

АССОЦИАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА. ОБЗОР

ASSOCIATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME. REVIEW

E. Borisova

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases with a continuing upward trend in incidence, characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation. Systemic inflammation is involved in the pathogenesis of COPD and may also predispose to metabolic disorders, in particular, metabolic syndrome (MS). Systemic inflammation, adipokine dysregulation, smoking, and low physical activity may contribute to the association between MS and COPD. Abdominal obesity, hyperglycemia, and hypertension are the most common components of MS found in patients with COPD. This combination may negatively affect COPD outcomes, cardiovascular risk, and quality of life. This review discusses the relationships between COPD and MS.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, abdominal obesity, systemic inflammation.

Борисова Екатерина Петровна

к.м.н., доцент,

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», (г. Якутск)

borisovaep75@mail.ru

Аннотация. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных заболеваний с сохраняющейся тенденцией к росту заболеваемости, характеризующееся стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока. Системное воспаление участвует в патогенезе ХОБЛ и может также предрасполагать к метаболическим нарушениям, в частности к метаболическому синдрому (МС). Системное воспаление, дисрегуляция адипокинов, курение и низкая физическая активность могут способствовать связи между МС и ХОБЛ. Абдоминальное ожирение, гипергликемия и гипертония представляют собой наиболее распространенные компоненты МС, обнаруженные у пациентов с ХОБЛ. Такое сочетание может отрицательно влиять на исходы ХОБЛ, сердечно-сосудистый риск и качество жизни. В настоящем обзоре рассматриваются взаимосвязи ХОБЛ с МС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, системное воспаление.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1].

Однако все больше данных указывают на то, что ХОБЛ имеет важные внелегочные проявления, приводящие к значительным системным нарушениям [2,3]. Являются ли эти нарушения прямыми последствиями легочного расстройства или ХОБЛ на самом деле является системным заболеванием все еще остается не до конца изученным вопросом [4].

Центральная особенность патогенеза ХОБЛ включает нарушенную воспалительную реакцию легких на вредные частицы или газы, вызванную дисбалансом между окислительными и антиоксидантными факторами, что приводит к локальному увеличению окислительного стресса и воспаления [5]. Гипотеза о том, что системное

воспаление возникает путем всасывания элементов воспаления из легочного кровотока в системный кровоток еще не доказана [6]. Генетические и конституциональные факторы также могут предрасполагать пациентов с ХОБЛ к развитию системного и легочного воспаления [7].

Системное воспаление присутствует у пациентов со стабильной ХОБЛ, о чем свидетельствует повышение уровня сывороточных белков острой фазы, т.е. С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и фактора некроза опухоли α , а также увеличение числа циркулирующих лейкоцитов [8]. Кроме того, воспалительные биомаркеры коррелируют с повышенным риском обострений ХОБЛ [9]. Также появляется все больше доказательств, подтверждающих, что окислительный стресс участвует в развитии и прогрессировании ХОБЛ [10]. Системное воспаление играет ключевую роль в патогенезе внелегочных эффектов ХОБЛ, включая потерю веса, дисфункцию скелетных мышц и сердечно-сосудистые осложнения [2]. С другой стороны, воспаление и окислительный стресс также участвуют в развитии метаболических нарушений, таких как метаболический синдром (МС) и неалкогольная жировая болезнь печени [11,12,13,14]. Обе патологии связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Целью настоящего обзора является рассмотрение взаимосвязей ХОБЛ с МС.

Ассоциация хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома

В ряде исследований была зарегистрирована связь между МС и ХОБЛ [16,17,18,19]. Было показано, что МС присутствовал у 62 % из 76 пациентов с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ была диагностирована у 22 % из 59 пациентов с МС [18]. В другом исследовании распространенность МС составила 37,8 % среди 98 пациентов с ХОБЛ [19]. Увеличение частоты и продолжительности обострений ХОБЛ было связано с наличием МС [20].

Помимо повышения уровней воспалительных маркеров, МС был связан с ограниченной физической активностью у пациентов с ХОБЛ, независимо от дисфункции легких [21]. Кроме того, циркулирующие уровни лептина, эндотелина, СРБ и ИЛ-6 были значительно выше, тогда как уровни адипонектина были значительно ниже у пациентов как с ХОБЛ, так и с МС по сравнению с пациентами с ХОБЛ без МС [22,23]. Более высокие уровни лептина в сыворотке были связаны с более выраженным системным и дыхательным воспалением у пациентов со стабильной ХОБЛ [24]. Следует отметить, что повышенные уровни циркулирующего лептина также наблюдались у пациентов с ожирением [25] и пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [26,27]. Кроме того, концентрации адипонектина были положительно связаны с тяжестью и прогрессированием ХОБЛ [28] и повышенной респираторной смертностью у пациентов с ХОБЛ [29]. Уровни лептина и адипонектина могут варьировать в зависимости от фенотипов ХОБЛ (например, в связи с развитием и прогрессированием эмфиземы) [30], а на их циркулирующие уровни могут влиять статины и противодиабетические препараты (метформин, пиоглитазон, эмпаглифлозин и лираглутид) [31,32,33].

В целом, воспаление, дисрегуляция адипокинов, курение и низкая физическая активность могут способствовать связи между МС и ХОБЛ [34].

Также было показано, что курение увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов периваскулярной жировой ткани [35]. Среди диагностических компонентов МС дислипидемия, гипергликемия, гипертония и абдоминальное ожирение были обратно пропорциональны функции легких; окружность талии была самым сильным предиктором дисфункции легких [36]. Абдоминальное ожирение, гипергликемия и гипертония могут представлять собой наиболее распространенные компоненты МС, обнаруженные у пациентов с ХОБЛ [37].

Изменения со стороны дыхательной системы при ассоциации МС и ХОБЛ формируются не только за счет обструктивных механизмов вследствие ХОБЛ, но и являются результатом ограничения дыхательной экскурсии легких со снижением жизненной емкости легких, дыхательного объема на фоне высокого стояния диафрагмы в результате выраженного абдоминального ожирения, являющегося основным компонентом МС. Таким образом, при наличии сочетанной патологии в виде ХОБЛ и МС, происходит присоединение к обструктивным нарушениям в рамках ХОБЛ рестриктивного механизма вследствие абдоминально-висцерального ожирения [38].

Наличие МС увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при некоторых патологиях, включая ХОБЛ [39,40,41,42]. Поэтому было предложено, что пациенты с ХОБЛ должны проходить скрининг на МС [43,44] не только из-за возможного сосуществования этих расстройств, но и в связи с тем, что лечение МС может улучшить прогноз пациентов с ХОБЛ [45]. В этом контексте наличие МС было связано с усилением одышки и сопутствующими заболеваниями (такими как СД, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и остеопороз) у пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в связи с обострением [46].

В настоящее время до сих пор не ясно может ли МС быть прямым следствием прогрессирующей дисфункции легких, связанной с ХОБЛ, при отсутствии курения или воздействия загрязнения воздуха [48]. Однако хроническое системное воспаление, дисфункция жировой ткани, окислительный стресс, ингаляционная и пероральная терапия глюкокортикоидами, низкая физическая активность, гипергликемия и старение могут быть связаны с развитием МС и других метаболических нарушений у пациентов с ХОБЛ [48].

Заключение

Таким образом, системное воспаление участвует в патогенезе ХОБЛ и может также предрасполагать к метаболическим нарушениям, в частности к метаболическому синдрому. Также дисрегуляция адипокинов, курение и низкая физическая активность могут способствовать связи между МС и ХОБЛ. Абдоминальное ожирение, гипергликемия и гипертония представляют собой наиболее распространенные компоненты МС, обнаруженные у пациентов с ХОБЛ. Такое сочетание может отрицательно влиять на исходы ХОБЛ, сердечно-сосудистый риск и качество жизни. Поскольку наличие МС связано с утяжелением течения ХОБЛ, а также с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, необходимы дальнейшие исследования в этой области для улучшения прогноза у пациентов с ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023. <https://goldcopd.org/>
2. Huertas A., Palange P. COPD: A multifactorial systemic disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011. Vol. 5. P.217–224.
3. Agusti A., Soriano J.B. COPD as a systemic disease // *COPD.* 2008. Vol.5. P.133–138.
4. Sinden N.J., Stockley R.A. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: A result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence // *Thorax.* 2010. Vol. 65. P.930–936.
5. Caramori G., Kirkham P., Barczyk A., Di Stefano A., Adcock I. Molecular pathogenesis of cigarette smoking-induced stable COPD // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. Vol.1340. P.55–64.
6. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: What we know and what we don't know (but should) // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007. Vol. 4. P.522–525.
7. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol.343. P.269–280.
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* 2004. Vol. 59. P.574–580.
9. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA.* 2013. Vol. 309. P.2353–2361.
10. Van Eeden S.F., Sin D.D. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process // *Can. Respir. J.* 2013. Vol.20. P.27–29.
11. Otani H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome // *Antioxid Redox Signal.* 2011. Vol.15. P.1911–1926.
12. Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic. Biol. Med.* 2020. Vol.152. P.116–141.
13. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40. P.215–224.
14. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update // *Metabolism.* 2016. Vol. 65. P.1109–1123.
15. Katsiki N., Perez-Martinez P., Anagnostis P., Mikhailidis D.P., Karagiannis A. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease Indeed the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018. Vol.16. P.219–227.
16. Katsiki N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2016. Vol. 14. P.432–441.
17. Katsiki N., Mikhailidis D.P. Abnormal Peri-Organ or Intra-Organ Fat Deposition and Vascular Risk // *Angiology.* 2018. Vol.69. P.841–842.
18. Piazzolla G., Castrovilli A., Liotino V., Vulpi M.R., Fanelli M., Mazzocca A., Candigliota M., Berardi E., Resta O., Sabbà C., et al. Metabolic syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D // *PLoS ONE.* 2017. Vol.12:e0186708.doi:10.1371/journal.pone.0186708
19. Vujic T., Nagorni O., Maric G., Popovic L., Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Frequency and relationship with systemic inflammation // *Hippokratia.* 2016. Vol.20. P.110–114.
20. Küpeli E., Ulubay G., Ulasli S.S., Sahin T., Erayman Z., Gürsoy A. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: A preliminary study // *Endocrine.* 2010. Vol.38. P.76–82.
21. Watz H., Waschki B., Kirsten A., Müller K.C., Kretschmar G., Meyer T., Holz O., Magnussen H. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: Frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity // *Chest.* 2009. Vol.136. P.1039–1046.
22. Rubinsztajn R., Przybyłowski T., Maskey-Warzęchowska M., Paplińska-Goryca M., Nejman-Gryz P., Karwat K., Chazan R. Metabolic Syndrome as a Factor Affecting Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. Vol.1021. P.55–62.
23. Minas M., Kostikas K., Papaioannou A.I., Myrstridou P., Karetsi E., Georgoulas P., Liakos N., Pournaras S., Gourgoulis K.I. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities // *COPD.* 2011. Vol.8. P.414–420.
24. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease // *J. Appl. Physiol.* 2010. Vol.108. P.744–753.
25. Brennan A.M., Mantzoros C.S. Drug Insight: The role of leptin in human physiology and pathophysiology—Emerging clinical applications // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol.2. P.318–327.
26. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Gotzamani-Psarrakou A., Yovos J.G., Karamitsos D. Effect of various treatments on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. Vol.15. P.401–420.
27. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Gotzamani-Psarrakou A., Didangelos T.P., Yovos J.G., Karamitsos D.T. Effects of improving glycemic control with insulin on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2011. Vol.5. P.136–147.
28. Jaswal S., Saini V., Kaur J., Gupta S., Kaur H., Garg K. Association of Adiponectin with Lung Function Impairment and Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2018. Vol.8.P. 14–18.
29. Yoon H.I., Li Y., Man S.F.P., Tashkin D., Wise R.A., Connett J.E., Anthonisen N.A., Churg A., Wright J.L., Sin D.D. The complex relationship of serum adiponectin to COPD outcomes COPD and adiponectin // *Chest.* 2012. Vol.142. P.893–899.
30. Oh Y.M., Jeong B.H., Woo S.Y., Kim S.Y., Kim H., Lee J.H., Lim S.Y., Rhee C.K., Yoo K.H., Lee J.H., et al. Association of plasma adipokines with chronic obstructive pulmonary disease severity and progression // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol.12. P.1005–1012.
31. Katsiki N., Mantzoros C.S. Statins in relation to adiponectin: A significant association with clinical implications // *Atherosclerosis.* 2016. Vol.253. P.270–272.
32. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus // *Acta Pharmacol. Sin.* 2018. Vol.39. P.1176–1188.
33. Katsiki N., Mantzoros C., Mikhailidis D.P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* 2017. Vol.28. P.347–354.

34. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: An intriguing association // *Intern. Emerg. Med.* 2013. Vol.8. P.283–289.
35. Rossi C., Santini E., Chiarugi M., Salvati A., Comassi M., Vitolo E., Madec S., Solini A. The complex P2X7 receptor/inflammasome in perivascular fat tissue of heavy smokers // *Eur. J. Clin. Investig.* 2014. Vol.44. P.295–302.
36. Leone N., Courbon D., Thomas F., Bean K., Jégo B., Leynaert B., Guize L., Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: The critical role of abdominal obesity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol.179. P.509–516.
37. Wouters E.F.M. Obesity and Metabolic Abnormalities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017. Vol.14. P.389–394.
38. Мерзликина Н.Л., Романцева Т.П., Роик О.В. [и др.]. Оценка показателей внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы у больных с экзогенно-конституциональным ожирением на фоне снижения массы тела // *Клиническая медицина.* 2009. № 1. С. 40–45.
39. Naik D., Joshi A., Paul T.V., Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of a dual threat // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol.18. P.608–616.
40. Katsiki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Wierzbicki A.S., Mikhailidis D.P. Should we expand the concept of coronary heart disease equivalents? // *Curr. Opin. Cardiol.* 2014. Vol.29. P.389–395.
41. Katsiki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Metabolic syndrome and non-cardiac vascular diseases: An update from human studies // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol.20. P.4944–4952.
42. Katsiki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Characteristics other than the diagnostic criteria associated with metabolic syndrome: An overview // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol.12. P.627–641.
43. Marquis K., Maltais F., Duguay V., Bezeau A.M., LeBlanc P., Jobin J., Poirier P. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2005. Vol.25. P.226–232.
44. Park S.K., Larson J.L. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease // *West. J. Nurs. Res.* 2014. Vol.36. P.620–642.
45. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K.F. Systemic manifestations of COPD // *Chest.* 2011. Vol.139. P.165–173.
46. Díez-Manglano J., Barquero-Romero J., Almagro P., Cabrera F.J., López García F., Montero L., Soriano J.B., Working Group on COPD. Spanish Society of Internal Medicine COPD patients with and without metabolic syndrome: Clinical and functional differences // *Intern. Emerg. Med.* 2014. Vol.9. P.419–425.
47. Spelta F., Fratta Pasini A.M., Cazzoletti L., Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: Focus on the obesity paradox // *Eat. Weight Disord.* 2018. Vol.23. P.15–22.
48. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Clinical significance and therapeutic strategies // *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol.198. P.160–188.

© Борисова Екатерина Петровна (borisovaep75@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»