

ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье содержится обзор литературы по проблеме нарушения компонентного состава тела, как системного проявления хронической обструктивной болезни легких.

Изложены эффекты накопления жировой ткани в зависимости от типа ее распределения, определенного методом двойной рентгеновской абсорбциометрии, а также роль адипокинов.

Акцентировано внимание на том, что в настоящее время недостаточно определения индекса массы тела для оценки нутритивного статуса пациента с хронической обструктивной болезнью легких, необходима оценка компонентного состава тела.

Ключевые слова: индекс массы тела, мышечная масса, жировая масса, лептин, костная масса.

S. S. Lemiasheuskaya

CONSEQUENCE OF RESEARCH OF BODY COMPOSITION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The article provides an overview of the literature of the problem of disturbance of the body composition as a systemic manifestation of chronic obstructive pulmonary disease. The paper presents the effects of the accumulation of adipose tissue depending on the type of its distribution determined by dual x-ray absorptiometry and the role of adipokines. The attention is focused on the fact that there is currently insufficient determination of body mass index to assess the nutritional status of patients with COPD, should be assessed body composition.

Key words: body composition, body mass index, muscle mass, fat mass, leptin, bone mass.

Картина системных проявлений ХОБЛ неполна без учета нутритивного статуса пациента. Нутритивный статус — это комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. В последние годы определена необходимость оценки всех составляющих массы тела человека, так называемого компонентного состава тела: жировой, костной, тощей масс, так как при нормальном индексе массы тела (ИМТ) у пациента может наблюдаться снижение костной и тощей (мышечной) составляющих на фоне

избытка жировой ткани. В то же время, избыточная масса тела может быть следствием повышения мышечной и костной ткани без повышения жировой массы тела человека. Накопление жировой массы зачастую сопряжено с гипергликемией, дислипидемией, высокими рисками эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение костной массы, минеральной плотности кости повышает риск перелома кости даже при незначительной травме. Состояние мышечной массы крайне важно ввиду необходимости поддержания способности выполнять различные физические нагрузки.

«Золотым стандартом» определения компонентного состава тела является двойная рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), основанная на трансмиссии рентгеновских лучей из источника через ткани тела к детекторной системе с определением поглощающей способности тканей. Жировая, безжировая (мышцы, органы и жидкости) и костная ткань обладают различной поглощающей способностью. В результате посредством ДРА определяется 3-х компонентный состав тела – жировой, безжировой-тощей и костный минеральный компоненты в граммах, при суммировании которых и получается общая масса тела человека. Данный метод позволяет оценить распределение жировой ткани в теле. Также вычисляются соотношения количества жировой ткани в андройдной области к гиноидной области (A/G), в области туловища к общему количеству в теле (Trunk/Total), в области ног к общему количеству в теле (Legs/Total), в области рук и ног к количеству жировой массы в области туловища (Arms+Legs)/Trunk. В денситометре данного типа выделяются андройдный и гиноидный регионы (рис. 1).

Это важно, учитывая клиническую значимость абдоминального ожирения (андройдная область), являющегося независимым предиктором развития ряда заболеваний. Накопление жировой ткани в андройдной области ассоциировано с наличием висцерального ожирения. Увеличение соотношения массы жировой ткани андройдной области к гиноидной (A/G) указывает на преимущественное накопление жировой ткани в абдоминальной области.

Возможно выявление у пациентов центрального (в области туловища) и периферического ожирения. **О центральном типе ожирения** свидетельствуют: увеличение соотношения жировой ткани в области туловища к содержанию жировой ткани в организме в целом (Trunk/Total), снижение соотношения содержания жировой ткани в ногах к общему количеству жировой ткани в организме (Legs/Total) и соотношения содержания жировой ткани в руках и ногах

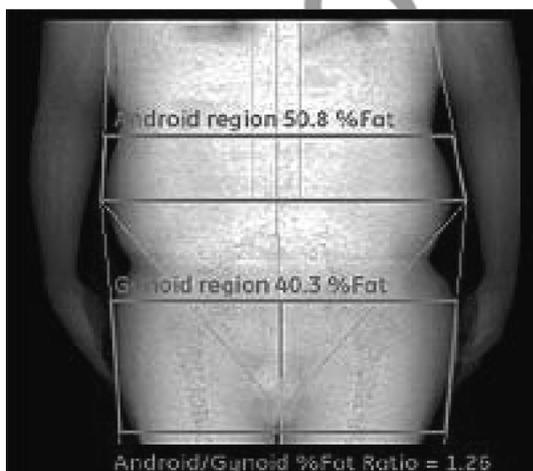


Рисунок 1. Андройдный и гиноидный регионы, выделяемые в программе «Bodycomposition» денситометра «Prodigy Lunar»

к содержанию жировой ткани в области туловища (Arms+Legs/Trunk). **На периферический тип отложения жировой ткани** указывают снижение соотношения жировой ткани в области туловища к содержанию жировой ткани в организме в целом и увеличение соотношений содержания жировой ткани в конечностях к общему количеству жировой ткани в организме и в туловище.

Обнаружено неблагоприятное влияние снижения ИМТ пациентов, страдающих ХОБЛ, на течение заболевания, частоту обострений, толерантность к физической нагрузке [2, 31, 37]. Снижение массы тела и, в частности, мышечной массы – независимые предикторы смертности при ХОБЛ. Вместе с тем, нередко случаи снижения мышечной массы при нормальном или повышенном ИМТ [1, 15, 25]. Снижение безжировой массы тела (главным образом, за счет мышечной ткани) – значимая проблема у 1/3 пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ и у 20% со средней степенью ХОБЛ [48].

Избыток массы тела, ожирение также нередко наблюдаются у пациентов с ХОБЛ. Это приводит не только к снижению показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания, но и к развитию сердечно-сосудистой патологии и нарушению углеводного обмена [1, 34].

Количество жировой ткани, отражающее энергетическую адекватность питания, коррелирует с физической активностью и адаптационными возможностями человека. Стабильная масса тела в течение одного года свидетельствует о наличии баланса между энергетическим потреблением и расходом. У пациентов с ХОБЛ, расход энергии повышается на 15% из-за усиленной работы дыхательной мускулатуры, как при физической нагрузке, так и в покое [29]. В результате отрицательного энергетического баланса, складывающегося из повышенного энергетического расхода дыхательной мускулатурой на фоне снижения поступления энергии [48] развивается прогрессирующее снижение ИМТ от 10% (на начальных этапах ХОБЛ) до 50% (на поздних стадиях) от исходных цифр [2].

Компонентный состав тела пациентов с ХОБЛ изменяется в виду воздействия различных факторов: оксидативного стресса [44], хронического системного воспалительного процесса [27, 48], недостаточного поступления питательных веществ (из-за снижения аппетита и нарушения всасывания), гипоксии, приема глюкокортикостероидов (и других лекарственных средств) и генетической предрасположенности в развитии нарушений статуса питания [2, 4].

Системный воспалительный процесс при ХОБЛ наблюдается не только во время обострения заболевания, но и в период ремиссии [8, 11, 43] и проявляется: активацией воспалительных клеток, увеличением концентрации провоспалительных факторов, циркулирующих цитокинов, хемокинов, острофазовых белков (ФНО- α , интерлейкин-6, -8, СРБ и др.) [8, 27].

Эффекты накопления жировой ткани

Роль жировой ткани в поддержании системной воспалительной реакции последнее десятилетие активно изучается. В настоящее время расширились представления о клетках жировой ткани – адипоцитах. Сегодня раскрыты сложные механизмы связи жировой ткани с нейроэндокринными центрами регуляции. Они реализуются за счет выработки адипоцитами более 50 биологически активных веществ (лептина, адипонектина, ФНО- α и многих других). Все это позволяет рассматривать адипоциты как высокоактивные эндокринные клетки [4].

Адипокины (лептин, адипонектин и другие) активно влияют на воспалительный процесс, иммунный ответ, липидный метаболизм, инсулиновую чувствительность, сосудистый гомеостаз, ангиогенез и регуляцию энергетического баланса [35, 43].

Снижение концентрации циркулирующего адипонектина ассоциируется с ожирением, метаболическим синдромом, инсулиновой резистентностью и сердечнососудистой патологией, а его повышение – с аутоиммунными заболеваниями и хроническими воспалительными состояниями.

Лептин играет важную роль в регуляции энергетического баланса. Лептин связывается со своими рецепторами в гипоталамусе, а далее его эффекты опосредуются нейропептидом Y по анаболическому пути, а α -меланоцит-стимулирующим и кортикотропин-рилизинг гормонами по катаболическому пути [4, 45]. В результате действия лептина снижаются аппетит и потребление пищи, но усиливается метаболизм глюкозы и жиров, активируется бурая жировая ткань и термогенез [48]. В эксперименте было продемонстрировано [23] увеличение экспрессии лептина при системном воспалении.

ФНО- α , интерлейкин-1, глюкокортикостероиды вызывают повышение уровня лептина и снижают уровень адипонектина. В норме это возникает при избыточном потреблении пищи, а у пациентов, страдающих ХОБЛ, создает ложную видимость наличия положительного энергетического баланса в организме и способствует снижению аппетита [4]. У пациентов с избыточной массой тела зачастую развивается лептин-резистентность. Снижение действия лептина при ХОБЛ некоторые авторы [54] объясняют связыванием лептина с СРБ.

Гипоксия приводит к увеличению экспрессии лептина и снижению аппетита. Это было продемонстрировано как в эксперименте [39], так и у пациентов с хронической интермиттирующей гипоксией при ХОБЛ [48].

Выявлено [5] торможение лептином апоптоза Т-лимфоцитов CD³⁺ в подслизистой основе бронхов, на фоне усиления воспалительной реакции в проксимальных отделах. Это, возможно, определяет особенности течения ХОБЛ у пациентов с первоначально разным ИМТ [5].

М. Poulain соавторы отметили [30] повышение лептина, ФНО- α , ИЛ-6 на фоне снижения адипонек-

тина у пациентов с ХОБЛ с избыточным весом. Тогда как другие ученые показали [2], что у пациентов, страдающих ХОБЛ, при наличии питательной недостаточности (оценивались антропометрические показатели, толщина кожно-жировых складок, абсолютное число лимфоцитов крови) наблюдалось снижение лептина и повышение концентрации адипонектина по сравнению с пациентами с нормальным нутритивным статусом. Причем, уровни этих адипокинов были выше у пациентов с ХОБЛ, чем в группе контроля. В другом исследовании [19] выявлено, что уровень лептина был ниже у пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых лиц, но эти пациенты с ХОБЛ имели и более низкий ИМТ.

Дефицит лептина (как и лептин-резистентность) приводят к гиповентиляции легких [36]. Описано [48] снижение концентрации лептина у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, с низким ИМТ по сравнению с бронхитическим фенотипом (обусловлено снижением количества жировой ткани у первых) и прямая корреляция лептина и воспалительного маркера – растворимого рецептора ФНО- α 55.

Лептин не только гормон «антиожирения», но также – мощный регулятор репродукции [24] и костного ремоделирования [6, 28]. Установлена прямая связь концентрации лептина с потерей костной массы [40]. Выявлено центральное действие лептина – активация симпатической постганглионарной нервной системы, снижение костного образования и увеличение костной резорбции, участие в дифференцировке остеокластов за счет индуцирования RANKL экспрессии [28]. Рецепторы лептина найдены также в инсулин-продуцирующих β -клетках поджелудочной железы, стромальных клетках костного мозга, остеобластах, хондроцитах и клетках почек, что указывает на широкий спектр действия этого адипокина. Также выявлено супрессивное действие лептина на продукцию инсулина [7]. Дополнительно, лептин ингибирует продукцию системного 1,25(OH)₂D₃, (блокируя почечную 1 α -гидроксилазу), что опосредованно нарушает равновесие резорбции костной ткани и ее образования [17].

Ранее полагали, что избыточный вес предотвращает развитие остеопороза [16], однако сейчас выявлены различные, как позитивные, так и негативные эффекты влияния ожирения на костную ткань. Протективное действие избыточного веса связано с тем, что более высокий вес пациента увеличивает механическую нагрузку на скелет; образуется «защита» при падении; лептин «прямо» стимулирует костное образование; более выраженная ароматазная активность увеличивает образование эстрадиола, приводящего к снижению костной резорбции [41].

В свою очередь, отрицательное влияние избыточной массы тела на костную ткань обусловлено: действием воспалительных цитокинов (вырабатываемых в жировой ткани), нарушающих костеобразование; стимулированием резорбции жирными кислотами; ингибированием костного образования леп-

тином посредством симпатической нервной системы; гипергликемии, инсулинопении, препятствующих костеобразованию; активацией PPAR γ (гамма рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами), приводящей к ингибированию костеобразования и стимуляции резорбции [41].

В научных работах [20] последних лет указывается, что сама костная ткань также продуцирует гормон остеокальцин, участвующий в энергетическом метаболизме и оказывающий влияние на метаболизм жиров и глюкозы.

Висцеральное ожирение ассоциируется с увеличением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и др.) [7, 47]. У пациентов с ХОБЛ описано [12] увеличение уровня ФНО- α и его растворимых рецепторов. При наличии выраженной гипоксии у пациентов, страдающих ХОБЛ, увеличивается содержание циркулирующего ФНО- α (и его растворимых рецепторов) и лептина, что приводит к снижению аппетита и дневного употребления пищи. В большинстве исследований [48] выявлялся рост уровня ФНО в крови у пациентов с кахексией при хронической обструктивной болезни легких.

Патофизиологические эффекты ФНО- α многообразны. Установлено, что ФНО- α способен активировать апоптоз различных клеток, приводя к снижению массы тела за счет всех ее компонентов (как жирового, так и мышечного, костного) [8, 42]. Хронический воспалительный процесс у пациентов с ХОБЛ способствует увеличению костной резорбции. Описано [18] развитие кахексии, анемии, лейкоцитоза и инфильтрации нейтрофилами различных органов (сердце, печень, селезенка) у животных на фоне введения им ФНО- α .

ФНО связывается со специфическими рецепторными белками, экспрессируемыми на поверхности клеток различных тканей. Далее сигнал поступает внутрь клетки к факторам, контролирующим транскрипцию, таким образом, регулируя процессы роста и апоптоза клетки [3]. Известно разнонаправленное (проапоптотическое и антиапоптотическое) действие ФНО- α на нейтрофилы. ФНО- α стимулирует выделение медиаторов воспаления, увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов, являясь одним из важнейших факторов в каскаде местных и системных воспалительных реакций [3].

Распределение жировой ткани

В настоящее время актуальным является изучение не только массы жировой и безжировой ткани, но и особенностей их регионарного распределения. Накопление висцеральной жировой ткани ассоциируется с инсулинорезистентностью (обусловленной увеличением поставки свободных жирных кислот в портальную циркуляцию – причина печеночной инсулинорезистентности) и системную циркуляцию (причина мышечной инсулинорезистентности) [7]. Инсулинорезистентность часто наблюдают [22] у пациен-

тов с ХОБЛ, причем она усиливается во время обострений заболевания.

Известно, что половые гормоны участвуют в формировании и распределении жировой и мышечной ткани [14]. Показано [32], что уровень сывороточного тестостерона отрицательно взаимосвязан с количеством жировой ткани в теле человека. У мужчин с возрастом наблюдается постепенное снижение циркулирующих андрогенов. Это сочетается с увеличением общего и абдоминального количества жировой ткани [9]. Назначение тестостерона пожилым мужчинам приводит к снижению как общего, так и абдоминального количества жировой массы и увеличению безжировой массы тела.

Отмечено [7, 13], что при накоплении жировых масс в верхней части брюшной полости (андроидный регион) чаще наблюдается развитие инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии, чем при накоплении жировых масс в нижней части туловища (гиноидный регион).

Накопление избыточной жировой массы в мышцах и печени, которое ассоциируется с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа, является лучшим предиктором ухудшения углеводного обмена, чем висцеральное ожирение [7]. Накопления внутримышечной жировой ткани приводит не только к инсулинорезистентности, но и к развитию мышечной дистрофии (при увеличении жировой инфильтрации мышцы снижаются кровоток и активность инсулина) [46].

Абдоминальное ожирение отрицательно влияет на легочную функцию [38]. Отмечена негативная корреляция концентрации сывороточного лептина и маркеров системного воспаления с одной стороны и ОФВ₁, резервными объемами вдоха и выдоха с другой. Авторы это связывают не только с наличием гормонального дисбаланса и низкоуровневого воспаления, но и с ухудшением движения диафрагмы и эластичности грудной клетки. Выявлено [38], что абдоминальное ожирение по типу «яблока» (в верхней части туловища) – важный индикатор «легочного здоровья».

Снижение питательного статуса негативно отражается на процессе костного ремоделирования, изменении состояния скелетной мускулатуры, в том числе дыхательной [10, 21, 26, 42]. Это опосредованно способствует развитию утомляемости, снижению физической активности, резистентности к инфекциям и нарушениям репаративных процессов.

Изучение компонентного состава тела все больше будет использоваться для комплексной оценки состояния пациентов с ХОБЛ и персонализации лечения. Увеличение мышечной и костной ткани является важной терапевтической целью реабилитационных программ и нутритивной поддержки. Нормализация распределения и количества жировой ткани значительно снизит риски сопутствующих заболеваний и в итоге приведет к увеличению продолжительности жизни пациентов.

Литература

1. Клинические особенности и патогенетические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения / Т. Н. Василькова [и др.] // Мед. наука и образование Урала. – 2008. – № 4. – С. 8–10.
2. Невзорова, В. А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ / В. А. Невзорова, Д. А. Бархатова // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 3. – С. 85–90.
3. Роль интерлейкина-8, дефензинов, фактора некроза опухоли и его рецепторов в процессе реализации воспалительной реакции / Л. В. Кирковский [и др.] // Мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 8–13.
4. Солнцева, А. В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А. В. Солнцева // Мед. новости. – 2009. – № 3. – С. 7–11.
5. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Аверьянов [и др.] // Терапевт. арх. – 2009. – Т. 81, № 3. – С. 9–15.
6. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure / V. K. Yadav [et al.] // Cell. – 2009. – Vol. 138, № 5. – P. 976–789.
7. Adipose tissue: a metabolic regulator. Potential implication for the metabolic outcome of subjects born small for gestational age (SGA) / A. Maiorana [et al.] // Rev. Diabetic Studies. – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 134–146.
8. Agustí, A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. N. Agustí [et al.] // Europ. Respir. J. – 2003. – Vol. 21, № 45. – S. 347–360.
9. Androgen inactivation and steroid-converting enzyme expression in abdominal adipose tissue in men / K. Blouin [et al.] // J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 191, № 3. – P. 637–649.
10. Associated loss of Fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease / C. E. Bolton [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170, № 12. – P. 1286–1293.
11. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis / W. Q. Gan [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
12. Barnes, P. J. Systemic manifestation and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Europ. Respir. J. – 2009. – Vol. 35, № 5. – S. 1165–1185.
13. Björntorp, P. Adipose tissue distribution and function / P. Björntorp // Int. J. Obes. – 1991. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 67–81.
14. Blouin, K. Androgens and body fat distribution / K. Blouin, A. Boivin, A. Tchernoф // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2008. – Vol. 108, № 3–5. – P. 272–280.
15. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / A. M. W. J. Schols [et al.] // Amer. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 53–59.
16. Bone mineral density and body composition in underweight and normal elderly subjects / A. Coin [et al.] // Osteoporos Int. – 2000. – № 11. – P. 1043–1050.
17. Bouillon, R. The white adipose tissue connection with calcium and bone homeostasis / R. Bouillon, B. Decallonne // J. Bone Mineral Research. – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 1707–1710.
18. Cachectin / tumor necrosis factor induces cachexia, anemia and inflammation / K. J. Tracey [et al.] // J. Exp. Med. – 1988. – Vol. 167. – P. 1211–1227.
19. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // N. Takabatake [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159, № 4. – P. 1215–1219.
20. Clemens, T. L. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis / T. L. Clemens, G. Karsenty // J. Bone Mineral Research. – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 677–680.
21. Debigare, R. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms / R. Debigare, C. H. Cote, F. Maltais // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, № 9. – P. 1712–1717.
22. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Creutzberg E. C. [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1239–1245.
23. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters / C. Grunfeld [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2152–2157.
24. Farooqi, I. S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis / I. S. Farooqi, S. O'Rahilly // Amer. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, № 3. – S. 980–984.
25. Franssen, F. M. E. Sarcopenia in COPD functional and metabolic implications / F. M. E. Franssen; promotores: A. Schols, E. Wouters. – Maastricht University, 2009. – 248 p.
26. Holecki, M. Relationship between body fat mass and bone metabolism / M. Holecki, A. Więcek // Pol. Arch. Med. Wewnętrznej. – 2010. – Vol. 120, № 9. – P. 361–368.
27. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / A. A Eid [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 1414–1418.
28. Karsenty, G. Convergence between bone and energy homeostasis: Leptin regulation of bone mass / G. Karsenty // Cell Metabolism. – 2006. – Vol. 4. – P. 341–348.
29. Laghi, F. Disorders of the respiratory muscles / F. Laghi, M. J. Tobin // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 10–48.
30. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Poulain [et al.] // Chron. Respir. Dis. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 35–41.
31. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / K. Gray-Donald [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153. – P. 961–966.
32. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men / S. M. Haffner [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1993. – Vol. 17, № 11. – P. 643–649.
33. Physical activity and clinical and functional status in COPD / J. Garcia-Aymerich [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136, № 1. – P. 62–70.
34. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD / B. Waschki [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 331–359.
35. Plasmaleptin and adpnectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers / G. Krommidas [et al.] // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 40–46.
36. Prevalence and predictors of obesity hypoventilation syndrome / R. Darmagunawardena [et al.] // Inter. J. Respir. Care. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 10–13.
37. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study / E. Prescott [et al.] // Europ. Respir. J. – 2002. – Vol. 20. – P. 539–544.
38. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population / H. M. Ochs-Balcom [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 4. – P. 853–862.

39. *Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite* / M. Tschop [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1119–1120.

40. *Reid, I. R. Fat and bone* / I. R. Reid // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2010. – Vol. 503. – P. 20–27.

41. *Rosen, C. J. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone?* / C. J. Rosen, M. I. Bouxsein // *Nature Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 35–43.

42. *Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease* / A. G. N. Agusti [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 485–489.

43. *Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations* / E. F. Wouters [et al.] // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2007. – Vol. 4, № 8. – P. 626–634.

44. *Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers* / I. Rahman [et al.] // *Amer. J. Respir Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1055–1060.

45. *The OB protein (leptin) pathway- a link between adipose tissue mass and central neural networks* / Campfield L. A. [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 1996. – Vol. 28. – P. 619–632.

46. *Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and 2 diabetes mellitus* / B. H. Goodpaster [et al.] // *Amer. J. Clinical Nutrition.* – 2000. – Vol. 71. – P. 885–892.

47. *Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study* / K. M. Pou [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 1234–1241.

48. *Wouters, E. F. M. Nutrition and metabolism in chronic respiratory disease* / E. F. M. Wouters, A. M. W. J. Schols. *Europ. Respir. Monograph* 24. – 2003. – Vol. 8. – 180 p.