenfositler ve nötrofiller ise parankimdeki inflamatuvar hücreleri oluşturmaktadır. KOAH'da dolaşımda proinflamatuvar mediatör düzeyleri artmıştır. Bu mediatörlerin başlıcaları; TNF α , TNF α reseptörleri (TNFR-55 ve TNFR-75), TGF- β , LTB $_4$, IL-6, IL-8, C-reaktif protein (CRP), lipopolisakkarid bağlayan protein, Fas ve Fas liganıdır.

IL-8, G-CSF ve IL-6'nın kemik iliğini uyarıcı etkisi vardır. IL-6 akciğer inflamasyonunda kemik iliğinden monosit ve nötrofil salınımından sorumlu önemli bir proinflamatuvar sitokindir.¹³ IL-8'in majör etkisi kemik iliğinden vasküler alana nötrofillerin geçmesi ve dolaşıma immatür nötrofil prekürsörlerinin salınmasıdır. Bu myeloid hücreler kan damarları ve akciğerlerde inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. TNF α , IL-1 β ve IL-6 akut faz cevabın oluşmasından sorumludur. Bu cevap tromboembolik olaylar ile ilişkili olan CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin oluşmasından sorumludur.¹⁴ Birlikte düşünüldüğünde GM-CSF, IL-1 β ve IL-6 sistemik bir inflamatuvar cevap ortaya koymaktadır. Bu cevap sonucunda dolaşımda lökosit, trombosit, proinflamatuvar ve protrombotik proteinler artmaktadır. IL-10, IL-11, TGF- β gibi birtakım inhibitör sitokinler ise KOAH'da izlenen inflamatuvar cevabın baskılanmasında rol oynarlar ancak bu mediatörlerin

rolü ile ilgili veriler sınırlıdır. LTB $_4$ alveoler makrofaj kaynaklı olduğu düşünülen güçlü bir nötrofil kemoatraktanıdır ve KOAH'lı hastaların balgamında düzeyi artmıştır.¹⁵

İnflamatuvar medyatörler KOAH'lı hastaların stabil dönem ve atak dönemlerinde de farklılık göstermektedir. Örneğin, stabil KOAH'lı hastaların indükte balgamlarında IL-6, IL-1 β , TNF α ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur.¹⁶ Ataklar sırasında ise IL-6 ve IL-8 gibi kemik iliğini uyarıcı etkisi olan mediyatörlerin düzeylerinde artma gösterilmiştir.¹²

Sigara içen KOAH'lı hastalarda sigaranın direkt etkisiyle sitokin cevabında artış görülmektedir. Bu hastalarda sitokin üretimi ve salınımı asemptomatik sigara içenlerden daha yüksektir.¹⁷ Bu durum bize sigara içiminden bağımsız olarak KOAH'da kronik inflamasyon ve sitokin salınımına bağlı lokal ve sistemik inflamatuvar cevabı düşündürmektedir.

AKUT FAZ YANITI

C-reaktif protein (CRP) akut faz yanıtının güçlü bir belirteçidir. Ağır hava yolu obstrüksiyonunda CRP düzeyi 2.74 kat yüksek saptanmıştır.¹⁸ Bu hastalarda atak döneminde CRP düzeylerinde daha fazla artış olmaktadır. KOAH'lı olgularda CRP düzeyindeki yükselmenin, direkt KOAH veya sistemik inflamasyon (sigara içimi veya KAH gibi) ile ilişkili olabileceği de bildirilmektedir.¹⁹ KOAH'lı olguların yüksek CRP düzeylerinin inhaler kortikosteroid tedavi ile düştüğü, tedavi kesildiğinde ise CRP düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.²⁰

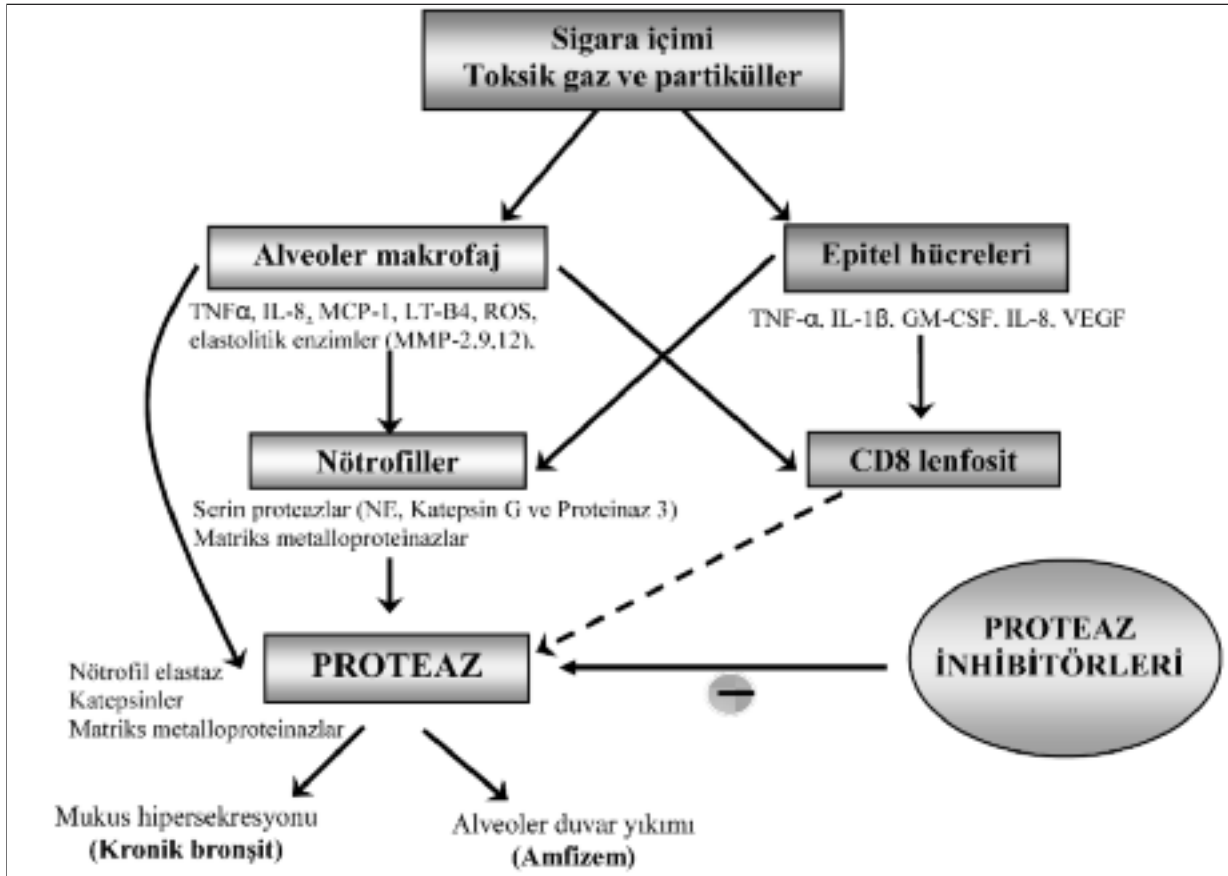
Akut faz proteinlerinden olan serum fibrinojen düzeyi de KOAH'lı olgularda yüksek saptanmıştır. Fibrinojen düzeylerinin atak döneminde de artması, anormal hemostasis ve trombozise katkıda bulunarak kardiyovasküler olumsuz etkilere neden olmaktadır.²¹ Fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer'in de KOAH'da arttığı bilinmektedir.²² Pulmoner hipertansiyonu olan KOAH'lı hastaların serum CRP düzeyleri yüksek bulunmuş, KOAH hastalarında PHT patogenezinde hafif derecede sistemik inflamasyonun muhtemel neden olabileceği düşünülmüştür.²³

AKCİĞER VE SİSTEMİK İNFLAMASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hayvan çalışmalarında hava kirliliğinin kemik iliğinde lökositik ve trombositik bir cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Kemik iliğinde oluşan bu cevabın düzeyi akciğer makrofajlarınca fagosite edilen partikül miktarıyla orantılı bulunmuştur.²⁴ Sigara içiminin alveolar makrofajlarca TNF α , IL-1, IL-6, IL-8 ve hemopoetik büyüme faktörleri (GM-CSF, G-CSF) salınmasını uyardığı gösterilmiştir.²⁵ (Şekil 1). Sigara içimi ayrıca bronşiyal epitel hücrelerinden oksidatif yollarla IL-1, IL-8, G-CSF ve MCP-1 gibi mediatörlerin salınımına neden olmaktadır. Sigara içen ve KOAH'lı olan hastaların küçük hava yolu epitel hücre kültürlerinde TGF b1 salınımı sigara içmeyenlerden daha fazladır.²⁶ Sonuçta, TGF b1'in hava yolu remodelingi ve fibroziste rolü olduğu düşünülmektedir. Bu deneysel veriler alveoler makrofaj ve bronşiyal epitel hücrelerinin inhale edilen

gaz ve partiküllerin işlenmesinde önemli rolü olduğunu, hava kirliliği ya da sigaranın neden olduğu hava yolu inflamasyonunun sistemik bir inflamasyona yol açabileceğini göstermektedir. Bu da farklı organ sistemlerinde var olan hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Sigara içenlerin sadece bir kısmında KOAH gelişmesi ise hastalığın patogenezinde genetik yatkınlığı düşündürmektedir.²⁷

KOAH'da izlenen sistemik inflamasyon KOAH ile ilişkili komplikasyonların ilerlemesinde rol oynamaktadır, ancak rutin klinik kullanım için bir plazma belirteci mevcut değildir. Sistemik inflamasyonun güçlü bir göstergesi olan artmış serum CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar, kanser ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki saptanmıştır.²⁸ Kardiyovasküler olaylar ve kanser de KOAH'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Klinik pratikte CRP, IL-6 ve plazma fib-



ŞEKİL 1: KOAH'da inflamatuvar mekanizma.

rinojen düzeylerinin KOAH'da mortalite ve morbiditenin öngörülmesi amacıyla kullanılabileceği bildirilmektedir.²⁹ Ancak bu biyomarkerler büyük ölçüde karaciğer tarafından sentezlendiği için akciğer ilişkili bir olayın takibinde yeterli özgünlüğe sahip değildir ve hasta bazında kullanımı sınırlıdır. Günümüzde, akciğerlere özgün inflamatuvar biyomarkerlerin KOAH'da hastalığın seyrini göstermesi açısından geliştirilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KOAH VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

KOAH'lı olgularda sigara, ileri yaş ve sedanter yaşam gibi ortak risk faktörlerinin olması nedeniyle koroner arter hastalığı sık görülmektedir. Koroner arter hastalığı kardiyovasküler komplikasyonlar içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Sigaranın bırakılmasıyla kardiyovasküler komplikasyonlar da azalmaktadır.³⁰

Kardiyovasküler olaylar hastane yatışlarının önemli bir nedenidir (yatışların %50'si) ve hafif-orta şiddetli KOAH hastalarının ikinci en sık ölüm nedenini (%20-25) oluşturmaktadır.^{31,32} KOAH'lı olgularda akciğer fonksiyonlarında azalma ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda FEV1'de %10'luk azalma kardiyovasküler hastalık (aritmî, kalp yetmezliği, stroke, tromboembolik hastalıklar ve ani ölüm) nedenli ölüm riskini yaklaşık %30 artırmaktadır.³² Çalışmalarda sigara içimi, total kolesterol ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak FEV1'de azalmanın kardiyovasküler mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Orta ve ağır KOAH'lı hastaların ölüm nedeninin %27'sini kardiyovasküler olaylar oluşturmaktadır.³³ Akciğer fonksiyonlarında hafif bir azalma bile aritmî, akut koroner olaylar ve kardiyovasküler mortalite riskini sigara etkisinden bağımsız olarak 2 kat artırmaktadır.

KOAH'da hastalık evresinden bağımsız olarak sistemik inflamasyon belirteçlerinde artış ve sol kalp fonksiyonları bozuk olan hastalarda fiziksel aktivitede azalma gösterilmiştir. Yaşlı KOAH hastalarının %20'sinde sol kalp yetmezliği gösterilmiş, bu hastaların %50'sinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun kalp yetmezliği semptomlarına

neden olduğu saptanmıştır. Kalp yetmezliği semptomları olmasa bile KOAH'lı hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu sık rastlanan bir EKO bulgusudur. KOAH'lı olgularda BODE indeksi veya GOLD sınıflamasına göre değerlendirilen KOAH evrelerinden bağımsız olarak azalmış fiziksel aktivite ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır.³⁴ Kronik obstrüktif akciğer hastalığında semptomlardan bağımsız olarak hava yolu darlığı saptanması da kardiyovasküler olaylar açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir.³⁵ KOAH'da hastalık evresi arttıkça inflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler olay gelişimi hızlanmaktadır. Tedavide antiinflamatuvar ajanların kullanılması ile KOAH'da temel mortalite ve morbidite nedeni olan ve özellikle patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı aterosklerotik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler patolojilere karşı koruyucu etki gösterilmiştir.³⁶

KOAH İLİŞKİLİ KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİN MEKANİZMASI

Sistemik İnflamasyon ve Ateroskleroz

Ateroskleroz patogenezi komplike ve birden çok etkene bağlıdır. KOAH'da hava yolları ve akciğer inflamasyonu direkt ya da indirekt olarak proinflamatuvar mediatörlerin salınımına katkıda bulunur. Bu mediatörler koagulabilitede artma ve vasküler endotelin aktivasyonu ile persistan sistemik inflamasyona neden olmaktadır.³⁷ Hafif dereceli sistemik inflamasyon kemik iliğini uyarmakta, lökositlerin özellikle de monositlerin ve trombositlerin salınımını hızlandırmaktadır. Ayrıca bu inflamasyon plak oluşumunu başlatmakta ve aterosklerotik hastalığın progresyonuna neden olmaktadır.³⁸ Aterosklerotik plak oluşumunda vasküler endotelin aktive olması ilk basamaktır. DM, KOAH, obezite gibi inflamatuvar durumlarda endotelde VCAM-1 gibi yüzey adezyon moleküllerinin salınımı artmaktadır. VCAM-1 dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin aktive endotelial yüzeye yapışmasına ve damar duvarında inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır.³⁹

CRP gibi bazı moleküller kompleman sistemini aktive ederek diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak inflamatuvar yanıtı artırır.

CRP endotel hücrelerini de etkileyerek IL-6, MCP-1 ve endotelin-1 üretimini uyarmaktadır. IL-6 gibi dolaşımdaki mediatörler karaciğerden CRP ve fibrinojen salınımını uyarır. IL-6 ve GM-CSF kemik iliğini uyarmakta, lökosit ve trombosit salınımına neden olmaktadır. TNF-a ve IL-1b vasküler endoteli, endotelial ICAM-1 ve VCAM-1'i aktive etmekte, monositlerin damar duvarına geçmesine neden olmaktadır. Endotel hücre aktivasyonu ile endotelial permeabilite, okside LDL'nin damar duvarına geçişi, endotelin-1 salınımı artmakta, NO düzeylerinde azalma olmaktadır. Damar duvarındaki tüm bu değişiklikler, endotelial disfonksiyona ve aterosklerotik plağın zedelenmesine neden olarak rüptüre; akut kardiyak olaylar ve stroke yol açmaktadır. Sonuç olarak sistemik inflamasyon ile ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, stroke ve koroner ölümler arasında ilişki saptanmıştır.⁴⁰

İnflamasyon dışı mekanizmalar da KOAH ve kardiyovasküler sistem etkileşiminde rol oynamaktadır. Solunum işi artan, egzersiz intoleransı olan ve kardiyak rezervi zaten azalmış KOAH'lı olgularda hiperinflasyon nedeniyle intratorasik basınçta artma ve venöz dönüşte azalma kardiyak atımın azalmasıyla sonuçlanmaktadır. KOAH'da nöroregülatuar sistemde bozulma istirahat kalp hızı artışına, ritm bozukluğu ve ektopik atımlara neden olmaktadır. KOAH'da inflamasyon ile birlikte bu etkiler de kardiyovasküler olaylara zemin hazırlamaktadır.

■ KOAH'DA KAŞEKSI VE KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ

İleri evre KOAH'lı olan hastalarda kilo kaybı ve kaşeksi sık görülmektedir. Ağır KOAH ve solunum yetmezliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde, hafif-orta derecede KOAH'lı olanların ise %10-15'inde açıklanamayan kilo kaybı görülmektedir. Bu olgularda kaşeksinin mi ileri derecede bozulmuş solunum fonksiyonlarından sorumlu olduğu yoksa ileri derecede solunum fonksiyon kaybı, şiddetli inflamatuvar yanıt ve hipoksinin mi kaşeksiye neden olduğu henüz net değildir. Ancak kaşeksinin fonksiyonel kapasitede azalma, sağlık durumunda kötüleşme, orantısız kas zayıflığı ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin özellikle ciddi KOAH'lı olanlarda daha belirgin olduğu bilinmek-

tedir.⁴¹ KOAH'da kaşeksi varlığı mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörüdür.⁴² FEV1<%50 ve BMI<20 olan KOAH hastalarında BMI 20-25 arasında olanlara göre mortalite 2.2 kat daha fazladır.⁴³

KOAH'da kilo kaybının en önemli nedeni iskelet kas kütleindeki kayıptır. Klinik olarak önemli ölçüde kilo kaybı yokken bile KOAH hastalarında vücut kompozisyonunda (kas kütle, yağ kütle ve kemik mineral içeriği) değişiklikler meydana gelir. Bu hastalarda iskelet kası kütle ve fonksiyon kaybı egzersize dayanıklılığının azalmasına, dispne ve yorgunluk şikayetlerine neden olmaktadır bu da halsizlik ve egzersizde kısıtlanma ile sonuçlanır.⁴⁴

KOAH hastalarının çoğunda artmış bazal metabolik hız (resting energy expenditure= REE) kilo kaybıyla sonuçlanmaktadır. Bazal metabolik hızın artma nedeni tam bilinmemekle birlikte ilaçlar (B₂ agonistler), solunum işinde artma, sistemik inflamasyon ve doku hipoksisi suçlanmaktadır.¹² Sonuçta kalori alımı metabolik ihtiyacın artmasına paralel olarak artırılmadığı için kilo kaybı ortaya çıkmaktadır.⁴⁵ Kilo kaybı varlığı FEV₁, PaO₂ gibi prognostik belirteçlerden bağımsız olarak KOAH'da önemli bir prognostik faktördür.⁴³

KOAH'da plazma leptin konsantrasyonunda azalma olabileceği gösterilmiş, iskelet kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı patogenezi ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁶ Ancak literatürde KOAH'lı olgularda serum leptin düzeyi ve kaşeksiye yönelik yapılan çalışmalar sonuçları çelişkili olup kaşeksi ile leptin düzeyi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.⁴⁷

İSKELET KAS DİSFONKSİYONU

KOAH'lı olgularda, hava yolu darlığına bağlı solunum işinde artmanın dispne ve egzersiz intoleransına yol açtığı düşünülürken, bu olgularının çoğunun egzersizi sonlandırma nedeninin dispneden çok bacak yorgunluğu olduğu gösterilmiştir.⁴⁸ Günümüzde iskelet kas disfonksiyonunun bu hasta grubunda sık olduğu, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde sınırladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{49,50} KOAH'da iskelet kas disfonksiyonunun hücrel mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ve birden fazla faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir (Tablo 2).

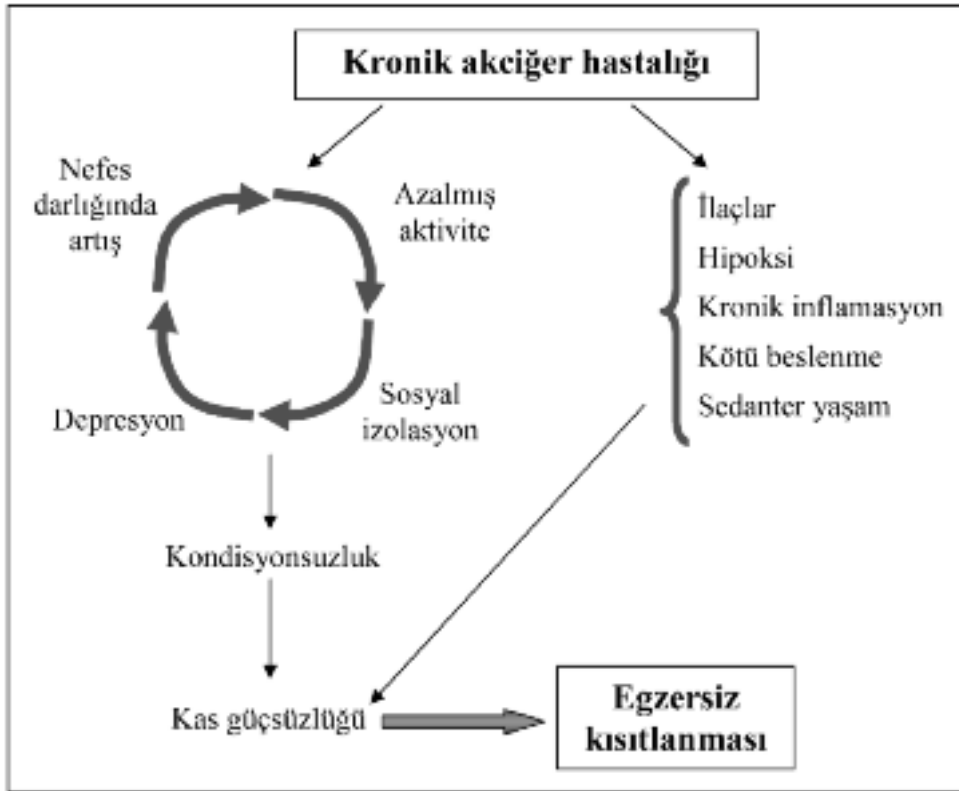
TABLO 2: İsket kas disfonksiyonu nedenleri.

Sedanter yaşam
Nutrisyonel anormallikler, kaşeksi
Doku hipoksisi
Sistemik inflamasyon
İskelet kas apoptozisi
Oksidatif stres
Anormal nitrik oksit regülasyonu
Sigara
Bireysel duyarlılık
Hormonal değişiklikler (leptin,GH, testesteron)
Elektrolit değişiklikleri
İlaçlar

KOAH'da egzersiz sırasında gelişen nefes darlığı, egzersizdeki kısıtlanmanın nedenlerinden biridir. Bu hastalar, egzersizdeki kısıtlanma nedeni ile sedanter yaşamı tercih etmekte, sedanter yaşam ise iskelet kas disfonksiyonunun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 2).

KOAH'lı hastalarda testesteron, büyüme hormonu ve leptin düzeylerinde düşme saptanmıştır.⁵¹ Bu hormonlar vücut ağırlığı ve kas kitlesi kontrolünde önemlidir. KOAH'da diyet, inaktivite ve ilaç tedavisi gibi nedenlerle plazma elektrolit düzeylerinde (potasyum, magnezyum, kalsiyum, fosfor) anormallikler sık görülmekte ve kas güçsüzlüğü ile kontraktilete bozulmaya neden olmaktadır.⁵² Bu hastalarda kas fonksiyonlarını düzeltmek için iyon replasmanlarının yapılması önerilmektedir. KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu (ör. B₂ adrenerek ilaçlar) iskelet kas fonksiyonlarını bozmaktadır. B₂ adrenerek ilaçlar oksijen tüketimini artırmakta ve oksidatif strese yol açmakta, oral kortikosteroidler ise iskelet kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır.

KOAH'da iskelet kas disfonksiyonu kilo kaybı ve egzersiz kısıtlanmasına neden olmakta, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle rehabilitasyon programları, nutrisyonel destek ve gerekli olgularda oksijen tedavisi

**ŞEKİL 2:** KOAH'da kas güçsüzlüğü.

KOAH olgularında medikal tedavi ile birlikte önerilmelidir.

KAŞEKSİ VE KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ MEKANİZMASI

Son zamanlarda sitokin ve kemokinlerin kaşeksi üzerine etkisi incelenmiş, inflamasyon veya enfeksiyöz durumlarda IL-1, IL-2, IL-6, IFN-g ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımında arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinler özellikle TNF-a ve IFN-g sinerjistik etki gösterir, miyozin ağır zincir için mRNA ekspresyonunu inhibe ederler. Böylece kas protein sentezinin azalmasına neden olurlar. TNF-a transkripsiyon faktör kB'yi aktive eder ve miyozin ağır zincirini ubiquitin/proteasome kompleksi aracılığı ile parçalar. Ayrıca iskelet kas apoptozisini indükler. Langen ve ark. KOAH'da TNFa'yı incelemiş; kronik akciğer inflamasyonu ve sistemik inflamasyonun kas gücü ve kas rejenerasyonunda bozulma ile sonuçlandığını göstermişlerdir.⁵³ Bu sitokinler direkt veya indirekt olarak miyozin ağır zincir proteolizisini stimule etmektedir.⁵⁴ Oksidatif stres proteolizisi hızlandırarak kas yorgunluğuna neden olmaktadır. Akciğerdeki inflamatuvar ve oksidatif olay özellikle ağır olgularda (FEV1<%30) hormonal dengeyi katabolizma lehine döndürmektedir. Hipoksi, şiddetiyle orantılı olarak mitokondri işlevlerinde ve Tip I kas liflerinde azalmaya neden olmaktadır. Doku hipoksisi de kaslarda miyozin ağır zincir ekspresyonunda azalma ve aminoasit kaybına, sonuçta protein sentezinde azalmaya neden olmaktadır.

Bu patofizyolojik mekanizmalar KOAH'da kas disfonksiyonundan sorumludur. Kuadriseps kas biyopsilerinde tip I fiberlerde azalma ve Tip II fiberlerde normal bireylere göre artma gösterilmiştir. Bu kas fiber tiplerindeki geçiş KOAH'da artmış yorgunluk ve kas dayanıklılığında azalma ile sonuçlanmaktadır.⁵⁴ Bu bulgular sistemik inflamatuvar yanıt büyüklüğünün KOAH'lı hastalarda iskelet kas kitlesinin önemli bir belirteci olduğunu düşündürmektedir.

OSTEOPOROZ VE KOAH

KOAH'da osteoporoz prevalansı artmıştır. Osteoporoz malnütrisyon, sigara içimi, sedanter yaşam, steroid tedavisi ve sistemik inflamasyon gibi birden

çok nedene bağlı gelişebilir.⁵⁵ KOAH'lı hastalarda hızlanmış kemik kaybı sık görülmektedir. Bu hastalarda osteoporoz prevalansı erkeklerde %10, kadınlarda %33, osteopeni prevalansı ise erkeklerde %60, kadınlarda %76 saptanmıştır.⁵⁶ Osteoporoz riski orta dereceli KOAH'ı olanlarda 2.1 kat, ciddi KOAH'ı olanlarda ise 2.4 kat artmıştır. Üstelik bu hastalarda osteoporotik fraktür riski de (özellikle vertebral fraktür) yüksektir. Düşük BMI (BMI<20) olan veya sık atak geçiren KOAH'da fraktür riski artmaktadır.⁵⁶

KOAH olgularında, inhaler steroidler kullanımı da osteoporoz oluşumunda bir risk faktörüdür.⁵⁷ Torasik kifoskolyoz solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı kolaylaştırmakta, her vertebral kollaps için vital kapasitede yaklaşık %7 kayıp olmaktadır. Ayrıca kemik ağrıları derin inspiriyumu önlemekte, solunum fonksiyonlarında bozulmayı daha fazla etkilemektedir.

KOAH'DA OSTEOPOROZUN MEKANİZMASI

Osteopeni saptanan KOAH'lı hastalarda dolaşımında TNF-a düzeylerinde artma saptanmıştır.⁵⁸ TNF-a ailesinden olan RANK ligand gibi kemik iliği stromal hücrelerinden salınan mediatörler varlığında kemik makrofajları osteoklastlara diferansiye olabilmektedir. TNF-a ve IL-1b bu yolağı artırmakta, IL-6 ise osteoklast oluşumunu artırmaktadır.⁵⁹ Bu mekanizmalar ile romatid artrit gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalıklara benzer şekilde osteoklastik aktivite artmıştır.⁶⁰ TNF-a transkripsiyonunda ve serum TNF-a düzeylerinde azalma kemik dansitesini artırmaktadır. Dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler olan TNF-a ve IL-1 KOAH ile ilişkili osteoporoz gelişiminde önemli rol oynamakta, KOAH'lı olgularda osteoporoz riski artmaktadır (Tablo 3).^{61,62}

KOAH VE DİABET

KOAH'lı kadın hastalarda Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) gelişme riski artar.⁶³ KOAH ile DM arasındaki ilişki net bilinmemektedir, ancak dolaşımdaki sitokinlerin etkisi üzerinde durulmaktadır. Dolaşımdaki artmış sitokin düzeylerinin insülin rezistansı ve Tip 2 DM gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁶⁴ Yüksek serum TNF-a düzeyi ile hi-

TABLO 3: KOAH'ta osteoporoz riskini artıran durumlar.

Kronik sistemik inflamasyon
Kortikosteroid kullanımı
Sedanter yaşam
Kaşeksi
Malnutrisyon, D vitamini düzeyi düşüklüğü
İskelet kas disfonksiyonu
Sigara
Alkol
Genetik faktörler
Hipogonadizm
IGF

perinsülinemi ve insülin rezistansı arasında ilişki olduğu bulunmuştur.⁶⁵ TNF-a'nin DM patogenezi- ne katkısı; NF-kB aktivasyonu, adezyon molekülü ekspresyonunda artma ve oksidatif stresi artırarak olmaktadır. Bu yollar NF-kB aktivasyonunu azaltan adiponektin ile antagonize edilebilir. Adiponektin düzeyi de hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile ilişkilidir ve obesitede azalmaktadır.⁶⁶ Fibrinojen, dolaşımdaki lökosit sayısı ve düşük albümin seviyesinin Tip 2 DM gelişimi için ön belirteçler olduğu bildirilmektedir.⁶⁷

KOAH VE DEPRESYON

Kronik solunum sistemi hastalıklarında anksiyete (%21-96) ve depresyon (%27-79) en sık görülen ruhsal bozukluklardır.⁶⁸ KOAH'da sık görülen bir semptom olan solunum güçlüğü hastalarda panik atak, anksiyete ve ölüm korkusuna neden olmaktadır. Bu hastalarda dispne, efor kapasitesinde kısıtlanma ve iyilik halinin algılanmasındaki değişiklikler sonucu yaşam kalitesi bozulmaktadır. Kronik hastalığın yarattığı fiziksel semptomlar ve sosyal izolasyon depresif duygulanıma yol açmaktadır. Bu hastalarda depresyon hastalıkla mücadele etme gücünü azaltmakta, yaşam kalitesi hastalığa eşlik eden depresyonla daha da bozulmaktadır.⁶⁹ Bu nedenle KOAH'da tedavi hedefleri semptomların en aza indirilmesi, egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır.

KOAH'da periferik kas güçsüzlüğü hastaların egzersiz kapasitesini ve günlük yaşam aktivitesini azaltan önemli bir sorundur. Bu hastalarda hastalı-

ğın evresi ilerledikçe, solunumsal yetmezliğe ek olarak malnutrisyon, sosyal izolasyon, doku hipoksis, iskelet kası apoptozisi, sistemik inflamasyon gibi nedenlere bağlı olarak iskelet kaslarında fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Sonuçta kas güçsüzlüğü ve egzersiz kısıtlanması ortaya çıkmaktadır (Şekil 2).¹² Beck Depresyon Ölçeği ile FEV1 arasında ve hava yolu hastalığının şiddeti ile ilişkili depresyon arasında ilişki saptanmıştır.⁷⁰ Stabil KOAH tanısı olan hastalarda mortalite ile depresif semptomlar arasında ilişki gösterilmiştir.⁷¹ Şiddetli dispnesi olan, hipoksi saptanan, KOAH atakla hastaneye başvuran ve sosyal/ailesel desteği olmayan hastalarda depresyon/anksiyete araştırılmalı, hastanın yaşam kalitesini etkilemesi nedeniyle gerektiğinde tedavi planlanmalıdır.

KOAH beyin işlevlerinde bozulmaya neden olarak nöropsikiyatrik hastalıklara da yol açmaktadır. Hipokseminin şiddeti arttıkça depresyonla açıklanamayacak kognitif bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu hastalarda tedavide kullanılan kortikosteroidler depresyona, teofilin preparatları ise anksiyeteye neden olmaktadır.⁷²

Depresif semptomları olan KOAH hastalarında atak geçirme riskinin depresyon saptanmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle erken dönemde depresyon tanısının konması ile atak riski yüksek hastalar saptanabilmektedir.⁷³ Sonuç olarak KOAH'lı olgularda hastaların semptomlarına yönelik farmakolojik tedavi yaklaşımları ile birlikte, psikolojik destek ve rehabilitasyon programları uygulanmalıdır.

SİNİR SİSTEMİ VE KOAH

KOAH'lı hastalarda otonom sinir sisteminde de değişiklikler meydana gelir. Bu hastalarda anormal otonom sinir sistemi kontrolünün indirek bulguları olarak leptin normal sirkadiyen ritminde bozulma olduğu gösterilmiştir. Leptin iştah regülasyonu, vücut ağırlığının kontrolünün yanısıra termogenezis gibi nöroendokrin fonksiyonlar üzerine önemli etkiye sahiptir.⁷⁴

İskelet kaslarında meydana gelen yapısal ve metabolik değişikliklere ek olarak kronik hipoksemiye ikincil polinöropati varlığını gösteren az sayıda

çalışma vardır ve bu hastalarda motor nöron tutulumu olabilir. KOAH ile birlikte periferik nöropati %20-87 oranında saptanmıştır. KOAH'lı hastalarda nöronlarda aksonal dejenerasyon ve demyelinizan değişiklikler saptanmıştır.⁷⁵ Bu hastalarda kronik hipoksi periferik nöropatinin önemli bir nedenidir.⁷⁶ Kronik hipokside endonöral mikroanjyopati, nöronal kan akımında azalma ve endonöral hipoksi gösterilmiştir.⁷⁷ Ek olarak hastalık süresi ve

uzun süre sigara içimi gibi faktörler de KOAH'da periferik sinirlere toksik etkiye sahiptir.⁷⁸

SONUÇ

Sonuç olarak KOAH sadece akciğerleri etkileyen izole bir hastalık olarak düşünülmemeli, hastalığa yönelik tedavi yaklaşımı planlanırken hastalığın tüm olası sistemik etkileri de dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wootliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: a clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966;1(7442):830-5.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22(4):672-88.
- Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X, Xie C, Wright JL. Tumor necrosis factor- α drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(5):492-8.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pathology, pathogenesis and pathophysiology. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chapter 4. GOLD Committee; 2007. p.24-9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2001; NIH Publication No 2701:1-100.
- Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99(6):670-82.
- Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5):17-20.
- Miller LG, Goldstein G, Murphy M, Ginns LC. Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking. Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Chest* 1982;82(5):526-9.
- Uzun K. [Oxidative stress in smokers and COPD]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999; 19(2):123-9.
- Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26(2):142-53.
- Saryal SB, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2003. p.21-33. Bölüm adının İngilizcesi ve kaçınıcı baskı olduğu eksik!!
- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-60.
- Suwa T, Hogg JC, Engels D, van Eeden SF. Interleukin-6 induced demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(6):2954-60.
- Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Köhler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995;73(3):374-9.
- Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):893-8.
- Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2):530-34.
- Hogg JC. Why does airway inflammation persist after the smoking stops? *Thorax* 2006; 61(2):96-7.
- Shaaban R, Kony S, Driss F, Leynaert B, Soussan D, Pin I, et al. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. *Respir Med* 2007;100(12):2112-20.
- Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systematic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(7):760-5.
- Pinto-Plata VM, Mullerova 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(1):23-8.
- 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 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84(2):210-15.
- 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(3):474-80.
- Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130(2):326-33.
- Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Phagocytosis of small carbon particles by alveolar macrophages stimulates the release of PMN from the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1441-7.
- Terashima T, Klut ME, English D, Hards J, Hogg JC, van Eeden SF. Chronic cigarette smoking causes sequestration of polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow in pulmonary capillaries. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(1):171-7.
- Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, et al. Increased expression of transforming growth factor- α 1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1476-83.

27. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077):1645-8.
28. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61(10):849-53.
29. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008;75(2): 224-38.
30. Gürgün A, Gürgün C. 3Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular system8. *Tuberk Toraks* 2008;56(4):464-71.
31. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28(6):1245-57.
32. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127(6):1952-9.
33. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62(5):411-5.
34. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(7):743-51.
35. Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85(1):141-7.
36. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005;25(4):634-9.
37. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83(1):8-13.
38. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.
39. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801):233-41.
40. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *Br Med J* 2000;321(7255):199-204.
41. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4): 1179-84.
42. Hallin R, Koivisto Hursti UK, Lindberg E, Jansson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Respir Med* 2006;100(3):561-7.
43. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6):1856-61.
44. Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1284-9.
45. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21(4):753-62.
46. Takabatake N, Nadamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4):1215-9.
47. Karakas S, Karadag F, Karul AB, Gurgey O, Gurel S, Guney E, et al. Circulating leptin and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2005;59(10):1167-70.
48. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000; 343(9):632-41.
49. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 2):S1-40.
50. Gosker HR, Wouters EF, Van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in COPD and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1033-47.
51. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4):1239-45.
52. Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, Rampulla C, Montagna T, Borghetti A. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1994;105(5):1392-8.
53. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, van der Velden JL, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a murine model of chronic pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35(6): 689-96.
54. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001;2(4):216-24.
55. Gross NJ. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7(2):84-92.
56. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003;114(1):10-14.
57. de Vries F, van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J* 2005;25(5): 879-84.
58. Gianni W, Ricci A, Gazzaniga P, Brama M, Pietropaolo M, Votano S, et al. Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α synthesis in vivo: results from a pilot clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6097-9.
59. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003;32(1):1-7.
60. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402(6759):304-9.
61. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):367-70.
62. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;121(2):609-20.
63. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12(2):180-6.
64. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR,ushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50(10):2384-9.
65. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):272-8.
66. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930-5.
67. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353(9165):1649-52.

68. Penã VS, Ruiz CA, Fernández-Montes CV, Fau LF, Miravittles M, Jiménez JF, et al. [Costs of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. Estimation from A Population-Based Study]. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(2):72-9.
69. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006;100(10):1767-74.
70. Ulubay G, Ulaşlı S, Akıncı B, Gorek A, Akçay Ş. [Assessment of relation among emotional status, pulmonary function test, exercise performance, and quality of life in patients with COPD]. *Tuberk Toraks* 2009;57(2):169-76.
71. de Voogd JN, Wempe JB, Koeter GH, Postema K, van Sonderen E, Ranchor AV, et al. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135(3):619-25.
72. Geenberg GD, Ryan JJ, Bourlier PF. Psychological and neuropsychological aspects of COPD. *Psychosomatics* 1985;26(1):29-33.
73. Jennings JH, Digiiovine B, Obeid D, Frank C. The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. *Lung* 2009;187(2):128-35.
74. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1314-9.
75. Paramelle B, Vila A, Stoebner P, Müller P, Gavelle D, Lesbros J, et al. Peripheral neuropathies and chronic obstructive lung disease. *Eur J Respir Dis* 1986;69(Suppl 146):715.
76. Kayacan O, Beder S, Deda G, Karnak D. Neurophysiological changes in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. *Acta Neurol Belg* 2001;101(3):160-5.
77. Low PA, Schmelzer JD, Ward KK, Yao JK. Experimental chronic hypoxic neuropathy: relevance to diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 1986;250(1):94-9.
78. Poza JJ, Marti-Masso JF. Peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Neurologia* 1997;12(9): 389-94.