

# ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ КОСТЕЙ

## Интервью с Рене Риццоли // René Rizzoli, Швейцария

РЕНЕ РИЦЗОЛИ // RENÉ RIZZOLI, MD

Отдел заболеваний костей, Отделение медицинских специальностей, Госпитали Женевского университета и Медицинский факультет Женевы, ШВЕЙЦАРИЯ

*Поступление питательных веществ — один из средовых факторов, влияющих как на накопление начального «костного капитала», которое полностью завершается к концу второго десятилетия жизни, так и на потерю костной массы, происходящую во второй половине жизни. Питательные вещества могут напрямую модифицировать процесс обновления костной ткани или делать это косвенно, через изменение уровней кальцитропных гормонов. Исследования связей между питанием и фенотипическими скелетными проявлениями могут привести к противоречивым результатам, частично из-за низкой точности и воспроизводимости различных методов оценки поступления питательных веществ. Кальций и белок в пищевых продуктах выступают в роли пищевых компонентов, влияющих на рост костей и возрастную потерю костной массы. Их оптимальное потребление является обязательным для поддержания здоровья костей.*

**Ключевые слова:** пищевой кальций, пищевой белок, перелом, ИФР-1, остеопороз, пиковая костная масса. *Medicographia 2012;34:213—220.*



### Какой вклад в костную массу вносят наследственность и питание?

Вариации костной массы более чем на 60% определяются генетическими факторами [1]. К средовым факторам, то есть негенетическим воздействиям, относят питание и образ жизни. Питание способно модулировать влияние генетических факторов, и наоборот, генетический фон может определять реакцию организма на питание. Питание может влиять на метаболизм костной ткани и структуру костей посредством различных механизмов. Продукты обмена питательных веществ могут напрямую модифицировать процесс обновления костной ткани или делать это косвенно, путем воздействия на секрецию и уровни кальцитропных гормонов в системном кровотоке, которые влияют на ремоделирование и гомеостаз кости. Некоторые эффекты питательных веществ могут быть опосредованными и непрямыми. В частности, общее недостаточное питание приводит к мышечной слабости и атрофии, в результате чего ослабляется мышечный каркас костей и увеличивается частота падений. Более того, некоторые зависимости между питательными веществами и здоровьем костей могут быть временными и отличаться от долгосрочных влияний.

Кроме того, имеются сложности в выявлении четкой зависимости между показателями здоровья костей и особенностями питания, по причине низкой точности и воспроизводимости различных методов оценки поступления питательных веществ в организм (дневник питания, опрос по питанию за последние 24 часа, опросник по частоте питания и изучение особенностей питания в анамнезе), поскольку все они полагаются на память субъекта. В рамках доказательной медицины рандомизированные контролируемые исследования с однородными результатами обеспечивают более высокий уровень доказательности, чем наблюдательные исследования [2], мнения экспертов и/или личный клинический опыт, которые находятся внизу этой иерархии. Что касается питания и здоровья костей, многие понятия основаны на исследованиях зависимостей или, что еще хуже, на личных убеждениях экспертов. Причинно-следственная связь, построенная на ассоциациях, является слабо доказанной. Интервенционные исследования в области питания с изучением специфических показателей исходов для скелета трудноосуществимы и требуют больших когорт участников. Кроме того, результаты могут быть подвержены влиянию самых разных вмешивающихся факторов, в том числе социальных и генетических.

Костная масса по достижении определенного возраста зависит от количества костной ткани, накопленной к моменту завершения роста скелета, т.е. так называемой пиковой костной массы, и количества костной ткани, которая теряется впоследствии [3]. Существует большое число доказательств, связывающих потребление питательных веществ (особенно кальция и белка) с ростом костей и потерей костной массы в более позднем возрасте, т.е. с обоими процессами, влияющими на риск переломов. Оптимальное содержание кальция и белка в пищевом рационе является необходимым для гомеостаза костей в периоде роста, а также в пожилом возрасте.

### Когда происходит накопление костной массы?

В большинстве областей скелета пиковая костная масса достигается к концу второго десятилетия жизни [4]. Общая масса минеральных веществ в организме практически удваивается в период полового созревания за счет увеличения скелета в размерах при относительно неизменной объемной плотности кости, т.е. количестве костной ткани в кости [3]. Лишь в очень небольшой пропорции консолидация костей

может происходить на третьем десятилетии жизни, особенно у мужчин. Половое созревание — это период, в течение которого половые различия по костной массе, наблюдаемые у взрослых лиц, становятся полностью выраженными. Существенное половое различие по костной массе, возникающее в периоде полового созревания, оказывается связанным с более выраженным увеличением размеров костей [5]. Какие-либо половые различия по объемной плотности трабекулярной кости в конце периода созревания, т.е. у молодых, здоровых взрослых людей на третьем десятилетии жизни, отсутствуют. Значительно большие значения средней минеральной плотности костной ткани (МПК), рассчитанной по площади, наблюдаемые у молодых здоровых взрослых мужчин, по сравнению с женщинами, оказываются крайне важными в связи с более длительным периодом созревания скелета, а не большей максимальной скоростью наращивания костной массы [6]. Подсчитано, что увеличение пиковой костной массы на 10% позволяет снизить риск переломов вследствие остеопороза во взрослом возрасте на 50% или эквивалентно наступлению менопаузы на 14 лет позже. У детей с переломами верхних конечностей может быть обнаружено снижение МПК на 1—5%, по сравнению с контрольными лицами [7—9].

### Какую роль играет кальций в развитии костей, и какое влияние оказывают пищевые добавки кальция на массу костной ткани?

Кальций играет важную роль в регуляции различных клеточных функций, деятельности центральной и периферической нервной системы, мышц, а также в обеспечении функции экзо- и эндокринных желез [10]. Кроме того, он потребляется в процессе минерализации костей при формировании кристаллов гидроксиапатита. Концентрация кальция во внеклеточной жидкости должна поддерживаться на как можно более постоянном уровне из-за высокой чувствительности многих клеточных систем или органов даже к небольшим ее колебаниям.

В ряде проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых интервенционных исследований был сделан вывод, что пищевые добавки кальция увеличивают прирост костной массы, хотя величина эффектов кальция, как оказалось, варьирует в зависимости от изучаемого отдела скелета, стадии полового созревания на момент вмешательства и текущего поступления кальция с пищей [11—14]. Эффекты кальция могут модулироваться под влиянием генотипа рецептора витамина D [15]. Положительные эффекты добавок кальция связывают исключительно с уменьшением активности ремоделирования кости. Так, в одном из указанных выше исследований у детей, получавших пищевые добавки кальция, отмечался значительно более низкий плазменный уровень остеокальцина, биохимического маркера ремоделирования кости у взрослых. Также описаны и другие влияния пищевых добавок кальция на моделирование кости [11, 16—18]. В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании с изучением влияния пищевых добавок кальция у девочек препубертатного возраста, изменения проецируемых площадей поверхности просканированной кости и роста стоя, указывали на то, что добавки кальция могут также влиять на процесс моделирования кости, а не только на ее ремоделирование [11]. Морфометрический анализ изменений, наблюдаемых в поясничном отделе позвоночника и диафизе бедренной кости, позволяет утверждать, что кальций способен усилить как продольный, так и поперечный рост кости. При измерении МПК через 7,5 лет

e-mail: rene.rizzoli@unige.ch

после окончания приема добавки кальция, т.е. у молодых взрослых девушек, оказалось, что в группе с приемом кальция менархе наступало раньше, и что долгосрочные эффекты кальция в основном обнаруживались у субъектов с ранним половым созреванием [19].

Большинство исследований у детей и подростков с длительностью наблюдения 1—3 года показали, что добавки кальция или молочных продуктов увеличивают скорость отложения минералов в костной ткани, по сравнению с контрольной группой без приема добавок (или группой плацебо). В целом, в этих исследованиях обычное поступление кальция в организм увеличивали за счет добавок примерно с 600—800 мг/сут до около 1000—1300 мг/сут. Недавно был проведен мета-анализ 19 интервенционных исследований с участием 2859 детей, получавших добавки кальция в дозах от 300 до 1200 мг/сут (применяли такие препараты как кальция цитрат малат, кальция карбонат, кальция фосфат, кальция лактат глюконат, молочный экстракт кальция фосфата или минеральные вещества из молока) [20]. Добавки кальция положительно повлияли на общее содержание минералов в костной ткани и МПК верхних конечностей; стандартизированная разность средних (величина эффекта) составила 0,14 для обоих показателей. В костях верхних конечностей данный эффект сохранялся до 18 месяцев после окончания приема препарата кальция. В том же исследовании было показано, что кальций достоверно не влияет на длину и массу тела, а также содержание жира в организме.

#### Как потребление белка влияет на рост костей и накопление костной массы?

У детей и подростков уровень потребления белка влияет на рост костей и накопление костной массы [3]. У хорошо упитанных детей и подростков отклонения в поступлении белка даже в пределах «нормы» способны существенно повлиять на рост скелета и, тем самым, модулировать генетический потенциал к достижению пиковой костной массы (табл. 1).

	СТГ	
Мышечная масса	ИФР-1	Поступление белка
Рост костей	Витамин D	
	Кальцитриол, 1,25-(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	TmPi/СКФ
	Абсорбция Са и Р <sub>i</sub> в кишечнике	Р <sub>i</sub> из сыворотки

Сокращения: СТГ — соматотропный гормон (гормон роста); ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; Са — кальций; Р<sub>i</sub> — неорганический фосфат; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; TmPi/СКФ — реабсорбция фосфора в почечных канальцах.

У мальчиков в препубертатном возрасте изменения МПК и содержания минералов в кости (СМК) положительно коррелируют с текущим потреблением белка. Более того, повышенное потребление белка у них усиливает положительное влияние физической активности на МПК (рис. 2) [13]. Очевидно, что средовые факторы питания влияют на накопление костной массы в определенные периоды в раннем детстве и подростковом возрасте. В проспективном исследовании, проведенном в когорте лиц женского и мужского пола в возрасте от 9 до 19 лет, рацион питания оценивали дважды с интервалом в один год с помощью 5-дневного дневника питания, в котором учитывали массу всех потребленных продуктов [21]. В этой когорте подростков мы обнаружили положительную корреляцию между ежегодным приростом костной массы в поясничном отделе и бедренной кости и уровнями поступления кальция и белка [22]. Эта корреляция обнаруживалась, главным образом, у детей препубертатного возраста, но не у тех, кто находился в пери- или постпубертатном периоде. Она оставалась статистически значимой даже после поправки на текущее поступление кальция в организм.

#### Рисунок 2.

Влияние уровня потребления белка на воздействие повышенной физической активности на содержание минералов в кости (СМК), проецируемые площади поверхности кости и минеральную плотность костной ткани (МПК), вычисленную по площади, в области шейки бедра (ШБ) у мальчиков в препубертатном возрасте (средний возраст 7,4±0,4 лет).

Данные приводятся в виде Z-индексов (± ст. ошибка среднего). Повышенная физическая активность ассоциируется со значительным увеличением МПК шейки бедра, площади поверхности кости и МПКТ по площади у лиц, получающих белок на уровне выше (>), но не ниже (<) медианы. При дисперсионном анализе достоверность корреляций между физической активностью и потреблением белка в области шейки бедра была следующей: для СМК  $p=0,012$ , для площади поверхности кости  $p=0,040$ , для МПКТ по площади  $p=0,132$ .

Данные взяты из публикации 13: Chevalley et al. *J Bone Miner Res.* 2008;23(1):131—142. ©2008, American Society for Bone and Mineral Research.

СМК ШБ	Площадь поверхности кости ШБ	МПКТ ШБ
Z-индекс ± ст. ошибка среднего		
Физическая активность (ккал/сут)		Медиана
Потребление белка (г/сут)		

В проспективном исследовании у здоровых детей и подростков обоего пола в возрасте от 6 до 18 лет регистрировали на протяжении 4 лет прием пищевых продуктов с помощью ежегодно заполняемого 3-х дневного дневника питания [23]. Выявлено, что долгосрочный прием белка достоверно и положительно коррелирует с окружностью периоста, площадью поверхности кортикальной кости, содержанием минералов в кости и вычисленным индексом напряжения деформации. В этой когорте с западным стилем питания уровни поступления белка составляли у детей препубертатного возраста около 2 г/кг массы тела в сутки, у лиц пубертатного возраста — около 1,5 г/кг массы тела в сутки. Какой-либо зависимости между параметрами кости и потреблением питательных веществ с высокой долей серосодержащих аминокислот или потреблением кальция обнаружено не было. В целом, потребление белка определяло 3—4% дисперсии параметров кости. Вполне возможно, что потребление белка было в значительной степени связано с увеличением потребностей в питательных веществах для роста в детском и подростковом периодах. Только интервенционные исследования способны убедительно ответить на данный вопрос. Насколько нам известно, к настоящему времени не было проведено крупных, рандомизированных, контролируемых исследований, в которых бы специально изучали влияние приема белковых пищевых добавок (кроме молока и молочных продуктов) на накопление костной массы.

#### Как влияет потребление молочных продуктов на рост костей?

При употреблении 1 литра молока в организм поступает, помимо кальция, фосфора, калорий и витаминов, от 32 до 35 г белка, в основном, в виде казеина, а также белка молочной сыворотки, который содержит многочисленные факторы, стимулирующие рост организма. У растущих детей длительное исключение молока из пищевого рациона приводит к уменьшению длины тела и содержания минералов в костях в определенных областях скелета, либо во всем организме [24]. Низкий уровень потребления молока в детском и/или подростковом возрасте увеличивает риск переломов в периоде до наступления половой зрелости (по некоторым данным, в 2,6 раза) и, вероятно, в более позднем возрасте [8]. По данным 7-летнего наблюдательного исследования у подростков отмечалось положительное влияние потребления молочных продуктов на МПК позвонков, тазобедренной области и предплечий, что также обусловило достижение более высокой пиковой костной массы [25]. В этом исследовании добавки кальция не повлияли на МПК позвонков. И все же, более высокое потребление молочных продуктов ассоциировалось с большей площадью поперечного сечения лучевой кости в целом, а также ее кортикального слоя в проксимальном эпифизе. На основе этих наблюдений был сделан вывод, что хотя добавки кальция могут повлиять на объемную МПКТ и, соответственно, на процесс ремоделирования кости, молочные продукты дополнительно воздействуют на рост костей и расширение периоста, т.е. влияют на процесс моделирования. В соответствии с этим наблюдением, у 12—18-летних подростков, участвовавших в Национальном исследовании NHANES в США (National Health and Nutrition Examination

Survey) в 1999—2002 годах, частота потребления молока и прием молока в возрасте 5—12 и 13-17 лет оказались значимыми предикторами длины тела [26].

Самые ранние интервенционные контролируемые исследования с оценкой влияния молока были проведены Орром (Orr) [27], а также Лейтоном и Кларком (Leighton, Clark) [28]. У британских школьников потребление молока в объеме 400—600 мл в сутки положительно повлияло на увеличение длины тела через 7 месяцев наблюдения. Многочисленные исследования продемонстрировали благоприятное влияние молочных продуктов на здоровье костей в детском и подростковом возрасте [17, 29]. В открытом, рандомизированном, интервенционном, контролируемом исследовании у 12-летних девочек прием молока в среднем по 568 мл в сутки в течение 18 месяцев обеспечил в конце исследования дополнительное поступление в организм кальция в количестве 420 мг/сут и белка в количестве 14 г/сут [17]. В группе с дополнительным потреблением молока сывороточные уровни инсулиноподобного фактора роста-I (ИФР-I) были достоверно выше на 17%. По сравнению с контрольной группой, в исследуемой группе отмечался больший прирост МПК и СМК в организме в целом.

В другом исследовании, сырные продукты оказались более выгодными для наращивания кортикальной кости, чем такое же количество кальция, доставляемое в организм в таблетках [29]. Положительное влияние молока на толщину кортикальной кости может быть связано с его воздействием на процесс моделирования, судя по увеличению диаметра периоста пластной кости у китайских детей, получавших дополнительно молоко.

#### **В чем важность оптимального потребления кальция у взрослых?**

У женщин после наступления менопаузы изменения уровня половых гормонов и питания ассоциируются с повышением уровня ремоделирования костей и их ломкости. У взрослых облигатные потери кальция должны быть скомпенсированы достаточным поступлением в организм кальция в сочетании с его эффективной абсорбцией в кишечнике (табл. 1). В противном случае, кость будет использоваться в качестве источника кальция для поддержания гомеостаза кальция во внеклеточной жидкости. В пожилом возрасте этот гомеостатический механизм нарушается [30]. По мере увеличения скорости ремоделирования кости растет число полостей костной резорбции в губчатой ткани, что влияет на прочность костей и их жесткость независимо от костной массы [31]. Таким образом, замедление скорости активации новых участков ремоделирования кости должно привести к уменьшению ломкости костей. Влияние кальция на ремоделирование кости обычно связывают с тем, что он подавляет секрецию паратиреоидного гормона, плазменный уровень которого имеет тенденцию к повышению с возрастом [32—34]. Полезным источником биодоступного кальция может служить минеральная вода с высоким содержанием кальция, независимо от содержания в ней сульфатов.

Таблица 1.

#### **Изменения метаболизма кальция в пожилом возрасте**

Поступление кальция в организм
Поступление витамина D в организм и его эндогенный синтез
Абсорбция кальция в кишечнике
Адаптация к низкому уровню кальция в пищевом рационе
Реабсорбция кальция в почечных канальцах

#### **Как пищевые добавки кальция влияют на риск переломов?**

Что касается профилактики переломов, эффективность специальных препаратов, влияющих на обмен костной ткани или модифицирующих костную массу (кроме средств заместительной гормональной терапии), всегда изучают у пациентов после восполнения дефицита витамина D и кальция в организме [36]. Таким образом, эффективность этих средств в профилактике переломов в любом случае будет выше, чем при использовании только добавок кальция и витамина D. Дозы кальция, использовавшиеся в этих исследованиях, составляли от 500 до 1500 мг/сут.

В ранее проведенных исследованиях было выявлено снижение риска внепозвоночных переломов и переломов в поксимальном отделе бедренной кости при использовании препаратов кальция и витамина D. В двух последовательно опубликованных крупных исследованиях эти выводы были поставлены под сомнение, поскольку в них не удалось обнаружить достоверной эффективности данных средств в профилактике переломов [38, 39]. Приверженность пациентов к приему добавок кальция и витамина D была низкой как в исследованиях с участием лиц с высоким риском перелома, так и в обоих исследованиях, не выявивших эффективности этих средств. В клиническом исследовании WHI (Women's Health Initiative) с уча-

стием здоровых женщин в постменопаузе со средним потреблением кальция более 1000 мг/сут, 80% из которых были моложе 70 лет, достоверное снижение риска перелома бедра (на 29 %, по сравнению с плацебо) было выявлено только при анализе в подгруппе лиц, приверженных к лечению.

В профилактических исследованиях у женщин в возрасте старше 70, рандомизированных в группы с приемом кальция 1200 мг в сутки или плацебо на протяжении 5 лет, не было выявлено никакого снижения риска переломов при анализе в зависимости от назначенного лечения, однако у 57% пациенток, принявших не менее 80% таблеток, отмечалось достоверное снижение риска перелома на 34%. В отличие от этого, в другом профилактическом исследовании у здоровых женщин в постменопаузе (средний возраст 74 года) и периодом наблюдения 5 лет, благоприятное влияние кальция на потерю костной массы и метаболизм в костной ткани не было связано с какой-либо эффективностью в профилактике переломов, в том числе при анализе по протоколу [41]. Постоянство пациенток в лечении и соблюдение ими режима приема препаратов кальция были низкими, в связи с чем плохая приверженность могла снизить эффективность лечения.

Мета-анализ 9 рандомизированных клинических исследований с участием в целом 53260 пациенток показал, что в то время как у женщин в постменопаузе добавление только витамина D было недостаточным для достоверного снижения риска перелома бедра, сочетание пищевых добавок витамина D и кальция привело к снижению риска перелома бедра на 28% и риска внепозвоночных переломов на 23%, по сравнению с приемом одного витамина D [42]. Прием препаратов кальция может ассоциироваться с легкими желудочно-кишечными расстройствами, такими как запор, метеоризм, тошнота, боль в животе и диарея. Кальций также может ухудшить кишечную абсорбцию железа и цинка. Недавно сообщалось, что прием пищевых добавок кальция у здоровых женщин в постменопаузе ассоциировался с повышением риска сердечно-сосудистых событий,<sup>43</sup> в основном у лиц с высоким текущим потреблением кальция.

#### **Как потребление белка влияет на риск переломов?**

Практически все исследования с оценкой возможной связи между костной массой в различных участках скелета и текущим поступлением белка в организм выявили положительную, а не отрицательную, зависимость между ними у детей и подростков [13, 23], женщин в пре- и постменопаузальном периоде [44], а также мужчин. В крупной серии данных, собранных в рамках исследования SOF (Study of Osteoporotic Fracture), нескорректированная МПК была выше у лиц с более высоким потреблением белка.<sup>45</sup> Уровень поступления белка с пищей определял целых 2% вариации содержания минералов в кости. Проспективное наблюдение в рамках Фремингемского исследования показало, что скорость выведения минеральных веществ из костей обратно коррелирует с уровнем потребления белка [46]. В отличие от этого, лишь в единичных исследованиях отмечалось, что высокое потребление белка было связано с более низкой костной массой. В одномоментном исследовании у молодых студенток колледжа потребление белка на уровне 2 г/кг массы тела ассоциировалось со снижением МПК только в одном из двух участков на предплечье [47].

В крупном исследовании NHS (Nurse Health Study) была выявлена обратная зависимость между потреблением белка и частотой переломов бедра [48]. В том же исследовании отмечалось увеличение риска переломов предплечья у лиц с наибольшим уровнем потребления белка животного происхождения. В проспективном исследовании с участием более 40 тыс. женщин из штата Айова большее потребление белка было связано со снижением риска переломов бедра [49]. В нем также было обнаружено защитное действие пищевого белка животного происхождения. В исследовании по типу случай-контроль в группе лиц в возрасте от 50 до 69 лет увеличение потребления белка в верхней четверти ассоциировалось со снижением риска перелома бедра на 65% [50].

В другом исследовании, риск переломов был выше на фоне диеты с высоким содержанием белка, но низким содержанием кальция, что согласуется с требованием к достаточному поступлению кальция для проявления благоприятного влияния пищевого белка на кости [51]. В одном из проспективных исследований частота переломов бедра положительно коррелировала с более высоким отношением животного/растительного белка в рационе, при этом белки растительного происхождения оказывали защитное действие [45].

#### **Нарушает ли высокое потребление белка метаболизм костной ткани?**

В то время как уже достаточно давно известно, что высокое потребление белка является одним из факторов риска развития остеопороза, дополнительные исследования показали, что снижение по-

ступления белка с пищей может привести к уменьшению абсорбции кальция и развитию вторичного гиперпаратиреоза (рис. 3) [52, 53].

Рисунок 3. Низкое потребление белка с пищей и риск возникновения перелома	
Низкое потребление белка с пищей ИФР-1	
Костная масса	Мышечная масса
Риск перелома	Риск падения
Медицинские осложнения	

По сравнению с пищевым рационом, содержащим белок в количестве 1,0 г/кг массы тела, низкое потребление белка (0,7 г/кг массы тела), а не его высокое потребление (2,1 г/кг массы тела), коррелировало с повышением уровней биохимических маркеров костного ремоделирования [54]. Прием преимущественно мясной пищи (1,6 г/кг массы тела белка, по сравнению с 0,9 г/кг) в течение 8 недель не нарушил ни удержание кальция в организме, ни показатели костного метаболизма [55].

#### Действительно ли животные и растительные белки по-разному влияют на метаболизм кальция?

Утверждалось, что белки различного происхождения (животные или растительные) по-разному влияют на метаболизм кальция. Это представление основывается на предположении о том, что животные белки могут образовывать больше серной кислоты из серосодержащих аминокислот, чем белки при вегетарианской диете. Однако оказалось, что вегетарианская диета с белками из зерновых культур и овощей способна привести к образованию такого же количества серы (в ммоль на грамм белка), как и полностью мясная диета. В одномомментном исследовании МПК была выше у лиц, получавших питание, богатое фруктами и овощами, которые, предположительно богаты щелочными веществами [56, 57].

Однако этот вопрос еще больше осложняется тем фактом, что вызванное приемом овощей уменьшение резорбции кости не зависит от изменений кислотно-щелочного равновесия, и что экскрецию кальция с мочой уменьшает калий, а не натрий, бикарбонат (то есть, тот же анион) [58] или добавляемый извне цитрат.

#### Какая зависимость имеется между дополнительным приемом белка с пищей и уровнем ИФР-1?

Пищевые белки влияют как на синтез, так и на активность инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), особенно на систему соматотропный гормон (СТГ)-ИФР-1 [59]. Было показано, что недостаточное потребление белка приводит к уменьшению плазменных уровней ИФР-1 путем индукции резистентности к действию СТГ на печеночном уровне и увеличению скорости метаболического очищения ИФР-1. Помимо кальция, магния и других поливалентных катионов, кальций-чувствительные рецепторы также чувствительны к аминокислотам, особенно L-аминокислотам, в связи с чем они модулируют секрецию паратиреоидного гормона [60]. У человека повышенное потребление ароматических, но с неразветвленной цепью аминокислот, ассоциируется с увеличением сывороточного уровня ИФР-1, кишечной абсорбции кальция и 24-часовой экскреции кальция с мочой без каких-либо изменений биохимических маркеров ремоделирования кости [61].

В экспериментальной модели изолированного дефицита белка в пище, у самок крыс, которых кормили изокалорийной низкобелковой пищей с добавлением идентичных количеств минеральных веществ, низкое содержание казеина в пищевом рационе при идентичном поступлении энергии привело к снижению МПК в отделах скелета, образованных трабекулярной или кортикальной костью [62–66]. При этом также наблюдалось выраженное и раннее снижение плазменной концентрации ИФР-1 на 40%. Восполнение белка путем добавления эфирных аминокислот в той же пропорции, что и казеин, привело к увеличению ИФР-1 до более высокого уровня, чем у крыс, находившихся на контрольной диете, и улучшило прочность кости в большей степени, чем содержание минералов в кости. Было продемонстрировано увеличение толщины кортикального слоя с помощью количественной компьютерной микромографии (микро-КТ) [62]. Изменения в поступлении белков привели к модификации характеристик костной ткани [65].

Таким образом, у пожилых людей восстановление нарушенной системы СТГ-ИФР-1 путем восполнения дефицита белка, вероятно, благоприятно влияет не только на МПК, но и на мышечную массу и силу, а эти две переменные, как известно, являются важными факторами риска падения.

В интервенционных исследованиях с применением простых пероральных пищевых добавок, нормализующих поступление белка, отмечалось улучшение клинических исходов после перелома бедра [66–68]. Следует подчеркнуть, что белковая добавка массой 20

грамм, которую использовали в этих исследованиях, перевела потребление белка с низкого уровня до уровня, по-прежнему ниже рекомендуемой суточной нормы (РСН) (0,8 г/кг массы тела), что позволило избежать риска избыточного поступления пищевого белка.

По данным проспективного наблюдения с пищевыми добавками белка отмечалось снижение частоты осложнений (пролежни, тяжелая анемия, интеркуррентные инфекции легких или почек), однако летальные исходы все еще возникали на протяжении первых 6 месяцев после перелома бедренной кости [67]. Общая продолжительность госпитализации в отделении ортопедии и в госпитале для выздоравливающих была значительно короче у пациентов, получавших пищевую добавку, чем у лиц контрольной группы. В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании восполнение дефицита белка путем приема белковой добавки 20 грамм в течение 6 месяцев привело, по сравнению с изокалорийным рационом и добавлением плацебо, к большему приросту сывороточных уровней преальбумина, ИФР-1 и иммуноглобулина М (IgM), а также меньшему снижению МПК в проксимальном отделе бедренной кости [68]. По данным множественного регрессионного анализа, исходные концентрации ИФР-1, мышечная сила бицепсов, наряду с приемом белковых добавок, определяли более 30% дисперсии продолжительности пребывания в госпитале для выздоравливающих ( $R^2=0,312$ ,  $p<0,0005$ ), которая в группе с белковым рационом снизилась на 25% [68]. В другом контролируемом исследовании пищевые добавки белка благоприятно повлияли на метаболизм костной ткани у пожилых людей. В краткосрочном исследовании с изучением кинетики и детерминант ответа ИФР-1 на прием белковых добавок в ситуации, связанной с низким исходным уровнем ИФР-1, как у ослабленных пожилых людей или пациентов с недавним переломом бедра, выявлено, что прием белковой добавки по 20 грамм в день увеличил сывороточные уровни ИФР-1 и ИФР-связывающего белка-3, начиная с первой недели, при этом эффект был максимальным уже через 2 недели [70,71].

В совокупности, эти результаты показывают, что недостаточное поступление белка в организм может пагубно влиять на поддержание целостности костей и их функции у пожилых людей.

**Благодарности.** Мы благодарим г-жу Кэти Жирю (Katy Giroux) за превосходную помощь в качестве секретаря.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Rizzoli R, Ammann P, Bourrin S, Chevalley T, Bonjour JP. Protein intake and bone homeostasis. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, eds. Nutritional aspects of osteoporosis. San Diego, CA: Academic Press; 2001:219–235.
- Guyatt GA. Evidence-based management of patients with osteoporosis. J Clin Densitom. 1998;1:395–402.
- Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. Bone. 2010;46(2):294–305.
- Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass acquisition. In: Adler RA, ed. Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management, Second Edition. New York, NY Humana Press; 2010:1–22.
- Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32(1):25–38.
- Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(4):1060–1065.
- Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? J Bone Miner Res. 2006;21(4):501–507.
- Gouding A, Rockett JE, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. J Am Diet Assoc. 2004;104(2):250–253.
- Ma D, Jones G. The association between bone mineral density, metacarpal morphology, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(4):1486–1491.
- Rizzoli R, Bonjour JP. Physiology of calcium and phosphate homeostases. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, eds Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2006:345–360.
- Bonjour JP, Came AL, Ferrari S, et al Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Invest 1997;99(6) 1287–1294.
- Chevalley T, Rizzoli R, Hans D, Ferrari S, Bonjour JP. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(1):44–51.
- Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. High-protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. J Bone Miner Res. 2008;23(1) 131–142.
- Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Engl J Med. 1992;327(2):82–87.
- Ferrari S, Rizzoli R, Manen D, Slosman D, Bonjour JP. Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FokI) and bone mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. J Bone Miner Res. 1998;13(6):925-930.

16. Bonjour JP, Ammann P, Chevalley T, Rizzoli R. Protein intake and bone growth. *Can J Appl Physiol*. 2001;26(suppl):S153—S166.
17. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ*. 1997;315(7118):1255—1260.
18. Prentice A, Ginty F, Stear SJ, Jones SC, Laskey MA, Cole TJ. Calcium supplementation increases stature and bone mineral mass of 16- to 18-year-old boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3153—3161.
19. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Hans D, Rizzoli R. Skeletal site selectivity in the effects of calcium supplementation on areal bone mineral density gain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3342—3349.
20. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;333(7572):775-778.
21. Clavien H, Theintz G, Rizzoli R, Bonjour JP. Does puberty alter dietary habits in adolescents living in a western society? *J Adolesc Health*. 1996;19(1):68-75.
22. Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet*. 2001;358(9289):1208-1212.
23. Alexy U, Remer T, Manz F, Neu CM, Schoenau E. Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):1107-1114.
24. Opatowsky AR, Bilezikian J P. Racial differences in the effect of early milk consumption on peak and postmenopausal bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2003;18(11): 1978-1988.
25. Matkovic V, Landoll JD, Badenhop-Stevens NE, et al. Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood: a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. *J Nutr*. 2004;134(3):701S-705S.
26. Wiley AS. Does milk make children grow? Relationships between milk consumption and height in NHANES 1999-2002. *Am J Hum Biol*. 2005;17(4):425-441.
27. Orr J. Milk consumption and the growth of school-children. *Lancet*. 1928;1: 202-203.
28. Leighton G, Clark M. Milk consumption and the growth of school-children. *Lancet*. 1929;1:40-43.
29. Cheng S, Lyytikäinen A, Kroger H, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):1115-1126;quiz47-48.
30. Fordtran JS, Walsh JH. Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *J Clin Invest*. 1973;52(3):645-657.
31. Hernandez CJ, Gupta A, Keaveny TM. A biomechanical analysis of the effects of resolution cavities on cancellous bone strength. *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1248-1255.
32. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int*. 2004;15(7):511-519.
33. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int*. 1994;4(5):245-252.
34. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997;337(10):670-676.
35. Burckhardt P. The effect of the alkali load of mineral water on bone metabolism: interventional studies. *J Nutr*. 2008;138(2):435S-437S.
36. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14(1):2-12.
37. Chapuy MC, Arlot ME, Dubouef F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1637-1642.
38. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9471):1621-1628.
39. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-683.
40. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006;166(8):869-875.
41. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Ar J Med*. 2006;119(9):777-785.
42. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1415-1423.
43. Borland M J, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341: c3691.
44. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1674-1692.
45. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(1):118-122.
46. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(12):2504-2512.
47. Metz JA, Anderson JJ, Gallagher PN Jr. Intakes of calcium, phosphorus, and protein, and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(4):537-542.
48. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol*. 1996;143(5):472-479.
49. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1): 147-152.
50. Wengreen HJ, Munger RG, West NA, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res*. 2004;19(4):537-545.
51. Meyer HE, Pedersen JI, Token EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(2):117-123.
52. Kerstetter IE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):859-865.
53. Kerstetter IE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(suppl3):584S-592S.
54. Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM, et al. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):1052-1055.
55. Roughead ZK, Johnson LK, Lykken GI, Hunt JR. Controlled high meat diets do not affect calcium retention or indices of bone status in healthy postmenopausal women. *J Nutr*. 2003;133(4):1020-1026.
56. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(6):1831-1839.
57. New SA. Intake of fruit and vegetables: implications for bone health. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(4):889-899.
58. Muhlbauer RC, Lozano A, Reinli A. Onion and a mixture of vegetables, salads, and herbs affect bone resorption in the rat by a mechanism independent of their base excess. *J Bone Miner Res*. 2002;17(7):1230-1236.
59. Rizzoli R, Bonjour J P. Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(4):527-531.
60. Conigrave AD, Brown EM, Rizzoli R. Dietary protein and bone health: roles of amino acid-sensing receptors in the control of calcium metabolism and bone homeostasis. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:131-155.
61. Dawson-Hughes B, Harris SS, Rasmussen HM, Dallal GE. Comparative effects of oral aromatic and branched-chain amino acids on urine calcium excretion in humans. *Osteoporos Int*. 2007;18(7):955-961.
62. Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP, Meyer JM, Rizzoli R. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-1 levels and estrogen deficiency. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):683-690.
63. Bourrin S, Toromanoff A, Ammann P, Bonjour JP, Rizzoli R. Dietary protein deficiency induces osteoporosis in aged male rats. *J Bone Miner Res*. 2000;15(8): 1555-1563.
64. Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP, Rizzoli R. Dietary protein restriction lowers plasma insulin-like growth factor 1 (IGF-1), impairs cortical bone formation, and induces osteoblastic resistance to IGF-1 in adult female rats. *Endocrinology*. 2000;141(9):3149-3155.
65. Ammann P, Bourrin S, Brunner F, et al. A new selective estrogen receptor modulator HMR-3339 fully corrects bone alterations induced by ovariectomy in adult rats. *Bone*. 2004;35(1):153-161.
66. Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet*. 1990; 335(8696):1013-1016.
67. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(5): 519-525.
68. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-1 levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(10):801-819.
69. Hampson G, Martin FC, Moffat K, et al. Effects of dietary improvement on bone metabolism in elderly underweight women with osteoporosis: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2003;14(9):750-756.
70. Rodondi A, Ammann P, Ghilardi-Beuret S, Rizzoli R. Zinc increases the effects of essential amino acids-whey protein supplements in frail elderly. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(6):491-497.
71. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R. Early serum IGF-1 response to oral protein supplements in elderly women with a recent hip fracture. *Clin Nutr*. 2010;29(1):78-83.