

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ ПРИ ХОББ – ЧАСТ 1: ВЪВЕДЕНИЕ И ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

тема на броя

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Е. Меков, Я. Славова

СБАЛББ „Св. София“ ЕАД – София

Резюме:

Метаболитният синдром (МС) и захарният диабет тип 2 (ЗД тип 2) са често срещани заболявания, и са водеща причина за болестност и смъртност в световен мащаб. Те възникват най-често при хора със затлъстяване и инсулинова резистентност, и предразполагат към сърдечносъдова патология. И двете заболявания възникват по-често при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), споделяйки общи рискови фактори. Лечението на ХОББ също води до развитие на МС и ЗД. Метаболитният синдром засяга 21-53% от пациентите с ХОББ и е по-чест в ранните стадии на болестта. Той е 1.3-2 пъти по-чест при пациенти с ХОББ. Захарният диабет засяга до 37% от пациентите с ХОББ. Причините за увеличената честота на метаболитен синдром и диабет при пациенти с ХОББ са: затлъстяване, намалена физическа активност, тютюнопушене, употребата на кортикостероидни препарати, системно възпаление, оксидативен стрес, хипоксия, хормонална дисфункция. Всички тези фактори увеличават инсулиновата резистентност. Редица проучвания съобщават за намалена белодробна функция при пациенти с диабет без белодробно заболяване.

Ключови думи: ХОББ, метаболитен синдром, захарен диабет, епидемиология

DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME IN COPD - PART 1: INTRODUCTION AND EPIDEMIOLOGY

editorials

DIABETES MELLITUS AND
METABOLIC SYNDROME IN COPD -
PART 1: INTRODUCTION AND
EPIDEMIOLOGY

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

E. Mekov, Y. Slavova

SHATPD "St. Sofia", Sofia, Bulgaria

Abstract:

Metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (DM) are common diseases and leading causes of morbidity and mortality worldwide. They occur most often in people with obesity and insulin resistance, and predispose to cardiovascular pathology. Both conditions occur more frequently in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and share common risk factors. Treatment of COPD also lead to the development of MS and DM. Metabolic syndrome affects 21-53% of patients with COPD and is more frequent in the early stages of COPD. It is 1.3-2 times more frequent in patients with COPD. Diabetes affects up to 37% of patients with COPD. The main factors contributing to increased incidence of metabolic syndrome and diabetes in patients with COPD are obesity, decreased physical activity, smoking, use of glucocorticoids, systemic inflammation, oxidative stress, hypoxia, and hormonal dysfunction. All of these factors increase the insulin resistance. Several studies have reported a reduced lung function in diabetic patients without lung disease.

Keywords: COPD, metabolic syndrome, diabetes mellitus, epidemiology

Метаболитният синдром (МС) и захарният диабет (ЗД) тип 2 са често срещани заболявания, и са водеща причина за болестност и смъртност в световен мащаб. Те възникват най-често при хора със затлъстяване и инсулинова резистентност, и предразполагат към сърдечносъдова патология. И двете заболявания възникват по-често при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), споделяйки общи рискови фактори, като влияние оказват още лечението и естествения ход на болестта.

Метаболитен синдром

Определение

Метаболитният синдром представлява фенотипен комплекс от рискови фактори, свързани с увеличен сърдечносъдов риск, появата на атеросклеротична болест и захарен диабет тип 2. Тези рискови фактори са: централен тип затлъстяване, повишена кръвна захар, артериална хипертония и дислипидемия (повишени триглицериди и нисък HDL холестерол). Съществуват няколко определения за понятието „метаболитен синдром“, което затруднява сравняването на литературните данни. Според международния консенсус за МС от 2009 г., метаболически синдром е налице при поне три от следните рискови фактори: увеличена обиколка на талията (мъже >102cm, жени >88cm); повишени триглицериди ($\geq 1.7\text{mmol/L}$ или на терапия); намален HDL холестерол ($\leq 1.0\text{mmol/L}$ при мъже, $\leq 1.3\text{mmol/L}$ при жени или на терапия); повишено кръвно налягане (систолично $\geq 130\text{mmHg}$ и/или диастолично $\geq 85\text{mmHg}$, или на терапия); увеличена кръвна захар на гладно ($>5.5\text{mmol/L}$ или на терапия) (4).

Патофизиология

Ключова роля в развитието на метаболическия синдром играе увеличената висцерална **мастна тъкан**. Тя освобождава биоактивни вещества като свободни мастни киселини и адипоцитокени в циркулацията. Свободните мастни киселини се натрупват в черния дроб и скелетните мускули интрацелуларно, променят регулаторните пътища и предизвикват инсулинова резистентност. Така се развиват **хипергликемия и дислипидемия** (58). Компенсаторната инсулинова хиперсекреция стимулира както бъбречната реабсорбция на натрий, така и симпатиковата активност, което обуславя развитието на **хипертония** (26). Мастната тъкан е ендокринен орган, произвеждащ редица **адипоцитокени** като лептин, адипонектин и резистин, които са свързани с регулирането на глюкозата и енергийния баланс. При висцерално затлъстяване се наблюдава намалена секреция на адипонектин и повишена секреция на резистин, което влошава инсулиновата резистентност и води до загуба на противовъзпалителните и антиатерогенни ефекти на адипонектина. Към групата на адипоцитокени спадат още проинфламаторните хемокини (моноцитния хемотактичен протеин

Metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (DM) are common diseases and leading causes of morbidity and mortality worldwide. They occur most often in people with obesity and insulin resistance, and predispose to cardiovascular pathology. Both diseases occur more frequently in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), share common risk factors and are influenced by therapy and natural history of COPD.

Metabolic Syndrome

Definition

Metabolic syndrome is a phenotypic set of risk factors associated with an increased cardiovascular risk, the occurrence of atherosclerotic disease and type 2 diabetes mellitus. These risk factors include central type obesity, elevated blood sugar, hypertension and dyslipidemia (elevated triglycerides and low HDL cholesterol). There are several definitions of the term "metabolic syndrome", which makes it difficult to compare data from different studies. According to the international consensus of MS in 2009, metabolic syndrome is present when at least three of the following risk factors are true: increased waist circumference (men >102cm; women >88cm), elevated triglycerides ($\geq 1.7\text{mmol/L}$ or on therapy), reduced HDL cholesterol ($\leq 1.0\text{mmol/L}$ in men; $\leq 1.3\text{mmol/L}$ in women or on therapy), elevated blood pressure (systolic $\geq 130\text{mmHg}$ and/or diastolic $\geq 85\text{mmHg}$ or on treatment), and increased fasting blood sugar ($>5.5\text{mmol/L}$ or on treatment) (4).

Pathophysiology

Increased visceral fat plays a key role in the development of metabolic syndrome. Visceral **fat** releases bioactive substances such as free fatty acids and adipocytokines in the bloodstream. Free fatty acids accumulate in the liver and skeletal musculature intracellularly, alter the regulatory pathways and induce insulin resistance. This leads to **hyperglycemia and dyslipidemia** (58). Compensatory insulin hypersecretion simultaneously stimulates renal reabsorption of sodium and sympathetic activity which leads to **hypertension** (26). Adipose tissue is an endocrine organ that produces adipocytokines as leptin, **adiponectin** and resistin, which are involved in regulation of energy balance and glucose. Visceral obesity is associated with reduced secretion of adiponectin and increased secretion of resistin, which worsens insulin resistance and leads to a loss of anti-inflammatory and antiatherogenic effects of adiponectin. Adipocytokine group includes other proinflammatory chemokines (monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, IL-8) and cytokines (TNF-alpha, IL-6, IL-1) (99), which impair regulation of insulin receptor directly (33) and by activation of serine kinases (16), which further worsens insulin resistance. Obesity leads to a **prothrombotic**

(MCP)-1, IL-8) и цитокини (TNF-алфа, IL-6, IL-1) (99), които нарушават регулацията на инсулиновия рецептор както директно (33), така и чрез активиране на серин кинази (16), което още повече влошава инсулиновата резистентност. Обезитетът води и до **протромботично състояние** поради повишена продукция на PAI-1 (инхибитор на плазминогеновия активатор) и променената продукция на други коагулационни фактори (89). **Оксидативният стрес** се индуцира посредством активиране на биохимични реакции, които увеличават реактивните кислородни радикали, понижават антиоксидантната защита и увеличават липидната пероксидация (43).

Затлъстяването не е равнозначно на МС, т.е. не всички хора с абдоминално затлъстяване имат метаболитен синдром, и не всички хора с метаболитен синдром са с наднормено тегло. Други фактори, освен абдоминално затлъстяване, които повишават риска от метаболитен синдром са: генетичните (85,112); намалената физическа активност (51); редица медикаменти – антиретровирусни (47), антипсихотици (31), някои бета-блокери (17) и кортикостероиди (22). Активирането на други пътища – оста хипоталамус-хипофиза, надбъбрек, симпатикус, системата ренин-ангиотензин-алдостерон също оказва влияние (54).

Последици

МС увеличава риска за развитие на **сърдечносъдови заболявания** (21, 105) и остри сърдечносъдови инциденти (79, 96) около 1.5-3 пъти. Всички елементи на метаболитния синдром водят до **ендотелна дисфункция**, нарушение на зависимата от азотен оксид вазодилатация, повишена тромбоцитна адхезия и агрегация, и нарушена фибринолиза (108). Формирането на атероматозна плака се благоприятства и от дислипидемията, която увеличава отлагането на липиди в съдовите стени и активира макрофагите (76). **Системното възпаление и протромботичното състояние** потенцират атерогенезата и водят до нестабилност на атероматозната плака, което увеличава риска от сърдечносъдови инциденти (миокарден инфаркт и инсулт). Наличието на метаболитен синдром обаче не корелира по-добре с възникването на сърдечносъдово заболяване в сравнение с простия сбор от съставлящите го елементи (96), или с данните за сърдечносъдов риск, изчислени по фрамингамската формула (79).

Метаболитният синдром и инсулиновата резистентност се свързват и с намалена маса и сила на скелетните мускули (11), повишен риск от остеопороза (50), тумори (23), депресия (90), и когнитивни нарушения (110, 111).

Захарен диабет

Определение

Световната Здравна Организация дефинира **захарния диабет** като увеличение на кръвната захар (хипергликемия) до ниво, което

state due to increased production of PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) and the modified synthesis of other coagulation factors (89). The **oxidative stress** is induced by activation of biochemical reactions, which increase reactive oxygen species, decrease antioxidant defenses and increase lipid peroxidation (43).

Obesity is not equivalent to MS, i.e. not all people with abdominal obesity have metabolic syndrome and not all people with metabolic syndrome are overweight. Other factors besides abdominal obesity that increase the risk of metabolic syndrome are: genetic (85, 112); reduced physical activity (51); drugs – antiretroviral (47); antipsychotics (31); some beta-blockers (17) and corticosteroids (22). Activation of other pathways – the hypothalamic-pituitary, adrenal, sympathetic nervous system, and renin-angiotensin-aldosterone system also has an effect (54).

Consequences

MS increases the risk for developing cardiovascular disease (21, 105) and cardiovascular event (79, 96) 1.5-3 times. All components of metabolic syndrome are leading to endothelial dysfunction, impairment in nitric oxide dependent vasodilation, facilitated platelets adhesion and aggregation, and impaired fibrinolysis (108). Formation of atheromatous plaque is facilitated by dyslipidemia which increases deposition of lipids in the vessel wall and activates macrophages (76). Systemic inflammation and prothrombotic state potentiate atherogenesis and lead to instability of the atheromatous plaque, which increases the risk of cardiovascular events (myocardial infarction and stroke). However, the presence of metabolic syndrome does not correlate better with the occurrence of cardiovascular disease compared to its individual components (96) or the data for cardiovascular risk calculated by the Framingham formula (79).

Metabolic syndrome and insulin resistance are also associated with a reduced weight and strength of the skeletal muscles (11), increased risk of osteoporosis (50), tumors (23), depression (90) and cognitive impairment (110, 111).

Diabetes Mellitus

Definition

World Health Organization defines diabetes as increase in blood sugar (hyperglycemia) to a level that increases the risk for microvascular damage

editorials

DIABETES MELLITUS AND
METABOLIC SYNDROME IN COPD -
PART 1: INTRODUCTION AND
EPIDEMIOLOGY

Thoracic Medicine

Volume V, December 2013, Issue 4

тема на броя

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ
И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ
ПРИ ХОБЪ –
ЧАСТ 1: ВЪВЕДЕНИЕ И
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

повишава риска от микросъдова увреда (116). **Предиабет** е повишение на кръвната захар над нормални стойности, но под тези за диабет. Предиабетът включва две състояния – нарушена гликемия на гладно (между 6.1-6.9 mmol/L) и нарушен глюкозен толеранс (кръвна глюкоза на гладно <7.0mmol/L и между 7.8 и 11.1 mmol/L на втори час след обременяване с глюкоза) (116).

Патофизиология

Захарният диабет тип 2 е заболяване, характеризиращо се с **хипергликемия** в резултат на **инсулинова резистентност** и относителен инсулинов дефицит. Механизмите за развитие на инсулинова резистентност са същите, като тези при метаболитен синдром. Наличието на метаболитен синдром увеличава петкратно риска за развитие на диабет (70). Инсулиновата резистентност води до хиперсекреция на инсулин от панкреаса. Хиперинсулинемията допринася за ендотелната дисфункция и съдовата увреда (13). ЗД тип 2 възниква, когато свръхсекрецията на инсулин не е достатъчна да преодолее инсулиновата резистентност, т.е. съществува относителен инсулинов дефицит и панкреасна недостатъчност, което води до хипергликемия. Роля за това имат и липотоксичните ефекти на свободните мастни киселини върху β -клетките (28).

Последици

Предиабетът сам по себе си е свързан с леко повишен риск от микро- и макроангиопатия (44). Той повлиява другите характеристики на метаболитния синдром и има тенденция да прогресира до диабет тип 2 (83).

Пациентите със захарен диабет имат намалена продължителност и по-ниско качество на живот (116). До голяма степен това се дължи на микроваскуларните (ретинопатия, нефропатия и невропатия) и макроаскуларните усложнения (ИБС, инсулт, периферна съдова болест) (114, 116).

Диабетът е свързан и с повишена възприемчивост към сепсис и инфекции, като пневмония и бронхит (32, 42, 57, 82). Повишените нива на кръвна захар възпрепятстват отговора на макроорганизма при инфекция, като се нарушава функцията на неутрофилните левкоцити и хуморалния имунитет (42, 57). Хипергликемията увеличава глюкозната концентрация в тъканите и бронхиалния аспират (93, 94) като потенцира растежа и патогенността на бактериите (15) чрез улесняване на захващането им към епитела (14). Създава се порочен кръг поради увеличаване на глюкозата в следствие на възпалението. Кръвна захар >11.0mmol/L при хоспитализация е свързана с увеличена смъртност при пациенти с пневмония (77).

Хипергликемията потенцира възпалението и увеличава по оксидативен механизъм концентрацията на циркулиращите проинфламаторни цитокини – IL-6, TNF α , IL-18 (37). C-реактивният протеин (CRP) е увеличен при

(116). **Prediabetes** is an increase in blood sugar levels above normal but below those for diabetes. Prediabetes includes two conditions – impaired fasting glucose (between 6.1-6.9 mmol/L) and impaired glucose tolerance (fasting blood glucose <7.0mmol/L and between 7.8 and 11.1 mmol/L on the second hour after glucose load) (116).

Pathophysiology

Type 2 diabetes is a disease characterized by **hyperglycemia** due to insulin resistance and relative **insulin deficiency**. The mechanisms for development of insulin resistance are the same as those in metabolic syndrome. The presence of metabolic syndrome increases fivefold the risk for developing diabetes (70). Insulin resistance leads to hypersecretion of insulin from the pancreas. Hyperinsulinemia contributes to vascular endothelial dysfunction and injury (13). Type 2 DM occurs when hypersecretion of insulin is not enough to overcome the insulin resistance, i.e. there is a relative insulin deficiency and pancreatic insufficiency, leading to hyperglycemia. This is also due to lipotoxic effects of free fatty acids on the β -cells (28).

Consequences

Prediabetes itself is associated with a slightly increased risk of micro and macrovascular diseases (44). It affects other characteristics of the metabolic syndrome and has a tendency to progress to type 2 diabetes (83).

Patients with diabetes mellitus have a reduced life expectancy and a lower quality of life (116). To a large extent this is due to microvascular (retinopathy, nephropathy and neuropathy) and macrovascular complications (CHD, stroke, peripheral vascular disease) (114, 116).

Diabetes is associated with increased susceptibility to sepsis and infections such as pneumonia and bronchitis (32, 42, 57, 82). Elevated levels of blood sugar prevent macroorganism response to infection by disrupting the function of neutrophil leukocytes and humoral immunity (42, 57). Hyperglycaemia increases glucose concentration in tissues and bronchial aspirate (93, 94) and potentiates the growth and virulence of bacteria (15) by facilitating their engagement into the epithelium (14). A vicious circle is created due to the increase of glucose as a result of inflammation. Blood glucose >11.0mmol/L during hospitalization is associated with increased mortality in patients with pneumonia (77).

Hyperglycemia potentiates inflammation and increases in oxidative mechanism concentration of circulating pro-inflammatory cytokines – IL-6, TNF α , IL-18 (37). C-reactive protein (CRP) is elevated in patients with impaired glucose tolerance (7,

пациенти с нарушен глюкозен толеранс (7, 24, 107).

Метаболитен синдром и захарен диабет при ХОББ

Епидемиология

Метаболитният синдром и диабетът са **често срещани** при пациенти с ХОББ. И двете заболявания се срещат по-често при пациенти с ХОББ, сравнено с общата популация.

Редица проучвания съобщават за повишен риск от кардиоваскуларна смърт при пациенти с ХОББ, но причините до голяма степен остават неясни (36, 40, 48). Marquis et al. обясняват тази връзка с повишената честота на МС (47%, n=38) при пациенти с ХОББ, сравнено с контролна група (21%, n=34) (75).

Метаболитният синдром засяга **21-53% от пациентите с ХОББ** и е по-чест в ранните стадии (табл. 1). Той е 1.3-2 пъти по-чест при пациенти с ХОББ, сравнено с хора, имащи нормална белодробна функция (41, 61, 74, 92).

В проучване при пациенти с новооткрит ХОББ (n=133), МС имат 33% от мъжете и 49% от жените, докато в общата популация (n=1 082) този процент е 22% за мъжете и 30% за жените (92). Авторите на друго проучване намират МС при 21% от пациентите с ХОББ (n=114) без други значими коморбидности, като МС преобладава в по-леките стадии (80). Kupeli et al. намират честота на МС 27% при пациенти, потърсили болнично лечение (n=106) (59). Marquis et al. установяват 47% честота на метаболически синдром при 38 пациенти с ХОББ (75). Проучване в Германия установява по-висока честота на МС в по-ранните стадии на пациенти с ХОББ (n=170) – GOLD I - 50%, GOLD II - 53%,

Таблица 1. Честота на МС при пациенти с ХОББ.

Автори	N	Изследвана популация	Честота на МС
Akpinar et al. (5)	133	Пациенти с ХОББ и контролна група	44.6%
Funakoshi et al. (41)	7 189	Мъже на възраст 45-88 г.	16.8% , OR 0.72 (95% CI 0.51-1.02) за GOLD I; 28.7% , OR 1.33 (95% CI 1.01-1.76) за GOLD II-IV.
Kupeli et al. (59)	106	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	27.3%
Lam et al. (61)	7 358	Обща популация >50г.	22.6% ; OR 1.47 (95% CI 1.12-1.92)
Marquis et al. (75)	72	Пациенти с ХОББ и контролна група	47%
Minas et al. (80)	114	Мъже с ХОББ	21%
Ozgen Alpay-din et al. (87)	90	Пациенти с ХОББ и контролна група	43%
Park et al. (92)	1 215	Пациенти с ХОББ и контролна група >40г.	33% срещу 22.2% при мъже; 48.5% срещу 29.6% при жени OR 2.03 (95% CI 1.08-3.80).
Poulain et al. (95)	28	Пациенти с ХОББ	Със затлъстяване – 50% ; с нормално тегло – 0% .
Watz et al. (115)	200	Пациенти с ХОББ и хроничен бронхит	GOLD I – 50% ; GOLD II – 53% ; GOLD III – 37% ; GOLD IV – 44% ; хроничен бронхит – 53%.

Table 1. Prevalence of MS in patients with COPD.

Authors	N	Studied population	Prevalence of MS
Akpinar et al. (5)	133	Patients with COPD and controls	44.6%
Funakoshi et al. (41)	7 189	Men aged 45-88 years	16.8% , OR 0.72 (95% CI 0.51-1.02) in GOLD I; 28.7% , OR 1.33 (95% CI 1.01-1.76) in GOLD II-IV.
Kupeli et al. (59)	106	Hospitalized patients with COPD	27.3%
Lam et al. (61)	7 358	General population >50 years	22.6% ; OR 1.47 (95% CI 1.12-1.92).
Marquis et al. (75)	72	Patients with COPD and controls	47%
Minas et al. (80)	114	Men with COPD	21%
Ozgen Alpaydin et al. (87)	90	Patients with COPD and controls	43%
Park et al. (92)	1 215	Patients with COPD and controls >40 years	33% v/s 22.2% for men; 48.5% v/s 29.6% for women OR 2.03 (95% CI 1.08-3.80).
Poulain et al. (95)	28	Patients with COPD	Overweight – 50% ; Normal weight – 0% .
Watz et al. (115)	200	Patients with COPD and chronic bronchitis	GOLD I – 50% ; GOLD II – 53% ; GOLD III – 37% ; GOLD IV – 44% ; Chronic bronchitis – 53%.

editorials

DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME IN COPD - PART 1: INTRODUCTION AND EPIDEMIOLOGY

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD

Epidemiology

Metabolic syndrome and diabetes mellitus are **common** in patients with COPD. Both conditions occur more frequently in patients with COPD, as compared to the general population.

Several studies have reported an increased risk of cardiovascular death in patients with COPD, but the causes remain largely unclear (36, 40, 48). Marquis et al. explain this connection with the increased prevalence of MS (47%, n=38) in COPD patients compared to the control group (21%, n=34) (75).

Metabolic Syndrome affects **21-53% of patients with COPD** and is more prevalent in early stages (table 1). It is 1.3-2 times more prevalent in patients with COPD compared to people who have normal lung function (41, 61, 74, 92).

In a study of patients with newly diagnosed COPD (n=133), 33% of men and 49% of women have MS, while in the general population (n=1 082), the percentage is 22% for men and 30% for women (92). The authors of another study found MS in 21% of patients with COPD (n=114) without any other significant comorbidities and MS prevails in the early stages (80). Kupeli et al. found prevalence of MS in 27% of patients who seek hospital treatment (n=106) (59). Marquis et al. establish a 47% prevalence of metabolic syndrome in 38 patients with COPD (75). German study found a high prevalence of MS in the earlier stages of COPD patients (n=170): GOLD I - 50%, GOLD II - 53%, GOLD III - 37% and GOLD IV - 44%

тема на броя

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ
И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ
ПРИ ХОББ –
ЧАСТ 1: ВЪВЕДЕНИЕ И
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

GOLD III - 37% и GOLD IV - 44% (115). Poulain et al. установяват 50% честота на метаболитен синдром при пациенти с ХОББ и наднормено тегло (n=16) и 0% при пациенти с нормално тегло (n=12) (95). Funakoshi et al. потвърждават данните за по-високата честота на метаболитен синдром при пациенти с ХОББ, сравнено с общата популация (OR 1.33; CI 95% 1.01-1.76) (41). Подобни са и резултатите в друго проучване – OR 1.47; CI 95% 1.12-1.92 (61). Проспективно проучване показва връзка между намалена белодробна функция и заболяемост от МС (49). Резултатите и от други проучвания са сходни (55, 68, 86).

Данните за България показват честота на метаболитния синдром в общата популация 30.8%, а при лицата над 60г. - повече от 50% (1).

(115). Poulain et al. establish a 50% prevalence of metabolic syndrome in overweight patients with COPD (n=16) and 0% in patients with normal weight (n=12) (95). Funakoshi et al. confirm the data for higher prevalence of metabolic syndrome in patients with COPD compared to the general population (OR 1.33; 95% CI 1.01-1.76) (41). Findings are similar in another study - OR 1.47; 95% CI 1.12-1.92 (61). In addition, a prospective study showed association between impaired lung function and incidence of MS (49). Results from other studies further support these observations (55, 68, 86).

Data from Bulgaria indicates that the prevalence of metabolic syndrome in the general population is 30.8%, and in a subgroup of people

Таблица 2. Честота на ЗД при пациенти с ХОББ.

Автори	N	Изследвана популация	Честота на ЗД
Almagro et al. (6)	N1=398 N2=606	Две проучвания на пациенти с ХОББ	29.4% 37%
Antonelli et al. (8)	270	Пациенти с ХОББ	14%
Cazzola et al. (19)	15 018	Пациенти с ХОББ	18.7%
Chang et al. (20)	495	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	10.5%
Crisafulli et al. (27)	2 962	Пациенти с ХОББ, участващи в белодробна рехабилитация	14.4%
Gudmundsson et al. (45)	416	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	10.6%
Kobylianskii et al. (56)	616	Пациенти с ХОББ	9.5%
Mapel et al. (72)	N1=42 565 N2=8 507	Две бази данни на пациенти с ХОББ	22% 29%
Mapel et al. (73)	200	Пациенти с ХОББ и контролна група	11% ; няма разлика спрямо контролна група.
Parappil et al. (91)	172	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	22%
Rubinsztajn et al. (100)	266	Починали по време на хоспитализацията пациенти с ХОББ	20.7%
Sidney et al. (102)	45 966	Пациенти с ХОББ и контролна група	1.6% ; OR 1.51 (CI 1.35-1.69).
Terzano et al. (106)	288	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	25.3%
van Manen et al. (109)	290	Пациенти с ХОББ	5% ; в общата популация - 7%.
Walsh et al. (112)	3 000	Пациенти с ХОББ	16%

Table 2. Prevalence of DM in patients with COPD.

Authors	N	Studied population	Prevalence of DM
Almagro et al. (6)	N1=398 N2=606	Two studies of patients with COPD	29.4% 37%
Antonelli et al. (8)	270	Patients with COPD	14%
Cazzola et al. (19)	15 018	Patients with COPD	18.7%
Chang et al. (20)	495	Hospitalized patients with COPD	10.5%
Crisafulli et al. (27)	2 962	Patients with COPD in pulmonary rehabilitation program	14.4% 10.6%
Gudmundsson et al. (45)	416	Hospitalized patients with COPD	9.5%
Kobylianskii et al. (56)	616	Patients with COPD	22%
Mapel et al. (72)	N1=42 565 N2=8 507	Two databases of patients with COPD	29%
Mapel et al. (73)	200	Patients with COPD and controls	11% ; no difference between groups.
Parappil et al. (91)	172	Hospitalized patients with COPD	22%
Rubinsztajn et al. (100)	266	Died due to hospitalization patients with COPD	20.7%
Sidney et al. (102)	45 966	Patients with COPD and controls	1.6% ; OR 1.51 (CI 1.35-1.69).
Terzano et al. (106)	288	Hospitalized patients with COPD	25.3%
van Manen et al. (109)	290	Patients with COPD	5% ; In general population - 7%.
Walsh et al. (112)	3 000	Patients with COPD	16%

Проведено в България епидемиологично проучване при болни с ХОББ (n=3 598) показва, че метаболитен синдром се открива при 13.8% от пациентите (2). Тези резултати значително се различават от останалите и се нуждаят от преоценка с оглед различните критерии за метаболитен синдром. По-скорошно проучване показва честота на метаболитен синдром 41.8% при пациенти с ХОББ (n=141) спрямо 39% при контролна група (n=103), но при неслучаен подбор на пациентите (изключващ критерий захарен диабет тип 2, възраст 49-79 години за пациенти с ХОББ и 35-65 г. при контролите) (3). Недостатък е и липсата на спирометрия, което прави диагнозата несигурна, и води до невъзможност за търсене на зависимости между МС и дихателната функция.

Захарният диабет засяга **2-37% от пациентите с ХОББ** в зависимост от изследваната подгрупа (табл. 2). В популационни проучвания ХОББ се асоциира с повишен риск от развитие на диабет – 1.38-2.04 пъти (табл. 3).

Maninno et al. проследяват 20 296 лица на възраст над 45 години за период от 5 години. Авторите съобщават за връзка между нарушена белодробна функция и увеличена коморбидност. Дори след приравняване на резултатите по възраст, раса, пол, пушачески статус, BMI и образование, при пациенти с ХОББ и ФЕО1 <50% се наблюдава повишена заболяемост от диабет (OR 1.5; 95% CI 1.1-1.9), артериална хипертония (OR 1.6; 95% CI 1.3-1.9) и атеросклеротична болест (OR 2.4; 95% CI 1.9-3.0) (71).

Rana et al. проследяват 103 614 жени за 8 години. Според техните резултати относителният риск за развитие на ЗД при пациенти с ХОББ е 1.8 (98). Бронхиалната астма в същото проучване не води до увеличаване на заболяемостта от ЗД (98).

aged over 60 years – more than 50% (1). An epidemiological study conducted in Bulgaria in COPD patients (n=3 598) showed that metabolic syndrome is found in 13.8% of the patients (2). These results differ significantly the others and require reassessment of the various criteria for metabolic syndrome. A more recent study indicates that the frequency of metabolic syndrome is 41.8% in patients with COPD (n=141) compared to 39% in the control group (n=103). However this study was not conducted using a random sample (exclusion criteria was presence of type 2 diabetes, aged 49-79 years for patients with COPD and 35-65 for controls) (3). Another disadvantage is a lack of spirometry, which makes diagnosis uncertain and impossible to search for correlations between MS and pulmonary function.

Diabetes mellitus affects **2-37% of patients with COPD**, depending on the subgroup examined (table 2). In population studies, COPD is associated with an increased risk of developing diabetes – 1.38-2.04 times (table 3).

Maninno et al. followed 20 296 people aged over 45 years for a period of 5 years. The authors reported a link between impaired lung function and increased comorbidity. Even after adjusting for age, race, gender, smoking status, BMI and education of patients with COPD and FEV1 <50%, there is an increased incidence of diabetes (OR 1.5; 95% CI 1.1-1.9), hypertension (OR 1.6; 95% CI 1.3-1.9) and atherosclerotic disease (OR 2.4; 95% CI 1.9-3.0) (71).

Rana et al. followed 103 614 women for eight years. According to their results the relative risk of DM in patients with COPD was 1.8 (98). Bronchial asthma in the same study does not increase the incidence of DM (98).

Таблица 3. Риск за развитие и наличие на диабет при пациенти с ХОББ.

Автори	N	Изследвана популация	Резултати
Feary et al. (38)	1 204 100	Обща популация >35г.	OR 2.04 (95% CI 1.97 – 2.12).
Joo et al. (53)	2 177	Обща популация >40г.	Няма увеличение на риска от развитие на ЗД.
Lee et al. (66)	16 088	Пациенти с ХОББ и контролна група	HR 1.41 (95% CI 1.23-1.63).
Mannino et al. (71)	20 296	Обща популация >45г.	OR 1.5 (95% CI 1.1-1.9).
Rana et al. (98)	103 614	Жени	RR 1.8 (95% CI 1.1-2.8).
Sidney et al. (102)	45 966	Пациенти с ХОББ и контролна група	OR 1.51 (95% CI 1.35-1.69).
Song et al. (103)	38 570	Жени	RR 1.38 (95% CI 1.14-1.67).

Table 3. Risk for development and presence of diabetes in patients with COPD.

Authors	N	Studied population	Results
Feary et al. (38)	1 204 100	General population >35 years	OR 2.04 (95% CI 1.97-2.12).
Joo et al. (53)	2 177	General population >40 years	No increase in risk of developing DM.
Lee et al. (66)	16 088	Patients with COPD and controls	HR 1.41 (95% CI 1.23-1.63).
Mannino et al. (71)	20 296	General population >45 years	OR 1.5 (95% CI 1.1-1.9).
Rana et al. (98)	103 614	Women	RR 1.8 (95% CI 1.1-2.8).
Sidney et al. (102)	45 966	Patients with COPD and controls	OR 1.51 (95% CI 1.35-1.69).
Song et al. (103)	38 570	Women	RR 1.38 (95% CI 1.14-1.67).

editorials

DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME IN COPD - PART 1: INTRODUCTION AND EPIDEMIOLOGY

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

В подобно проучване Song et al. проследяват 38 570 жени средно за 12.2 години. Относителният риск за развитие на ЗД при пациентите с ХОББ в тази извадка е 1.38 (103).

Най-голямото до момента проучване изследва 1 204 100 човека във Великобритания и установява повишен риск за наличие на диабет при пациенти с ХОББ (OR 2.04; 95% CI 1.97-2.12) (38).

Интерес представлява проучване, което не открива повишена честота на ЗД при пациенти с ХОББ. Авторите обясняват тези резултати с големия брой участници с поднормено тегло (53). Проучванията, относно риска за развитие и за наличие на ЗД при пациенти с ХОББ, са обобщени в табл. 3.

Връзка между нарушена белодробна функция и ЗД

Времева връзка между нарушената белодробна функция и ЗД не е напълно изяснена. Редица епидемиологични проучвания съобщават за намалена белодробна функция при пациенти с диабет (табл. 4).

Lawlor et al. провеждат проучване при 3 911 жени на възраст над 60г., за да изследват връзката между белодробната функция и ЗД тип 2. Резултатите показват обратна зависимост между белодробната функция и наличието на инсулинова резистентност и ЗД тип 2 дори след приравняване (64), като тази връзка е силна при настоящи пушачи (113). Проспективни проучвания също показват връзка между

In a similar study, Song et al. followed 38 570 women for an average of 12.2 years. Relative risk of DM in patients with COPD in this sample was 1.38 (103).

The largest study to date investigated 1 204 100 people in the UK and found an increased risk for presence of diabetes in patients with COPD (OR 2.04; 95% CI 1.97-2.12) (38).

In contrast, a study found no increased prevalence of DM in patients with COPD. The authors explain these results with the large number of underweight subjects (53). The studies about the risk for development and presence of DM in patients with COPD are summarized in table 3.

Correlation between impaired lung function and DM

Temporal link between impaired lung function and DM is not fully understood. Many epidemiological studies have reported impaired lung function in patients with diabetes (table 4).

Lawlor et al. conducted a study (n=3 911 women over the age of 60) to explore the relationship between lung function and type 2 DM. The results showed inverse correlation between lung function and the presence of insulin resistance and type 2 DM even after adjustment (64) and this correlation was stronger in current smokers (113). Prospective studies have shown an association between impaired lung function, insulin re-

Таблица 4. Намалена белодробна функция при пациенти със ЗД.

Автори	N	Изследвана популация	Резултати
Asanuma et al. (10)	71	Пациенти с диабет и контролна група	ЗД се свързва с намален ВК при мъже и жени, и намален DLCO при мъже.
Cooper et al. (25)	107	Пациенти със ЗД тип 1 и контроли	ЗД се свързва с намален тотален белодробен капацитет (ТБК).
Davis et al. (29)	421	Пациенти с диабет	Намаление на спирометричните показатели с $\geq 9.5\%$.
Davis et al. (30)	495	Пациенти със ЗД тип 2	Намаление на спирометричните показатели $>10\%$ и годишен спад на ФВК, ФЕО1, ВК и ВЕД съответно с 68,71,84 ml и 17l/min.
Lange et al. (62)	11 763	Обща популация >20 г.	ЗД се свързва с намалени ФВК и ФЕО1 (334ml и 239ml при терапия с инсулин и 184ml и 117ml при ЗД без терапия с инсулин).
McKeever et al. (78)	1 612	Обща популация 20-60 г.	ЗД се свързва с намалени ФВК и ФЕО1.
Niranjan et al. (84)	32	Пациенти със ЗД тип 1 и контролна група	ЗД се свързва с намалени ФВК и DLCO.
Oda et al. (86)	2 608	Обща популация	ЗД се свързва с намален ВК при мъже, но не и при жени.
Ramirez et al. (97)	18	Пациенти със ЗД тип 1	ЗД се свързва с намален ФВК и DLCO.
Walter et al. (113)	3 254	Обща популация	ЗД се свързва с намалени ФВК (160ml) и ФЕО1 (61ml).

Table 4. Impaired lung function in patients with DM.

Authors	N	Studied population	Results
Asanuma et al. (10)	71	Patients with DM and control group	DM is associated with reduced VC in men and women, and reduced DLCO in men.
Cooper et al. (25)	107	Patients with type 1 DM and control group	DM is related to lower Total Lung Capacity (TLC).
Davis et al. (29)	421	Patients with diabetes	Reduced spirometric parameters with $\geq 9.5\%$.
Davis et al. (30)	495	Patients with type 2 DM	Reduced spirometric parameters with $>10\%$, and annual decline in FVC, FEV1, VC and PEF correspondingly 68,71,84 ml and 17l/min.
Lange et al. (62)	11 763	General population >20 years	DM is associated with reduced FVC and FEV1 (334ml and 239ml on insulin therapy and 184ml and 117ml with diabetes without insulin therapy).
McKeever et al. (78)	1 612	General population 20-60 years	DM is associated to lower FVC and FEV1.
Niranjan et al. (84)	32	Patients with type 1 DM and control group	DM is associated to lower FVC and DLCO.
Oda et al. (86)	2 608	General population	DM is associated with a reduced VC in males but not in females.
Ramirez et al. (97)	18	Patients with type 1 DM	DM is related to lower FVC and DLCO.
Walter et al. (113)	3 254	General population	DM is associated with reduced FVC (160ml) and FEV1 (61ml).

намалена белодробна функция, инсулинова резистентност и ЗД (табл. 5). Установени са допълнително намалени функционални параметри на дишането при наличие на диабетни усложнения (52, 101, 104).

Някои автори намират връзка между наличието на МС и намалена белодробна функция (67), докато други автори не достигат до тези резултати (88).

Като причини за връзката между нарушена белодробна функция и ЗД се посочват увеличеният BMI, който води до намаляване на респираторния кълмлайънс; невропатията; намалената сила на дихателните мускули и други фактори (39). Някои проучвания приемат вторично засягане на белия дроб като следствие от продължителна хипергликемия (113). Хистологични препарати от бял дроб на пациенти с диабет показват задебеляване на базалната ламина на капилярите (9). Не е изяснено обаче кога тези промени водят до клинична изява на заболяване. В кохортно проучване се наблюдава намалена белодробна функция средно 13.6 години преди поставянето на диагноза диабет. Авторите свързват тези резултати с увреда на белодробната тъкан от хипергликемия, която прогресира до клинично значимо заболяване (18, 69). Според друго проучване ФВК, ФЕО1 и ВЕД са средно 9.5% по-ниски при пациенти с диабет, като намалението на белодробната

assistance and DM (table 5). Presence of diabetic complications further reduces respiratory function parameters (52, 101, 104).

Some authors have found a correlation between MS and impaired lung function (67), while findings from other studies do not support such link (88).

Some of the causes for correlation between impaired lung function and DM include increased BMI, which leads to a reduction of the respiratory compliance, neuropathy, reduced respiratory muscle strength and other factors (39). Some studies suggest secondary involvement of the lung as a result of prolonged hyperglycemia (113). Histological images of the lungs of patients with diabetes show thickening of the basal lamina of capillaries (9). However, it is unclear when these changes lead to a clinical manifestation of the disease. Cohort study show reduced lung function on average 13.6 years before diagnosis of diabetes. The authors related these results with damages to the lung tissue of hyperglycemia that progress to clinically significant disease (18, 69). According to another study FVC, FEV1 and PEF are on average 9.5% lower in diabetic patients, and the decrease in lung function is dependent on the duration of diabetes, but not on glycemic control (29). However, an-

editorials

DIABETES MELLITUS AND
METABOLIC SYNDROME IN COPD -
PART 1: INTRODUCTION AND
EPIDEMIOLOGY

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

Таблица 5. Връзка между намалена белодробна функция, инсулинова резистентност и ЗД.

Автори	N	Изследвана популация	Резултати
Engstrom et al. (34)	2 332	Мъже и жени без ЗД	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2 и инсулинова резистентност.
Engstrom et al. (35)	382	Мъже без ЗД	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2.
Ford et al. (39)	4 830	Обща популация между 25-74 г.	Намалената белодробна функция по типа на рестрикцията е рисков фактор за ЗД тип 2.
Heianza et al. (46)	5 346	Мъже без ЗД и белодробно заболяване	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2.
Kwon et al. (60)	9 220	Мъже без ЗД тип 2	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2.
Lange et al. (63)	17 506	Обща популация	Пациентите с диабет имат намалена белодробна функция, но няма разлика в годишния спад на ФЕО1 и ФВК, сравнено с хора без ЗД.
Lazarus et al. (65)	1 050	Мъже без ЗД	Намалената белодробна функция е рисков фактор за инсулинова резистентност.
Paek et al. (88)	4 001	Обща популация ≥ 18 години	Намалената белодробна функция по типа на рестрикцията е рисков фактор за МС и инсулинова резистентност.
Wannamethee et al. (114)	4 434	Мъже между 40-59 г. без сърдечносъдово заболяване	Намалената белодробната функция по типа на рестрикцията е рисков фактор за ЗД тип 2.
Yeh et al. (117)	11 479	Обща популация	Намаленият ВК е независим рисков фактор за ЗД тип 2 и инсулинова резистентност.

Table 5. Correlation between impaired lung function, insulin resistance and DM.

Authors	N	Studied population	Results
Engstrom et al. (34)	2 332	Men and women without DM	Reduced lung function is a risk factor for type 2 DM and insulin resistance.
Engstrom et al. (35)	382	Men without DM	Reduced lung function is a risk factor for type 2 DM.
Ford et al. (39)	4 830	General population between 25-74 years	Reduced lung function in a restriction pattern is a risk factor for type 2 DM.
Heianza et al. (46)	5 346	Men without DM and lung disease	Reduced lung function is a risk factor for type 2 DM.
Kwon et al. (60)	9 220	Men without type 2 DM	Reduced lung function is a risk factor for type 2 DM.
Lange et al. (63)	17 506	General population	Patients with diabetes have reduced lung function, but there is no difference in the annual decline in FEV1 and FVC compared to those without DM.
Lazarus et al. (65)	1 050	Men without DM	Reduced lung function is a risk factor for insulin resistance.
Paek et al. (88)	4 001	General population ≥ 18 years	Reduced lung function in a restriction pattern is a risk factor for MS and insulin resistance.
Wannamethee et al. (114)	4 434	Men aged 40-59 years without cardiovascular disease	Reduced lung function in a restriction pattern is a risk factor for type 2 DM.
Yeh et al. (117)	11 479	General population	Reduced VC is an independent risk factor for type 2 DM and insulin resistance.

функция е в зависимост от продължителността на диабета, но не и от гликемичния контрол (29). Друго проучване обаче намира връзка между белодробната функция и гликемичния контрол (78). Кохортно проучване (n=18) установява връзка между задържането на белодробната функция и строгия гликемичен контрол при пациенти със ЗД тип 1, показвайки причинно-следствена връзка (97). Други проучвания не намират връзка между белодробната функция и новооткрит ЗД тип II, но наблюдават връзка между продължителността на диабета и ФЕО1(%) при мъже (12). Това изисква допълнителен анализ, но не се отхвърля възможността за грешка при подбора, тъй като средната възраст е 72.3 години, което крие риск от невъзможност за проследяване на пациенти поради смърт или влошаване.

Според други проучвания намалената белодробна функция (ФВК, ФЕО1 и DLCO) е рисков фактор за нарушен глюкозен толеранс и поява на диабет (39, 62, 104).

Три обяснения са предложени за връзката между намалена белодробна функция и повишената честота на ЗД тип 2: 1. **Общи** патофизиологични механизми (системно възпаление); 2. Намалена белодробна функция като **следствие** от намалена физическа издръжливост, предразполагаща към диабет; 3. Намалена белодробна функция като **рисков фактор** за диабет (81). Поради сходства в патофизиологията, към момента ХОББ се смята за рисков фактор за развитието на ЗД тип 2 (81).

Заклучение

Метаболитният синдром засяга 21-53% от пациентите с ХОББ и е по-чест в ранните стадии на ХОББ. Захарният диабет се среща при 2-37% от пациентите с ХОББ. Метаболитният синдром и ЗД 2 тип са 1.5-2 пъти по-чести при пациенти с ХОББ, сравнено с общата популация. Едновременно им съществуване влошава всяко едно от тях и прогнозата за пациента.

ХОББ е рисков фактор за възникване на ЗД тип 2, но не и за ЗД тип 1 поради различаващата се патогенеза и възрастовите особености. От друга страна ЗД влошава белодробната структура и функция като уврежда мускулната и нервната тъкан, образувайки порочен кръг. Редица проучвания съобщават за намалена белодробна функция при пациенти с диабет без белодробно заболяване.

Причините за увеличената честота на метаболически синдром и диабет при пациенти с ХОББ са: затлъстяване, намалена физическа активност, тютюнопушене, употребата на кортикостероидни препарати, системно възпаление, оксидативен стрес, хипоксия, хормонална дисфункция. Всички тези фактори увеличават инсулиновата резистентност.

Друго проучване установи връзка между белодробната функция и гликемичния контрол (78). Study cohort (n=18) established a relationship between the retention of pulmonary function and strict glycaemic control in patients with type 1 diabetes, indicating a causal relationship (97). Other studies found no relationship between lung function and new DM type II, but they observed an association between duration of diabetes and FEV1 (%) in men (12). This requires further analysis, but there is a possibility of selection bias as the average age was 72.3 years, which hides a risk of failure to monitor patients due to death or deterioration.

According to other studies, reduced pulmonary function (FVC, FEV1 and DLCO) is a risk factor for impaired glucose tolerance and diabetes onset (39, 62, 104).

Three explanations have been proposed for the relationship between impaired lung function and increased incidence of type 2 DM: 1. **Common** pathophysiology (systemic inflammation); 2. Impaired lung function as a **consequence** of decreased physical endurance predisposing to diabetes; 3. Impaired lung function as a **risk factor** for diabetes (81). Due to similarities in the pathophysiology at this time COPD is considered as a risk factor for the development of type 2 DM (81).

Conclusion

Metabolic Syndrome affects 21-53% of patients with COPD with more prevalence in the early stages of COPD. Diabetes mellitus occurs in 2-37% of patients with COPD. Metabolic syndrome and type 2 DM are 1.5-2 times more frequent in patients with COPD compared to the general population. Coexistence worsens each condition and the prognosis for the patient.

COPD is a risk factor for the occurrence of type 2 DM, but not for type 1 diabetes due to the different pathogenesis and age characteristics. On the other hand DM causes deterioration of the lung structure and function by damaging muscle and nervous tissue, thus forming a vicious circle. Several studies have reported a reduced lung function in diabetic patients without lung disease.

The **reasons** for the increased incidence of metabolic syndrome and diabetes in patients with COPD are: obesity, decreased physical activity, smoking, use of glucocorticoids, systemic inflammation, oxidative stress, hypoxia, hormonal dysfunction. All these factors increase the insulin resistance.

Книгопис: References:

1. Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А и сътр. Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация. *Ендокринология* 2007;2:68-77.
2. Павлов П, Иванов Я, Глоговска П и съвт. Метаболитен синдром при болни с ХОББ. Трети конгрес на БДББ. 3-6 юни Пловдив 2010. Абстракт N44, стр. 78.
3. Стратев В, Петев Я, Галчева С, Пенева М. Хронично възпаление и метаболитен синдром (МС) при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). *Торакална медицина* 2012; 4(3):50-7.
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
5. Akpinar EE, Akpinar S, Ertek S, Sayin E, Gulhan M. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberk Toraks* 2012;60(3):230-7.
6. Almagro P, Lopez F, Cabrera FJ, et al. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies. *Rev Clin Esp* 2012;212:281-6.
7. Andreozzi F, Succuro E, Mancuso MR, et al. Metabolic and cardiovascular risk factors in subjects with impaired fasting glucose: the 100 versus 110 mg/dL threshold. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:547-50.
8. Antonelli Incalzi R, Fusco L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
9. Ardigo D, Valtuena S, Zavaroni I, et al. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:455-8.
10. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;1:95-101.
11. Atlantis E, Martin SA, Haren MT, et al. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2009;58:1013-22.
12. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996;19:1441-4.
13. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992;12:647-56.
14. Brennan AL, Baines DL, Woolhead A, et al. Development of an in vitro model to investigate the effect of glucose on the interaction between respiratory epithelia and bacterial pathogens. *Thorax* 2006;61:Suppl. 2,ii101.
15. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Syst Fibros* 2007;6:101-9.
16. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med* 2005;11:183-90.
17. Carella AM, Antonucci G, Conte M, et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers in the metabolic syndrome: a review. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:215-21.
18. Cavan DA, Parkes A, O'Donnell MJ, et al. Lung function and diabetes. *Respir Med* 1991;85:257-8.
19. Gazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:112-9.
20. Chang C, Yao WZ, Fang TS. [Incidence of comorbidities in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients and correlated risk factors.] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012;92:943-7.
21. Chang JJ, Chu CM, Wang PC, et al. Differences in prevalence and severity of coronary artery disease by three metabolic syndrome definitions. *Can J Cardiol* 2012;28:208-14.
22. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinol* 2010;92:Suppl. 1,96-101.
23. Chen W, Lu F, Liu SJ, et al. Cancer risk and key components of metabolic syndrome: a population-based prospective cohort study in Chinese. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:481-5.
24. Choi KM, Lee J, Lee KW, et al. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF- α , and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:99-106.
25. Cooper BG, Taylor R, Alberti KG, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med* 1990;84:235-9.
26. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822.
27. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008;63:487-92.
28. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010;10:306-15.
29. Davis TM, Knuiman M, Kendall P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:153-9.
30. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004;27:752-7.
31. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
32. Deresinski S. Infections in the diabetic patient. strategies for the clinician. *Infect Dis Rep* 1995;1:1-12.
33. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, et al. SOCS-3 inhibits insulin signalling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice. *J Biol Chem* 2001;276:47944-9.
34. Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J Intern Med* 2003;253:574-81.
35. Engstrom G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabet Med* 2002;19:167-70.
36. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106:2555-60.
37. Esposito K, Nappo G, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-72.
38. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62.
39. Ford ES, Mannino DM. National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care* 2004;27:2966-70.
40. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1976;294:1071-5.
41. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, et al. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med* 2010;49:2093-9.
42. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26(3-4):259-65.
43. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, et al. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 2008;19:491-504.
44. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:635-43.
45. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006;7:109-16.
46. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, et al. Low Lung Function and Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Men: The Toranomon Hospital Health Management Center Study 9 (TOPICS 9). *Mayo Clin Proc* 2012;87:853-61.
47. Hester EK. HIV medications: an update and review of metabolic complications. *Nutr Clin Pract* 2012;27:51-64.
48. Hole DJ, Watt GCM, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711-5.
49. Hsiao FC, Wu CZ, Su SC, et al. Baseline forced expiratory volume in the first second as an independent predictor of development of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2010;59:848-53.
50. Hwang DK, Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int* 2010;21:425-31.
51. Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Lower physical activity, but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12:Suppl. 1,68-76.
52. Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:161-8.
53. Joo H, Park J, Lee SD, et al. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a population-based study. *J Korean Med Sci* 2012;27:901-6.
54. Kassi E, Pervanidou P, Kalsas G, et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
55. Kim SK, Hur KY, Choi YH, et al. The Relationship between Lung Function and Metabolic Syndrome in Obese and Non-Obese Korean Adult Males. *Korean Diabetes J* 2010;34:253-60.
56. Kobylinski VI, Babadzhanova GI, Suntsov II. Association between chronic obstructive pulmonary diseases and diabetes mellitus, type 1 and II. *Ter Arkh* 2010;82:13-8.
57. Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:379-88.
58. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:621-32.
59. Kupeli E, Ullubay G, Ulasli SS, et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine* 2010;38:76-82.
60. Kwon CH, Rhee EJ, Song JU, Kim JT, Sung KC. Reduced lung function is independently associated with increased risk of type 2 diabetes in Korean men. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11(1):38.
61. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J* 2010;35:317-23.
62. Lange P, Groth S, Kastrop J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross sectional population. *Eur Respir J* 1989;2:14-9.
63. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002;20:1406-12.
64. Lawlor DA, Abraham S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004;47:195-203.
65. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1998;12:641-5.
66. Lee CT, Mao JC, Lin CH, Lin SH, Hsieh MC. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2013 Aug 8.
67. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:509-16.
68. Lim SY, Rhee EJ, Sung KC. Metabolic syndrome, insulin resistance and systemic inflammation as risk factors for reduced lung function in Korean nonsmoking males. *J Korean Med Sci* 2010;25:1480-6.
69. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med* 2005;99:1583-90.
70. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, et al. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13.
71. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
72. Mapel DW, Dutro MP, Marton JP, et al. Identifying and characterizing COPD patients in US managed care. A retrospective, cross-sectional analysis of administrative claims data. *BMC Health Serv Res* 2011;11:43.
73. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;160(17):2653-8.
74. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809-13.
75. Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:226-32.
76. Mathieu P, Pibarot P, Despre's JP. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:285-302.
77. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005;28:810-5.
78. McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005;161:546-56.
79. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90.
80. Minas M, Kostikas K, Papaioannou A, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD* 2011;8:414-20.
81. Miralchimov A. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetology* 2012;11:132.
82. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
83. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
84. Niranjani V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1997;103:504-13.
85. Norris JM, Rich SS. Genetics of glucose homeostasis: implications for insulin resistance and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2091-6.

editorials

DIABETES MELLITUS AND
METABOLIC SYNDROME IN COPD -
PART 1: INTRODUCTION AND
EPIDEMIOLOGY

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

тема на броя

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ
И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ
ПРИ ХОБЪ –
ЧАСТ 1: ВЪВЕДЕНИЕ И
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

86. Oda E, Kawai R. A cross-sectional relationship between vital capacity and metabolic syndrome and between vital capacity and diabetes in a sample Japanese population. *Environ Health Prev Med* 2009;14:284–91.
87. Ozgen Alpaydin A, Konyar Arslan I, Serter S, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2013 Sep 17;8(1):61 [Epub ahead of print].
88. Paek YJ, Jung KS, Hwang YI, Lee KS, Lee DR, Lee JU. Association between low pulmonary function and metabolic risk factors in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Survey. *Metabolism* 2010;59:1300–6.
89. Palomo I, Alarco n M, Moore-Carrasco R, et al. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2006;18:969–74.
90. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171–80.
91. Parappil A, Depczynski B, Collett P, et al. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2010;15:918–22.
92. Park BH, Park MS, Chang J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:694–700.
93. Philips BJ, Meguer JK, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med* 2003;29:2204–10.
94. Philips BJ, Redman J, Brennan A, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax* 2005;60:761–4.
95. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008;5:35–41.
96. Rachas A, Raffaitin C, Barberger-Gateau P, et al. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. *The Three-City (3C) Study. Heart* 2012;98:650–5.
97. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;91:371–6.
98. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:2478–84.
99. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation – mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1771–6.
100. Rubinsztajn R, Chazan R. [Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients.] *Pneumonol Alergol Pol* 2011;79:343–6.
101. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assisi A, Haber P, Scherthner G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic longterm control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;74:395–400.
102. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068–75.
103. Song Y, Klevak A, Manson JE, et al. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:365–71.
104. Strojek K, Ziora D, Sroczynski JW, Oklek K. Pulmonary complications of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1173–6.
105. Sumner AD, Khalil YK, Reed JF 3rd. The relationship of peripheral arterial disease and metabolic syndrome prevalence in asymptomatic US adults 40 years and older: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:144–8.
106. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung* 2010;188:321–9.
107. Thorand B, Baumert J, Doring A, et al. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 2006;184:216–24.
108. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:140–6.
109. van Manen JG, Bindels PJ, Utermans CJ, et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287–93.
110. Vieira JR, Elkind MS, Moon YP, et al. The metabolic syndrome and cognitive performance: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology* 2011;37:153–9.
111. Viscogliosi G, Andreozzi P, Chiriac IM, et al. Screening cognition in the elderly with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2012;10:358–62.
112. Walsh JW, Thomashow BW. COPD and co-morbidities: results of COPD Foundation national survey. Paper presented at: COPD and comorbidities: treating the whole patient. *ATS 2006 San Diego International Conference*; 2006 May 19–26; San Diego, CA.
113. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:911–6.
114. Wannamethee SG, Shaper AG, Rumley A, et al. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal and nonfatal major coronary heart disease events: possible associations with inflammation. *Diabetes Care* 2010;33:1990–6.
115. Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136:1039–46.
116. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006 www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf Date last updated: 2006. Date last accessed: Sep 29, 2013.
117. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Brancati FL. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:1472–9.

Кореспонденция:

Д-р Евгени Меков
СБАЛББ „Св. София“ ЕАД
бул. „Акад. Ив. Гешов“ 19
гр. София

Correspondence:

Evgeni Mekov, MD
SHATPD “St. Sofia”
“Acad. Iv. Geshov” Blvd. 19
Sofia

e-mail: dr_mekov@abv.bg