

# ОЖИРЕНИЕ И ОСТЕОПОРОЗ

В.Н. ШИШКОВА, к.м.н.,

ФГУ Федеральный медицинский центр

*Остеопороз и ожирение являются широко распространенными заболеваниями у людей после 50 лет и связаны с изменениями строения и состава тела. Эти болезни определяются как разными генетическими факторами, так и имеют в своей основе изменения общих клеток. С возрастом строение костного мозга изменяется в сторону преобладания адипоцитов, увеличения костно-резорбтивной активности и снижения образования остеобластов, что приводит к остеопорозу. Вторичные причины остеопороза, такие как сахарный диабет, гиперкортицизм, иммобилизация и метаболический синдром, ассоциируются с ожирением костного мозга. Изучение взаимосвязей между костью и жировой тканью на молекулярном и клеточном уровнях может привести к лучшему пониманию механизмов остеопороза и ожирения и разработке лекарств для лечения этих заболеваний.*



Ожирение относится к числу самых распространенных хронических заболеваний в мире и достигает масштабов неинфекционной эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2004 году, избыточная масса тела или ожирение были зарегистрированы у 1,7 млрд. человек, т. е. приблизительно у 30% жителей планеты. Если показатели распространенности ожирения продолжали увеличиваться такими же темпами, как в 1990-х годах, то, согласно прогнозам, к 2010 г. в Европейском регионе от ожирения уже страдают 150 миллионов взрослых и 15 миллионов детей и подростков [3, 26].

Избыточная масса тела является причиной значительной доли общего бремени заболеваний в Европейском регионе, на эту проблему ежегодно приходится свыше 1 миллиона смертей и 12 миллионов лет жизни с плохим состоянием здоровья. Избыточное количество висцерального жира является морфологическим субстратом инсулинорезистентности и главным критерием метаболического синдрома, самостоятельным фактором риска многих тяжелых заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа и атеросклероз. Помимо этого, избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, ишемического инсульта, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака эндометрия и остеоартрита, а также оказывают негативное влияние на психологическое здоровье людей и качество их жизни. Едва ли не единственным положительным аспектом наличия ожирения ранее считался его протективный эффект в отношении развития остеопороза.

Проблема остеопороза (ОП), как первичного, так и вторичного, на сегодняшний день также привлекает внимание многих исследователей, поскольку, согласно данным ВОЗ, входит в четверку заболеваний, лидирующих по смертности и инвалидизации населения, наравне с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и онкологическими заболеваниями [60]. Важно подчеркнуть, что ОП протекает бессимптомно до тех пор, пока не случится низкоэнергетический перелом. ОП – самое распространенное заболевание костной ткани: остеопоротические переломы отмечаются у половины всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, а также у мужчин старших возрастных групп. Пациенты, перенесшие один остеопоротический перелом, имеют высокий риск повторных переломов, следовательно, наиболее важной целью лечения ОП является предотвращение переломов. Поскольку ОП протекает без характерной клинической картины вплоть до возникновения перелома, то важным направлением в изучении ОП является выявление новых факторов риска развития ОП и переломов. Расширение таких знаний, с позиций доказательной медицины, даст возможность своевременно рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия, которые обеспечивали бы эффективное снижение риска остеопоротических переломов.

Ожирение и остеопороз – два метаболических заболевания, распространенность которых сильно возросла за последние десятилетия. Отчасти это может быть связано с глобальным «постарением» населения многих стран мира. Эти два нарушения, ранее считавшиеся взаимоисключающими,

имеют ряд особенностей и представляют спектр проблем для клиницистов. Обе болезни имеют генетическую основу и подвержены различным влияниям окружающей среды; они начинаются в молодом возрасте, хотя развитие полной клинической картины может занять десятилетия, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, и обе могут присутствовать у одного пациента одновременно, многократно усиливая свое патологическое влияние.

## Влияние жировой ткани на состояние костей

Жировая ткань, одна из основных естественных составляющих массы тела, является одним из наиболее важных показателей здоровья человека. Распределение жировой ткани в теле человека во многом определяет ее биологическую роль – механическая защита, термоизоляция, накопление энергии или эндокринная функция. Существует достаточное количество свидетельств того, что жировая ткань может оказать благоприятное воздействие на костную ткань. Положительная связь между массой тела и костной массой может быть связана с несколькими возможными механизмами: 1) увеличение массы тела увеличивает механическую нагрузку на скелет (особенно кортикальную часть) и способствует ее укреплению; 2) ассоциация увеличения жировой ткани с увеличенной секрецией костно-активных факторов из адипоцитов (т. е. эстрогена, лептина и адипонектина) [48]. Напротив, низкая масса тела у мужчин и женщин в значительной степени связана с низкой МПК и увеличением риска переломов, что учитывается в алгоритме FRAX, разработанном ВОЗ, для расчета 10-летнего риска переломов. Однако отношение массы тела к риску переломов у взрослых с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) все еще не определено [69].

Впервые появившиеся более 10 лет назад и продолжающие накапливаться данные исследований предполагают, что чрезмерное количество жировой ткани не может защитить человека от остеопороза или остеопоротических переломов. Данные исследования Rancho Bernardo показывают, что у пожилых мужчин и женщин с метаболическим синдромом отмечаются низкие значения МПК и высокий риск переломов [38]. В исследовании китайской популяции мужчин и женщин с низким ИМТ (19-22 кг/м<sup>2</sup>), обратная связь между процентом жировой массы и костной тканью отсутствовала [27]. Ремаог М. и соавт. в своем исследовании показали значимое увеличение риска перелома бедра у постменопаузальных женщин с ожирением [46]. И наконец, последние данные показывают, что тучные женщины имеют более низкие показатели формирования кости, которые измеряются биохимическими маркерами (пропептид коллагена 1 типа), предполагая, что увеличение жировых отложений подавляет образование новых коллагеновых структур [44].

Таким образом, несмотря на многочисленные свидетельства того, что жировая ткань защищает скелет, число исследований, свидетельствующих об обратном, увеличивается. Растущая эпидемия ожирения подняла тревогу среди педиатров, особенно потому, что количество переломов у

детей также экспоненциально растет. Эндокринологи, которые лечат взрослых, также должны быть осторожны, так как дети с ожирением могут не достигать пика костной массы, что увеличивает последующий риск переломов во взрослом возрасте, и это необходимо учитывать как дополнительный фактор риска [21, 24, 40].

### **Влияние характера распределения жировой ткани на ее функцию**

Региональные различия распределения жировой ткани в теле человека могут иметь позитивное или негативное влияние на скелет через системный или локальный характер воздействия (рис. 1). Когда жировая ткань присутствует в достаточных количествах (но не в переизбытке), она может положительно повлиять на кортикальную костную ткань, усиливая механические стимулы, особенно в период роста. Как эндокринный орган, жировая ткань выделяет несколько циркулирующих факторов, которые могут либо увеличивать и усиливать, либо уменьшать массу трабекулярной костной ткани. В зависимости от места происхождения адипоцитов (висцеральных или подкожных жировых клеток), преобладает секреторная функция или механическая.

Жировая ткань является эндокринным органом и выполняет ряд эндокринных, паракринных и аутокринных функций: активно секретирует эстрогены (ароматаза адипоцитов способствует синтезу эстрогенов из надпочечниковых андрогенов), ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, резистин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1), ингибитор активатора плазминогена I (ИТАП-I). Наибольшей секреторной активностью обладает висцеральная жировая ткань [1]. Некоторые из выделяемых адипоцитами биологически активных факторов контролируют массу тела, регулируя потребление пищи и поддерживая энергетический баланс. Другие, в частности, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, являются провоспалительными цитокинами, способны ингибировать формирование костной ткани, в частности путем внесения изменений в главный сигнальный путь остеогенеза – Wnt- $\beta$ -катенин. Подавление дифференциации остеобластов также может быть связано с адипоцитогенными секреторными факторами, такими, как свободные жирные кислоты и Dkk-1 (Dickkopf-related protein 1), ингибиторами Wnt-сигнального пути [18]. Преадипоцитарный фактор 1 (Pref-1) и эпидермальный ростовой фактор, которые выделяются преадипоцитами и индуцируют пролиферацию жировой ткани в костном мозге, дополнительно обладают способностью подавлять активность остеобластов [57].

Важно отметить, что производимые жировой тканью гормоны и адипоцитокнины определяют тип взаимодействия между костной и жировой тканями. В эксперименте клетки висцеральной жировой ткани показали способность подавлять активность остеобластов гораздо больше, чем клетки подкожной жировой ткани [31]. В естественных условиях, как было установлено в работах Gilsans, изучавших с помощью компьютерной томографии соотношение между висцеральной, подкожной жировой тканью и плотностью костной ткани у 100 здоровых женщин в возрасте 12-25 лет, количество подкожной жировой ткани напрямую было связано с минеральной плотностью кости (МПК), в то время как висцеральная жировая ткань обратно коррелировала с МПК. Также было показано, что у висцерального и подкожного жира есть противоположные эффекты на скелет; в то время как подкожный жир выгоден для структуры кости и ее силы, висцеральный жир представляет собой патогенные жировые отложения [21].

Из всех известных адипоцитокнинов, возможно обладающих влиянием на костный метаболизм, наиболее изученным на сегодняшний день является лептин. В исследованиях Дусу Р. и соавт., а также Takeda S. и соавт. показано, что МПК зависит от влияния гормона лептина, секретируемого клетками жировой ткани – адипоцитами, и его действие может быть опосредовано через симпатическую нервную систему

[15, 59]. Недавние исследования подтвердили, что усиление симпатической активности также способствует резорбции кости [19]. Эти выводы противоречат другим данным, показывающим, что лептин непосредственно способствует дифференциации остеобластов и влияет на процесс резорбции кости [11, 13, 55]. Однако, как и его влияние на расход энергии и питание, комплекс действия лептина на кости лучше всего можно объяснить его способностью действовать положительно непосредственно в периферических тканях или отрицательно, через центральные механизмы регуляции, с участием активации симпатической нервной системы. Преобладание периферического эффекта лептина над центральным на кости у тучных мышей по-прежнему остается спорным [47] и в конечном итоге зависит от неоднородности в составе костного мозга, эффекта лептинорезистентности на уровне гипоталамуса и степени симпатической иннервации [14, 25]. Другие известные адипоцитокнины, такие как адипонектин и резистин, также обладают эффектами потенцировать костный метаболизм, однако их действие не однозначно и требует дальнейшего изучения.

Данные из исследований на различных метаболических моделях (табл. 1) с использованием достижений генной инженерии позволяют предположить, что именно перераспределение жира, а не просто диагностированное соматическое ожирение может быть лучшим индикатором нарушения остеобластогенеза.

### **Связь между массой тела, МПК и диагностикой остеопороза**

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) широко используется для изучения взаимосвязи между МПК, массой тела и составом тела. Исследования у взрослых и детей показали, что МПК имеет положительную связь с массой тела и ИМТ, хотя есть споры относительно того, мышечная масса или жировая масса является более важным фактором, определяющим МПК [48, 66]. Отношения масса тела – МПК в исследованиях носят сложный характер. Например, ошибки в определениях МПК – достаточно распространенное явление у пациентов с морбидным ожирением. Измерения DXA могут быть ложно завышенными из-за увеличения жира в организме, в то время как измерения трабекулярной МПК методом количественной компьютерной томографии – занижаются. Так, исследования у пациентов с ожирением после бариатрических операций продемонстрировали большее, чем ожидалось, снижение МПК в результате сопутствующих изменений в составе тела [65]. Не ясно, однако, означает ли низкая масса тела обязательно небольшое количество жира. Например, при синдроме Кушинга есть существенное изменение в распределении жировой ткани, включая инфилльтрацию адипоцитами костного мозга, но с небольшими изменениями в общей массе тела [4]. Аналогичным образом, у истощенных пожилых пациентов увеличение висцерального жира было связано с риском перелома бедра [41].

### **Влияние пола, возраста и этнической принадлежности**

Большинство исследований, получивших традиционные результаты положительной связи ИМТ и МПК, изучало белых средних лет мужчин и женщин со значительно большим ИМТ, чем 25 кг/м<sup>2</sup>. Изучив 921 афро-американскую, азиатскую, латиноамериканскую и кавказскую женщину в возрасте 20-25 лет, Wang MC и соавт. обнаружили, что именно мышечная масса, а не жировая масса была более позитивно связана с МПК [66]. Еще более удивительные результаты были обнаружены в недавнем исследовании 13000 китайских мужчин и женщин со значительно более низким, чем средний ИМТ других когорт (21 кг/м<sup>2</sup>). Исследование показало, что содержание жира в организме у обследуемых было обратно пропорционально связано с МПК позвоночника и бедра, измеренной DXA [27]. Эти противоречивые результаты позволяют предположить, что отношения между жировой

тканью и костной, вероятно, зависят от возраста пациента, пола и этнической принадлежности и требуют дальнейшего изучения.

### **Взаимодействие костной и жировой тканей**

Кость – это динамичная ткань с постоянно протекающими процессами формирования и резорбции. Около 10% костной ткани замещается ежегодно. Ремоделирование компактного и губчатого вещества кости рассматривается с позиции функционирования базисных многоклеточных единиц (Basic Multicellular Unit) или костных ремоделирующих единиц (Bone Remodeling Unit). Блок костного ремоделирования формируется в локусе перестройки костной ткани и представляет собой группу из согласованно функционирующих клеток, которые называют также «преобразующими блоками», их образуют остеокласты, остеобласты, остециты, активные мезенхимальные клетки и микрососуды. Остеокласты происходят из гемопоэтических предшественников в костном мозге, а остеобласты в результате дифференциации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [34]. Согласование дифференциации этих двух клеточных линий во время активного ремоделирования костной ткани отчасти обеспечивается МСК, которые являются источником целого ряда цитокинов, влияющих на этот процесс.

Отмечено, что остеопороз и ожирение имеют несколько объединяющих моментов, в том числе общие мезенхимальные стволовые клетки-предшественники для адипоцитов и остеобластов и увеличение распространенности этих заболеваний в более старшем возрасте. Более 40 лет назад Р. Meunier изучил биопсию гребня подвздошной кости у 81 пожилой женщины и обнаружил, что образцы костного мозга у женщин с остеопорозом содержали большое количество жировых клеток, по сравнению с их уровнем у здоровых молодых людей [36]. Этот вывод был подтвержден в последующих исследованиях, которые показали увеличение ожирения костного мозга у женщин в постменопаузе с остеопорозом и отрицательные ассоциации между жиром костного мозга и скоростью формирования кости [30, 50, 63]. Сегодня проведение МРТ оказывает дополнительную помощь в более ранней диагностике изменений в подвздошной кости, и при условии, что это неинвазивный метод, точно определяющий количество жировых клеток в костном мозге во всем скелете. Wehrli FW и соавт. впервые сообщил, что при МРТ оценке увеличенного количества жира в костном мозге тел позвонков у пожилых женщин с низкой МПК им присваивается дополнительный риск переломов [67]. Таким образом, по мере старения организма состав тела, как и состав костного мозга, изменяется в пользу увеличения присутствия в нем адипоцитов, в последнем повышается активность остеокластов и снижается функция остеобластов, в результате

развивается остеопороз. Недавние исследования показали, что вторичные причины остеопороза, такие как сахарный диабет, избыток глюкокортикоидов (экзогенный или эндогенный) и иммобилизация, также связаны с ожирением костного мозга.

### **Роль адипоцитов в костном мозге**

Изучение и анализ жировой ткани в составе костной, их взаимодействия и взаимосвязи, началось как на молекулярном, так и на клиническом уровне. Несколько исследований рассмотрели функции адипоцитов в костном мозге. Показано, что МСК костного мозга, взятые у постменопаузальных пациенток с остеопорозом, выделяют больше маркеров дифференциации, для адипоцитов, чем те, что взяты у пациенток без остеопороза, [54] и большее количество МСК, вступало в программы дифференциации адипоцитов, а не остеобластов [49]. Важно отметить, что адипоциты в костном мозге могут не только подавлять остеобластогенез, но и могут способствовать резорбции кости, поскольку костно-мозговые адипоциты, как и адипоциты любой другой локализации, выделяют провоспалительные цитокины, способные стимулировать остеокласты [68]. Взаимодействие между эстрогенами и адипоцитами во многом определяет баланс костной ткани (рис. 2 [75]) [22, 35].

### **Активация пути адипоцитогенеза в костном мозге – активация PPAR $\gamma$ 2**

Как видно из рис. 2, ядерные рецепторы  $\gamma$ , активируемые пролифератором пероксисом 2 (PPAR $\gamma$  2), являются доминирующим регулятором адипогенеза в костном мозге, и активация PPAR $\gamma$  2 способствует дифференциации МСК в адипоциты, а не в остеобласты [8]. Подтверждение их ключевой роли в распределении клеток-предшественников – МСК в адипоциты получили Akune T. и соавт. [6], показав, что PPAR $\gamma$  недостаточность привела к увеличению остеобластогенеза в эксперименте *in vitro* и увеличению объема трабекулярной костной ткани в естественных условиях. Кроме того, лечение диабета у взрослых мышей с применением розиглитазона (повышающего чувствительность к инсулину, активирующему PPAR $\gamma$ ), привело к значительному ухудшению в трабекулярной архитектуре, снижению формирования костей и увеличению ожирения костного мозга [52]. В последнее время подобная активность розиглитазона была подтверждена и у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших розиглитазон в качестве сахароснижающей терапии, что привело к достоверному увеличению числа переломов [37]. Мыши с преждевременным старением, мутация SAMP6, также демонстрируют почти идентичные модели жировой инфильтрации костного мозга с нарушениями формирования костной ткани [62]. Такая же картина была отмечена в модели диабетических мышей с инсулинопенией [10].

Таким образом, пожилой возраст или процессы, которые ускоряют старение, а также применение розиглитазона приводят к значительному ожирению костного мозга, через активацию PPAR $\gamma$ 2 пути адипогенеза, дефектам формирования костной ткани и увеличению риска переломов.

### **Клинические ситуации, приводящие к увеличению жира в костном мозге**

Увеличение риска переломов в различных клинических ситуациях может иметь свои истоки во взаимодействии между адипоцитами костного мозга и костной тканью. Например, пациенты с сахарным диабетом типа 2, как правило, имеют нормальную или высокую МПК, но также и высокий риск переломов [61]. Так, у женщин с СД 2 типа в исследовании была отмечена повышенная, по сравнению с женщинами без диабета, МПК во всех исследуемых участках (пяточная кость, лучевая кость, бедро), и при этом выявлялся повышенный риск переломов всех локализаций (исключая

**Таблица 1.**  
Данные изучения взаимодействия между жировой и костной тканью

Модель	Состав тела	Скелетный фенотип	Комментарий
ob/ob	↑ МПК, ↑ жировой массы	↑ объема губчатой кости	Лептин дефицита
db/db	↑ МПК, ↑ жировой массы	↑ объема губчатой кости	Лептинорезистентность (дефицит рецептора лептина)
PPAR $\gamma$ +/-	↓ жира	↑ объема губчатой кости ; ↑ количества остеобластов	PPAR $\gamma$ –отсутствие
SAMP6	↑ жира	↓ Губчатой кости объема; ↑ ожирения костного мозга	модель ускоренного старения

Примечание: PPAR $\gamma$  – рецептор активируемый пролифератором пероксисом.

переломы позвоночника) [42]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что пациенты с СД 2 типа имеют повышенный риск развития переломов по сравнению с людьми без диабета, несмотря на сопутствующее ожирение. Механизмы, лежащие в основе этого повышенного риска, до конца неизвестны, однако можно с большой вероятностью предполагать, что увеличение ожирения, в том числе и костного мозга, усиление инсулинорезистентности и последствия применения сахароснижающих средств влияют на повышение хрупкости скелета у этих людей [20, 53].

**Гиперкортицизм**

Еще одна клиническая ситуация, связанная с ожирением костного мозга – гиперкортицизм. Как прием экзогенных глюкокортикоидов (ГК), так и их эндогенная гиперпродукция в течение длительного периода связаны с низкой МПК и значительно более высоким риском переломов, а также с выраженной инфильтрацией костного мозга адипоцитами [33]. В ряде исследований, выполненных на различных популяциях, было отмечено увеличение риска переломов при терапии ГК у больных с нормальной или незначительно сниженной МПК, что может быть обусловлено воздействием ГК на качество кости [39]. В метаанализе, объединившем 7 больших популяционных исследований и включившем 5704 мужчин и 12253 женщин, терапия ГК ассоциировалась со значительным повышением риска переломов независимо от МПК [29]. По данным метаанализа, при одинаковых показателях МПК риск развития переломов у больных ГК-ОП выше, чем при постменопаузальном ОП [64].

**Иммобилизация**

Показано, что в результате длительной неподвижности (более 2 месяцев), так же как и в невесомости, происходит потеря костной массы, 0,3-0,4% ежемесячно. При этом уменьшается и мышечная масса тела и происходит увеличение количества жировой ткани. Отсутствие нагрузки на скелет из-за иммобилизации, или бездействия, также связано с преобразованием МСК клеток в адипоциты, а не в остеобласты, что приводит к снижению образования кости [5].

**Перспективы: возможность лечения и профилактики**

Известно, что препараты для лечения остеопороза разделены соответственно их механизм действия: с преимущественным антирезорбтивным или стимулирующим рост костной ткани. К антирезорбтивным препаратам относят эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин и бисфосфонаты, основной механизм которых – снижение активности остеокластов. К второму типу препаратов, анаболического характера, относят препараты паратиреоидного гормона, витамин Д и стронция рanelат,

которые проявляют свой эффект, увеличивая дифференцировку и выживаемость остеобластов [23, 32]. Для рассматриваемых в данном обзоре клинических вариантов остеопороза, связанных с прогрессированием ожирения костного мозга, известно, что, дополнительно к увеличенной деятельности остеокластов, главным патофизиологическим механизмом будет сокращение количества остеобластов за счет интенсивного процесса адипоцитогенеза в костном мозге [7, 23]. Хотя действие анаболических агентов на остеобластогенез известно, их эффект по предотвращению интенсивного перехода МСК в адипоцитогенез до сих пор не определен.

Напротив, эффект антирезорбтивных агентов на дифференцирование МСК костного мозга уже подтвержден для некоторых препаратов. Эстрогены и бисфосфонаты снижают дифференцировку МСК костного мозга в адипоциты, увеличивая одновременно остеобластогенез, с дополнительным эффектом снижения апоптоза остеобластов [43, 45]. Дополнительно эффект снижения адипоцитогенеза был показан также при применении трансдермальной системы доставки эстрогенов (препарат заместительной гормональной терапии) [58]. Кальцитонин и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов не имеют доказанных эффектов на адипогенез и остеобластогенез.

В случае бисфосфонатов (изучены только алендронат и ризедронат), их потенциальный анаболический эффект был ранее частично изучен, поскольку они являются антирезорбтивными агентами с ограниченным эффектом на остеобластогенез [51]. Доказательством того, что бисфосфонаты могут иметь анаболический эффект, является увеличение кортикальной костной ткани, на фоне лечения алендронатом, который может быть объяснен усилением остеобластогенеза [9, 12]. На сегодняшний день есть новые доказательства анаболического эффекта бисфосфонатов, направленного на улучшение прочности костной ткани – это влияние на дифференцировку клеток-предшественниц остеобластов в костном мозге и подавление адипоцитогенеза, т. е. ожирения костного мозга [56]. Несколько лет назад Im и соавт. фактически доказали, что алендронат и ризедронат могут увеличивать количество остеобластов и преостеобластов в основных трабекулярных структурах человеческой костной ткани, сопровождавшееся увеличением секреции морфогенетических белков, коллагена типа I и остеокальцина [28]. И, наконец, опубликованные совсем недавно результаты первого завершившегося 3-летнего рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования, изучавшего эффективность бисфосфоната (ризедроната) в снижении выраженности жировой инфильтрации костного мозга у постменопаузальных женщин, показали высокую эффективность применения бисфосфонатов в снижении прогрессии ожирения костного мозга, доказанное гистоморфологически. Подавление активности адипоцитогенного транскрипцион-

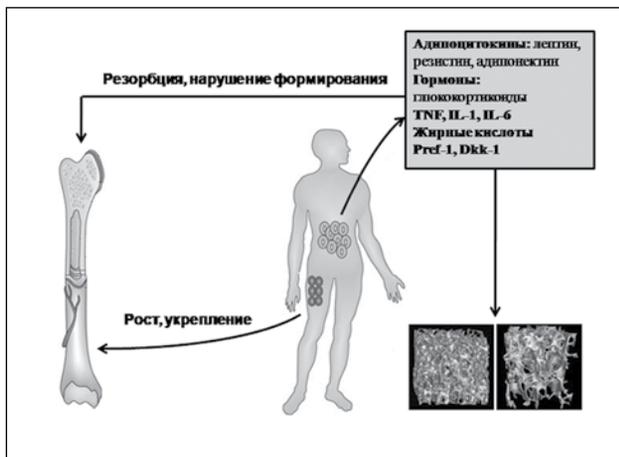


Рис. 1. Влияние характера распределения жировой ткани на ее функцию (с изменениями из Masanobu Kawai & Clifford J. Rosen 2010 [16]).

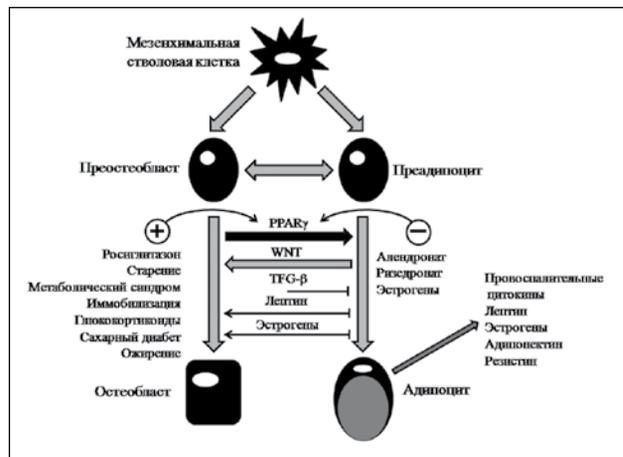


Рис. 2. Влияние различных факторов на адипоцитогенез в костном мозге (с изменениями из Lan-Juan Zhao 2008 [46]).

ного фактора PPAR $\gamma$ 2 было доказано иммуногистохимически [16]. В поддержку этого терапевтического направления недавно в исследовании также было показано, что алендронат может замедлить адипогенез и увеличить остеогенез подавлением адипоцитогенного транскрипционного фактора – PPAR $\gamma$ 2, в человеческих мезенхимальных стволовых клетках костного мозга [17].

Эти результаты – первая демонстрация превосходной эффективности бисфосфонатов в снижении прогрессии адипоцитогенеза в костном мозге человека в естественных условиях. Регулируя количество жира в пределах костного мозга и одновременно стимулируя процессы дифференцировки остеобластов, бисфосфонаты (алендронат и ризедронат) способствуют улучшению качественного состава костной ткани, ее обновлению, снижению количества накопленных микроповреждений. Таким образом, это благоприятное терапевтическое воздействие алендроната и ризедроната, направленное на предотвращение старения костной ткани, на сегодняшний день уникально.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

Свидетельство значительного, еще более сложного, чем предполагалось ранее, взаимодействия между жировой тканью и костной приводится в табл. 2. В исследовании установлено, что существует центральная регуляция костного ремоделирования, опосредованная действием лептина через гипоталамус и симпатическую нервную систему, путь, который также регулирует метаболическую судьбу и распределение жировой ткани. Кроме того, адипоциты и остеобласты возникают из общей мезенхимальной клетки-предшественницы, и в их судьбах, не исключая друг друга, переплетаются различные генетические, гормональные и экологические факторы. С другой стороны, существует защитная роль нормального или умеренно повышенного количества подкожной жировой ткани для костной, в частности, в отношении риска переломов и потери костной массы во время и сразу после наступления менопаузы. Однако накапливается все больше доказательств того, что жировая инфильтрация в костном мозге не может играть положительную роль ни для МПК, ни для оптимального функционирования блоков ремоделирования костной ткани. Такие состояния как старение, гипогонадизм, увеличение висцерального жира и вторичные причины остеопороза, такие как сахарный диабет 2 типа, избыток глюкокортикоидов (экзогенный или эндогенный) и иммобилизация, связаны с ожирением костного мозга. Увеличение количества жира в костном мозге, обнаруженное с помощью МРТ, может быть связано с большим риском переломов и требует проведения лечебно-профилактических мероприятий. Рассматривается возможность применения различных агентов, способных остановить прогрессию адипоцитогенеза в костном мозге, возможных антагонистах PPAR $\gamma$ 2. На сегодняшний день в клинических испытаниях такое действие показали только

препараты эстрогенов (трансдермальная система) и бисфосфонаты (алендронат и ризедронат), которые способствуют улучшению количественного и качественного состава костной ткани, ее обновлению, снижению количества накопленных микроповреждений и предотвращают ожирение костного мозга. Алендронат (Фосаванс) также является препаратом первой линии для профилактики и лечения не только постменопаузального ОП, но и глюкокортикоидного ОП и ОП у мужчин.

Тем не менее, многие вопросы еще остаются без ответов. Ключевой сигнал контроля над дифференциацией МСК по-прежнему не определен. Понимание этого нового аспекта биологии костной ткани открывает путь для новых методов и направлений в лечении остеопороза. Но, возможно, еще быстрее и раньше, роль поддержания нормального веса в профилактике остеопороза будет признана важным фактором, который должен получить более широкое признание среди врачей и пациентов.

**SUMMARY**

*Osteoporosis and obesity, two disorders of body composition, are growing in prevalence. Interestingly, these diseases share several features including a genetic predisposition and a common progenitor cell. With aging, the composition of bone marrow shifts to favor the presence of adipocytes, osteoclast activity increases, and osteoblast function declines, resulting in osteoporosis. Secondary causes of osteoporosis, including diabetes mellitus, glucocorticoids, immobility and metabolic syndrome are associated with bone-marrow adiposity. Unraveling the interface between bone and fat at a molecular and cellular level is likely to lead to a better understanding of several diseases, and to the development of drugs for both osteoporosis and obesity.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. /Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.
2. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение.(клинические рекомендации) /Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.:ГЭОТАР – Медиа, 2009.
3. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегия ее решения. Резюме. ВОЗ. /Под ред. Branco F., Nikogosian H., Lobstein T. – Копенгаген, 2007.
4. Adler R.A., Rosen C.J. Glucocorticoids and osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 641–54.
5. Ahdjoudj S., Lasmoles F., Holy X. et al. Transforming growth factor 2 inhibits adipocyte differentiation induced by skeletal unloading in rat bone marrow stroma. J Bone Miner Res 2002; 17(5): 668–77.
6. Akune T., Shinsuke O., Satoru K. et al. PPAR  $\alpha$  insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. J Clin Invest 2004; 113(6): 846–55.
7. Ali A.A., Weinstein R.S., Stewart S.A. et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. Endocrinol 2005;146(3):1226–35.

Таблица 2.

Поддержка ЗА и ПРОТИВ гипотезы, что жир защищает скелет

ЗА (ожирение защищает)	Против (ожирение пагубно)
Механическая защита при падении Увеличение нагрузки на кортикальную костную ткань, стимуляция роста и укрепления (особенно в пубертате)	Провоспалительные цитокины ухудшают формирования костей
Лептин непосредственно стимулирует формирование кости	Жирные кислоты стимулируют резорбцию Лептин подавляет формирование кости с помощью симпатической нервной системы
Большая активность ароматазы- увеличение эстрадиола - снижение резорбции кости, стимуляции остеогенеза	Гипергликемия ухудшает формирование кости Локальный синтез кортизола увеличивает адипоцитогенез инсулинопения ухудшает формирование кости PPAR $\gamma$ - активация, что приводит к: торможению формирования кости, стимуляции резорбции и адипоцитогенезу

Примечание: PPAR $\gamma$  – рецептор активируемый пролифератором пероксисом.

8. Aubin J.E. Bone stem cells. *J Cell Biochem* 1998; Suppl 30–31: 73–82.
9. Balena R., Toolan B.C., Shea M. et al. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 1993; 92(6): 2577–86.
10. Botolin S., Faugere M-C., Malluche H. et al. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor- $\gamma$  2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology* 2005; 146(8): 3622–31.
11. Burguera B., Hofbauer L.C., Thomas T. et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142(8): 3546–53.
12. Chavassieux P.M., Arlot M.E., Reda C. et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100(6): 1475–80.
13. Cornish J., Callon K.E., Bava U. et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002; 175: 405–15.
14. Dhillon H., Glatt V., Ferrari S.L. et al. Beta-adrenergic receptor KO mice have increased bone mass and strength but are not protected from ovariectomy-induced bone loss [abstract]. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (Suppl 1): S32.
15. Ducey P., Amling M., Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100(2): 197–207.
16. Duque G., Li W., Adams M. et al. Effects of risedronate on bone marrow adipocytes in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 27 July 2010. DOI: 10.1007/s00198-010-1353-8.
17. Duque G., Rivas D. Alendronate has an anabolic effect on bone through the differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1603–11.
18. Elbaz A., Wu X., Rivas D. et al. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts in vitro. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14(4): 982–91.
19. Eleftheriou F., Ahn J.D. Takeda S. et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434: 514–20.
20. Forsen L., Meyer H.E., Midthjell K. et al. Diabetes mellitus and then incidence of hip fracture results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 199; 42: 920–5.
21. Gilsanz V., Chalfant J., Mo A.O. et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(9): 3387–93.
22. Gimble J.M., Robinson C.E., Wu X. et al. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996, 19(5): 421–8.
23. Gimble J.M., Zronic S., Floyd Z.E. et al. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem.* 2006; 98: 251–66.
24. Goulding A., Cannan R., Williams S.M. et al. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13(1): 143–8.
25. Hamrick M.W., Pennington C., Newton D. et al. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone* 2004; 34: 376–83.
26. Haslam D.W. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–209.
27. Hsu Y. H. et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 146–54.
28. Im G.L., Qureshi S.A., Kenney J. et al. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 2004; 25:4105–15.
29. Johnell O., de Laet C., Johansson H. et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2002;13(suppl 1): S14.
30. Justesen J., Stenderup K., Ebbesen E.N. et al. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001; 2(3): 165–71.
31. Kawai M., Rosen C.J. Bone: Adiposity and bone accrual—still an established paradigm? *Nature Reviews Endocrinology* 2010; 6: 63–4.
32. Khan A.W., Khan A. Anabolic agents: A new chapter in the management of osteoporosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006; 28(2):136–41.
33. Li X, Jin L., Cui Q. et al. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. *Osteoporos Int* 2005; 16: 101–8.
34. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115–37.
35. Martin R.B., Zissimos S.L. Relationships between marrow fat and bone turnover in ovariectomized and intact rats. *Bone* 1991, 12(2): 123–31.
36. Meunier P., Aaron J., Edouard C., Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. *Clin Orthop* 1971;80:147–54.
37. Monami M., Cresci B., Colombini A., et al. Bone Fractures and Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2008, 31(2): 199–203.
38. Muhlen D., Safii S., Jassal S. K. et al. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 1337–44.
39. Naganathan V., Jones G., Nash P. et al. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 2000; 160:2917–22.
40. Nagasaki K., Kikuchi T., Hiura M. et al. Obese Japanese children have low bone mineral density after puberty. *J. Bone Miner. Metab.* 2004; 22: 376–81.
41. Nguyen N.D., Pongchaiyakul C., Center J.R. et al. Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005; 6: 11–18.
42. Nicodemus K.K., Folsom A.R. Iowa women's health study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192–7.
43. Okazaki R., Inoue D., Shibata M. et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology* 2002; 143(6): 2349–56.
44. Papakitsou E.F., Margioris A.N., Dretakis K.E. et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 47(3): 185–93.
45. Plotkin L.I., Aguirre J.L., Kousteni S. et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005; 280(8):7317–25.
46. Premaor M.O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J. Bone and Mineral Research* 2010; 25(2): 292–7.
47. Reid I.R. Leptin deficiency—lessons in regional differences in the regulation of bone mass. *Bone* 2004; 34: 369–71.
48. Reid I.R. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002; 31: 547–55.
49. Rodriguez J.P., Montecinos L., Rios S. et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation. *J Cell Biochem* 2000; 79(4): 557–65.
50. Rozman C., Feliu E., Berga L., et al. Age-related variations of fat tissue fraction in normal human bone marrow depend both on size and number of adipocytes: a stereological study. *Exp Hematol* 1989; 17(1): 34–7.
51. Russell R.G. Bisphosphonates: From bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1068: 367–401.
52. Rzonca S.O., Suva L.J., Gaddy D. et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004; 145(1): 401–6.
53. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Ensrud K.E. et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32–8.
54. Sekiya I., Larson B. L., Vuoristo J. T. et al. Adipogenic differentiation of human adult stem cells from bone marrow stroma (MSCs). *J Bone Miner Res* 2004; 19(2): 256–64.
55. Stepan C.M., Crawford D.T., Chidsey-Frink K.L. et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000; 92(1–3): 73–8.
56. Still K., Phipps R.J., Scutt A. Effects of risedronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(2):143–50.
57. Sul H. S. Minireview: Pref-1: role in adipogenesis and mesenchymal cell fate. *Mol. Endocrinol.* 2009; 23: 1717–25.
58. Syed F.A., Oursler M.J., Hefferan T.E. et al. Effects of Estrogen Therapy on Bone Marrow Adipocytes in Postmenopausal Osteoporotic Women. *Osteoporos Int.* 2008; 19(9): 1323–30.
59. Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R. et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111(3): 305–17.
60. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. WHO Fracture Risk Assessment Tool [online] 2009.
61. The living skeleton. /Ed. Ch. Roux. Wolters Kluwer Health, 2007.
62. Tuominen J.T., Impivaara O., Puukka P. et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1196–200.
63. Uchiyama Y., Miyama K., Katagiri T. et al. Adipose conversion is accelerated in bone marrow cells of congenitally osteoporotic SAMP6 mice [abstract]. *J Bone Miner Res* 1994; 9(Suppl 1): S321.
64. Verma S., Rajaratnam J.H., Denton J. et al. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol* 2002; 55(9): 693–8.
65. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87.
66. Von Mach M.A., Stoeckli R., Bilz S. Et al. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metabolism* 2004; 53(7): 918–21.
67. Wang M.C., Bachrach L.K., Van Loan M. et al. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone* 2005; 37(4): 474–81.
68. Wehrli F.W., Hopkins J.A., Hwang S.N., et al. Cross-sectional study of osteopenia with quantitative MR imaging and bone densitometry. *Radiology* 2000; 217: 527–38.
69. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12): 1796–1808.
70. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. WHO Fracture Risk Assessment Tool [online] 2009.
71. Zhao L.J., Jiang H., Papiasianm Ch.J. et al. Correlation on obesity and osteoporosis : effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23(1): 17–29.