

تأثیر تئوفیلین خوراکی با دوز کم بر سطح سرمی HS-CRP در بیماران مبتلا به COPD پایدار ناصح سیگاری^{1*}؛ وحید یوسفی نژاد²؛ جمال صیدی³

چکیده

زمینه: مطالعات اخیر بر روی بیماران COPD، اثرات ضد التهابی دوزهای پایین تئوفیلین را مطرح کرده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر تئوفیلین خوراکی بر سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به COPD پایدار انجام شد. روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بود. حجم نمونه برابر 50 نفر بود که با روش بلوک‌بندی تصادفی وارد مطالعه شدند. پس از تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کردستان در گروه مداخله و کنترل، اندازه‌گیری سطح سرمی HS-CRP به روش ELISA انجام گرفته و سپس قرص تئوفیلین آهسته رهش با دوز 200 mg هر 12 ساعت در گروه مداخله و پلاسبو در گروه کنترل به مدت یکماه تجویز شد و در انتهای مطالعه مجدداً HS-CRP اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های t-test و Paired t-test تحلیل شد.

یافته‌ها: دو گروه قبل از مداخله از نظر متغیرهای جمعیت‌شناختی، مصرف سیگار و متغیرهای اسپرومتری، تفاوت معناداری نداشتند. تفاوت معناداری در میانگین HS-CRP در بین دو گروه قبل و بعد از مداخله دیده نشد.

نتیجه‌گیری: انجام مطالعات بیشتر با تمرکز بر روی بررسی اثر ضد التهابی تئوفیلین بر روی ماکروفاژها و فاکتورهای التهابی حاصل از آن‌ها و مقایسه آن با اثر این دارو بر نوتروفیل‌ها و فاکتورهای مشتق از آن، بر روی نمونه‌های دیگر بیماران COPD توصیه می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: بیماری‌های انسدادی مزمن ریه (COPD)، CRP، تئوفیلین

«دریافت: 1389/5/1 پذیرش: 1389/9/23»

1. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

2. گروه پزشکی قانونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

3. گروه اتاق عمل، دانشکده پرستای و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

* عهده‌دار مکاتبات: سنج، بیمارستان توحید، بخش فوق تخصصی ریه، تلفن: 0871-3286113، 09183716084

Email: naseh46@yahoo.com

مقدمه

ریه‌ها را درگیر می‌کند ولی دارای اثرات سیستمیک قابل توجهی است که این اثرات را می‌توان به صورت بالینی مشاهده کرد. افزایش مارکرهای التهابی از جمله CRP (C-reactive Protein) به عنوان یک مارکر سیستمیک جهت نشان دادن پروسه التهابی که در بیماران COPD اتفاق می‌افتد، ذکر شده است (3 و 4). مدیاتورهای التهابی و سلول‌های التهابی فعال در COPD که وارد سیستم گردش خون می‌شوند شامل ایترتروفون آلفا و ایترتروفون 6 هستند و مطالعات نشان داده‌اند که کاهش عملکرد ریوی با افزایش فاکتورهای التهابی همراه بوده و

مشخصه بیماری‌های انسدادی مزمن ریه (COPD= Chronic Obstructive Pulmonary Disease)، محدودیت پیشرونده در جریان هوا است که ناشی از التهاب مزمن در راه‌های هوایی، پارانشیم و شبکه عروقی ریه می‌باشد. پاتوژنز انسداد راه‌های هوایی در COPD به برهم خوردن تعادل پروتئاز-آنتی پروتئاز و یا استرس‌های اکسیداتیو نسبت داده می‌شود (1). COPD چهارمین علت مرگ در آمریکا و جهان بوده و 16 میلیون نفر در آمریکا به آن مبتلا هستند (2). گرچه COPD،

افزایش می‌یابد. تئوفیلین همچنین سبب القای آپوپتوز سلول‌های نوتروفیل و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود (19) این اثر در دوزهای کم‌تر از دوز گشادکنندگی (کم‌تر از 10mg/L) برونش ایجاد می‌شود (20).

استفاده از تئوفیلین با دوز کم سبب تشدید اثر ضدالتهابی کورتیکو استروئیدها در بیماران با تشدید حملات COPD شده است (21).

با در نظر گرفتن اثرات ضدالتهابی ذکرشده برای تئوفیلین در دوزهای پایین، بررسی اثر این دارو در کاهش سطح سرمی CRP در بیماران COPD می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. مطالعات معدودی به بررسی اثر تئوفیلین بر روی سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به آسم پرداخته‌اند که تفاوت معناداری در بین گروه تئوفیلین و کنترل از نظر کاهش سطح سرمی CRP گزارش نکرده‌اند (22). اما مقاله منتشرشده‌ای در بیماران COPD در این زمینه یافت نشد. لذا این مطالعه با هدف تعیین تأثیر تئوفیلین خوراکی بر سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به COPD پایدار مراجعه‌کننده به کلینیک خصوصی و درمانگاه تخصصی بیمارستان توحید شهر سنندج در سال 1387 انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده (RCT) دوسوکور بود که در سال 1387 در بین بیماران مبتلا به COPD پایدار مراجعه‌کننده به کلینیک خصوصی و درمانگاه تخصصی بیمارستان توحید شهر سنندج به انجام رسید. معیار ورود شامل ابتلا به COPD پایدار (عدم تشدید علایم در دو ماه اخیر) و نسبت FEV1/FVC کم‌تر از 70 درصد بود. معیارهای خروج نیز شامل عدم سابقه مصرف سیگار، افزایش FEV1 بیشتر از 200 سی‌سی یا 12 درصد بعد از تجویز 400 میکروگرم اسپری سالبوتامول در اسپیرومتری، شواهد رادیوگرافی یا بالینی پنومونی، سابقه ابتلا به بیماری‌های عفونی مانند سل، عفونت‌های

این فاکتورها ممکن است در عوارض سیستمیک COPD نقش داشته باشند (5).

CRP یک پروتئین پلاسمایی حساس به التهاب در انسان است (6) که از گروه مولکول‌های Pentraxin بوده و زن آن روی کروموزوم شماره یک است (7). CRP قبلاً تنها به‌عنوان مارکر التهابی در عفونت‌ها و بیماری‌های التهابی مورد استفاده قرار می‌گرفت اما اخیراً مشخص شده که با افزایش ریسک انفارکتوس قلبی، آنژین قلبی و مرگ ناگهانی کرونری همراه بوده و حتی در هیپرتانسیون سیستمیک نقش دارد (4 و 8) و سطح سرمی آن مارکر پروگنوستیک برای دیابت قندی است (9). مطالعات متعددی که در مورد سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به COPD در چند سال اخیر انجام شده است، رابطه بین سطح سرمی CRP را به‌عنوان یک مارکر ظرفیت عملکردی بیمار و دیسترس تنفسی (10 و 4) و نیز به‌عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده در پیامد بالینی و پیش‌آگهی COPD (10-12) و تشدید مجدد علائم بالینی (13) نشان داده‌اند. در بیماران مبتلا به COPD، سطح سرمی CRP با ورزش (14)، تجویز استاتین‌ها (15) و استفاده از کورتون استنشاقی (4) کاهش یافته است. بنابراین تجویز داروهای که سبب کاهش CRP سرمی در این بیماران می‌شود دارای اهمیت به‌سزایی است.

تئوفیلین از داروهای متیل‌گزانثینی است و نقش آن در درمان COPD همواره مورد بحث بوده است. مطالعات اخیر مجدداً از نقش آن در درمان این بیماران حمایت می‌کند (16).

تئوفیلین با مکانیسم مهار فسفودی استراز و افزایش cAMP، سبب شل شدن عضلات صاف راه‌های هوایی می‌شود (17). همچنین سبب مهار لیز مدیاتورها خصوصاً هیستون از ماست سل‌ها، مونوسیت‌های محیطی و ماکروفاژهای آلوئولی شده است (18). پاسخ پرولیفراتیوسلول‌های T و ورود اتوزینوفیل‌ها به مایع لاواژ ریه با تئوفیلین کاهش یافته و لیز سیتوکین‌هایی چون اینترفرون‌ها و اینترلوکین 8 کاهش یافته و اینترلوکین 10

انجام گرفته و سپس قرص توفیلین آهسته رهش با دوز 200 mg هر 12 ساعت در گروه مداخله و پلاسبو در گروه کنترل به مدت یک ماه تجویز شد و در انتهای مطالعه مجدداً HS-CRP اندازه گیری شد. در صورتی که بیمار در طی یک ماه تجویز دارو اقدام به قطع، کاهش یا افزایش دوز دارو کرده و یا دچار حمله COPD یا سایر بیماری های عفونی و التهابی سیستمیک می شد یا تغییری در دوز سایر داروهای مصرفی ایجاد شده بود از مطالعه خارج می شد. پزشک ارزیابی کننده و بیماران از تجویز توفیلین یا پلاسبو اطلاعی نداشتند.

پس از جمع آوری اطلاعات، داده ها وارد نرم افزار آماری SPSS شد و با استفاده از آمار توصیفی و تست های آماری t-test و Paired t-test تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

در این مطالعه، جمعاً 50 نفر بررسی شدند (25 نفر در گروه مداخله و 25 نفر در گروه دارونما). دو گروه قبل از مداخله از نظر متغیرهای سن، جنس، مصرف سیگار، محل سکونت و متغیرهای اسپرومتری، تفاوت معناداری نداشتند (جدول 1).

از نظر فراوانی علایم رادیوگرافیک در دو گروه، شواهد پر هوایی در 24 درصد افراد گروه مداخله و 12 درصد افراد گروه دارونما و افزایش برونکواسکولار مارکینگ در 48 درصد گروه مداخله و 28 درصد گروه دارونما دیده شد. در 28 درصد گروه مداخله و 60 درصد گروه دارونما نیز هر دو مورد با هم دیده شد.

تفاوت معناداری در میانگین HS-CRP در بین دو گروه قبل و بعد از مداخله دیده نشد ($40/43 \pm 24/75$) قبل از مداخله در مقابل $35/25 \pm 21/59$ بعد از مداخله در گروه مداخله ($P=0/59$) و $37/44 \pm 11/95$ قبل از مداخله در مقابل $34/24 \pm 10/09$ بعد از مداخله در گروه دارونما ($P=0/83$) (نمودار 1).

84 درصد بیماران در گروه مداخله و 88 درصد بیماران گروه کنترل دارای الگوی اسپرومتری متوسط

تنفسی اخیر، برونشکتازی و اسهال حاد یا مزمن، ابتلا به آرتریت روماتوئید، بیماری دژنراتیو مفاصل بزرگ، واسکولیت ها و احتمال وجود بدخیمی بر اساس معاینه و شرح حال و مصرف توفیلین در یک ماه گذشته بود. حجم نمونه برابر 50 نفر بود که با روش بلوک بندی تصادفی وارد مطالعه شدند. به گونه ای که بیمارانی که در کلینیک خصوصی، دارای معیارهای ورود بودند جهت تخصیص به بلوک ها به درمانگاه تخصصی معرفی می شدند. در هر دو محل یعنی کلینیک خصوصی و درمانگاه بیمارستانی، بیماران توسط یک پزشک معاینه می شدند و همکار طرح نیز در هر دو محل مشترک بود. بیمارانی که از کلینیک خصوصی معرفی می شدند به بلوک ها تخصیص داده می شدند و همزمان بیماران مراجعه کننده به درمانگاه نیز در بلوک ها وارد می گردیدند. اطلاعات جمعیت شناختی بیماران توسط پرسشنامه جمع آوری گردید.

روش کار به این صورت بود که پس از تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کردستان، از بیمارانی که با علایم تنگی نفس مزمن یا سرفه خلط دار به مدت بیش از 3 ماه در دو سال متوالی مراجعه داشتند، شرح حال کامل و معاینه فیزیکی به عمل آمده و در صورتی که سابقه مصرف سیگار داشتند و مشکوک به COPD بودند، تست اسپرومتری با دستگاه اسپرومتری Spirolab-II ساخت شرکت MIR ایتالیا انجام می گرفت. در صورتی که نسبت FEV1/FVC کم تر از 70 درصد بود به عنوان COPD تلقی شده و شدت COPD بر اساس معیار GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) تعیین شد، تمام بیماران در حال دریافت درمان استاندارد COPD بودند و در صورت نداشتن معیارهای خروج، وارد مطالعه می شدند. در گروه مداخله و کنترل، اندازه گیری سطح سرمی CRP با روش بسیار حساس HS-CRP (- High Sensitive CRP) چهار ساعت بعد از ناشتایی و در ساعت 8 صبح به وسیله دستگاه ELISA

جدول 1- مشخصات جمعیت شناختی نمونه‌های مورد مطالعه

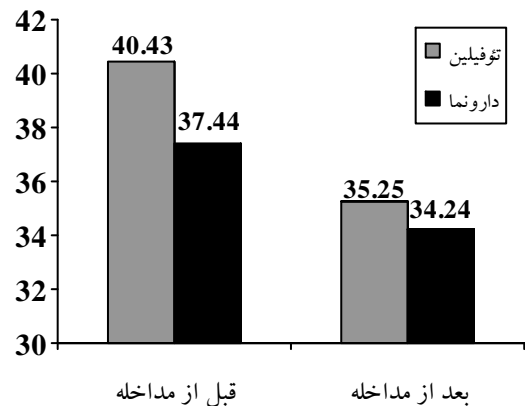
| متغیر | گروه مداخله | گروه دارونما | P value |
|----------------------------------|-------------|--------------|---------|
| جنس (نسبت مرد به زن) | 1:24 | 2:23 | 1/000 |
| محل سکونت (نسبت شهری به روستایی) | 6:19 | 4:21 | 0/446 |
| میانگین سنی | 65/68±8/69 | 69/68±8/68 | 0/346 |
| مصرف سیگار (pack year) | 68/5±15/5 | 60/7±3/6 | 0/09 |
| FEV1(L) | 1/46±0/34 | 1/51±0/21 | 0/95 |
| FEV1 (%) | 55/2±7/2 | 58/3±9/6 | 0/87 |
| FEV1/FVC (%) | 48/8±4/3 | 51/2±4/9 | 0/09 |
| میانگین ابتلا به COPD | 3/92±0/44 | 4/1±0/31 | 0/95 |

بحث

در این مطالعه اثر تئوفیلین خوراکی با دوز کم بر روی سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به COPD پایدار با گروه کنترل مقایسه شد. گرچه کاهش سطح سرمی CRP در گروه مداخله نسبت به کنترل بیشتر بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود.

نقش تئوفیلین در درمان COPD همواره مورد بحث بوده است، اما مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر، مکانیسم اثر ضد التهابی را در دوزهای کم این دارو در بیماران COPD مطرح نمودند (1 و 23). مکانیسم‌های مطرح شده جهت اثر ضد التهابی تئوفیلین شامل افزایش فعالیت هیستون دآسیلاز ماکروفاژها (HDAC= Histone deacetylase activity) (18)، بلوک رسپتورهای A2A آدنوزین (13) و القای آپوپتوز نوتروفیل‌ها و کاهش فاکتورهای التهابی ترشحی از آن‌ها شامل MPO (Myeloperoxidase)، NE (Neutrophil elastase) و اینترلوکین 8 (1، 19 و 23) می‌باشد.

مطالعه Cosio و همکارانش در اسپانیا نشان داد که تئوفیلین با دوز کم سبب افزایش اثر ضد التهابی استروئیدها در خلال تشدید علائم COPD در بیماران گردید. محققان در آن مطالعه برطرف شدن اختلال در فعالیت HDAC ناشی از استرس اکسیداتیو ایجاد شده در



نمودار 1 - مقایسه میانگین HS-CRP در دو گروه توفیلین و دارونما قبل و بعد از مداخله

جدول 2- مقایسه سطح سرمی CRP در دو گروه بر حسب الگوی اسپیرومتري

| گروه | سطح CRP در الگوی متوسط | سطح CRP در الگوی شدید | P value |
|---------|------------------------|-----------------------|---------|
| مداخله | 37/21±2/31 | 39/68±3/45 | P<0/05 |
| دارونما | 34/34±2/15 | 36/34±2/12 | P<0/05 |

(Moderate) بودند و مابقی بیماران در هر دو گروه، الگوی شدید (Severe) داشتند (P>0/05).

در هر دو گروه، سطح CRP به‌طور معناداری در بیماران با الگوی خفیف تا متوسط کم‌تر از بیماران با الگوی متوسط تا شدید بود (P<0/05) اما تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت (جدول 2).

MPO، NE، HDAC، اینترلوکین 8 و اینترلوکین 6 بود که می‌توانست در تفسیر نتایج به‌دست آمده، کمک بیشتری بنماید که این محدودیت در مطالعات آتی باید مدنظر سایر محققان باشد.

یکی از نتایج جانبی این مطالعه که در مطالعات قبلی نیز مورد بررسی قرار گرفته است، وجود ارتباط سطح سرمی CRP با الگوی اسپرومتریک بیماران COPD بود. در مطالعه ما در هر دو گروه، سطح CRP به‌طور معناداری در بیماران با الگوی خفیف تا متوسط کم‌تر از بیماران با الگوی متوسط تا شدید بود، که این موضوع در مطالعه Pinto-Plata و همکارانش نیز مورد تأیید قرار گرفته است (4). از دیگر محدودیت‌های این مطالعه عدم بررسی سطح سرمی تنوفیلین می‌باشد که با توجه به متفاوت بودن متابولیسم تنوفیلین در افراد مختلف ممکن است میزان مؤثر در افراد متفاوت بوده و در برخی از بیماران نیز دوز به‌کار رفته توکسیک باشد، این موضوع نیز باید در مطالعات آتی مورد نظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتیجه این مطالعه، تفاوت معناداری را در اثر ضدالتهابی تنوفیلین بر روی سطح سرمی CRP به‌عنوان یک مارکر که بیشتر تحت تأثیر ماکروفاژها می‌باشد، نشان نداد. به‌نظر می‌رسد اثر ضدالتهابی مطرح‌شده برای دوزهای کم تنوفیلین و بیشتر بر روی فاکتورهای نوتروفیلی که به‌عنوان یک عامل مهم التهاب در پروسه بیماری COPD مطرح‌اند قابل مشاهده باشد. لذا انجام مطالعات بیشتر با تمرکز بر روی بررسی اثر ضدالتهابی تنوفیلین بر روی ماکروفاژها و فاکتورهای التهابی حاصل از آن‌ها و مقایسه آن با اثر این دارو بر نوتروفیل‌ها و فاکتورهای مشتق از آن، بر روی نمونه‌های دیگر بیماران COPD توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام پذیرفت. بدین‌وسیله

حمله تشدید COPD، بوسیله دوز کم تنوفیلین را در توجیه نتیجه مطالعه خود مطرح نمودند (17).

از طرفی در مطالعات اخیر، CRP بعنوان یک مارکر ظرفیت عملکردی بیمار و دیسترس تنفسی (4 و 10) و نیز به‌عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده در پیامد بالینی، پیش‌آگهی و تشدید علائم بالینی بیماران COPD مطرح شده است (10-13). اما تاکنون مطالعه‌ای در زمینه بررسی اثر تنوفیلین بر میزان سطح سرمی CRP منتشر نشده است و به‌نظر می‌رسد مطالعه حاضر از مطالعات ابتدایی در این زمینه است. در مطالعه انجام‌شده در ایالات متحده توسط دکتر علایی و همکارانش که به مقایسه اثر موته‌لوکاست و تنوفیلین با دوز کم بر روی ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران آسمی پرداخته‌اند، تفاوت معناداری در کاهش سطح سرمی CRP و اینترلوکین 6 در مصرف تنوفیلین با دوز کم در این بیماران نشان نداده است (22) که با نتیجه به‌دست‌آمده در مطالعه ما هماهنگی دارد.

نکته‌ای که باید مورد توجه قرار گیرد این است که بیشترین مکانیسم مطرح‌شده جهت اثر ضدالتهابی تنوفیلین در COPD مربوط به اثر آن بر روی نوتروفیل‌ها و فاکتورهای التهابی ناشی از آن، از قبیل MPO و NE می‌باشد (1، 19 و 23). از سوی دیگر تولید CRP توسط هپاتوسیت‌های کبدی عمدتاً تحت تأثیر اینترلوکین 6 تولیدشده توسط ماکروفاژها است (24 و 25)، لذا احتمال عدم تأثیر تنوفیلین بر عملکرد ماکروفاژها و اینترلوکین 6 و یا تأثیر دوز خاصی از تنوفیلین بر آن‌ها می‌تواند به‌عنوان نظریه‌ای در توجیه نتیجه به‌دست‌آمده در مطالعه ما مدنظر قرار گیرد. چراکه در برخی مطالعات قبلی نیز تنوفیلین به‌عنوان پارشیال آگونیست بر فعالیت HDAC ماکروفاژها مطرح شده است (26) لذا انجام مطالعات بیشتر در زمینه بررسی اثر تنوفیلین بر فعالیت ماکروفاژها ضروری به‌نظر می‌رسد.

محدودیت‌های مطالعه ما عدم امکان اندازه‌گیری فاکتورهای التهابی بررسی شده در سایر مطالعات مانند

نویسندگان مقاله، مراتب تشکر و امتنان خود را نسبت به تمامی بیمارانی که در این مطالعه ما را همراهی و یاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، نمودند، ابراز می‌دارند. پرستاران شاغل در بخش ریه بیمارستان توحید سنندج و

References

1. Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanino Y, Tanino M, et al. Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in COPD. *Respirology* 2004; 9(2):249-54.
2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: The McGraw-Hill Companies 2005; 1547-9.
3. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27(5):902-7.
4. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61(1):23-8.
5. Kardos P, Keenan J. Tackling COPD: a multicomponent disease driven by inflammation. *MedGenMed* 2006; 8(3):54.
6. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59(10):892-6.
7. Anderson GP. COPD, asthma and C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006; 27(5):874-6.
8. Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(8):966-71.
9. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27(5):908-12.
10. Man SF, Xing L, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, et al. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J* 2008; 32(6):1451-7.
11. Dahl M, Nordestgaard BG. Markers of early disease and prognosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 157-167.
12. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3):250-5.
13. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8):867-74.
14. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002; 13(5):561-8.
15. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001; 286(1):64-70.
16. Ram FS, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2005; 99(2):135-44.
17. Cosio BG, Soriano JB. Theophylline again? Reasons for believing. *Eur Respir J* 2009; 34(1):5-6.
18. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(13):8921-6.
19. Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, Hokibara S, Nagumo H, Nakazawa T, et al. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. *J Leukoc Biol* 2000; 67(4): 529-35.
20. Peleman RA, Kips JC, Pauwels RA. Therapeutic activities of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(Suppl 3):53-6.
21. Cosio BG, Iglesias A, Rios A, Noguera A, Sala E, Ito K, et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax* 2009; 64(5):424-9.
22. Allayee H, Hartiala J, Lee W, Mehrabian M, Irvin CG, Conti DV, et al. The effect of montelukast and low-dose theophylline on cardiovascular disease risk factors in asthmatics. *Chest* 2007; 132(3):868-74.
23. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effects of theophylline on induce sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(10): 1371-6.

24. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12):1805-12.
25. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5):H2031-41.
26. Barnes PJ, Hansel TT. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9438):985-96.