

Постменопаузальный остеопороз у женщин с ожирением в климактерии (обзор литературы)

Я. З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения¹

Е. В. Кручинина, научный сотрудник отделения¹

М. А. Идрисова, ассистент кафедры акушерства и гинекологии²

¹Отделение гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

²Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Postmenopausal osteoporosis in women with obesity in menopause (review of literature)

Ya. Z. Zaydieva, E. V. Kruchinina, M. A. Idrisova

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow
Dagestan State Medical University, Makhachkala; Russia

Резюме

Постменопаузальный остеопороз и ожирение — два метаболических заболевания, распространенность которых 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.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, ожирение, остеоденситометрия, лептин, костная ткань.

Summary

Postmenopausal osteoporosis and obesity are two metabolic diseases, the prevalence of which has increased in recent decades. In part, this may be due to the global 'aging' of the population of many countries in the world. These two disorders, previously considered mutually exclusive, have a number of characteristics and represent a range of problems for clinicians. Both diseases have a genetic basis and are susceptible to various environmental influences; they begin at a young age, although the development of a complete clinical picture can take decades, associated with significant morbidity and mortality, and both can be present in one patient at the same time, multiplying their pathological impact many times.

Key words: postmenopausal osteoporosis, obesity, osteodensitometry, leptin, bone tissue.

Постменопаузальный остеопороз (ОП) представляет собой полиэтиологическое заболевание, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, процессов старения человека и индивидуальной продолжительности жизни, физической активности, образа жизни [1].

В последние десятилетия ОП в связи с повсеместным распространением и прогрессивным увеличением численности больных приобрел характер неинфекционной эпидемии и закономерно признан одной из наиболее значимых общемировых проблем здравоохранения. По экспертной оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОП входит в десятку важнейших заболеваний [2, 4, 5]. Медико-социальные последствия ОП — повышенная ин-

валидизация и смертность населения и связанный с этим рост материальных затрат системы здравоохранения — обусловлены прежде всего остеопоротическими переломами позвонков и периферических костей скелета [4, 6].

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше ОП в России выявляется у 34 % женщин и 27 % мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44 % соответственно [7]. В целом ОП страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение минеральной плотности кости (МПК), соответствующее остеопении [2, 3, 5, 8].

Одним из самых обсуждаемых на сегодняшний день является вопрос взаимосвязи ОП с избыточной или недостаточной массой тела (МТ). Ассоциация низкой МТ и ОП в целом ясна, но постулат о том, что ожирение является фактором риска (ФР) ОП, все

еще вызывает недоумение. Между тем патогенетическая взаимосвязь этих двух социально значимых заболеваний однозначно существует.

Таким образом, ОП и ожирение — это метаболические заболевания, распространенность которых сильно возросла за последние десятилетия, что может быть связано с глобальным постарением населения многих стран мира. Эти два нарушения, ранее считавшихся взаимоисключающими, имеют ряд особенностей и представляют спектр проблем для врачей различного профиля. Интересно, что 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 [9].

Принимая во внимание тот факт, что ОП протекает без характерной клинической картины, а порою вплоть до появления перелома, важным направлением в изучении ОП является выявление новых факторов риска его развития и переломов. С позиций доказательной медицины расширение таких знаний даст возможность своевременно рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия, которые смогли бы обеспечить эффективное снижение риска остеопоротических переломов, минимизируя тем самым немалые затраты здравоохранения по восстановлению здоровья лицам, подвергшихся данным переломам.

К причинам, приводящим к увеличению массы тела у женщин в постменопаузе, можно отнести: уменьшение физической активности и, как следствие, снижение энергозатрат; изменение адаптационных возможностей организма и метаболизма, в частности, нарушение липидного и углеводного обменов. Немаловажно и то, что увеличение массы тела с возрастом сопровождается не только приростом жировой массы (ЖМ), но и перераспределением ее в область передней брюшной стенки, т.е. переход от гиноидного (женского) типа ожирения к андроидному (мужскому) [10, 11, 12, 13].

Таким образом, выделяют два типа ожирения: 1) андроидный или центральный тип, характеризующийся избыточным отложением жировой ткани в области живота и верхней части туловища 2) гиноидный тип или периферический с локализацией жировой ткани преимущественно в области ягодиц и бедер, который чаще встречается у женщин. Особенности отложения жировой ткани в организме ассоциируются с риском развития ряда заболеваний. Наиболее неблагоприятным является андроидный или абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска [14, 15, 16].

Также в период менопаузы на фоне снижения продукции эстрогенов отмечается относительное преобладание

андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов (ЛГ), что может, в свою очередь, способствовать перераспределению жировой ткани по андроидному типу [17].

Одним из самых обсуждаемых на сегодняшний день является вопрос взаимосвязи ОП с избыточной или недостаточной массой тела (МТ). Ассоциация низкой МТ и ОП в целом ясна, но постулат о том, что ожирение является фактором риска ОП, все еще вызывает недоумение. Между тем патогенетическая взаимосвязь этих двух социально значимых заболеваний однозначно существует.

Учитывая тот факт, что избыточная масса тела является причиной значительной доли общего бремени заболеваний в Европейском регионе, на эту проблему ежегодно приходится свыше 1 млн смертей и 12 млн лет жизни с плохим состоянием здоровья, нам представилась возможность рассмотреть патогенетические механизмы влияния ожирения на костную ткань у женщин в ПМ. Как известно, избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), 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 считался его защитный эффект в отношении развития остеопороза [9].

Одними из самых распространенных неинфекционных заболеваний современного мира, развитие которых обусловлено взаимодействием ряда генетических и средовых факторов, являются ожирение и ОП [18, 19]. Немалое количество эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что избыточный вес коррелирует с высокой минеральной плотностью кости (МПК), а снижение массы тела может ассоциироваться с потерей костной ткани [20, 21]. Принято также считать, что большая масса тела оказывает механическую нагрузку на кость, что вызывает увеличение

толщины и массы костных балок [22]. С другой стороны, адипоциты рассматриваются как важный источник синтеза эстрогенов, ингибирующих резорбцию кости. Следовательно, прирост жировой ткани и увеличение ИМТ в постменопаузе могут ассоциироваться с повышенной периферической продукцией эстрогенов, приводящей к увеличению костной массы. И, наконец, гиперинсулинемия, являющаяся следствием инсулинорезистентности (ИР) у тучных, может приводить к гиперпродукции андрогенов и эстрогенов при одновременном снижении синтеза глобулина, связывающего половые стероиды. Все описанные изменения могут приводить к угнетению функции остеокластов и, возможно, активации остеобластов [23], и у лиц с ожирением следует ожидать меньшей частоты ОП.

Однако исследования последних лет показали, что взаимоотношения ОП и ожирения более сложны и не столь однозначны. В частности, на животных моделях получены противоречивые данные о влиянии лептина на костеобразование у мышей с различной чувствительностью рецепторов [23, 24].

Проводимые ранее исследования о взаимоотношениях ожирения и ОП учитывали в основном взаимоотношения ИМТ и МПК, основываясь на мнении, что повышенная механическая нагрузка на кости приводит к росту МПК [22]. Однако указанные исследования не учитывали взаимоотношения соотношений тощей и жировой массы тела, в связи с чем их результаты не отражают в полной мере влияния собственно ожирения, как заболевания, на развитие ОП в качестве маркера повышенного риска переломов.

Интересным оказалось исследование, объектом которого были добровольцы двух рас: 1988 здоровых представителей азиатской расы (878 женщин и 1100 мужчин) в возрасте от 19 до 45 лет и 4489 европеоидов (2667 женщин и 1822 мужчины) от 19 до 90 лет. МПК измерялась в бедренной кости и поясничном отделе позвоночника методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА). Композиционный состав тела также

оценивался с помощью ДРА по программе «Сканирование всего тела». При анализе полученных результатов принимались во внимание пол, возраст, рост, менопаузальный статус, курение, физическая активность, так как эти факторы могут оказывать влияние как на МПК, так и на динамику массы тела. Также был проведен большой статистический поиск в отношении фенотипических особенностей костной ткани в зависимости от действия на них генетических факторов и факторов внешней среды [25].

При анализе данных исследования получены как предполагаемые, так и совершенно неожиданные результаты, ключевые из которых можно охарактеризовать следующим образом. Жировая масса тела сама по себе не обладает протективным воздействием на МПК. Более того, при исключении влияния общей массы тела была получена обратная зависимость между МПК и жировой массой тела. Механическое же воздействие жировой массы оказывает позитивное влияние на МПК. Эти результаты наблюдались в обеих популяционных группах [25].

В дополнение следует заметить также, что полученные отрицательные генетические корреляции между жировой массой и костной массой могут быть объяснены так: развитие адипоцитов и остеобластов происходит из мезенхимальной стромальной клетки с дальнейшей их активацией через PPAR γ . Вероятно, при ожирении превалирует адипогенез, обедняя при этом развитие остеобластов [25].

Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, изменили взгляды на взаимоотношения костной массы и массы тела. Еще в одном масштабном исследовании, включавшем 60 000 женщин и мужчин, было показано, что низкая костная масса ассоциировалась с риском переломов, но остеопения и ОП часто сопровождалась абдоминальным ожирением (АО) [26, 27, 28]. Затем в одномоментном исследовании женщин в постменопаузе одного из районов города Москвы было отмечено, что у 66 % женщин с остеопенией и ОП был высокий и очень высокий ИМТ [29]. Интересно, что исследования неко-

торых зарубежных авторов показали, что у женщин и мужчин с метаболическим синдромом, одним из проявлений которого является ожирение, низкая МПК проксимального отдела бедренной кости и периферические переломы встречались достоверно чаще по сравнению с лицами аналогичной возрастной группы без метаболического синдрома [30, 31]. Однако в других исследованиях отрицательная связь МС с низкой МПК не была подтверждена. У 195 женщин в постменопаузе показатели МПК с МС и без него не различались, а периферические переломы у женщин без МС встречались достоверно чаще [32]. Такие противоречивые результаты при изучении связи между МПК и МТ могут быть связаны с тем, что отдельные компоненты массы тела — тощая и жировая массы неодинаково влияют на МПК. Так, в ранее проведенных исследованиях не изучался состав тела (количество тощей и жировой массы), поэтому неизвестно, за счет какого именно компонента повышенная масса тела ассоциировалась с высокой или низкой МПК.

Еще в одном исследовании с участием 398 женщин и мужчин было показано, что у пациентов с ИМТ выше 30 кг/м масса тела обратно коррелировала с МПК, в то время как у пациентов с ИМТ 25,0–29,9 кг/м масса тела оказывала протективный эффект в отношении костной массы [33]. Premaor M. и соавт. показали значимое увеличение риска переломов бедренной кости у женщин в постменопаузе с ожирением [34]. Учитывая противоречивые результаты исследований, можно предположить, что региональные различия отложения жировой ткани в теле человека могут иметь разнонаправленное влияние на скелет. Возможно, положительно влиять на формирование кортикальной костной ткани может достаточное, но не избыточное количество жировой ткани, усиливая тем самым механическую нагрузку, особенно в период роста. Или же собственно жировая масса не влияет вообще на костную ткань, т.е. ее действие на скелет опосредовано другими факторами.

Вернемся к патогенности абдоминального (висцерального) ожирения,

в частности, на костную ткань. Интересен тот факт, что преобладание секреторной или механической функции жировой ткани, являющейся одной из составляющих массу тела, обусловлено местом локализации жировых клеток (подкожным или висцеральным). Висцеральный жир незаметен, но более опасен, так как откладывается вокруг тела и в самих внутренних органах, проникая в мышечные волокна и ухудшая их функцию. Так, в работах Gilsanz V. и соавт., при исследовании костной ткани было показано, что у 100 здоровых женщин в возрасте 12–25 лет количество подкожной жировой ткани прямо связано с МПК, а количество висцерального жира обратно коррелировало с костной массой. Авторы предположили, что у висцерального и подкожного жира есть противоположные эффекты на скелет. Т.е. в то время как подкожный жир увеличивает прочность кости, висцеральный жир представляет собой патогенные жировые отложения [35, 36].

Крупное исследование было проведено американскими исследователями, в котором одномоментно измеряли МПК позвоночника, проксимального отдела бедренной кости, всего тела и оценивали состав тела методом ДРА у 4585 пременопаузальных, 2248 постменопаузальных женщин и 7137 мужчин. В результате обследования была выявлена обратная корреляция жировой массы с содержанием костного минерала в проксимальном отделе бедра и всего тела, в связи с чем авторы сделали вывод, что риск ОП был значительно выше у пациентов с большим содержанием ЖТ независимо от МТ [37].

Таким образом, ЖТ выступает как эндокринный орган, выполняющий ряд эндокринных, паракринных и аутокринных функций, т.е. активно секретирует эстрогены (ароматизация адипоцитов способствует синтезу эстрогенов из надпочечниковых андрогенов), ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, резистин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) [38, 39]. Как уже

было отмечено, наибольшей секреторной активностью обладает висцеральная жировая ткань [40]. Некоторые из выделяемых адипоцитами биологически активных факторов контролируют МТ, регулируя потребление пищи и поддерживая энергетический баланс. Другие, в частности, ФНО- α и ИЛ-6, являются провоспалительными цитокинами, способны ингибировать формирование костной ткани, в частности, путем внесения изменений в главный сигнальный путь остеогенеза — Wnt- β -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 [41]. Преадипоцитарный фактор 1 (Pref-1) и эпидермальный ростовой фактор, которые выделяются пре-адипоцитами и индуцируют пролиферацию ЖТ в костном мозге, дополнительно обладают способностью подавлять активность остеобластов [42].

Важно отметить, что производимые жировой тканью гормоны и адипоцитокينات определяют тип взаимодействия между костной и жировой тканью. В эксперименте клетки висцеральной жировой ткани показали способность подавлять активность остеобластов гораздо больше, чем клетки подкожной ЖТ [43].

Из всех известных адипоцитокinov, возможно, обладающих влиянием на костный метаболизм, наиболее изученным на сегодняшний день является лептин.

Лептин — это гормон пептидной природы, выделенный в 1994 году Y. Zhang и соавт. [44]. Лептин является секретлируемым продуктом *ob*-гена, продуцируется он адипоцитами жировой клетчатки, а также в плаценте и желудке. Синтез его кодируется информационной РНК гена ожирения *ob*, находящейся на хромосоме 7g31 [45]. Секретция лептина в адипоцитах носит импульсивный характер с циркадным ритмом, с максимальной концентрацией преимущественно в ранние утренние часы и минимальным уровнем с 15 до 17 часов [46]. Концентрация лептина в крови находится в прямой зависимости от количества ЖТ в ор-

ганизме [45]. Уровень лептина зависит от пола, возраста, состояния развития организма как в норме, так и при патологии. При ожирении уровень плазменного лептина значительно повышается, причем у женщин гораздо выше, чем у мужчин [46,47]. Половой диморфизм однозначно определяет повышенное содержание жировых клеток в организме женщины.

Ducy P. и соавт., а также Takeda S. и соавт. в своих исследованиях показали, что МПК зависит от влияния гормона лептина и его действие может быть опосредовано через симпатическую нервную систему [48, 49]. Недавние исследования подтвердили, что усиление симпатической активности также способствует резорбции кости [50]. Эти выводы противоречат другим данным, показывающим, что лептин способствует дифференциации остеобластов и влияет непосредственно на процесс резорбции кости [51, 52, 53]. Однако как и его влияние на расход энергии и питание, комплекс действия лептина на кости лучше всего можно объяснить его способностью действовать положительно 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 [54] и в конечном итоге зависит от неоднородности в составе костного мозга, эффекта лептинорезистентности на уровне гипоталамуса и степени симпатической иннервации [55, 56].

Антагонистом лептина является адипонектин, который синтезируется и секретруется исключительно жировой тканью [57, 58]. Адипонектин описан четырьмя независимыми исследовательскими группами в 1995–1996 годах в жировых клетках мышей и человека [59]. Также обладает эффектами потенцировать костный метаболизм, однако его действие не однозначно и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время изучение и анализ жировой ткани в составе костной ткани, их взаимодействия и взаимосвязи началось как на молекулярном, так и на клиническом уровнях.

Несколько исследований рассмотрели функции адипоцитов в костном мозге.

Как известно, остеокласты происходят из гемопоэтических предшественников в костном мозге, а остеобласты в результате дифференциации мезенхимальных стволовых клеток, которые являются также предшественниками адипоцитов и в значительной степени индуцируют интерес к изучению взаимосвязи ожирения и ОП.

При исследовании особенностей дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток после наступления менопаузы было показано, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, взятые у пациенток с ОП, выделяют больше маркеров для дифференцировки адипоцитов чем те, что были взяты у пациенток нормальной костной массой [60], и большее количество мезенхимальных стволовых клеток дифференцировалось в адипоциты, а не в остеобласты [61]. Важно отметить, что адипоциты в костном мозге могут не только подавлять остеобластогенез, но и могут способствовать резорбции кости, поскольку костно-мозговые адипоциты, так же как адипоциты любой другой локализации, выделяют провоспалительные цитокины, способные стимулировать остеокласты [62]. Martin R. и соавт. показали, что у крыс после овариэктомии была обнаружена выраженная инфильтрация адипоцитами костного мозга, что подтверждает важную роль эстрогенов в регулировании количества адипоцитов [63]. С другой стороны, наличие ароматазы в жировых клетках костного мозга способно обеспечить превращение тестостерона (Т) в эстрон и эстрадиол, которые, в свою очередь, могут сдерживать процессы резорбции кости [64]. Регуляция дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты или остеобласты происходит под контролем PPAR γ 2. Активация PPAR γ 2 способствует преимущественной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, а не в остеобласты [65]. Подтверждение ключевой роли PPAR γ в распределении мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты получили Akune T. и соавт., показав, что его недостаточность привела к увеличению остеобластогенеза

в эксперименте *in vitro* и увеличению объема трабекулярной костной ткани в естественных условиях [66]. Кроме того, лечение СД у взрослых мышей с применением розиглитазона (повышающего чувствительность к инсулину, активируя PPAR γ) привело к значительному ухудшению в трабекулярной архитектуре, снижению формирования костей и увеличению ожирения костного мозга [67]. Однако в системном обзоре Rosen C. J. и Bouxsein M. L. также отмечено, что увеличение количества жира в костном мозге не означает, что адипоциты могут полностью перекрывать путь дифференцировки предшественникам остеобластов. Косвенным доказательством этого является эффект тиазолидиндионовых производных, которые могут активировать PPAR γ , приводя к ожирению костного мозга, но без изменения МПК [68].

Как видим, с возрастом у женщин происходит не только увеличение и перераспределение подкожного и висцерального жира, но и увеличивается количество жира в костном мозге вследствие повышенной продукции адипоцитов из мезенхимальных стволовых клеток, и при этом снижается количество образованных остеобластов из мезенхимальных стволовых клеток, нарушается их функция, что наряду с усиленной резорбцией приводит к дефекту формирования костной ткани.

На сегодняшний день, исходя из результатов немногих исследований взаимосвязи МПК и компонентов состава тела, можно предполагать, что нагрузка весом тела, обусловленная размерами самого скелета, мышечной массой, связочным аппаратом и внутренними органами, оказывает действие на костную массу. Вопрос о влиянии жировой массы на скелет остается до конца не изученным. Возможно, что воздействие жировой ткани на кость зависит от структуры жира, его локализации и эндокринной функции.

Таким образом, вопрос влияния ожирения на риск развития низкотравматичных переломов до настоящего времени остается открытым и требует проведения дальнейших крупных исследований.

В настоящее время для количественного исследования костной массы или ее эквивалента (МПК), а также качества кости является денситометрия — один из наиболее значимых в диагностике метаболических заболеваний скелета и практически единственный метод неинвазивной оценки риска костной травмы при постменопаузальном остеопорозе [69, 70].

Возможности ДРА не ограничиваются только определением количества МПК. Программное обеспечение «Сканирование всего тела» (Whole Body) позволяет определить содержание трех составляющих: минералов, жировой массы и безжировой массы (БМ) (мышцы, жидкие среды) [71].

Денситометрическое измерение состава тела включает:

- висцеральную жировую ткань в граммах;
- содержание костного минерала (ВМС);
- общую массу в граммах (сравнение с показателем в молодом возрасте [Y $\bar{N}$] и с показателем того же возраста [AM] в перцентилях);
- соотношение процентов андронидной / гинеоидной жировой массы;
- процент жировой массы (сравнение с показателем Y $\bar{N}$ и AM в перцентилях);
- ИЖМТ (общая жировая масса тела в граммах/рост²);
- отношение жировой массы тела и конечностей в граммах (сравнение с показателем Y $\bar{N}$ и AM в перцентилях);
- индекс периферической тощей массы (БМ конечностей в граммах/рост²) сравнение с показателем Y $\bar{N}$ и AM в перцентилях);
- индекс тощей массы (общая БМ в граммах/рост²) (сравнение с показателем Y $\bar{N}$ и AM в перцентилях) [72, 73].

По результатам определения количества жировой ткани, полученного в ходе проведения ДРА, в последнее время предложено рассчитывать такой показатель, как ИЖМТ, который, по мнению ряда авторов, более точно отражает степень избытка жировой ткани, чем расчет ИМТ. Принято считать, что у женщин нормальное

количество жировой ткани не должно превышать 35 % от общего веса, а у мужчин — 30 %. Формула расчета ИЖМТ аналогична расчету ИМТ и отличается лишь тем, что учитывает не общий вес больного, а только количество жира. Однако по оценке количества жира с использованием данного индекса имеются единичные исследования [74].

Как видим, на сегодняшний день ДРА является единственным стандартизированным методом диагностики постменопаузального остеопороза с рядом таких преимуществ, как минимальная доза облучения, быстрота выполнения и низкая стоимость исследования.

Список литературы

1. Евстигнеева Л. П., Солодовников А. Г., Ершова О. Б., и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е издание, переработанное и дополненное. М., 2010. 272 с. Сер. «Клинические рекомендации».
2. Лесняк О. М. Остеопороз / под ред. О. М. Лесняк, А. И. Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 272 с.
3. Лесняк О. М., Ершова О. Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Издание Международного Фонда остеопороза. 2011. С. 46–52.
4. Bartl R. Osteoporose. Georg Thieme Verlag K. G. Stuttgart. 2008. 287 p.
5. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. On behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2012) // European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis. 2012.
6. Kanis J. A., Compston J., Cooper C. et al. The burden of fractures in the European Union in 2010 // Osteoporos. Int. 2012. V. 23 (Suppl 2). P. 57 (18).
7. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 524 с.
8. Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N., Clarke B. L., Harris S. T., Hurley D. L., Kleerekoper M., Lewiecki E. M., Miller P. D., Narula H. S., Pessah-Pollack R., Tangpricha V., Wimalawansa S. J., Watts N. B. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // Endocr. Pract. 2016. 22 (Suppl 4). P. 1–42.
9. Шишкова В. Н. Ожирение и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 1. С. 21.
10. Genazzani A. R., Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution // Gynecol Endocrinol. 2006. V. 22 (3). P. 145–1450.
11. Guthrie J. R., Dennerstein L., Taffe J. R. et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study // The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric. 2004. N7. P. 375–389.
12. Misso M. L., Jang C., Adams J. et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition // Maturitas. 2005. V. 51. P. 299–306.

13. Noroozi M., Rastegari Z., Paknahad Z. Type of body fat distribution in postmenopausal women and its related factors // *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2010. V. 15 (1). P. 27–31.
14. Аметов А. С., Камынина Л. Л. Проблема висцерального ожирения в диабетологии // *Эндокринология.* 2012. № 1. С. 1–8.
15. Douchi T., Yamamoto S., Yoshimitsu N. et al. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions // *Maturitas.* 2002. V. 42. P. 301–306.
16. Ley C. J., Lees B., Stevenson J. C. Sex — and menopause-associated changes in body-fat distribution // *American Journal of Clinical Nutrition.* 1992. V. 55. P. 950–954.
17. Milewicz A., Bidzinska B., Sidorowicz A. Perimenopausal obesity // *Gynecol Endocrinol.* 1996. V. 10 (4). P. 285–289.
18. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение [Текст] / под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. 176 с.
19. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2002. № 3. С. 4–8.
20. Guney E., Kisakol G., Ozgen G. et al. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention // *Obes. Surg.* 2003. V. 13. P. 383–388.
21. Radak T. L. Caloric restriction and calcium's effect on bone metabolism and body composition in overweight and obese premenopausal women // *Nutr. Rev.* 2004. V. 62. P. 468–481.
22. Skerry T. M., Suva L. J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array // *Cell. Biochem. Funct.* 2003. P. 223–229.
23. Reid I. R. Relationships among body mass, its components, and bone // *Bone* 2002. V. 31. P. 547–555.
24. Dacy P., Ameling M., Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // *Cell.* 2000. V. 100. P. 197–207.
25. Zhao L. J., Jiang H., Papasianm Ch. J. et al. Correlation on obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis // *J. Bone Miner Res.* 2008. V. 23 (1). P. 17–29.
26. Blaauw R., Albertse E. C., Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis // *S Afr Med J.* 1996. V. 86. P. 1081–1084.
27. De Laet C., Kanis J. A., Oden A. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporosis Int.* 2005. V. 16. P. 1330–1338.
28. Jankowska E. A., Roguska E., Medras M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study // *Andrologia.* 2001. V. 33. P. 384–389.
29. Скрипникова И. А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и генерализованного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 232 с.
30. Von 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 // *Osteoporosis Int.* 2007. V. 18, N 10. P. 1337–1344.
31. Yaturu S., Humphrey S., Landry C. et al. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes // *Med Sci Monit.* 2009. V. 15, N 1. P. 5–9.
32. Скрипникова И. А., Косматова О. В., Новиков В. Е. и др. Метаболический синдром и костная масса у женщин в постменопаузальном периоде // *Профилактическая медицина.* 2009. № 5. С. 43–47.
33. Greco E. A., Foray R., Rossi F. et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. V. 64, N 6. P. 817–820.
34. Premaor M. O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women // *J. Bone Miner Res.* 2010. V. 25 (2). P. 292–297.
35. 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. V. 94 (9). P. 3387–3393.
36. Васендин Д. В. Современные подходы к терапии ожирения // *Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Биологические науки.* 2015. № 6 (151). С. 72–80.
37. Hsu Y. H., Verniers S. A., Terwedow H. A. 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. V. 83, N 1. P. 146–154.
38. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies // *QJM.* 2005. V. 98 (7). P. 467–484.
39. Zeadin M. G., Butcher M. K., Shaughnessy S. G. et al. Leptin promotes osteoblast differentiation and mineralization of primary cultures of vascular smooth muscle cells by inhibiting glycogen synthase kinase (GSK)-3 β // *Biochem Biophys Res Commun.* 2012. V. 425 (4). P. 924–930.
40. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедава, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 456 с.
41. Elbaz A., Wu X., Rivas D. et al. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocytogenesis in human osteoblasts in vitro // *J. Cell. Mol. Med.* 2010. V. 14 (4). P. 982–991.
42. Sul H. S. Minireview: Pref-1: role in adipogenesis and mesenchymal cell fate // *Mol. Endocrinol.* 2009. V. 23. P. 1717–1725.
43. Kawai M., Rosen C. J. Bone: Adiposity and bone accrual — still an established paradigm? *Nature Reviews Endocrinology* 2010; 6: 63–4.
44. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедава, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 456 с.
45. Никишова Т. В. Содержание лептина и показатели углеводного обмена у больных ожирением после диеторефлексотерапии // *Ожирение и метаболизм.* 2009. № 4. С. 34–37.
46. Вербицкая О. Г., Попова В. А., Афонин А. А. Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением // *Медицинский вестник юга России.* 2013. № 2. С. 37–43.
47. De Paoli A. M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism // *J. Endocrinol.* 2014. V. 223, N 1. P. 71–81.
48. Dacy P., Ameling M., Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // *Cell.* 2000. V. 100. P. 197–207.
49. Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R. et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system // *Cell.* 2002. V. 111 (3). P. 305–317.
50. Eleftheriou F., Ahn J. D., Takeda S. et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005. 434. P. 514–520.
51. Burguera B., Hofbauer L. C., Thomas T. et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats // *Endocrinology.* 2001. V. 142 (8). P. 3546–3553.
52. 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. V. 175. P. 405–415.
53. Steppan 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. V. 92 (1–3). P. 73–78.
54. Reid I. R. Leptin deficiency — lessons in regional differences in the regulation of bone mass // *Bone.* 2004. V. 34. P. 369–371.
55. 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. V. 19 (Suppl 1). P. 32.
56. Hamrick M. W., Pennington C., Newton D. et al. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine // *Bone.* 2004. V. 34. P. 376–383.
57. Парфенова Н. С., Танянский Д. А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения // *Артериальная гипертензия.* 2013. Т. 19, № 1. С. 84–96.
58. Choi H. Y. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: analysis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // H. Y. Choi, Kim S., S. J. Yang // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. V. 1, № 4. P. 944–949.
59. Копылова Д. А. Связь клинических проявлений остеопороза с изменением уровня адипонектина крови // *Сибирский медицинский журнал.* 2012. Т. 27, № 1. С. 64–67.
60. Sekiya I., Larson B. L., Vuorio J. T. et al. Adipogenic differentiation of human adult stem cells from bone marrow stroma (MSCs) // *J. Bone Miner Res.* 2004. V. 19 (2). P. 256–264.
61. 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. V. 79 (4). P. 557–565.
62. Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 112 (12). P. 1796–1808.
63. Martin R. B., Zissimos S. L. Relationships between marrow fat and bone turnover in ovariectomized and intact rats // *Bone.* 1991. V. 12 (2). P. 123–131.
64. Gimble J. M., Robinson C. E., Wu X. et al. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update // *Bone.* 1996. V. 19 (5). P. 421–428.
65. Aubin J. E. Bone stem cells // *J. Cell Biochem Suppl.* 1998. 30–31: 73–82.
66. Akune T., Ohba S., Kamekura S. et al. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113 (6). P. 846–855.
67. Rzonca S. O., Suva L. J., Gaddy D. et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone // *Endocrinology.* 2004. V. 145 (1). P. 401–406.
68. Ettinger B., Ensrud K., Wallace R. et al. Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density: A Randomized Clinical Trial // *Obstetrics & Gynecology.* 2004. V. 104 (3). P. 443–451. doi:10.1097/01.aog.0000137833.43248.79.
69. Власова И. С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза // *Остеопороз и остеопатия.* 1998. № 2. С. 13–15.
70. Aoyama T. Estimated bone mineral content in the ocalcis by single energy X-ray absorptiometry // *Nippon Ika Daidaku Zasshi.* 1995. V. 62, № 3. P. 251–259.
71. Скрипникова И. А., Щеплягина Л. А., Новиков В. Е., Косматова О. В., Абирова А. С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. 2-е издание, доп. М.: 2015. 36 с.
72. Tataranni P. A., Ravussin E. Use of dualenergy X-ray absorptiometry in obese individuals // *Am. J. Clin. Nutr.* 1995. 62: 730–49.
73. Hans D., Genton L., Conicella G. et al. Halfbody DXA scan predicts whole body composition: a potential method to measure overweight patients // *Clin. Nutr.* 2001. V. 20 (Suppl. 3). 1.
74. Kelly T., Wilson K., Heymsfield S. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES // *PLoS ONE.* 2009. V. 4 (9). P. 7038.

