

Ожирение и кость

Расширенный реферат статьи Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. The obesity of bone // Ther Adv Endocrinol Metab., 2015, Vol. 6, 273–86.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

За последние десятилетия значительно увеличилась распространенность ожирения и остеопороза; и убеждение, что ожирение обладает защитным влиянием в отношении риска развития остеопороза, вызывает сомнения. Согласно данным последних эпидемиологических и клинических исследований, избыток жировой ткани может служить фактором риска развития остеопороза и остеопоротических переломов. Был предложен ряд механизмов, объясняющих взаимосвязь между жировой и костной тканями. Как известно, жировая ткань секретирует различные молекулы, адипокины, которые, как полагают, оказывают влияние на обменные процессы, состояние костной и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, жировая ткань является одним из основных источников ароматазы — фермента, обеспечивающего синтез эстрогенов, которые играют важную роль в защите от остеопороза. По результатам недавно проведенных исследований, костная ткань секретирует остеокальцин и остеопонтин, которые могут влиять на регуляцию веса тела и метаболизм глюкозы. Таким образом, скелет на сегодняшний день рассматривают как орган-мишень эндокринной системы, а также эндокринный орган. Наконец, адипоциты и остеобласты происходят из общего предшественника, полипотентных мезенхимальных стволовых клеток, которые также могут дифференцироваться в адипоциты или остеобласты (или другие клеточные линии) под действием разных факторов транскрипции. Этот обзор посвящен обсуждению новых концепций взаимосвязи жировой ткани и костной системы. В фокусе данного обзора также гипотеза о том, что остеопороз можно считать ожирением кости.

За последние десятилетия значительно увеличилась распространенность ожирения и остеопороза; эти два состояния вносят существенный вклад в рост заболеваемости и смертности во всем мире [42, 45, 78, 106]. И убеждение, что ожирение обладает защитным влиянием в отношении риска развития остеопороза, вызывает сомнения. Согласно данным последних эпидемиологических и клинических исследований, избыток жировой ткани может служить фактором риска развития остеопороза и остеопоротических переломов [15, 36, 37, 49].

Возраст и женский пол увеличивают риск развития как ожирения, так и остеопороза [5, 42, 65, 71]. В частности, изменения композиционного состава тела, метаболические и гормональные изменения, происходящие с наступлением менопаузы, а также снижение физической активности могут приводить к прибавке веса, которая часто характеризуется увеличением массы жира и уменьшением мышечной массы.

Был предложен ряд механизмов, объясняющих взаимосвязь между жировой и костной тканями [11].

Жир на протяжении длительного времени считался пассивным резервуаром энергии, но с момен-

та открытия лептина и обнаружения других гормонов и медиаторов, выделяемых жировой тканью [46, 91, 101], жир начали рассматривать как активный эндокринный орган, участвующий в регуляции энергетического гомеостаза. Жировая ткань секретирует различные воспалительные цитокины, в том числе интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), которые, как считается, оказывают негативное влияние на метаболические параметры, состояние костной и сердечно-сосудистой систем [97].

Кроме того, как и ИЛ-6, другие медиаторы, выделяемые жировой тканью, к которым относятся резистин, лептин, адипонектин, у человека влияют на энергетический гомеостаз и участвуют в метаболизме костной ткани, способствуя сложной взаимосвязи между жировой и костной тканями [56]. Наконец, жировая ткань является одним из основных источников ароматазы. Эстрогены — стероидные гормоны, они играют ключевую роль в поддержании гомеостаза костной ткани, защищая от остеопороза за счет уменьшения резорбции костной ткани и стимуляции костеобразования. У женщин в постменопаузе вследствие снижения функции яичников синтез в жировой ткани становится ос-

новным источником эстрогенов [71]. Кроме того, у женщин с ожирением в период постменопаузы повышенный синтез эстрогенов жировой тканью ранее рассматривался как один из возможных механизмов защитного влияния жировой ткани на кость.

Таким образом, роль жира в поддержании гомеостаза костной ткани заключается в продукции ряда адипокинов и гормонов, влияющих на ремоделирование костной ткани за счет воздействия на костную резорбцию или костеобразование.

Однако после того как было установлено, что в костной ткани экспрессируются рецепторы гормонов, костную ткань стали рассматривать как орган-мишень эндокринной системы [23, 49, 52, 63]. В дальнейшем было показано, что секретируемые костной тканью такие факторы, как остеокальцин и остеопонтин (ОПН), влияют на вес тела и обменные процессы [32, 34, 93], и кость стали рассматривать как эндокринный орган [28]. Возможно, костная ткань играет определенную роль в обеспечении обратной связи между скелетом и эндокринными органами [28]. Таким образом, взаимодействие между костной и жировой тканями, по-видимому, представляет гомеостатическую систему об-

Таблица. Основные клинические исследования, в которых изучалось влияние жировой ткани на состояние костей		
Исследование	Количество пациентов	Результаты: минеральная плотность костной ткани (МПК) и риск переломов
Ribot (1987)	176 женщин	Даже ожирение средней степени может оказать протективное влияние в плане потери костной массы в постменопаузе
Reid et al. (1992)	140 здоровых женщин в постменопаузе	По данным анализа отмечена положительная корреляционная связь МПК «total body» с массой жировой ткани ($p < 0,0001$), сходные результаты были получены для total body, области поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. Авторы сделали вывод о том, что общее содержание жира является наиболее значимым предиктором МПК всего скелета
Reid et al. (1992)	68 здоровых женщин в пременопаузе и 51 мужчина	У женщин отмечена корреляция МПК с весом ($r = 0,69$), массой жира ($r = 0,60$) и массой безжировой ткани ($r = 0,55$). У мужчин эти показатели составили 0,56, 0,26 (NS) и 0,51 соответственно. Был сделан вывод о корреляции плотности костной ткани и массы жира у женщин в пременопаузе и в меньшей степени — у мужчин
Reid et al. (1995)	Женщины в пременопаузе с нормальным менструальным циклом, в возрасте старше 36 лет	Пациенты со средним уровнем физической активности более 140 кДж/кг в день (эквивалентно уровню физической активности более 1,5 часов в неделю) были классифицированы как занимающиеся спортом. У пациентов, не занимающихся спортом ($n = 36$; возраст 36 ± 8 лет), показатель МПК зависел от веса тела ($0,45 < r < 0,62$), и значительный вклад вносили как жировая, так и безжировая масса. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что минеральная плотность костной ткани ассоциирована с массой жировой ткани только у женщин, ведущих малоподвижный образ жизни
Migliaccio et al. (2013)	86 мужчин с ожирением	Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем тестостерона и НМПК и ВМПК ($p < 0,001$, $r(2) = -0,20$; $p < 0,001$, $r(2) = -0,24$). Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем эстрадиола, НМПК и ВМПК ($p < 0,001$, $r(2) = -0,20$; $p < 0,001$, $r(2) = -0,19$)
Yang et al. (2013)	1126 (260 мужчин и 766 женщин) в возрасте более 50 лет	Более низкая масса абдоминального жира ассоциирована со значимо более высоким риском переломов у женщин. Статистически значимой связи между аМЖ и риском переломов у мужчин выявлено не было (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,58–2,25)
Greco et al. (2013)	340 женщин с ожирением	Отмечена отрицательная корреляционная связь массы абдоминального жира с МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра независимо от уровня витамина D
Premaor et al. (2013)	139 419 пожилых мужчин	Множественные переломы ребер чаще развивались у мужчин старшего возраста с избыточной массой тела (ОР 3,42; 95 % ДИ 1,03–11,37) и ожирением (ОР 3,96; 95 % ДИ 1,16–13,52). Ожирение сопровождалось более низким риском переломов позвоночника, бедра, костей таза, запястья или предплечья и более высоким риском множественных переломов ребер по сравнению с данными у мужчин с нормальным весом или дефицитом массы тела
Watts (2014)	60 393 женщин с ожирением в возрасте от 55 лет и старше	У женщин с ожирением риск переломов в области голеностопного сустава и голени был значимо повышен
Compston et al. (2014)	52 939 женщин	В исследовании отмечена обратная линейная зависимость между МПК или массой тела и переломами бедра, позвоночника и лучезапястного сустава
Ho-Pham et al. (2014)	Метаанализ: 44 исследования, 20 226 участников (4966 мужчин и 15 260 женщин) в возрасте от 18 до 92 лет	Масса безжировой ткани оказывает больший эффект на МПК, чем масса жировой ткани у мужчин и женщин
Søgaard et al. (2015)	19 918 женщин в постменопаузе, 23 061 мужчина	Абдоминальное ожирение (СС) ассоциировано с повышенным риском перелома бедра
Copès et al. (2015)	1057 женщин	Распространенность переломов у женщин с ожирением и без ожирения была сходной (17,3 % по сравнению с 16,0 %); 41,4 % всех переломов возникли у женщин с ожирением
Yang and Shen (2015)	5287 участников в возрасте от 8 до 69 лет	Отмечена положительная корреляция ожирения любой степени с показателями МПК шейки бедра, но не поясничного отдела позвоночника. Основными параметрами служили больший ИМТ и большая окружность бедер

ИМТ — индекс массы тела; ДИ — доверительный интервал; СС — сердечно-сосудистые; ВМПК — высокая минеральная плотность костной ткани; НМПК — низкая минеральная плотность костной ткани; NS — не значимо; ОР — отношение рисков; аЖМ — масса абдоминальной жировой ткани.

ратной связи, в которой адипокины и молекулы, секретируемые костной тканью, обеспечивают функционирование оси «кость — жировая ткань».

Наконец, адипоциты и остеобласты происходят из общего предшественника — полипотентных мезенхимальных стволовых клеток [4], которые обладают способностью к дифференциации в адипоциты или остеобласты (или другие клеточные линии) под действием ряда факторов транскрипции. Этот процесс достаточно сложный, он подразумевает значительную пластичность и различные механизмы регулирования перехода в различные клеточные линии, в том числе в адипоциты и остеобласты [31, 76].

В ряде исследований с участием животных и людей изучали

функции адипоцитов в костном мозге. Мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из костного мозга пациенток в постменопаузе с остеопорозом, экспрессируют больше маркеров дифференцировки адипоцитов по сравнению с клетками, выделенными у пациентов с нормальной костной массой [84]. Также была описана выраженная жировая инфильтрация костного мозга у крыс после овариоэктомии, что свидетельствует о ведущей роли эстрогенов в регуляции набора адипоцитов и остеобластов [60].

Таким образом, поскольку ожирение и избыточный вес всегда считались протективным фактором против остеопороза и остеопоротических переломов, в данном обзоре представлены новые концепции взаимосвязи жировой ткани и костной системы [77].

Ожирение и остеопороз

Взаимосвязь между жировой и костной тканями

Ожирение — известный фактор риска развития обменных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [78]. Вместе с тем ожирение всегда рассматривали как защитный фактор для потери костной массы и развития остеопороза — заболевания, характеризующегося снижением прочности кости (за счет снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) и ухудшения качества кости) и приводящего к повышенному риску спонтанных и травматических переломов. Как известно, у женщин в постменопаузе с ожирением часто развиваются артериальная гипертензия, дислипидемии, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, а также возрастает риск некоторых типов

злокачественных опухолей, но всегда считалось, что у этих женщин ниже риск развития остеопороза [5, 71, 78]. Даже если масса жира и безжировой ткани коррелируют с уровнем МПК, а ожирение, возможно, обладает некоторым протективным действием в отношении костной массы, особенно у женщин с наступлением менопаузы, но в течение последних десятилетий появились противоположные данные, позволяющие предположить, что ожирение может способствовать развитию остеопороза (таблица). Действительно, согласно результатам недавно проведенных исследований, увеличение абдоминального жира можно рассматривать как фактор риска снижения МПК и развития остеопороза как у женщин, так и у мужчин [9, 15, 36, 37, 40, 49, 50, 64, 88, 104].

Механизмы, приводящие к абдоминальному ожирению, способствуют развитию метаболических нарушений, сердечно-сосудистой заболеваемости и, возможно, потере костной массы — эти представления основаны на данных о том, что жировая ткань выделяет ряд цитокинов и биологически активных соединений — адипокинов. Интересен тот факт, что у женщин в пременопаузе при избытке абдоминальной жировой ткани хуже качество и прочность костной ткани, а также значительно ниже костеобразование [13]. Кроме того, на основании данных исследований *in vitro* было сформулировано предположение о снижении активности остеобластов у пациентов с абдоминальным ожирением [103] вследствие внутриклеточных изменений, таких как нарушения сигнального пути Wnt/ β -катенин.

Адипокины, к которым относятся различные провоспалительные пептиды, участвуют во многих физиологических или патологических процессах, в том числе воспалении, повреждении эндотелия, атеросклерозе, артериальной гипертензии и ремоделировании костной ткани. Дисрегуляция адипокинов является мощным фактором, определяющим слабовыра-

женное воспаление при ожирении, что приводит к ряду метаболических изменений, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений, инсулинорезистентности или сахарного диабета и потере костной массы [46, 101].

Лептин — анорексигенный гормон, секретруется адипоцитами пропорционально содержанию жира [95]. Уровень лептина, как правило, повышен при ожирении, которое рассматривается как состояние резистентности к лептину [16]. При ожирении гиперлептинемия считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [61], в то время как на минеральную плотность костной ткани лептин может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние [33, 51]. Для мышей *ob/ob* с дефицитом лептина и мышей *db/db* с дефицитом рецепторов лептина характерно тяжелое ожирение, и при этом у них увеличен объем трабекулярной костной ткани позвонков за счет увеличения костеобразования [20]. Интересно, что инъекции лептина в область желудочков головного мозга мышам *ob/ob* и мышам «дикого» типа сопровождалось уменьшением трабекулярной массы позвонков [20]. Исследования *in vivo* показали, что эффект лептина может зависеть от места и способа его действия [94], и было предложено, что периферическое введение лептина может способствовать увеличению костной массы за счет подавления резорбции кости и увеличения костеобразования, при этом воздействие через центральную нервную систему приводит к подавлению костеобразования [33]. В исследованиях *in vitro* было показано, что лептин может воздействовать непосредственно на мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК костного мозга), повышая их дифференцировку в остеобласты и ингибируя в адипоциты [94]. Наконец, лептин также ингибирует экспрессию нейропептида Y (НПУ), секреторного в гипоталамусе, играющего важную роль в

регуляции потребления пищи, энергетического обмена и ремоделирования костной ткани [8]. У специфических нокаут-мышей без НПУ было отмечено значительное снижение массы тела, повышение потребления пищи и двукратное увеличение объема трабекулярной кости по сравнению с животными «дикого» типа [80].

Адипонектин оказывает защитное влияние на сердечно-сосудистую систему и метаболизм глюкозы, и, в отличие от лептина, уровень адипонектина в крови снижен у пациентов с ожирением и сахарным диабетом и возрастает на фоне снижения веса [67]. Низкие уровни адипонектина характерны для ожирения и коррелируют с инсулинорезистентностью [107]. Уровень адипонектина обратно пропорционален уровням циркулирующих в крови С-реактивного белка (СРБ), ФНО α и ИЛ-6, которые, особенно ФНО α и ИЛ-6, являются мощными ингибиторами экспрессии и секреции адипонектина в культуре адипоцитов человека [25]. Остеобласты человека экспрессируют адипонектин и его рецепторы, а также в исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что адипонектин способствует увеличению костной массы за счет подавления остеокластогенеза и активации остеобластогенеза [43]. По-видимому, повышение уровня адипонектина на фоне снижения жировой массы может оказывать положительное влияние на МПК.

Резистин секретруется макрофагами и висцеральными адипоцитами, его уровни возрастают при ожирении. Резистин регулирует чувствительность к инсулину скелетных мышц и печени; у человека и животных отмечена положительная ассоциация резистина с инсулинорезистентностью и толерантностью к глюкозе [98]. Также резистин может играть роль в ремоделировании костной ткани, так как он экспрессируется в мезенхимальных стволовых клетках, остеобластах и остеокластах в костном мозге и, как предполагается, увеличивает пролиферацию остеобластов, высвобождение ци-

токинов и дифференцировку остеокластов [96].

ФНО α является провоспалительным цитокином, он играет важную роль в регуляции липидного обмена, функции адипоцитов, передачи сигналов инсулина и remodelировании костной ткани [24]. У человека уровень ФНО α коррелирует с содержанием жировой ткани в организме и инсулинорезистентностью [41]. Также было установлено, что воспалительные процессы способствуют потере костной массы, и это позволило предположить, что воспалительные цитокины, такие как ИЛ-6 и ФНО α , могут играть важную роль в активности остеокластов [66]. Остеокласты — уникальные клетки организма, обеспечивающие резорбцию кости. В конце 1990-х гг. была открыта новая система, состоящая из лиганда рецептора активатора ядерного фактора κ B лиганд (RANKL), его рецептора (RANK) и остеопротегерина (ОПГ) [85]. RANKL играет ключевую роль в регуляции остеокластогенеза, стимулируя образование остеокластов и их резорбтивную активность, в то время как ОПГ действует как ловушка-рецептор, препятствуя связи RANKL с рецептором RANK рецептор, тем самым модулируя остеокластогенез и резорбцию костной ткани [6].

На сегодняшний день также известно, что ФНО α способствует секреции RANKL МСК костного мозга и зрелыми остеобластами, уменьшает секрецию ОПГ и активирует рецептор RANK на предшественниках остеокластов, увеличивая их чувствительность к доминирующей концентрации RANKL [105]. Кроме того, ФНО α обладает еще одним свойством, уникальным для воспалительных цитокинов: он оказывает сильное воздействие на остеокластогенез [12].

ИЛ-6 — это цитокин, обладающий широким спектром действия; он выделяется несколькими типами клеток, в том числе фибробластами, эндотелиальными клетками и адипоцитами, и его уровень в плазме значительно повышен у

людей с ожирением и инсулинорезистентностью [102]. Так же как ФНО α , ИЛ-6 стимулирует остеокластогенез и резорбцию костной ткани. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что мРНК ИЛ-6 экспрессирована в преостеобластах и остеобластах [19], и ИЛ-6 стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов, воздействуя через продукцию местных факторов [92]. Кроме того, ИЛ-6 может влиять на костеобразование в условиях повышенного костного метаболизма [86].

Ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1) продуцируется клетками печени и жировой ткани, он ингибирует тканевый активатор плазминогена, способствуя формированию тромбов в зоне повреждения атеросклеротических бляшек. Уровень ИАП-1 повышается при висцеральном ожирении, инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии, а также уровень ИАП-1 может служить предиктором развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [27].

По некоторым данным, система активатора плазминогена/плазмина не участвует в формировании остеокластов или резорбции в фазу минерализации, но участвует в рассасывании неколлагеновых белков неминерализованного костного матрикса [58]. Кроме того, на модели нокаут-животных без гена ИАП-1 было показано, что он играет важную роль в регуляции размера костей в процессе роста, а также регулирует формирование костной мозоли и процесс резорбции после перелома [79].

Грелин — гормон, представляющий собой 28-аминокислотный пептид; он продуцируется клетками желудка и является основным лигандом рецептора гормона роста (GHS-R1a), экспрессированных преимущественно в гипоталамо-гипофизарной области [99]. Несмотря на то что грелин не соответствует определению адипокина, он участвует в регуляции метаболизма глюкозы и адипогенеза как непосредственно, так и через вза-

имодействие с адипокинами. Грелин, как известно, стимулирует дифференцировку преадипоцитов в адипоциты и препятствует липолизу; его уровни обратно пропорциональны индексу массы тела и индексу инсулинорезистентности [99].

Грелин оказывает противовоспалительное и кардиопротективное влияние путем ингибирующего воздействия на ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6, а также оказывает защитное влияние на костный метаболизм, воздействуя прямо и опосредованно на функцию костных клеток, подавляя предшественники остеокластогенеза и цитокины остеокластогенеза, такие как ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6, и изменения дифференцировки и функции остеобластов путем регуляции оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста» [87]. Кроме того, грелин взаимодействует с лептином, воздействуя возраст-зависимо на структуру костной ткани [100].

Взаимосвязь между костной, жировой тканями и энергетическим обменом

Результаты недавно проведенных исследований указывают на важную роль скелета в ряде процессов, в том числе в поддержании энергетического баланса и жирового обмена. Кроме того, предполагается, что взаимодействие между расходом энергии и remodelированием скелета начинается на уровне костного мозга с перехода мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты или остеобласты.

Зрелые клетки костной ткани секретируют ряд факторов, воздействующих на чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы, например остеокальцин (ОК) [55]. ОК является специфическим белком остеобластов и основным неколлагеновым белком внеклеточного матрикса. По данным Karsenty с соавт., некарбоксированный ОК, действуя в качестве прогормона, может способствовать пролиферации β -клеток, секреции инсулина, улучшению чувствительности к инсулину и экспрессии адипонектина [26].

Таким образом, остеобласты могут регулировать метаболизм глюкозы за счет изменения биологической активности ОК. Кроме того, согласно результатам последних исследований, биологическая активность ОК изменяется при повышении симпатического влияния, обусловленного действием лептина, который, как было показано, подавляет секрецию инсулина β -клетками [39], и, кроме того, была выявлена обратная зависимость между уровнями ОК и глюкозы в крови [18]. Таким образом, существует связь между углеводным обменом, жировой тканью и ремоделированием костной ткани.

С момента своего первого описания более чем 20 лет назад, ОПН стали рассматривать как активный компонент во многих физиологических и патологических процессах, в том числе минерализации, ремоделирования тканей и воспаления. Как белок внеклеточного матрикса и провоспалительный цитокин, ОПН предположительно способствует рекрутменту моноцитов и макрофагов, а также опосредованно способствует секреции цитокинов лейкоцитами. Модуляция ответа иммунных клеток ОПН ассоциирована с различными воспалительными заболеваниями и может играть ключевую роль в развитии воспаления жировой ткани и инсулинорезистентности [82]. В некоторых исследованиях ОПН описан как важнейший регулятор воспаления жировой ткани, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Экспрессия ОПН в жировой ткани мышцей резко возрастает, 40- и 80-кратно на фоне питания или при генетически детерминированном ожирении соответственно [48]. Было показано, что экспрессия ОПН в жировой ткани, а также уровни ОПН в крови у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и инсулинорезистентностью существенно повышены по сравнению с людьми без ожирения и, напротив, снижение веса на фоне диеты приводит к значительному снижению уровня ОПН [81, 110]. Кроме того, было показано, что у человека экспрессия ОПН макрофагами активиру-

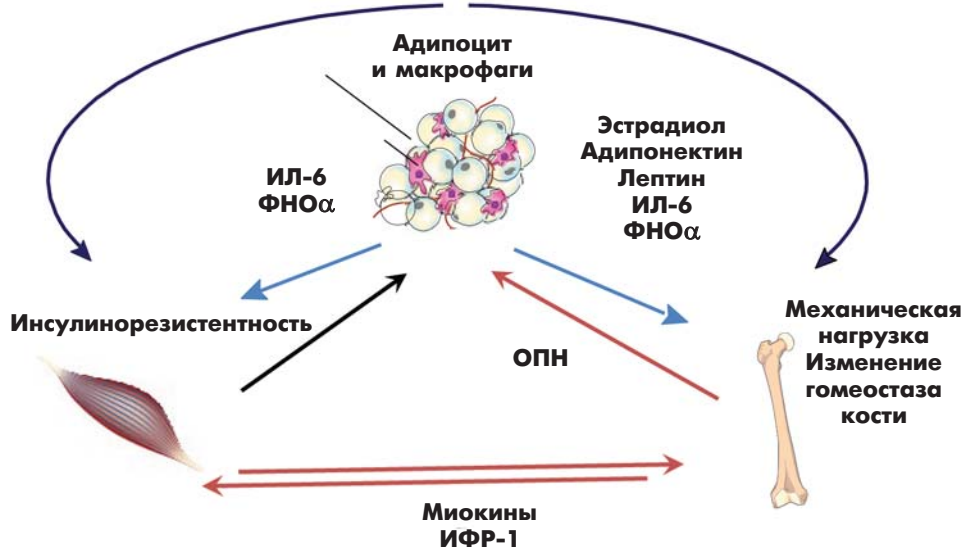


Рисунок. Взаимосвязь между жировой и костной тканями. Адипоциты секретируют биологически активные молекулы (адипокины), которые, действуя пара- или эндокринно, изменяют чувствительность к инсулину локально, в печени и скелетных мышцах. Жировая ткань также является источником медиаторов воспаления. Таким образом, жировая ткань способствует развитию атеросклероза через ряд патологических механизмов. ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИЛ — интерлейкин; ОПН — остеопоинтин; ФНО — фактор некроза опухоли

ется рядом провоспалительных медиаторов, в том числе ФНО α , ИЛ-6, окисленных липопротеинов низкой плотности, уровень которых, как известно, повышен при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваниях [111]. Наконец, недавно было показано, что у пациентов с ожирением в отличие от людей без избыточного веса отмечается одновременное повышение уровней ИЛ-18 и ОПН в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК). Интересно тот факт, что введение нейтрализующих ИЛ-18 антител приводит к уменьшению секреции ОПН в МКПК, что свидетельствует о регулирующем влиянии ИЛ-18 на экспрессию ОПН [3]. Эти данные указывают на конкретную роль ОПН в воспалительных процессах у человека, связанных с воспалением жировой ткани при ожирении (рисунок), инсулинорезистентности, сахарном диабете 2 типа и его осложнениями.

Жировая ткань в костном мозге и гомеостаз скелета

Адипоциты и остеобласты происходят из общего предшественни-

ка — полипотентных мезенхимальных стволовых клеток [4], которые могут дифференцироваться с равной вероятностью в адипоциты и остеобласты, но также возможна их дифференцировка в хондроциты, фибробласты, эндотелиальные клетки. Этот процесс является сложным, достаточно пластичным и подразумевает многогранный механизм регулирования дифференцировки в разные клеточные линии [31, 76].

Трансдифференцировка — необратимый процесс перехода дифференцированных клеток при патологических состояниях [10], и это важно в ситуации, когда частично дифференцированные клетки (например, преостеобласты) переключаются на другие клеточные линии (например, адипоциты) [83].

Накопление жировых клеток в костном мозге увеличивается с возрастом и часто наблюдается при остеопорозе, особенно у женщин в постменопаузе [62]. Одной из возможных причин накопления жира в костном мозге является неправильная детерминация стволовых клеток из костного мозга в адипоциты из-за их неспособности дифференцироваться в другие

клеточные линии, например остеобласты. При остеопорозе отмечена обратная зависимость между накоплением жировых клеток в костном мозге и костеобразованием; фактически было отмечено подавление адипогенеза у пациентов с повышенной костной массой [30].

Недавно была установлена связь между остеоадипогенной трансдифференцировкой клеток костного мозга и различными нарушениями костного метаболизма. У человека остеобласты, адипоциты, хондроциты, произошедшие из МСК костного мозга, обладают способностью перехода в другую клеточную линию, полученные данные позволили по-новому посмотреть на патогенез ряда заболеваний скелета, в том числе остеопороза [89].

Эстрогены могут регулировать несколько звеньев костного ремоделирования (рисунок) и играют важную роль в накоплении жировой ткани в костном мозге [1, 47, 68, 90]. В частности, с наступлением менопаузы отмечается переключение на адипогенез в костном мозге и снижение костной массы [29, 44]. Функцию адипоцитов в костном мозге изучали на различных моделях. Мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из костного мозга женщин в постменопаузе с остеопорозом, выделяли больше маркеров дифференцировки адипоцитов по сравнению с клетками, выделенными у пациентов с нормальной костной массой [84]. Кроме того, в костном мозге крыс после овариоэктомии была выявлена выраженная жировая инфильтрация, что свидетельствует о ведущей роли эстрогенов в регуляции количества адипоцитов и остеобластов [60]. По данным последних исследований, эстрогены подавляют адипогенез и играют важную роль в остеогенной детерминации. В частности, предполагается, что эстрогены могут одновременно стимулировать остеогенез и ингибировать адипогенез как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [35, 38, 57]. Причем было показано, что эстрогены воздействуют на остеоадипогенную трансдифференцировку дозозависимо [30]. Gao с соавт. изучали дозозави-

симальное влияние эстрогенов на остеоадипогенную трансдифференцировку МСК костного мозга на культуре мышечной после овариоэктомии C57BL/6. Авторы оценивали способность остеобластов, произошедших из МСК костного мозга, к трансдифференцировке в условиях остеопороза, при введении в культуру клеток возрастающей дозы гормона. Они показали, что потенциал трансдифференцировки остеобластов в модели после овариоэктомии был выше, чем в группе сравнения. Кроме того, вторично обнаружили, что экспрессия маркеров остеогенеза в остеобластах, произошедших из МСК костного мозга мышечной, после овариоэктомии была ниже, а маркеров адипогенеза — выше, чем экспрессия маркеров в группе сравнения [30]. Кроме того, Gao с соавт. описали подавление эстрогенами остеоадипогенной трансдифференцировки через канонический путь Wnt-сигнала — важную систему, регулирующую развитие костей, дифференцировку адипоцитов и экспрессию генов в процессе костного ремоделирования [30].

Главным образом канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин преобладает в мезенхимальных клетках-предшественниках и полипотентных клетках, особенно в клеточной линии остеобластов, и вместе с тем он ингибирует адипогенную дифференцировку [53]. По сути, канонический сигнальный путь Wnt стабилизирует и поддерживает клеточный и ядерный уровни β -катенина, ингибирующего адипогенез [53]. И подавление пути Wnt необходимо для активации рецепторов γ , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ), и дифференцировки преадипоцитов [70].

О важной роли канонического сигнального пути Wnt в развитии костей хорошо известно. На начальном этапе адипогенеза быстрая активация-инактивация сигнального пути Wnt имеет решающее значение для индукции PPAR γ , регулирующих дифференцировку и чувствительность к инсулину зрелых адипоцитов [14].

PPAR γ играют ведущую роль в иницировании адипогенеза, а мутации гена PPAR γ сопровождаются

нарушением баланса между формированием костей и накоплением жира в костном мозге [31]. Группа ядерных рецепторов транскрипционных регуляторных белков активируется разными лигандами, в том числе стероидными гормонами, природными метаболитами, синтетическими химическими веществами и пока еще не установленными эндогенными соединениями. Вместе с тем в исследованиях *in vitro* было показано, что у мышечной различные лиганды PPAR γ не только иницируют адипогенез стромальных клеток костного мозга, то также подавляют остеогенез [54]. В частности, PPAR γ -2 является основным регулятором адипогенеза, и активация PPAR γ -2 способствует дифференциации мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, а не в остеобласты [7]. По данным Akune с соавт., недостаточность PPAR γ в условиях *in vitro* приводит к усилению остеобластогенеза и увеличению объема трабекулярной кости *in vivo*, что подтверждает ключевую роль распределения клеточных линий мезенхимальных стволовых клеток в скелете [4].

Кроме того, было отмечено, что под воздействием трансформирующего фактора роста β в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга человека увеличивается экспрессия различных сигнальных рецепторов и лигандов Wnt [22], а члены семейства эпидермального фактора роста, такие как белок Pref-1, оказывают влияние как адипогенез и остеогенез. В исследованиях *in vitro* на культуре мезенхимальных стволовых клеток было показано, что у человека избыток Pref-1 блокирует адипогенез и остеогенез; полученные данные позволяют предположить, что Pref-1 обеспечивает поддержание мультипотентного состояния мезенхимальных стволовых клеток [2].

В последних исследованиях на модели мышечной SAM-P/6 было показано, что назначение 1,25(OH) $_2$ D $_3$ подавляет адипогенез и активирует остеогенез, что сопровождается уменьшением на 50 % уровней мРНК PPAR γ и белка [22]. Также, по данным генетического анализа,

на фоне терапии 1,25(OH)₂D₃ отмечалась активация генов остеобластогенеза и подавление генов адипогенеза, что, согласно уровню маркеров костного обмена, сопровождалось активацией не только костеобразования, но и костной резорбции [21].

Наконец, другие факторы, такие как суточная калорийность, тип питательных веществ, потребление алкоголя и клеточные окислительно-восстановительные пути, влияют на адипогенез костного мозга, несмотря на остеобластогенез [32].

Заключение

Ожирение и остеопороз — это две основные проблемы здравоохранения во всем мире, поскольку ожирение, возможно, оказывает влияние на состояние костей. После получения данных ряда эпидемиологических и клинических исследований были высказаны сомнения в правильности убеждения, что ожирение оказывает защитное действие, предотвращая развитие остеопороза, поскольку было показано, что избыток жировой ткани может быть фактором риска развития остеопороза и остеопоротических переломов.

Взаимодействие жировой и костной тканями осуществляется с помощью ряда адипокинов и молекул, выделяемых костной тканью, которые оказывают влияние на ремоделирование кости и адипогенез, массу тела и гомеостаз глюкозы. Таким образом, наличие взаимосвязи между жировой тканью и скелетом, по видимому, представляет гомеостатическую систему обратной связи, в которой адипокины и молекулы, секретируемые костной тканью, обеспечивают существование оси «кость — жировая ткань».

Адипоциты и остеобласты происходят из общего предшественника — полипотентных мезенхимальных стволовых клеток, которые обладают способностью к дифференциации в адипоциты или остеобласты (или другие клеточные линии) под действием ряда факторов транскрипции. В определенных условиях, например с возрастом, после наступления менопаузы или развития ряда заболева-

ний, таких как остеопороз, ожирение, развивается слабовыраженное воспаление, что приводит к остеодипогенной трансдифференцировке, при которой МСК костного мозга дифференцируются в адипоциты вследствие их неспособности к дифференцировке в другие клеточные линии, такие как остеобласты.

Многие факторы, например эстрогены, цитокины, витамин D, суточная калорийность, тип питательных веществ, потребление алкоголя, могут повлиять на адипогенез костного мозга, несмотря на остеобластогенез, и изменить взаимодействие костной и жировой тканей. Вместе с тем механизмы этого взаимодействия остаются не до конца изученными, и понимание регулирования этих процессов может иметь решающее значение для понимания патогенеза как ожирения, так и остеопороза. Наконец, во многих клинических исследованиях было показано положительное влияние жировой ткани на состояние костей, и для лучшего понимания взаимосвязи между жировой и костной тканями необходимо проведение дополнительных клинических и молекулярных исследований.

Литература

1. Abdallah, B., Ditzel, N., Mahmood, A., Isa, A., Traustadottir, G., Schilling, A. et al. (2011) DLK1 is a novel regulator of bone mass that mediates estrogen deficiency induced bone loss in mice // *J Bone Miner Res* 26: 1457–1471.
2. Abdallah, B., Jensen, C., Gutierrez, G., Leslie, R., Jensen, T. and Kassem, M. (2004) Regulation of human skeletal stem cells differentiation by Dlk1/Pref-1 // *J Bone Miner Res* 19: 841–852.
3. Ahmad, R., Al-Mass, A., Al-Ghawass, D., Shareif, N., Zghoul, N., Melhem, M. et al. (2013) Interaction of osteopontin with il-18 in obese individuals: implications for insulin resistance // *PLoS One* 8: 639–644.
4. Akune, T., Ohba, S., Kamekura, S., Yamaguchi, M., Chung, U., Kubota, N. et al. (2004) PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors // *J Clin Invest* 113: 846–855.
5. Albalá, C., Yanez, M., Devoto, E., Sostin, C., Zeballos, L. and Santos, J. (1996) Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis // *Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 1027–1032.
6. Anderson, D., Maraskovsky, E., Billingsley, W., Dougall, W., Tometsko, M., Roux, E. et al. (1997) A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function // *Nature* 390 (6656): 175–179.

7. Aubin, J. (1998) Bone stem cells // *J Cell Biochem* 30–31(Suppl.): 73–82.
8. Baldock, P., Sainsbury, A., Couzens, M., Enriquez, R., Thomas, G., Gardiner, E. et al. (2002). Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation // *J Clin Invest* 109: 915–921.
9. Bredella, M., Torriani, M., Ghomi, R., Thomas, B., Brick, D., Gerweck, A. et al. (2011) Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women // *Bone* 48: 748–754.
10. Burke, Z. and Tosh, D. (2005) Therapeutic potential of transdifferentiated cells // *Clin Sci (Lond)* 108: 309–321.
11. Cao, J. (2011) Effects of obesity on bone metabolism // *J Orthop Surg Res* 6: 30.
12. Cenci, S., Weitzmann, M., Roggia, C., Namba, N., Novack, D., Woodring, J. et al. (2000) Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α // *J Clin Invest* 106: 1229–1237.
13. Cohen, A., Dempster, D., Recker, R., Lappe, J., Zhou, H., Zwahlen, A. et al. (2013) Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study // *J Clin Endocrinol Metab* 98 (6): 2562–72.
14. Colaianni, G., Brunetti, G., Faienza, M., Colucci, S. and Grano, M. (2014) Osteoporosis and obesity: role of Wnt pathway in human and murine models // *World J Orthop* 5: 242–246.
15. Compston, J., Flahive, J., Hosmer, D., Watts, N., Siris, E., Silverman, S. et al. (2014) Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW) // *J Bone Miner Res* 29: 487–493.
16. Considine, R., Sinha, M., Heiman, M., Kriauciunas, A., Stephens, T., Nye, M. et al. (1996) Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans // *N Engl J Med* 34: 292–295.
17. Copes, R., Comim, F., Langer, F., Codevilla, A., Sartori, G., de Olivera, C. et al. (2015) Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: A Primary-care Cross-Sectional Study at Santa Maria, Brazil // *J Clin Densitom* 18: 165–171.
18. Covey, S., Wideman, R., McDonald, C., Unniappan, S., Huynh, F., Asadi, A. et al. (2006) The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis // *Cell Metab* 4: 291–302.
19. Dodds, A., Merry, K., Littlewood, A. and Gowen, M. (1994) Expression of mRNA for IL1 beta, IL6 and TGF beta 1 in developing human bone and cartilage // *J Histochem Cytochem* 42: 733–744.
20. Ducy, P., Amling, M., Takeda, S., Priemel, M., Schilling, A., Beil, F. et al. (2000) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // *Cell* 100: 197–207.
21. Duque, G., Macoritto, M., Dion, N., Ste-Marie, L. and Kremer, R. (2005) 1,25(OH)₂D₃ acts as a bone-forming agent in the hormone independent senescence-accelerated mouse (SAM-P/6) // *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E723–E730.

22. Duque, G., Macoritto, M. and Kremer, R. (2004) Vitamin D treatment of senescence accelerated mice (SAM-P/6) induces several regulators of stromal cell plasticity // *Biogerontology* 5: 421–429.
23. Eriksen, E., Colvard, D., Berg, N., Graham, M., Mann, K., Spelsberg, T. et al. (1988) Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells // *Science* 241: 84–86.
24. Fasshauer, M., Klein, J., Krahlisch, S., Lossner, U., Klier, M., Bluher, M. et al. (2003) GH is a positive regulator of tumor necrosis factor- α -induced adipose related protein in 3T3-L1 adipocytes // *J Endocrinol* 178: 523–531.
25. Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M. and Paschke, R. (2002) Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem Biophys Res Commun* 290: 1084–1089.
26. Ferron, M., Hinoi, E., Karsenty, G. and Ducy, P. (2008) Osteocalcin differentially regulates beta cell and dipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice // *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 5266–5270.
27. Festa, A., D'Agostino, R. Jr, Tracy, R. and Haffner, S. (2002) Insulin resistance atherosclerosis study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study // *Diabetes* 51: 1131–1137.
28. Fukumoto, S. and Martin, T. (2009) Bone as an endocrine organ // *Trends Endocrinol Metab* 20: 230–236.
29. Gambacciani, M., Ciapponi, M., Cappagli, B., Piaggese, L., De Simone, L., Orlandi, R. et al. (1997) Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab* 82: 414–417.
30. Gao, B., Huang, Q., Lin, Y., Wei, B., Guo, Y., Sun, Z. et al. (2014) Dose-dependent effect of estrogen suppresses the osteo-adipogenic transdifferentiation of osteoblasts via canonical Wnt signaling pathway // *PLoS ONE* 9: e99137.
31. Gimble, J., Robinson, C., Wu, X., Kelly, K., Rodriguez, B., Kliwer, S. et al. (1996) Peroxisome proliferator activated receptor- γ activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells // *Mol Pharmacol* 50: 1087–1094.
32. Gimble, J., Zvonic, S., Floyd, Z., Kassem, M. And Nuttall, M. (2006) Playing with bone and fat // *J Cell Biochem* 98: 251–266.
33. Goulding, A. and Taylor, R. (1998) Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women // *Calcif Tissue Int* 63: 456–458.
34. Gomez-Ambrosi, J., Rodriguez, A., Catalan, V. and Fruhbeck, G. (2008) The bone-adipose axis in obesity and weight loss // *Obes Surg* 18: 1134–1143.
35. Grant, S., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J. et al. (2006) Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes // *Nat Genet* 38: 320–323.
36. Greco, E., Fornari, R., Rossi, F., Santemma, V., Prossomariti, G., Annoscia, C. et al. (2010) Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index // *Int J Clin Pract* 64: 817–820.
37. Greco, E., Francomano, D., Fornari, R., Marocco, C., Lubrano, C., Papa, V. et al. (2013) Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women // *World J Diabetes* 4: 31–39.
38. Guo, Y., Xiong, D., Shen, H., Zhao, L., Xiao, P., Guo, Y. et al. (2006) Polymorphisms of the lowdensity lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with obesity phenotypes in a large family-based association study // *J Med Genet* 43: 798–803.
39. Hinoi, E., Gao, N., Jung, D., Yadav, V., Yoshizawa, T., Myers, M. Jr et al. (2008) The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity // *J Cell Biol* 183: 1235–1242.
40. Holecki, M., Chudek, J., Titz-Bober, M., Wiecek, A., Zahorska-Markiewicz, B. and Dulawa, J. (2012) Changes of bone mineral density in obese perimenopausal women during 5-year follow-up // *Pol Arch Med Wewn* 122: 139–147.
41. Hotamisligil, G., Arner, P., Caro, J., Atkinson, R. and Spiegelman, B. (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance // *J Clin Invest* 95: 2409–2415.
42. Hu, F. (2003) Overweight and obesity in women: health risks and consequences // *J Women Health (Larchmt)* 12: 163–172.
43. Jurimae, J., Rembel, K., Jurimae, T. and Rehand, M. (2005) Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women // *Horm Metab Res* 37: 297–302.
44. Justesen, J., Stenderup, K., Ebbesen, E., Mosekilde, L., Steiniche, T. and Kassem, M. (2001) Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis // *Biogerontology* 2: 165–171.
45. Kado, D., Huang, M., Karlamangla, A., Barrett-Connor, E. and Greendale, G. (2004) Hyperkyphotic posture predicts mortality in older community dwelling men and women: a prospective study // *J Am Geriatr Soc* 52: 1662–1667.
46. Kadowaki, T. and Yamauchi, T. (2005) Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocr Rev* 26: 439–451.
47. Kamiya, Y., Chen, J., Xu, M., Utreja, A., Choi, T., Drissi, H. et al. (2013) Increased mandibular condylar growth in mice with estrogen receptor beta deficiency // *J Bone Miner Res* 28: 1127–1134.
48. Kiefer, F., Zeyda, M., Todoric, J., Huber, J., Geyeregger, R., Weichhart, T. et al. (2008) Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations // *Endocrinology* 149: 1350e1357.
49. Kim, H. (2010) New understanding of glucocorticoid action in bone cells // *BMB Rep* 43: 524–529.
50. Kim, K., Shin, D., Lee, S., Im, J. and Lee, D. (2010) Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in korean postmenopausal women // *Yonsei Med J* 51: 857–863.
51. Kontogianni, M., Dafni, U., Routsias, J. and Skopouli, F. (2004) Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women // *J Bone Miner Res* 19: 546–555.
52. Komm, B., Terpening, C., Benz, D., Graeme, K., Gallegos, A., Korc, M. et al. (1988) Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblastlike osteosarcoma cells // *Science* 241: 81–84.
53. Krishnan, V., Bryant, H. and Macdougald, O. (2006) Regulation of bone mass by Wnt signaling // *J Clin Invest* 116: 1202–1209.
54. Lecka-Czernik, B., Moerman, E., Grant, D., Lehmann, J., Manolagas, S. and Jilka, R. (2002) Divergent effects of selective peroxisome proliferator activated receptor- γ 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation // *Endocrinology* 143: 2376–2384.
55. Lee, N., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J., Confavreux, C. et al. (2007) Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton // *Cell* 130: 456–469.
56. Magni, P., Dozio, E., Galliera, E., Ruscica, M. and Corsi, M. (2010) Molecular aspects of adipokine – bone interactions // *Curr Mol Med* 10: 522–532.
57. Mani, A., Radhakrishnan, J., Wang, H., Mani, A., Mani, M., Nelson-Williams, C. et al. (2007) LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors // *Science* 315: 1278–1282.
58. Mao, L., Kawao, N., Tamuea, Y., Okumoto, K., Okada, K., Yano, M. et al. (2014) Plasminogen activator inhibitor-1 is involved in impaired bone repair associated with diabetes in female mice // *PLoS ONE* 9: e92686.
59. Marocco, C., Baldari, C. et al. (2014) Abdominal Fat and Sarcopenia in Women Significantly Alter Osteoblasts Homeostasis In Vitro by a WNT/ β -Catenin Dependent Mechanism // *Int J Endocrinol* 2014: 278316.
60. Martin, R. and Zissimos, S. (1991) Relationships between marrow fat and bone turnover in ovariectomized and intact rats // *Bone* 12: 123–131.
61. Martin, S., Qasim, A. and Reilly, M. (2008) Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease // *J Am Coll Cardiol* 52: 1201–1210.
62. Menagh, P., Turner, R., Jump, D., Wong, C., Lowry, M., Yakar, S. et al. (2010) Growth hormone regulates the balance between bone formation and bone marrow adiposity // *J Bone Miner Res* 25: 757–768.
63. Migliaccio, S., Davis, V., Gibson, M., Gray, T. and Korach, K. (1992) Estrogens modulate the responsiveness of osteoblast-like cells (ROS 17/2.8) stably transfected with estrogen receptor // *Endocrinology* 130: 2617–2624.
64. Migliaccio, S., Francomano, D., Bruzziches, R., Greco, E., Fornari, R., Donini, M. et al. (2013) Trunk fat negatively influences skeletal and testicular functions in obese men: clinical implications for the aging male // *Int J Endocrinol* 2013: 182753.
65. NIH (2001) Consensus Development Panel on Osteoporosis // *JAMA* 285: 785–795.
66. Pacifici, R., Brown, C., Puscheck, E., Friedrich, E., Slatopolsky, E., Maggio, D. et al. (1991) Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells // *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 5134–5138.

67. Pajvani, U., Du, X., Combs, T., Berg, A., Rajala, M., Schulthess, T. et al. (2003) Structure-function studies of the adipocytes-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity // *J Biol Chem* 278: 9073–9085.
68. Pierroz, D., Rufo, A., Bianchi, E., Glatt, V., Capulli, M., Rucci, N. et al. (2009) β -Arrestin2 regulates RANKL and ephrins gene expression in response to bone remodeling in mice // *J Bone Miner Res* 24: 775–784.
69. Premaor, M., Compston, J., Fina Aviles, F., Pages-Castella, A., Diez-Perez, A. et al. (2013) The association between fracture site and obesity in men: a population based cohort study // *J Bone Miner Res* 28: 1771–1777.
70. Qiu, W., Chen, L. and Kassem, M. (2011) Activation of non-canonical Wnt/JNK pathway by Wnt3a is associated with differentiation fate determination of human bone marrow stromal (mesenchymal) stem cells // *Biochem Biophys Res Commun* 413: 98–104.
71. Reid, I. (2002) Relationships among body mass, its components, and bone // *Bone* 31: 547–555.
72. Reid, I., Ames, R., Evans, M., Sharpe, S., Gamble, G., France, J. et al. (1992) Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women – a key role for fat mass // *J Clin Endocrinol Metab* 75: 45–51.
73. Reid, I., Legge, M., Stapleton, J., Evans, M. and Grey, A. (1995) Regular exercise dissociates fat mass and bone density in premenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1764–1768.
74. Reid, I., Plank, L. and Evans, M. (1992) Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men // *J Clin Endocrinol Metab* 75: 779–782.
75. Ribot, C., Tremolieres, F., Pouilles, J., Bonneau, M., Germain, F. and Louvet, J. (1987) Obesity and postmenopausal bone loss: the influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women // *Bone* 8: 327–331.
76. Rodriguez, J., Montecinos, L., Rios, S., Reyes, P. and Martinez, J. (2000) Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation // *J Cell Biochem* 79: 557–565.
77. Rosen, C. and Bouxsein, M. (2006) Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? // *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 35–43.
78. Rossner, S. (2002) Obesity: the disease of the twenty first century // *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(Suppl. 4): S2–S4.
79. Rundle, C., Wang, X., Werdegall, J., Mohan, S. and Lau, K. (2008) Fracture healing in mice deficient in plasminogen activator inhibitor-1 // *Calcif Tissue Int* 83: 276–284.
80. Sainsbury, A., Schwarzer, C., Couzens, M., Fetissov, S., Furtinger, S., Jenkins, A. et al. (2002) Important role of hypothalamic Y2 receptors in body weight regulation revealed in conditional knockout mice // *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 8938–8943.
81. Sarac, F., Basoglu, O., Gunduz, C., Bayrak, H., Biray-Avci, C. and Akcicek, F. (2011) Association of osteopontin and tumor necrosis factor-alpha levels with insulin resistance in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome // *J Endocrinol Invest* 34: 528–533.
82. Scatena, M., Liaw, L. and Giachelli, C. (2007) Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2302e2309.
83. Schilling, T., Kuffner, R., Klein-Hitpass, L., Zimmer, R., Jakob, F. and Schutze, N. (2008) Microarray analyses of transdifferentiated mesenchymal stem cells // *J Cell Biochem* 103: 413–433.
84. Sekiya, I., Larson, B., Vuoristo, J., Cui, J. and Prockop, D. (2004) Adipogenic differentiation of human adult stem cells from bone marrow stroma (MSCs) // *J Bone Miner Res* 19: 256–264.
85. Simonet, W., Lacey, D., Dunstan, C., Kelley, M., Chang, M., Luthy, R. et al. (1997) Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density // *Cell* 89: 309–319.
86. Sims, N., Jenkins, B., Quinn, J., Nakamura, A., Glatt, M., Gillespie, M. et al. (2004) Glycoprotein 130 regulates bone turnover and bone size by distinct downstream signaling pathways // *J Clin Invest* 113: 379–389.
87. Soeki, T., Kishimoto, I., Schwenke, D., Tokudome, T., Horio, T., Yoshida, M. et al. (2007) Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H426–H432.
88. Sogaard, A., Holvik, K., Omsland, T., Tell, G., Dahl, C., Schei, B. et al. (2015) Abdominal obesity increases the risk of hip fracture. A population-based study of 43,000 women and men aged 60–79 years followed for 8 years. Cohort of Norway // *J Intern Med* 277: 306–317.
89. Song, L. and Tuan, R. (2004) Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow // *FASEB J* 18: 980–982.
90. Song, L., Zhao, J., Zhang, X., Li, H. and Zhou, Y. (2013) Icarin induces osteoblast proliferation, differentiation and mineralization through estrogen receptor mediated ERK and JNK signal activation // *Eur J Pharmacol* 714: 15–22.
91. Steppan, C., Crawford, D., Chidsey-Frink, K., Ke, H. and Swick, A. (2000) Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice // *Regul Pept* 92: 73–78.
92. Taguchi, Y., Yamamoto, M., Yamate, T., Lin, S., Mocharla, H., De Togni, P. et al. (1998) Interleukin-6-type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoblastic lineage // *Proc Assoc Am Physicians* 110: 559–574.
93. Takeda, S. (2008) Effect of obesity on bone metabolism // *Clin Calcium* 18: 632–637.
94. Thomas, T. (2004) The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways // *Curr Opin Pharmacol* 4: 295–300.
95. Thomas, T., Gori, F., Khosla, S., Jensen, M., Burguera, B. and Riggs, B. (1999) Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes // *Endocrinology* 140: 1630–1638.
96. Thomsen, L., Stunes, A., Monjo, M., Grosvik, K., Tamburstuen, M., Kjobli, E. et al. (2006) Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism // *J Cell Biochem* 99: 824–834.
97. Tilg, H. and Moschen, A. (2008) Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol Med* 14: 222–231.
98. Ukkola, O. (2002) Resistin – a mediator of obesity associated insulin resistance or an innocent bystander? // *Eur J Endocrinol* 147: 571–574.
99. Van der Lely, A., Tschop, M., Heiman, M. and Ghigo, E. (2013) Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr Rev* 25: 426–457.
100. Van der Velde, M., Van der Eerden, B., Sun, Y., Almring, J., Van der Ley, A., Delhanty, P. et al. (2013) An age-dependent interaction with leptin unmasks ghrelin's bone protective effects // *Endocrinology* 154: 3951.
101. Vendrell, J., Broch, M., Vilarrasa, N., Molina, A., Gomez, J., Gutierrez, C. et al. (2004) Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: Relationships in obesity // *Obes Res* 12: 962–971.
102. Vozarova, B., Weyer, C., Hanson, K., Tataranni, P., Bogardus, C. and Pratley, R. (2001) Circulating IL-6 in relation to adiposity, insulin action and insulin secretion // *Obes Res* 9: 414–417.
103. Wannenes, F., Papa, V., Greco, E., Fornari, R., Marocco, C., Baldari, C. et al. (2014) Abdominal Fat and Sarcopenia in Women Significantly Alter Osteoblasts Homeostasis In Vitro by a WNT/ β -Catenin Dependent Mechanism // *Int J Endocrinol* 2014: 278316.
104. Watts, N. (2014) GLOW investigators. Insights from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) // *Nat Rev Endocrinol* 10: 412–422.
105. Wei, S., Kitaura, H., Zhou, P., Ross, P. and Teitelbaum, S. (2005) IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis // *J Clin Invest* 115: 282–290.
106. WHO (2000) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization.
107. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K. et al. (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with body lipodystrophy and obesity // *Nat Med* 7: 941–946.
108. Yang, S., Nguyen, N., Center, J., Eisman, J. and Nguyen, T. (2013) Association between abdominal obesity and fracture risk: a prospective study // *J Clin Endocrinol Metab* 98: 2478–2483.
109. Yang, S. and Shen, X. (2015) Association and relative importance of multiple obesity measures with bone mineral density: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 // *Arch Osteoporos* 10: 14.
110. You, J., Ji, H., Chang, K., Yoo, M., Yang, H., Jeong, I. et al. (2013) Serum osteopontin concentration is decreased by exercise-induced fat loss but is not correlated with body fat percentage in obese humans // *Mol Med Rep* 8: 579–584.
111. Zeyda, M., Gollinger, K., Todoric, J., Kiefer, F., Keck, M., Aszmann, O. et al. (2011) Osteopontin is an activator of human adipose tissue macrophages and directly affects adipocyte function // *Endocrinology* 152: 2219–2227.