

JURNAL  
**RESPIROLOGI**  
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP<sub>1</sub>, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi

Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh

Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa

Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun

Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review*

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

---

## **SUSUNAN REDAKSI**

### **Penasehat**

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

### **Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi**

Feni Fitriani

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Fanny Fachrucha

### **Sekretariat**

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

### **Alamat Redaksi**

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : [editor@jurnalrespirologi.org](mailto:editor@jurnalrespirologi.org)

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

### **Diterbitkan Oleh**

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

### **Jurnal Respiriologi Indonesia**

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 1, Januari 2020

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat 1  
*Imelda Nita Saputri, Eva Lydia Munthe*
- Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP<sub>1</sub>, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi 11  
*Hesti Nila Mayasari, Suradi, Ana Rima Setijadi*
- Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh 19  
*Yulia Kartina, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Harun Al Rasyid*
- Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa 28  
*Jubilette Windy Hutabarat, Nuryunita Nainggolan, Amira Permatasari Tarigan, Putri Eyanoer*
- Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun 34  
*Ririn Astuty Ningsih, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Flora Ekasari, Sita Laksmi Andarini,*
- Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik 43  
*Mariska Pangaribuan, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Rochsismandoko  
Dicky Soehardiman, Ratnawati, Fathiyah Isbaniah, Erlang Samoedro*
- ### Tinjauan Pustaka
- Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review* 53  
*Anni Fithriyatul Mas'udah, Terry Yuliana Rahadian Pristya*

# Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Mariska Pangaribuan<sup>1</sup>, Faisal Yunus<sup>1</sup>, Triya Damayanti<sup>1</sup>, Rochsismandoko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Penyakit Dalam Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit komorbid yang sering ditemui pada pasien PPOK. Penyakit paru obstruktif kronik merupakan faktor risiko berkembangnya DM tipe 2 melalui mekanisme yaitu inflamasi sistemik, merokok, stres oksidatif, obesitas dan penggunaan kortikosteroid inhalasi. Prevalens DM pada pasien PPOK di Indonesia belum diketahui secara pasti. Diabetes melitus sebagai penyakit komorbid pada pasien PPOK akan mempengaruhi morbiditas dan mortalitas pasien PPOK.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang yang dilakukan di poliklinik asma-PPOK Rumah sakit umum pusat Persahabatan pada bulan Februari–Maret 2017 untuk melihat kejadian diabetes pada pasien PPOK. Enam puluh empat pasien PPOK di ambil untuk ikut dalam penelitian ini secara consecutive sampling. Pada semua pasien dilakukan wawancara, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan laboratorium.

**Hasil:** Penelitian ini mengambil 64 pasien PPOK (laki-laki=60, perempuan=4), rerata usia 65±8,7. Sebanyak 12 subjek (18,8%) sudah memiliki riwayat DM sebelumnya. Dari 52 subjek (81,3%) yang belum diketahui status DM ditemukan 2 subjek (3,1%) dengan diagnosis DM. Prevalens DM pada pasien PPOK pada penelitian ini sebesar 21,9%. Ditemukan 16 subjek (25%) dengan kadar HbA1c sesuai dengan pre-diabetes. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara usia, jenis kelamin, riwayat merokok, status gizi, hambatan aliran udara dan penggunaan kortikosteroid inhalasi dengan kejadian DM pada pasien PPOK.

**Kesimpulan:** Prevalens DM pada pasien PPOK dalam penelitian ini adalah sebesar 21,9%. Penapisan komorbid DM pada pasien PPOK penting dilakukan secara berkala. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 43-52*)

**Kata kunci:** PPOK, diabetes melitus, prevalens

## The Prevalence of Diabetes Mellitus in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

### Abstract

**Backgrounds:** Type 2 diabetes mellitus (DM) is a common comorbidity of COPD. COPD may be considered as a risk factor for new onset type 2 DM via multiple pathophysiological alterations such as systemic inflammation, smoking, oxidative stress, obesity and inhaled corticosteroid use. Exact prevalence of DM in COPD patients in Indonesia still unclear. Co-morbid conditions like DM have great impact on the outcome of COPD in the form of severity, morbidity and mortality.

**Methods:** A cross sectional study was done in Asthma-COPD clinic Persahabatan Hospital from February to March 2017 to screen COPD patients for DM. Sixty-four subjects were recruited. Interview, physical examination and laboratory testing were performed in all subjects.

**Results:** A total of 64 patients with COPD (Males=60, Female=4) with mean age 65±8.7 were screened for DM. Patients with known history of DM were 12 subjects (18.8%) and were enrolled as known DM cases. Remaining 52 subjects (81.3%) whose DM status was unclear were screened by random or fasting blood sugar and HbA1c. Two subjects (3.1%) were considered as newly diagnosed DM cases. Prevalence of DM in present study was 21.9%. Number of patients with pre-diabetes was 16 subjects (25%). There was no significant relationship between gender, age, smoking, nutritional status, airflow limitation and inhaled corticosteroid use in occurrence of DM among COPD patients.

**Conclusions:** Prevalence of DM in COPD patients in the present study is 21.9%. It is important to screen all COPD patients for DM routinely. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 43-52*)

**Keywords:** COPD, diabetes mellitus, prevalence

---

**Korespondensi:** Mariska Pangaribuan  
**Email:** mariska.pangaribuan@gmail.com

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit tidak menular yang menjadi ancaman besar dalam bidang kesehatan dan merupakan penyakit dengan beban kesehatan tertinggi. Prevalens global PPOK pada tahun 2010 sebesar 11,7% dengan perkiraan jumlah pasien PPOK sebesar 384 juta jiwa.<sup>1</sup>

*World Health Organization* (WHO) memperkirakan >3 juta orang meninggal karena PPOK pada tahun 2012 sehingga PPOK menduduki peringkat ketiga penyebab kematian di dunia.<sup>1,2</sup> *The Asia Pacific Regional COPD* menemukan pasien PPOK di Indonesia sebanyak 4,8 juta dengan prevalens sebesar 5,6%.<sup>3</sup> Beban PPOK di Indonesia cukup besar akibat kebiasaan merokok yang masih tinggi, penambahan penduduk, meningkatnya usia harapan hidup rata-rata penduduk dan polusi udara.<sup>4,5</sup>

Diabetes melitus merupakan penyakit komorbid yang sering ditemukan pada pasien PPOK. Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI menyebutkan proporsi DM pada penduduk usia >15 tahun di Indonesia tahun 2013 sebesar 6,9%.<sup>6</sup> *WHO-Diabetes Country Profile 2016* juga menyebutkan hal yang sama yaitu prevalens DM di Indonesia sebesar 7%.<sup>7</sup>

Data penelitian menunjukkan kejadian DM pada pasien PPOK lebih besar dari kejadian DM pada populasi umum. Data prevalens DM pada pasien PPOK di Indonesia belum jelas, namun prevalens DM pada pasien PPOK dalam beberapa penelitian di berbagai negara menunjukkan hasil yang bervariasi yaitu sebesar 12,7%-25,63% dengan risiko relatif 1,5-1,8 kali.<sup>8,9-11</sup> Inflamasi sistemik, stres oksidatif, hipoksia, aktivitas fisis yang berkurang dan merokok berperan meningkatkan angka kejadian DM pada PPOK. Kejadian DM lebih sering pada pasien obesitas, perempuan dan dengan PPOK derajat ringan sedang.<sup>9</sup>

Komorbid DM pada pasien PPOK akan menyebabkan perburukan perjalanan penyakit berupa pemendekan waktu eksaserbasi pertama, pemanjangan masa rawat dan peningkatan risiko

kematian pada PPOK eksaserbasi serta perburukan gejala (skor *Medical Research Council dyspnea* meningkat dan jarak uji jalan 6 menit berkurang). Risiko kematian pada pasien PPOK DM lebih tinggi dibanding pada PPOK tanpa DM (8%:4%) saat eksaserbasi dengan *odds ratio* 1,86.<sup>12</sup> Penelitian ini dilakukan untuk mencari prevalens DM pada pasien PPOK dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

## METODE

Desain penelitian adalah penelitian potong lintang yang dilakukan pada pasien PPOK yang berobat di poli Asma-PPOK RSUP Persahabatan bulan Februari-Maret 2017 sampai tercapai jumlah subjek yang ditetapkan.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK stabil dan bersedia mengikuti seluruh program penelitian dengan memberikan persetujuan tertulis. Besar sampel untuk penelitian potong lintang ditentukan dengan prevalens DM pada pasien PPOK berdasarkan penelitian Cazzola sebesar 18,7%. Jumlah subjek pada penelitian ini adalah sebanyak 64 pasien subjek yang diambil dengan cara *consecutive sampling*. Pada subjek dilakukan anamnesis untuk mendapatkan data dasar serta pemeriksaan laboratorium gula darah sewaktu (GDS) atau gula darah puasa (GDP), HbA1c, ureum dan kreatinin.

## HASIL

Pada penelitian ini terdapat 60 subjek (93,8%) dengan jenis kelamin laki-laki dan hanya 4 subjek (6,3%) dengan jenis kelamin perempuan (Tabel 1). Usia rerata subjek penelitian adalah 65,7±8,7 tahun. Subjek terbanyak merupakan bekas perokok. Dari 53 orang dengan riwayat merokok ditemukan 26 subjek (49,2%) memiliki indeks Brinkman (IB) berat. Rerata lama merokok subjek adalah 30 tahun dengan lama merokok paling singkat selama 1 tahun dan lama merokok paling panjang selama 50 tahun. Terdapat lebih banyak subjek dengan status gizi (IMT) normal yaitu 24 subjek (18,8%) dengan riwayat diagnosis DM dan 52 subjek (81,3%) tidak memiliki riwayat diagnosis DM.

Tabel 1. Karakteristik pasien PPOK

Karakteristik subjek	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	60	93,8
Perempuan	4	6,3
Umur		
<65 tahun	31	48,4
≥65 tahun	33	51,6
Riwayat merokok		
Bukan perokok	11	17,2
Perokok	3	4,7
Bekas perokok	50	78,1
Indeks Brinkman		
Ringan	8	15
Sedang	19	35,8
Berat	26	49,2
Pendidikan		
Rendah	18	28,1
Menengah	34	53,1
Tinggi	12	18,8
Indeks Massa Tubuh		
Kurang	15	23,4
Normal	24	37,6
Berat badan lebih	10	15,6
Obesitas	15	23,4
Derajat PPOK		
GOLD 1	8	12,5
GOLD 2	23	35,9
GOLD 3	20	31,3
GOLD 4	13	20,3
Kelompok PPOK		
A	22	34,4
B	10	15,6
C	6	9,4
D	26	40,6
Riwayat eksaserbasi		
Eksaserbasi	33	51,6
Tidak eksaserbasi	31	48,4
Terapi PPOK		
LAMA & LABAc	46	71,9
LAMA & LABA	2	3,1
LAMA	13	20,3
LABAc	1	1,6
Tidak pakai LAMA/LABA	2	3,1
Riwayat KS inhalasi		
Menggunakan KS inhalasi	47	73,4
Tanpa kortikosteroid inhalasi	17	26,6
Penggunaan kortikosteroid inhalasi		
Dosis rendah	13	27,6
Dosis sedang	32	68,1
Dosis tinggi	2	4,3
Riwayat DM		
Ada	12	18,8
Tidak ada	52	81,3

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; LAMA=*long acting muscarinic antagonist*; LABA=*long acting beta-2 agonist*; DM=diabetes mellitus

Diagnosis PPOK semua subjek penelitian dipastikan dengan pemeriksaan spirometri yang menunjukkan hasil  $VEP_1/KVP < 75\%$ . Nilai rerata  $VEP_1$  subjek penelitian adalah sebesar 935 ml. Nilai rerata persen prediksi  $VEP_1$  adalah  $50,55\% \pm 21,44$ . Pembagian besar hambatan aliran udara berdasarkan nilai persen prediksi  $VEP_1$  menurut kriteria GOLD 2017 dengan hasil lebih banyak pasien berada pada GOLD 2 (35,9%).

Berdasarkan jumlah eksaserbasi dan gejala yang dikeluhkan pasien ditemukan pengelompokan pasien PPOK berdasarkan GOLD 2017 lebih banyak subjek berada pada PPOK kelompok D (40,6%). Dari 64 subjek rerata waktu menderita PPOK adalah 24 bulan (2 tahun), terdapat 2 orang subjek yang baru terdiagnosis PPOK dan subjek paling lama menderita PPOK adalah 13 tahun. Sebanyak 33 subjek (51,6%) memiliki riwayat eksaserbasi sampai dirawat di rumah sakit selama 1 tahun terakhir dan 31 subjek (48,4%) tidak memiliki riwayat eksaserbasi dalam 1 tahun terakhir.

Sebanyak 62 subjek menggunakan terapi pengontrol dan 2 subjek (3,1%) hanya menggunakan pelega. Terdapat 47 subjek (73,4 %) menggunakan kortikosteroid inhalasi sebagai terapi pengontrol dan 17 subjek (26,6%) tidak menggunakan kortikosteroid inhalasi. Dari 47 subjek yang menggunakan LABA+ kortikosteroid inhalasi (budesonide/ formoterol atau fluticasone/salmeterol), dosis kortikosteroid yang digunakan kemudian dihitung dengan menggunakan dosis tabel konversi kortikosteroid dan didapatkan sebagian besar subjek (68,1%) menggunakan kortikosteroid inhalasi dosis menengah/sedang. Rerata lama penggunaan kortikosteroid inhalasi adalah 18 bulan (minimum 1 bulan, maksimum 13 tahun).

Pada penelitian ini ditemukan prevalens DM pada pasien PPOK sebesar 14 subjek (21,9%) yang terdiri dari 12 (18,8%) subjek PPOK telah memiliki riwayat diagnosis DM sebelum penelitian dan 2 subjek (3,1%) didiagnosis DM berdasarkan kadar HbA1c yang diperiksa pada penelitian ini. Kadar HbA1c sesuai pre-diabetes ditemukan pada 16 subjek (25%) dan kadar HbA1c normal pada 34 subjek (53,1%). Prevalens DM berdasarkan karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 2.

Penilaian faktor risiko dengan kejadian DM pada pasien PPOK tidak menemukan hubungan bermakna secara statistik (Tabel 3) yaitu antara jenis kelamin dengan kejadian DM pada pasien PPOK dengan nilai  $P=0,206 (>0,05)$ , antara usia dengan kejadian DM pada pasien PPOK ( $P=0,438$ ), antara status gizi dengan kejadian DM pada pasien PPOK

( $P=0,523$ ), antara status merokok dengan kejadian DM pada pasien PPOK ( $P=1,000$ ) dan antara indeks brinkman dengan prevalens DM pada pasien PPOK ( $P=0,594$ ). Perhitungan statistik juga menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara derajat berat hambatan aliran udara pada pasien PPOK dengan prevalens DM ( $P=0,168$ ) dan antara kelompok PPOK berdasarkan kejadian eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dengan prevalens DM ( $P=0,762$ ).

Tabel 2. Prevalens DM Berdasarkan Karakteristik Subjek

Karakteristik subjek	Tipe Diabetes		
	DM	Pre-DM	Normal
Jenis kelamin			
Laki-laki	12 (20%)	16 (26,7%)	32 (53,3%)
Perempuan	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)
Umur			
<65 tahun	5 (16,1%)	8 (25,8%)	18 (58,1%)
≥65 tahun	9 (27,3%)	8 (24,2%)	16 (48,5%)
Riwayat merokok			
Perokok	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Bekas perokok	11 (22%)	12 (24%)	27(54%)
Bukan perokok	2 (18,2%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)
Indeks Brinkman			
Ringan	0 (0%)	2 (25%)	6 (75%)
Sedang	7 (36,8%)	4 (21,1%)	8 (42,1%)
Berat	5 (19,2%)	7 (26,9%)	14 (53,8%)
Pendidikan			
Rendah	2 (11,1%)	7 (38,9%)	9 (50%)
Menengah	11(32,4%)	8 (23,5%)	15 (44,1%)
Tinggi	1 (8,3%)	1 (8,3%)	10 (83,2%)
IMT			
Kurang	1 (6,7%)	4 (26,7%)	10 (66,7%)
Normal	6 (25%)	8 (33,3%)	10 (41,7%)
Berat badan lebih	1 (10%)	4 (40%)	5 (41,7%)
Obesitas	6 (40%)	0 (0%)	9 (50%)
Derajat PPOK			
GOLD 1	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)
GOLD 2	7 (28%)	3 (13%)	13 (56,5%)
GOLD 3	3 (15%)	6 (30%)	11 (55%)
GOLD 4	1 (7,7%)	5 (38,5%)	7 (53,8%)
Kelompok PPOK			
A	3 (13,6%)	4 (18,2%)	15(68,2%)
B	3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)
C	0 (0%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)
D	8 (30,8%)	9 (34,6%)	9 (34,6%)
KS inhalasi			
Pakai KS	10 21,3%)	12 25,5%)	25 (53,2%)
Tanpa KS	4 (23,5%)	4 (23,5%)	9 (52,9%)
Dosis			
Rendah	1 (7,7%)	5 (38,5%)	7 (53,8%)
Sedang	8 (25%)	7 (21,9%)	17 (53,1%)
Tinggi	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; IMT=indeks massa tubuh; DM=diabetes mellitus; KS=kortikosteroid.

Pada pengelompokan PPOK berdasarkan berat ringan keluhan, maka didapatkan 2 kelompok yaitu kelompok dengan keluhan ringan (A-C) dan kelompok dengan keluhan berat (B-D) dan dalam uji statistik tidak ditemukan hubungan bermakna antara kelompok PPOK berdasarkan keluhan (CAT atau

MMRC) dengan prevalens DM pada pasien PPOK ( $P=0,236$ ).

Perhitungan statistik juga tidak menunjukkan hubungan bermakna antara penggunaan kortikosteroid inhalasi dengan kejadian DM pada pasien PPOK ( $P=1,000$ ). Penelitian ini juga tidak menemukan hubungan bermakna antara penggunaan dosis kortikosteroid inhalasi yang semakin tinggi dengan prevalens DM pada pasien PPOK ( $P=0,244$ ).

Tabel 3. Hubungan Faktor Risiko dengan Prevalens DM Pada PPOK

Faktor Risiko	Diabetes Melitus		P
	Ya	Tidak	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	12 (20%)	48 (80%)	0,206
Perempuan	2 (50%)	2 (50%)	
Usia			
<65 tahun	5 (16,1%)	26 (83,9%)	0,438
≥65 tahun	9 (27,3%)	24 (72,2%)	
Status gizi			
Kurang+normal	7 (17,9%)	32 (82,1%)	0,523
Lebih+obesitas	7 (28%)	18 (72%)	
Status merokok			
Perokok & bekas perokok	12 (22,6%)	41 (77,4%)	1,000
Bukan perokok	2 (18,2)	9 (81,8%)	
Berat hambatan aliran udara			
GOLD 1&2	10 (30,3%)	23 (69,7%)	0,168
GOLD 3&4	4 (12,9%)	27 (87,1%)	
Kelompok PPOK			
A-B	6 (18,8%)	26 (81,3%)	0,762
C-D	8 (25%)	24 (75%)	
Kelompok PPOK			
A-C	4 (13,8%)	25 (86,2%)	0,236
B-D	10 (28,6%)	25 (71,4%)	
Penggunaan KS inhalasi			
KS inhalasi	10 (21,3%)	37 (78,7%)	1,000
Tanpa KS inhalasi	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
Dosis KS inhalasi			
Ringan	1 (7,7%)	12 (92,3%)	0,244
Sedang-tinggi	9 (26,5%)	25 (73,5%)	

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; KS=kortikosteroid.

Dari 14 subjek dengan PPOK-DM ditemukan 8 subjek (57,1%) mengalami eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dan 6 subjek (42,9%) tidak mengalami eksaserbasi selama 1 tahun terakhir.

Tabel 4. Hubungan antara Diabetes Pada Pasien PPOK dengan Kejadian Eksaserbasi Selama 1 Tahun Terakhir.

Kelompok Subjek	Eksaserbasi		P
	Ya	Tidak	
Diabetes	8 (57,1%)	6 (42,9%)	0,865
Tidak diabetes	25 (50%)	25 (50%)	

Pada pasien PPOK tanpa DM ditemukan 25 (50%) subjek yang memiliki riwayat eksaserbasi selama 1 tahun terakhir. Rerata eksaserbasi selama 1 tahun terakhir adalah  $1,43 \pm 0,514$  pada pasien dengan PPOK-DM. Secara statistik tidak ditemukan

hubungan antara komorbid DM pada pasien PPOK dengan kejadian eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dengan nilai  $P=0,865$  (Tabel 4).

Pada penelitian ini ditemukan ada 14 subjek dengan diagnosis DM. Dua belas pasien sudah didiagnosis sebelum penelitian. Dari ke 14 subjek tersebut ditemukan rerata HbA1c adalah sebesar  $7,3 \pm 2,18$  dengan nilai HbA1c terbaik 5,2 dan HbA1c terburuk 13,3. Sebanyak 3 subjek (21,4%) PPOK DM memiliki kontrol glikemik baik, 9 subjek (64,3%) memiliki kontrol glikemik sedang dan 2 subjek (14,3%) memiliki kontrol glikemik buruk (Tabel 5).

Tabel 5. Kontrol glikemik pasien PPOK-DM

Karakteristik subjek	Kontrol glikemik		
	Baik	Baik	Baik
PPOK-DM	3 (21,4%)	9 (64,3%)	2 (14,3%)
Kortikosteroid inhalasi			
Pakai	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)
Tanpa KS	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
Riwayat eksaserbasi			
Ada	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)
Tidak ada	0 (0%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Kelompok PPOK			
A	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
B	0 (0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
D	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (14,3%)

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; DM=diabetes mellitus; KS=kortikosteroid.

Pada penelitian ini dinilai laju filtrasi glomerulus (LFG) dan ditemukan 37 subjek (57,8%) memiliki penurunan fungsi ginjal sedang (*Stage 3*), 20 subjek (31,3%) terjadi penurunan fungsi ginjal ringan, 4 subjek (6,3%) terjadi kerusakan ginjal dan penurunan fungsi ginjal berat dan hanya 3 subjek (4,7%) yang memiliki fungsi ginjal normal. Pada pasien PPOK DM ditemukan subjek terbanyak dengan gangguan ginjal sedang (57%) dan berat (14,2%) sedangkan gangguan ginjal ringan (21,4%) dan pasien dengan fungsi ginjal normal (7,2%).

Tabel 6. Kelainan Ginjal Pada Pasien PPOK

LFG	Diabetes Melitus	
	Ya	Tidak
Stage 1	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Stage 2	3 (15%)	17 (85%)
Stage 3	8 (20%)	29 (80%)
Stage 4	2 (50%)	2 (50%)
Stage 5	0 (0%)	0 (0%)

Ket: LFG=laju filtrasi glomerulus

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan prevalens DM pada pasien PPOK sebesar 21,9%. Data dari

penelitian ini menunjukkan prevalens DM pada pasien PPOK jauh lebih besar dari prevalens DM pada populasi umum.

Cazolla dkk (Italia) menemukan prevalens DM pada pasien PPOK adalah sebesar 18,8%, lebih besar dibandingkan prevalens DM pada populasi umum sebesar 10,5%.<sup>8</sup> Mahishale dkk (India) menemukan prevalens DM pada pasien PPOK rawat jalan dan rawat inap sebesar 25,63% dan ditemukan 5% kasus pre-diabetes.<sup>11</sup> Feary dkk menyebutkan dari data pusat kesehatan primer pada 1.204.100 pasien usia >35 tahun dengan nilai OR berkembang DM pada pasien PPOK adalah sebesar 2,04.<sup>13</sup>

Penelitian ini dilakukan di poli asma PPOK dengan kondisi yang hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Mahishale di India. Prevalens DM pada PPOK lebih rendah dibandingkan hasil yang didapat oleh Mahishale karena pada penelitian ini diagnosis DM ditegakkan berdasarkan kadar HbA1c, berbeda dengan penelitian Mahishale yang menggunakan kadar gula darah puasa untuk menegakkan diagnosis.

Kadar HbA1c lebih stabil dan menggambarkan kondisi selama 3 bulan terakhir serta tidak dipengaruhi oleh makanan dan kondisi akut sehingga hal-hal tersebut menjadi pertimbangan untuk menggunakan kadar HbA1c dalam menegakkan diagnosis DM pada penelitian ini. Pada anamnesis terhadap 14 subjek dengan PPOK-DM, sebanyak 5 subjek (35,7%) didiagnosis dengan PPOK lebih dahulu dan kemudian diagnosis DM ditemukan, sedangkan pada 9 subjek (64,3%) diagnosis DM ditemukan lebih dahulu dan diagnosis PPOK ditemukan setelahnya. PPOK dan DM merupakan dua penyakit kronik yang dapat saling mempengaruhi.

Pre-diabetes merupakan kondisi peningkatan kadar gula darah diatas ambang normal namun di bawah ambang diabetes. Pada penelitian ini ditemukan prevalens pre-diabetes adalah sebesar 25%. Hasil ini lebih tinggi daripada penelitian sindrom metabolik pada pasien PPOK di RSUP Persahabatan yang dilakukan oleh Arliny dkk yang menemukan peningkatan kadar gula darah puasa pada 23,3%

pasien dengan kadar gula darah rerata sebesar  $101,67 \pm 26,99$ .<sup>14</sup> Heianza dkk di Jepang menunjukkan 7-9% pasien dengan kondisi pre-diabetes akan berkembang menjadi DM dalam pengamatan selama 4-5 tahun dengan *hazard ratio* sebesar 31,9.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini 85% pasien PPOK DM adalah laki-laki, namun hanya 20% dari seluruh subjek PPOK laki-laki didiagnosis DM sedangkan pada perempuan kejadian DM sebesar 50%. Rana dkk menemukan risiko relatif berkembangnya DM tipe 2 pada perempuan dengan PPOK sebesar 1,8.<sup>16</sup>

Mannino dkk menemukan pasien laki-laki memiliki risiko yang lebih tinggi daripada perempuan untuk berkembangnya DM pada PPOK.<sup>9</sup> Perbedaan yang mencolok antara penelitian lainnya dengan penelitian ini adalah jumlah subjek perempuan dan laki-laki pada penelitian lain biasanya seimbang sementara pada penelitian kami sulit untuk mencari hubungan karena jumlah subjek perempuan yang terlalu sedikit.

Pada penelitian ini kejadian DM terbanyak pada usia 70-79 tahun. Hasil yang hampir sama juga ditemukan oleh Cazolla dkk yang menyebutkan kejadian tertinggi DM pada pasien PPOK berusia 65-74 tahun.<sup>8</sup> Pertambahan usia menyebabkan glukoneogenesis hati yang tidak terkontrol, lipogenesis lemak, gangguan sintesis glikogen dan penurunan ambilan glukosa jaringan. Pada usia tua juga terjadi perubahan distribusi lemak sehingga terjadi penimbunan lemak visceral, lemak visceral melepaskan sitokin inflamasi yaitu leptin dan TNF- $\alpha$  yang berperan menyebabkan berkembangnya resistensi insulin.<sup>17</sup>

Pada penelitian kami ditemukan kejadian DM paling besar pada subjek dengan status gizi lebih dan obese (28%). O'Byrne dkk juga menemukan hubungan yang bermakna antara kejadian DM pada pasien PPOK dengan IMT  $\geq 25$ .<sup>18</sup> Pada pasien obese terjadi penumpukan sel lemak terutama pada jaringan lemak visceral. Sel lemak ini dapat melepaskan sitokin inflamasi, leptin dan adiponektin. Leptin menurunkan sekresi insulin dan ambilan glukosa. Pada pasien PPOK terjadi peningkatan usaha napas, pelepasan sitokin inflamasi, hipoksia

jaringan dan penurunan nafsu makan sehingga sering ditemukan pasien PPOK yang malnutrisi dan kakeksia.<sup>19</sup>

Risiko diabetes pada perokok aktif 30-40% lebih tinggi daripada bukan perokok. Semakin banyak jumlah rokok yang dihisap semakin tinggi risiko untuk terkena diabetes. Senada dengan penelitian kami Zhong dkk menemukan 81,8% pasien PPOK laki laki memiliki riwayat merokok sementara pada pasien PPOK perempuan sebesar 24%.<sup>20</sup> Kejadian DM lebih tinggi ditemukan pada subjek dengan indeks brinkman sedang dan berat dibandingkan dengan subjek dengan indeks brinkman ringan dan bukan perokok.

Penurunan fungsi paru memiliki potensi menjadi faktor risiko berkembangnya DM melalui mekanisme efek hipoksemia pada regulasi insulin dan glukosa serta pelepasan mediator inflamasi dari paru. Pada penelitian ini ditemukan kejadian DM paling banyak pada subjek dengan GOLD 1 dan 2. Hal ini berbeda dengan hasil yang ditemukan oleh Ford dkk di Amerika Serikat yang menemukan pasien dengan GOLD 1 insidens DM 4,2% dan GOLD 2,3 dan 4 insidensnya sebesar 7,5% dengan HR=1,54.21 Penyebab perbedaan ini masih merupakan pertanyaan.

Pada penelitian ini kejadian DM ditemukan lebih besar pada subjek kelompok PPOK D (30,8%). Pengelompokan PPOK berdasarkan risiko eksaserbasi maupun berdasarkan gejala (CAT dan mMRC) tidak menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap kejadian DM pada pasien PPOK. Penelitian ECLIPSE menunjukkan bahwa kejadian DM lebih sering pada pasien PPOK dengan keluhan yang lebih banyak (nilai mMRC lebih tinggi), usia lebih tua dan kapasitas latihan yang lebih rendah (jarak uji jalan 6 menit lebih pendek).<sup>22</sup>

Kejadian DM pada PPOK pada penelitian kami ditemukan pada 21,3% subjek yang menggunakan kortikosteroid inhalasi. Suissa dkk menemukan penggunaan kortikosteroid inhalasi berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko 34%. Risiko akan semakin meningkat apabila dosis yang digunakan tinggi (flutikasone 1000 $\mu$ g/hari) dengan

RR 1,64.<sup>23</sup> Penelitian Suissa menggunakan metode kohort prospektif dengan waktu pengamatan panjang (5 tahun) sehingga hasilnya lebih baik.

Diabetes melitus meningkatkan kerentanan terhadap infeksi karena dapat menyebabkan gangguan sistem imun humoral, berkurangnya fungsi neutrofil, makrofag dan respons sel T. Hiperglikemi pada pasien DM berkaitan dengan peningkatan kadar gula darah dalam aspirat bronkus yang dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri saluran napas pada pasien PPOK dan pada akhirnya menyebabkan eksaserbasi. Eksaserbasi menyebabkan perburukan gejala, aktifitas fisis berkurang, penurunan kualitas hidup dan peningkatan risiko kematian pada pasien PPOK.

Pada penelitian ini ditemukan 57,1% subjek dengan PPOK-DM mengalami eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dan 42,9% tidak. Pada pasien dengan PPOK DM rerata eksaserbasi selama 1 tahun terakhir adalah  $1,43 \pm 0,514$ . Data mengenai kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK-DM masih inkonklusif.

Pada penelitian ini ditemukan ada 14 subjek yang telah didiagnosis DM sebelum penelitian. Kontrol glikemik pada sebahagian besar pasien adalah sedang (58,3%), diikuti kontrol glikemik baik (25%) dan kontrol glikemik buruk (1,7%). Rerata HbA1c adalah sebesar  $7,383 \pm 2,18$  dengan nilai HbA1c terbaik 5,2 dan HbA1c terburuk 13,3. Dari 3 subjek dengan kontrol glikemik baik 1 subjek menggunakan obat antidiabetik oral sebagai terapi dan 2 subjek pengobatan tidak teratur.

Dari 2 subjek dengan kontrol glikemik buruk 1 subjek menggunakan 2 obat antidiabetik oral dan satu subjek menggunakan insulin sebagai terapinya. Mahishale dkk menemukan pada 10% kasus pasien PPOK-DM memiliki kontrol glikemik yang buruk dengan kadar HbA1c > 8.<sup>11</sup> Suissa dkk menemukan penggunaan kortikosteroid inhalasi sebagai terapi pada pasien PPOK berhubungan dengan progresifitas dari DM (RR=1,34) yang ditandai dengan kontrol glikemik yang buruk dan perubahan dari antidiabetik oral menjadi insulin.<sup>23</sup>

Hal hal yang dapat mempengaruhi kontrol glikemik pada pasien PPOK DM antara lain adalah pengobatan dengan menggunakan kortikosteroid inhalasi.<sup>24</sup> Pada penelitian ini sebahagian besar pasien PPOK-DM yang menggunakan kortikosteroid inhalasi memiliki kontrol glikemik baik-sedang. Kortikosteroid inhalasi harus dipertimbangkan pemberiannya pada pasien PPOK-DM dengan kadar gula darah tinggi, kontrol gula darah buruk serta ditemukan risiko progresivitas dan komplikasi tinggi.

Inflamasi sistemik pada pasien PPOK dapat menyebabkan penyakit aterosklerosis yang dapat mempengaruhi vaskularisasi ginjal dan menyebabkan gangguan ginjal. Chen dkk menemukan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien PPOK adalah 1790 per 10.000 orang/tahun dengan *incidence rate* 470,9. Pada pasien dengan PPOK DM kejadian gagal ginjal kronik sebesar 292 per 10.000 orang/tahun dengan *incidence rate* 787.<sup>25</sup>

Pada penelitian ini ditemukan subjek terbanyak dengan penurunan fungsi ginjal sedang 57,8%. Penelitian lain oleh Yoshizawa dkk menemukan pada insidens gagal ginjal kronik (GFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) lebih tinggi pada subjek PPOK (53%) dibandingkan subjek bukan PPOK (15%) dengan OR=6,3.<sup>26</sup>

Prevalens gangguan fungsi ginjal berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) pada pasien PPOK sebesar 65,6%. dari 42 subjek dengan penurunan fungsi ginjal. Peningkatan kadar kreatinin ditemukan pada 12 subjek (28,6%) sedangkan pada 30 subjek (71,4%) kadar kreatinin masih normal. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat kejadian gangguan fungsi ginjal pada pasien PPOK dan faktor faktor yang mempengaruhinya.

Untuk mengetahui kejadian komplikasi DM mikrovaskular, maka peneliti menilai kejadian nefropati diabetikum dengan cara memeriksa ureum dan kreatinin dan menghitung laju filtrasi glomerus. Kejadian gangguan fungsi ginjal semakin meningkat dengan usia dan penyakit kronik seperti DM. Pada pasien PPOK-DM ditemukan subjek terbanyak dengan gangguan ginjal sedang (57%) dan ringan

(21,4%). Kejadian gangguan ginjal pada penelitian ini dapat disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal sebagai komplikasi PPOK dan atau DM.

Keterbatasan penelitian adalah disain penelitian ini merupakan potong lintang sehingga tidak dapat melihat hubungan antara faktor risiko pada pasien PPOK dengan efeknya terhadap kejadian DM dengan baik karena data diambil dalam 1 waktu yang sama. Selain itu, perhitungan sampel penelitian ini menggunakan rumus perhitungan untuk mencari nilai prevalens sehingga saat digunakan untuk menilai hubungan jumlah sampel menjadi relatif kecil untuk dapat menghasilkan suatu hubungan yang bermakna.

## KESIMPULAN

Prevalens DM pada pasien PPOK di RSUP Persahabatan adalah sebesar 21,9%. Pada penelitian ini karakteristik pasien PPOK dengan kecenderungan prevalens DM lebih tinggi ditemukan pada jenis kelamin laki-laki, usia >65 tahun, bekas perokok, indeks brinkman sedang, pendidikan menengah, indeks masa tubuh obesitas, hambatan aliran udara ringan-sedang, kelompok PPOK D, menggunakan kortikosteroid inhalasi dan dosis kortikosteroid inhalasi sedang. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara berat hambatan aliran udara, status gizi, status merokok, penggunaan kortikosteroid inhalasi pada pasien PPOK dengan prevalens DM. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara status DM pada pasien PPOK dengan kejadian eksaserbasi. Sebanyak 75% pasien PPOK dengan komorbid DM memiliki kontrol glikemik sedang dan buruk. Prevalens pre-diabetes pada pasien PPOK di RSUP Persahabatan adalah sebesar 25%. Prevalens gangguan fungsi ginjal pada pasien PPOK sebesar 65,6%. Pada pasien PPOK-DM ditemukan kelainan terbanyak adalah penurunan fungsi ginjal sedang dan penurunan fungsi ginjal ringan.

Disarankan pada penelitian ini perlu dilakukan 1) penelitian lebih lanjut dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, 2) penapisan berkala gula darah, HbA1c, ureum dan

kreatinin pada pasien PPOK yang berobat ke poliklinik agar dapat mendeteksi komorbid DM dan gangguan fungsi ginjal pada pasien PPOK, 3) pengawasan ketat dengan pemeriksaan laboratorium berkala untuk memeriksa berkembangnya DM pada pasien pre-diabetes dan perlu dilakukan intervensi medikamentosa pada pasien PPOK dengan pre-diabetes untuk mencegah pekungannya menjadi diabetes, 4) penyuluhan kepada pasien PPOK mengenai diabetes melitus dan risiko terjadinya DM pada pasien PPOK serta komplikasi akibat penyakit ini, serta 5) penelitian lebih lanjut untuk melihat kejadian PPOK pada pasien DM.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
2. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). [Internet]. 2017 [Cited 2017 March 21]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
3. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology*. 2003;8(2):192-8.
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik) Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press); 2016
5. Nguyen VN, Yunus F, Nguyen TPA, Dao BV, Damayanti T, Wiyono WH, et al. The prevalence and patient characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers in Vietnam and Indonesia: An observational survey. *Respirology*. 2015;20:602-11.
6. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI(InfoDATIN). Situasi dan analisis

- Diabetes. [Internet]. 2017 [Cited 18 Mei 2017]. Available from: [www.depkes.go.id/resources/.../infodatin/infodatin-diabetes.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/.../infodatin/infodatin-diabetes.pdf)
7. World Health Organization – Diabetes country profiles, 2016. Global Report on Diabetes. [Internet]. 2016 [Cited 18 Mei 2017]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>
  8. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80:112-9.
  9. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962-9.
  10. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008;63:487-92.
  11. Mahishale V, Mahishale A, Patil B, Sindhuri A, Eti A. Screening for diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease in tertiary care hospital in India. *Niger Med J*. 2015;56:122-5.
  12. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. 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.
  13. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. 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.
  14. Arliny Y, Faisal Y, Wiyono WH, Rochsismandoko. Kadar Fibrinogen dan faktor risiko sindrom metabolik pada pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik stabil [Tesis]. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. Jakarta: Universitas Indonesia; 2010.
  15. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378:147-55.
  16. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2478-84.
  17. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The Critical Role of Metabolic Pathways in Aging. *Diabetes*. 2012;61:1315-22.
  18. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med*. 2012;106:1487-93.
  19. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
  20. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:753-60.
  21. Ford ES, Mannino DM. 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.
  22. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-84.
  23. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression. *Am J Med*. 2010;123:1001-6.
  24. Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kushner WG. The Effect of an Inhaled

Corticosteroid on Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Clin Med Res.* 2009;7:14-20.

25. Chen C-Y and Liao K-M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Case-Cohort Study. *Scientific Reports.* 2016;6:25855.
26. Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, Ishiguro T, Yoshizawa A, Akahoshi T, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1283-9.