

Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЛЕПТИНОМ, АДИПОНЕКТИНОМ И КОСТНЫМ МЕТАБОЛИЗМОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Владивостокский государственный медицинский университет,
690950, пр. Острякова, 2, тел.: 8-(4232)-31-59-17, факс: 8-(4232)-45-17-19, г. Владивосток*

Резюме

Целью работы явилось определение взаимосвязи между уровнем лептина, адипонектина и костным метаболизмом при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

Обследованы 63 пациента с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ. МПКТ в L2-L4 и FN оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии. В сыворотке крови определяли лептин, адипонектин, остеокальцин (ОКЦ) и β CrossLaps (β CL).

Остеопенический синдром зарегистрирован у 89% обследованных. Концентрации адипонектина, β CL были выше, а уровень лептина ниже при ХОБЛ по сравнению со здоровыми. Уровень ОКЦ не отличался от контроля. Выявлены позитивная корреляция между лептином и негативная между адипонектином, β CL и МПКТ. Содержание лептина позитивно коррелировало с ИМТ, общей жировой массой, а уровень адипонектина, β CL имели обратную корреляцию с этими параметрами. Установлена сильная обратная корреляционная связь между лептином и адипонектином.

Установленные ассоциации между адипокинами и костным метаболизмом позволяют предположить роль данных маркеров в формировании остеопенического синдрома при ХОБЛ.

Ключевые слова: остеопороз, лептин, адипонектин, ХОБЛ.

L.G. Ugay, E.A. Kochetkova, V.A. Nevzorova

RELATION BETWEEN THE LEPTIN AND ADIPONECTIN AND BONE METABOLISM IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

Summary

The aim of this study is to evaluate associations between adipokines (leptin, adiponectin) and bone metabolism in the patients with severe and very severe stage of COPD.

Material and methods: 63 patients with COPD and 55 healthy subjects were estimated. Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry at the lumbar spine (LS) and left femur neck (FN). We estimated respiratory function testing serum levels of leptin, adiponectin, osteocalcine (OC), β CrossLaps (β CL).

Results: We identified decreased BMD characterized by T-score $<-1,0$ in 89% patients. Adiponectin, β CL level was higher, but leptin level was low in COPD in comparison with the control. The level of OC was the same as in healthy people. There was a positive correlation between serum leptin and negative association between adiponectin, β CL and BMD in FN and LS. Serum leptin positively correlated with the body mass index and total fat mass, serum adiponectin and β CL had negative association with these parameters. There was a significant inverse relationship between leptin and adiponectin.

Conclusion: these results show a potential role of adipokines in the increase of bone loss in COPD.

Key words: osteoporosis, leptin, adiponectin, COPD.

Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) не ограничивается только респираторными симптомами, но имеет экстрапульмональные проявления, включающие дисфункцию скелетной мускулатуры, потерю мышечной массы и кахексию, анемию, нарушение толерантности к глюкозе, диабет, ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность, синдром обструктивного апноэ во сне, остеопороз (ОП) и ряд других состояний, которые снижают качество жизни и повышают летальность больных ХОБЛ. К настоящему времени накоплен определенный научный материал, касающийся патофизиологических аспектов формирования остеопенического синдрома при ХОБЛ [2, 8, 11]. Однако большинство существующих факторов, инициирующих остеопенический син-

дром, не могут до конца объяснить повышенный риск развития ОП и переломов при ХОБЛ.

Большое значение в комплексной регуляции процессов костного ремоделирования имеют и адипокины, синтезируемые жировой тканью [10, 13]. В последние годы повышается интерес к адипокинам при ХОБЛ, включая лептин и адипонектин, активность которых при данной патологии тесно связана не только с состоянием нутритивного статуса [1], но и с регуляцией остеогенеза.

Цель нашего исследования состояла в определении возможных взаимосвязей между уровнями лептина, адипонектина, функциональными параметрами легких, минеральной плотностью костной ткани (МПКТ)

и маркерами костного метаболизма у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследовано 63 больных с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ: 35 мужчин, 28 женщин. Средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 5,7$ г. Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно классификации GOLD (пересмотр 2006 г.). Контрольную группу составили 56 практически здоровых некурящих добровольцев соответствующего возраста и пола. При расспросе больных ХОБЛ обнаружено, что 52 чел. (83%) страдают табакозависимостью. Половина этих пациентов (27 чел.) являются «бывшими курильщиками». Индекс курящего человека в среднем составил $46,3 \pm 4,2$ пачко/лет.

Критериями включения в исследования были наличие ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой стадии в период ремиссии, а также получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: наличие у пациента цереброваскулярных заболеваний (инсульты, транзиторные ишемические атаки); клинически выраженные заболевания сердца (прежде всего ИБС – инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, ХСН II и III стадии; мерцательная аритмия); сахарный диабет; онкологические заболевания; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; эндокринная патология; прием антирезорбтивной терапии до начала исследования; отказ пациента от участия в исследовании.

Помимо общеклинического обследования всем пациентам определяли парциальное напряжение газов артериальной крови (PaO_2 , PaCO_2), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2), диффузную способность легких (DLCO), исследовали функцию внешнего дыхания с помощью спирографии. Всем пациентам проводился тест с 6-минутной ходьбой согласно стандартному протоколу. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6 minute walking distance-6MWD), измеряли в метрах и сравнивали с должным показателем. Спирография выполнялась на спирографе «Master Screen PFT Jaeger GmbH» (Вюрцбург, Германия). Газометрия артериальной крови проводилась с помощью аппарата «ABL 725 radiometer» (Дания) в положении сидя в условиях комнатного воздуха.

МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и недоминантной шейке левого бедра (FN) оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии (Hologic). Дефиниции остеопенического синдрома проводились в соответствии с рекомендациями ВОЗ: t-критерий (количество SD от пиковой костной массы) в диапазоне от -1 до -2,5 SD расценивался как остеопения; при t-критерии ниже -2,5 SD – ОП. Нормальные показатели костной ткани соответствовали t-критерию больше -1 SD.

Расчет индекса массы тела проводился по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Объем общей жировой массы (ОЖМ) тела определяли всем пациентам с помощью специальной программы «Total body» на двухэнергетическом рентгеновском денситометре.

Концентрацию лептина, адипонектина исследовали в сыворотке крови в дубликate с помощью стан-

дартных коммерческих наборов (ELISA, Quantikine, R&D Systems, Inc.). Уровень параметров костного обмена (β CrossLaps (β CL) – маркер костной резорбции и остеокальцин (ОКЦ) – маркер костного формирования) в сыворотке крови определяли с помощью электрохемиллюминесцентного анализатора «ELECSYS 2020» с использованием стандартного тест-набора «HOFFMAN LA ROSHE» (Швейцария).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6. Применялся метод вариационной статистики с вычислением средних величин, стандартного отклонения. Для выявления связи между отдельными показателями применялся метод корреляционного анализа. Уровень значимости α был принят равным 0,05. Величина различий оценивалась по показателю отношения шансов и соответствующих 95% доверительных интервалов.

Результаты и обсуждение

По данным ряда авторов, отмечается высокий риск развития ОП при ХОБЛ [9, 12, 14]. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что 56 (89%) пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ имели остеопенический синдром, из них у 38 (60%) был ОП, и 18- (29%) больных имели остеопению. Только у 7 (11%) лиц зарегистрированы нормальные показатели МПКТ в каком-либо из исследуемых отделов скелета. В контрольной группе 46 (82%) чел. имели нормальные показатели как в L2-L4, так и в FN. Только у 8 (14%) лиц было зарегистрировано снижение МПКТ до уровня остеопении.

В целом уровень ОКЦ в сыворотке крови у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ достоверно не отличался от контрольной группы. Примечательно, что более низкая концентрация ОКЦ отмечалась при тяжелом течении ХОБЛ ($28,2 \pm 2,6$ нг/мл), чем при очень тяжелой степени ХОБЛ ($32,9 \pm 2,3$ нг/мл). Вероятно, данный феномен объясняется значительным разбросом индивидуальных значений ОКЦ в сыворотке крови. В настоящем исследовании установлено, что у обследованных пациентов концентрация β CL резко повышается, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 2,5 раза, что свидетельствует об усилении костной резорбции при ХОБЛ. Анализ взаимосвязей уровней маркеров костного обмена с минеральной костной плотностью показал обратную корреляционную связь между концентрацией β CL и МПКТ как в L2-L4 ($r = -0,59$, $p < 0,01$), так и в FN ($r = -0,66$, $p < 0,001$).

Мы провели анализ поведения лептина и адипонектина в сыворотке крови при тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ. Так, в целом у пациентов с ХОБЛ наблюдается значительное снижение уровня лептина и повышение концентрации адипонектина по сравнению с контролем. При этом уровень лептина отрицательно коррелировал с адипонектином ($r = -0,53$, $p < 0,01$), что согласуется с литературными данными [1, 14]. Мы обнаружили позитивную корреляцию только между уровнем адипонектина и β CL ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Снижение веса и низкий ИМТ являются неоспоримым предиктором костной потери и независимым фактором повышения риска атравматических переломов

при ХОБЛ [5]. По нашим данным, у больных тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ наблюдается снижение ИМТ и ОЖМ по сравнению с контрольной группой. Согласно одним данным, между адипокинами, ИМТ и ОЖМ существуют сильные корреляционные связи [3]. Другие авторы отрицают эту взаимосвязь [6]. Наше исследование показало, что наиболее тесно с ИМТ и ОЖМ коррелировал сыровоточный лептин ($r=0,79$, $p<0,001$ и $r=0,074$, $p<0,001$ соответственно), менее сильно, но достоверно с аналогичными показателями был связан адипонектин (с ИМТ $r=-0,62$, $p<0,01$; с ОЖМ $r=-0,68$, $p<0,001$). Выявлена и отрицательная зависимость между ИМТ и концентрацией β СL в крови ($r=-0,56$, $p<0,01$). Показатели t-критерия как в L2-L4, так и в FN при ХОБЛ имели прямую зависимость от ИМТ ($r=0,53$, $p<0,01$; $r=0,61$, $p<0,01$ соответственно) и ОЖМ ($r=0,58$, $p<0,01$; $r=0,69$, $p<0,001$ соответственно).

Известно, что адипокины играют определенную роль не только в регуляции нутритивного статуса, но и остеогенеза. Так, *in vitro* было показано, что лептин стимулирует костное формирование, возможно, действуя на костномозговые клетки, увеличивая количество остеобластов и ингибируя дифференцировку адипоцитов. Кроме того, лептин ингибирует остеокластогенез посредством снижения экспрессии рецептора активатора нуклеарного фактора каппа β (RANK) и его лиганда (RANKL), повышая продукцию остеопротегерина (ОПГ) [4]. Поэтому снижение уровня лептина может быть результатом как снижения формирования, так и повышения резорбции кости. Повышенный уровень адипонектина оказывает негативные эффекты на кость через повышение RANKL и ингибирование продукции ОПГ, что приводит к усилению костной резорбции [10]. Кроме того, было продемонстрировано, что адипонектин может оказывать независимый негативный эффект на костную ткань [15]. По данным ряда исследований установлена ассоциация между уровнем лептина, адипонектина в сыворотке крови и МПКТ [12, 14, 15]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании. Так, с увеличением МПКТ как в L2-L4,

так и в FN уровень лептина в сыворотке крови повышается ($r=0,53$, $p<0,05$ в L2-L4; $r=0,62$; $p<0,01$ в FN), а концентрация адипонектина уменьшается ($r=-0,51$; $p<0,05$ в L2-L4; $r=-0,63$; $p<0,0$ в FN).

Нами установлена достоверная корреляционная связь между лептином и ОФВ₁ в обследуемой группе ($r=0,47$, $p<0,05$). Интересно отметить, что при тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ наблюдается достоверная зависимость только между уровнем лептина и DLCO ($r=0,49$, $p<0,05$). Мы не выявили взаимосвязи между адипонектином, ОФВ₁ и DLCO при ХОБЛ. По мере снижения ОФВ₁ наблюдается снижение МПКТ в FN ($r=0,51$, $p<0,05$). Мы не выявили взаимосвязи между ОФВ₁ и МПКТ в L2-L4. Влияние гипоксемии и гиперкапнии у пациентов с ХОБЛ обсуждается и в ряде исследований [7, 12]. Корреляционный анализ между содержанием лептина, адипонектина и параметрами газов крови показал достоверные корреляционные связи разной направленности только между лептином, адипонектином и p CO₂ ($r=-0,44$, $p<0,05$ и $r=0,41$, $p<0,05$ соответственно). Установлено, что по мере усиления гиперкапнии отмечается снижение МПКТ как L2-L4, так и в FN ($r=-0,46$, $p<0,05$ и $r=-0,51$, $p<0,01$ соответственно).

Выводы

89% пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ имели остеопенический синдром, из них у 60% был ОП, и 29% больных имели остеопению. Только у 11% лиц зарегистрированы нормальные показатели МПКТ.

Отклонения содержания лептина и адипонектина в сыворотке крови при ХОБЛ имеют разнонаправленный характер. Так, при тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ происходит снижение содержания лептина и повышенные адипонектина.

Установленные тесные взаимоотношения между маркером костной резорбции, лептином, адипонектином, показателями нутритивного статуса и МПКТ при ХОБЛ позволяют предположить о роли данных маркеров в патогенезе формирования остеопенического синдрома при тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ.

Литература

1. Невзорова В.А., Бархатова Д.А., Бродская Т.А. и др. Состояние нутритивного статуса и опыт его коррекции при хронической обструктивной болезни легких // Тихоокеанский мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 28–32.
2. Bon J.M., Zhang Yi., Duncan S.R. et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD // COPD. – 2010. – № 7. – P. 186–191.
3. Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation // Nutr Rev. – 2007. – Vol. 65. – P. 147–151.
4. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D // Osteoporosis Int. – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1881–1887.
5. Magni P., Dozio E., Galliera E., Ruscica M., Corsi M.M. Molecular aspects of adipokine-bone interactions // Curr Mol Med. – 2010. – Vol. 10. – P. 522–532.
6. Reid I.R. Relationships between fat and bone // Osteoporosis Int. – 2008. – Vol. 19. – P. 595–606.
7. Vondracek SF, Voelkel NF, McDermott MT, Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2009. – № 4. – P. 267–277.
8. Pobeha P., Ukropec J., Skyba P., Ukropcova B., Joppa P. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Bone. – 2011. – Vol. 48. – P. 1008–1014.
9. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // Respir Med. – 2000. – Vol. 94. – P. 1079–1084.
10. Coin A., Sergi G., Marin S. et al. Predictors of low bone mineral density in elderly males with

chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index // *Aging Male*. – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 142–147.

11. Calikoglu M., Sahin G., Unlu A. et. al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters // *Respiration*. – 2004. – Vol. 71, № 1. – P. 45–50.

12. Deveci F., Ihan N., Erden E., Hamdi Muz M. Plasma leptin concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Turkish Respir. J.* – 2005. – Vol. 3, № 6. – P. 139–144.

13. Cirmanova V., Bayer M., Starka L., et. al. The effect of leptin on bone – an evolving concept of action // *Physiol. Res.* – 2008. – Vol. 57. – P. 143–151.

14. Wu N., Wang Q-P., Li H. et. al. Relationships between serum adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers in Chinese women // *Clinica Chimica Acta*. – 2010. – Vol. 411. – P. 771–775.

15. Dimai H.P., Domej W., Leeb G. et al. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia // *J Bone Miner Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 2132–2141.

Координаты для связи с авторами: Угай Людмила Григорьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, e-mail: Lg.ugay@gmail.com, тел.: +7-914-703-32-82; Кочеткова Евгения Анатольевна – доктор мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, e-mail: zkochetkova@mail.ru; Невзорова Вера Афанасьевна – профессор, доктор мед. наук, проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС с курсами функциональной и клинико-лабораторной диагностики ВГМУ, тел.: 8-(4232)-45-63-67, e-mail: nevzorova@inbox.ru.

