

# Роль метаболічних змін у розвитку остеопенічного синдрому

І.Г. Літовка

Інститут фізіології ім.О.О. Богомольця НАН України; e-mail: litir@biph.kiev.ua

*В огляді сучасної літератури представлено дані про поширення ожиріння і його вплив на кістковий метаболізм. Наведені результати дають підстави вважати, що між кістковою системою, жировою тканиною і енергетичним обміном існує складний багаторівневий зв'язок. Проте інформаційний аналіз проблеми показав, що є ще багато невирішених питань щодо взаємозв'язку метаболічного і остеопенічного синдромів. Водночас дослідження стану кісткової системи при метаболічному синдромі та ожирінні може сприяти більш глибокому розумінню патогенезу остеопенічного синдрому для розробки його лікування та профілактики.*

*Ключові слова: ожиріння; кістковий метаболізм; кісткова тканина.*

## ВСТУП

Однією з особливостей розвитку сучасного суспільства (разом з економічним добробутом і, як наслідок, зменшенням навантаження на опорно-руховий апарат та незбалансоване харчування) є поява надмірної маси або ожиріння у населення. За оцінками спеціалістів 2,8 млн людей щороку помирають через цю проблему [1]. Поширеність ожиріння у світі практично подвоїлася між 1980 і 2008 р.р., очікується, що їх кількість ще більше зросте. У Європі понад 20% чоловіків і жінок мали ожиріння у 2008 р. Дуже високий рівень ожиріння та зайвої маси і серед дітей [2]. За останні три десятиліття зростала їх поширеність у всіх вікових групах США [3]. Серед працездатного населення України цю ваду виявляють майже в 30% випадків, а надмірну масу тіла має – 58,4% [4]. Дисбаланс між споживанням енергії та її витратами, а також такі фактори, як вікові гормональні зміни, генетичні, екологічні та соціальні фактори сприяють епідемії ожиріння.

Усе більше новітніх наукових даних підтверджують складний взаємозв'язок ожиріння та остеопорозу, які виходять за межі однонаправленої залежності між масою тіла та

кістки. Ожиріння впливає на якість кісток і є причиною зниження її мінеральності щільності та більшого ризику переломів [5–8]. При цьому процес утворення кісткової тканини гальмується, а руйнування, навпаки, – посилюється. Такі зміни в ремодельованні кісткової тканини сприяють остеопоротичному перелому у людей з ожирінням. Споживання тваринного жиру, низький вміст кальцію в раціоні, гіперпаратиреоз, підвищений окисний стрес, запалення і решта метаболічних порушень сприяють остеокластогенезу та резорбції кісток.

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Ожиріння часто пов'язують з сукупністю метаболічних порушень (таких, як цукровий діабет 2-го типу) і розвитком серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та ішемічна хвороба серця) [9, 10]. Патологічні аспекти метаболічного синдрому ініціюють і системні порушення. Раніше вважали, що ожиріння і остеопороз є двома не пов'язаними між собою захворюваннями [11]. Проте між кістковим мінералом, жировою тканиною і енергетичним об-

міном існує складний багаторівневий зв'язок [8,12]. Кальцій і фосфор використовуються для секреції інсуліну і синтезу високоенергетичних сполук. Також підтримка балансу кальцію важлива для забезпечення оптимального метаболізму та структурної цілісності кісток [13]. Жирова тканина зберігає ліпіди і холекальциферол, які, в свою чергу, впливають на баланс кальцію і витрати енергії. Гормони, які тривалий час вважалися лише такими, що модулюють енергетичний і мінеральний гомеостаз, можуть впливати на функцію адипоцитів. На мембранах остеобластів є рецептори, що реагують на інсулін, який стимулює формування кісткової тканини через субстрат 1 і 2 рецептора інсуліну (IRS-1 і IRS-2 відповідно) [14]. Окрім того, такі ендокринні медіатори, як остеокальцин, синтезуються в скелеті, але регулюють видалення вуглеводів і секрецію інсуліну. Остеобласти і адипоцити утворюються із загальної мезенхімальної стовбурової клітини-попередника. Взаємна неузгодженість дій між остеобластами і адипоцитами у мікрооточенні кісткового мозку відіграє вирішальну роль у ремоделюванні кісткової тканини [15, 16]. У зв'язку з вищенаведеним особливий інтерес становить вплив ожиріння на кістковий метаболізм і розвиток остеопенічного синдрому.

### **ВПЛИВ ГОРМОНІВ НА КІСТКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ**

На існуючу взаємодію жирової і кісткової тканини безпосередньо впливає ендокринна функція жирової тканини та інші гормональні порушення, що супроводжують ожиріння [17]. Паратиреоїдний гормон безпосередньо пов'язаний з жировою масою [18, 19]. Водночас він впливає на метаболізм кальцію та секрецію прозапальних цитокінів [19, 20]. Вміст циркулюючого 25-гідроксивітаміну D (25ОНD) у людей з ожирінням нижчий порівняно з худими, що має потенційно негативні наслідки для їхніх кісток [21–23].

При ожирінні порушується секреція таких

гормонів підшлункової залози, як інсулін, амелін та прептин, що, в свою чергу, може впливати на біофізичні та біохімічні показники кісткової тканини [24–26]. Спостерігали зворотну залежність між інсулінорезистентністю та міцністю кісток у разі гіперінсулінемії [27, 28]. Інфузія амеліну послаблює активність остеобластів за умов інсулінорезистентності [29]. Проте в цілому роль амеліну та прептину вивчена недостатньо. Відзначили, що інсулінорезистентність призводить до дисфункції кісткового ремоделювання, а саме до порушення формування кісткової тканини і, як наслідок, до її демінералізації [30, 31]. Отже, при ожирінні з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю анаболічний ефект гормонів підшлункової залози може бути менш очевидним і пояснювати, принаймні частково, більш високі показники перелому кісток у пацієнтів з ожирінням та діабетом.

Відомо, що інсулін, будучи системним гормоном, зумовлює нормальний ріст скелета, синтез кісткового матриксу та хряща. Він впливає на диференціацію остеобластів і сприяє збільшенню кількості колагенпродукуючих клітин [32]. Інсулін має анаболічну дію на кістковий метаболізм і пряму стимулюючу на синтез колагену [33]. Підсилює всмоктування кальцію в кишечнику, сприяє збільшенню захоплення амінокислот і включенню їх у кісткову тканину [34–36]. Також інсулін потрібен для підтримки та забезпечення процесів диференціації клітин остеобластного ряду, їх здатності відповідати на інші гормональні впливи. Водночас він збільшує активність і остеокластів.

### **ВПЛИВ ГОРМОНІВ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ НА КІСТКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ**

Жирова тканина секретує значну кількість гормонів, цитокінів та метаболітів (загальна назва – адипокіни). Вони контролюють енергетичний баланс організму за допомогою сигнальних впливів через центральну нервову систему на апетит та метаболічну активність клітин, у тому числі і кісткової тканини

[37]. Їхній вплив на кістковий метаболізм досліджували на людях та тваринах [38, 39]. Пептидний гормон лептин – секретується білою жировою тканиною. Дані щодо його впливу на кістки суперечливі. В експериментах *in vitro* показано позитивну остеобластозалежну дію лептину на проліферацію та диференціацію остеобластів при інгібуванні остеокластогенезу. Ці дані було підтверджено експериментами *in vivo* на мишах [40]. Водночас продемонстровано здатність лептину, з яким пов'язаний розвиток ожиріння при метаболічному синдромі, пригнічувати процес формування кісток [41, 42]. Припускають, що він регулює метаболізм кісток через центральну нервову систему, пригнічуючи утворення кісткової тканини, збільшуючи при цьому її резорбцію [40]. Екстраполяція цих даних на людину є складною, враховуючи, що ожиріння, спричинене високожировим раціоном харчування, і гіперлептинемія, як у людей, так і на тваринних моделях, супроводжується стійкістю до дії лептину. Проте втрати кісткової тканини через високий вміст останнього у людей з ожирінням не відбувається [43]. Відзначають відсутність прямої залежності між вмістом лептину, кістковою масою, маркерами кісткової тканини та ризиком руйнування у людини [14, 44]. Вважають, що люди, які страждають на ожиріння, зазвичай менш чутливі до лептину і мають більш високі показники мінеральної щільності кісткової тканини [45, 46]. Водночас показана прямо пропорційна залежність мінеральної щільності кісткової тканини хребта та проксимального відділу стегна зі вмістом лептину [47]. Автори роблять висновок, що жирова тканина сама по собі не впливає на кісткову тканину, а діє опосередковано, через синтез лептину.

Концентрація циркулюючого адипонектину, похідного від адипоцитів, знижується при ожирінні і зростає в літньому віці [48]. Гормон стимулює остеобласт-рецептори для посилення остеобластогенезу та опосередковано гальмує остеокластогенез [49]. За

іншими даними при ожирінні зростання вмісту циркулюючих і тканинних прозапальних цитокінів може сприяти активності остеокластів і резорбції кістки через модифікацію транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B, RANK/RANK-ліганд/остеопротегерин. Крім того, надлишкова секреція лептину та/або зниження продукування адипонектину адипоцитами при ожирінні може безпосередньо або опосередковано впливати на формування кістки та її резорбцію через посилений синтез прозапальних цитокінів. Це було підтверджено у 12-місячному дослідженні фізично активних літніх жінок із більш високим вмістом адипонектину і значною втратою кісткової тканини у поперековому відділі хребта [30, 50, 51]. Вважають, що адипонектин може бути біомаркером ризику перелому [48]. Виявлено кілька інших адипокінів, потенційно залучених до розвитку старечого остеопорозу, включаючи резистин, індукований голодуванням жировий фактор, вісфатин, васпін та апелін [52]. Однак взаємозв'язок цих адипокінів та кісткової тканини був непослідовним.

Вміст циркуляції таких запальних цитокінів, як інтерлейкін-6 (IL-6), моноцитарний хемоатрактант білка-1, С-реактивний білок (СРБ) та фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП  $\alpha$ ) зазвичай значно підвищений у людей з ожирінням [53]. Вважають, що прозапальні цитокіни модулюють диференціацію остеокластів та резорбцію кісток. Втрату кісток, спричинену менопаузою, пов'язують саме із збільшенням вироблення прозапальних цитокінів, включаючи ФНП  $\alpha$ , IL-1 та IL-6 [54]. Вважають, що остеобласти контролюють кількість та активність остеокластів за допомогою експресії активатора рецептора ліганда NF- $\kappa$ B (RANKL) та остеопротегерину (OPG). Ці запальні цитокіни (тобто ФНП- $\alpha$ , IL-1 та IL-6) діють, регулюючи шляхи RANKL/RANK/OPG та стимулюючи активність остеокластів і втрату кісток [55]. Запропоновані різні молекулярні шляхи, якими жирова тканина зв'язується з кістковим мікросередовищем. Один із них стосується (рисунок) систем-

них факторів, таких як вітамін D, лептин та прозапальні цитокіни, а також фактори, пов'язані головним чином з місцевими змінами мікросередовища кісткового мозку [8]. Основна центральна та периферична молекулярна сигналізація між кісткою, жировою тканиною, симпатичною нервовою системою та лептином відбувається через гіпоталамус, і прямо або опосередковано впливає на активність остеобластів та остеокластів, що змінює метаболізм кісток. Інсуліноподібний фактор 1 та запалення збільшують реакцію жирової тканини на кортизол та прозапальні цитокіни, ФНП  $\alpha$  та посилюють дію кортизолу на кістки внаслідок збільшення експресії  $11\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази типу 1. Інсулін сприяє диференціації остеобластів через рецептор інсуліну, а також синтезу остеокальцину. Остеокальцин, неколагеновий білок кісткової матриці, регулює енергетичний та глюкозний обмін, закриваючи петлю обміну кальцію та глюкози. Запалення має як системну, так і локальну дію.

## ОЖИРІННЯ І РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ

Зараз ожиріння вже не вважається захисним фактором від втрати кісткової маси, переломів та остеопорозу [56]. Його все більше визначають як стан підвищеного ризику переломів як у чоловіків, так і у жінок [57, 58]. Проте дані літератури щодо впливу ожиріння на ризик перелому суперечливі. В деяких дослідженнях показано, що надмірна маса знижує ризик переломів і захищає від остеопорозу у дорослих [40, 59]. Тоді як не захищає від переломів у жінок у період постменопаузи [60]. Ще в одному дослідженні повідомлялося, що ожиріння є фактором ризику перелому у дітей, в той час як воно є захисним механізмом від перелому у дорослих [31, 61]. У низці досліджень повідомляється про підвищення ризику переломів у літніх людей з метаболічним синдромом/ожирінням [3]. При цьому у хворих, які нещодавно перенесли перелом, відзначалася неадекватно контрольована толерантність до глюкози або тести для діагностики діа-



Молекулярні шляхи, якими жирова тканина зв'язується з кістковою тканиною

бету взагалі не проводилися. Припускають, що вплив ожиріння на мінеральну щільність і метаболізм кісткової тканини може відрізнятися з віком.

### **ВПЛИВ ВИСОКОЖИРОВОГО РАЦІОНУ НА КІСТКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ**

Вважають, що ожиріння, до якого призводять дієти з високим вмістом жирів, на тваринних моделях краще за все імітують фізіологічні функції організму людини з надмірною масою/ожирінням [62, 63]. Однак більшість досліджень з негативним впливом високожирового раціону на кістки гризунів, проводили на молодих тваринах, а не на дорослих і старих [64]. Це дає змогу припустити, що згубний ефект від споживання їжі з високим вмістом жиру та ожирінням особливо виражені під час розвитку кісток. Незалежно від того, чи виникають ці несприятливі ефекти у зрілій кістці старих тварин, менш зрозуміло саме яке дієтичне втручання, а також кількість або тип жиру впливають на метаболізм кісткової тканини [65–68].

Споживання їжі з надлишком жирів зменшує мінеральну щільність кістки і змінює мікроструктуру губчастої кістки. Це пов'язують з порушенням модуляції метаболізму ліпідів і зміною середовища кісткового мозку разом з активним запальним процесом. Так, гіперглікемія і виражений осмотичний діурез призводять до порушення реабсорбції кальцію і фосфору в ниркових каналцях. Внаслідок цього в організмі виникає дефіцит поживних речовин, важливих для здоров'я кісток, насамперед, кальцію [69] та вітаміну D [70, 71], можливе руйнування кісткової тканини [72] та більший ризик перелому [57]. Значна кількість жиру може заважати всмоктуванню кальцію в кишечнику і, відповідно, зменшувати його доступність для формування кісток [30, 50]. У мишей, яких годували високожировим раціоном протягом 12 тиж, спостерігали системну втрату кісткової маси і підвищене утворення остеокластів [73]. Деякі дослідження, однак,

показали, що в молодому віці дієта з високим вмістом жирів або фруктози призводить до збільшення маси кісткової тканини [74, 75]. Водночас раціон із надлишком глюкози і жирів зазвичай погіршував параметри губчастої кістки. Дієти з високим вмістом жирів і сахарози показали як позитивний, так і негативний вплив на кістковий метаболізм [76, 77]. Причому споживання раціону з високим вмістом жиру та/або сахарози впливає на метаболізм кісткової тканини у молодих гризунів, проте у старих гризунів цей процес все ще недостатньо вивчений. Відзначили, що надлишкове споживання сахарози саме по собі призводило до гальмування утворення кістки через порушення її метаболізму та/або активності остеобластів і, як наслідок, до втрати кісткової маси, мінеральної щільності і механічної міцності [78, 79]. Тому збільшення маси кістки, яке спостерігали [77] після споживання дієти з високим вмістом жирів і сахарози ймовірно пояснюється якраз високим вмістом жиру, а не сахарози. Саме надлишок жиру в раціоні може приховувати негативну дію сахарози на метаболізм кістки. Дієтичні жири можуть позитивно або негативно впливати на якість та метаболізм кісток. Це залежить як від кількості, так і виду жиру. При низькому або нормальному споживанні дієтичний жир не завдає шкоди мінералізації кісток, можливо, тому що він збільшує кишкову абсорбцію вітаміну D та Ca [80]. Проте надмірне споживання будь-яких жирів (рослинних чи тваринних) призводить до відкладання позитивної енергії та ожиріння, і це, ймовірно, може негативно впливати на метаболізм і якість кісток.

Спостерігали найнижчий загальний вміст мінеральних речовин і мінеральної щільності кісткової тканини скелета щурів, які споживали протягом 8 тиж дієту з насиченими жирними кислотами (яловичий жир) порівняно з тваринами, в раціоні яких були рослинні жири. Такі зміни пов'язують з тим, що вільні жирні кислоти створюють з кальцієм у кишечнику нерозчинні кальцієві

мила, які не абсорбуються, що сприяє його низькому засвоєнню [76, 81]. Ці висновки знайшли підтвердження і в інших дослідженнях [44, 81].

Існуючі в літературі дані про вплив ожиріння на кальцій-фосфорний метаболізм суперечливі. Це пов'язано з різними термінами досліджень, віком, умовами створення ожиріння, проведенням досліджень на різних видах тварин.

Отже, проведений літературний пошук і інформаційний аналіз проблеми показали, що існує ще багато невіршених питань щодо взаємозв'язку ожиріння і остеопенічного синдрому. У свою чергу нові дослідження стану кісткової системи при ожирінні можуть сприяти більш глибокому розумінню патогенезу остеопенічного синдрому для розробки його лікування та профілактики.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**И.Г. Литовка**

## **РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАЗВИТИИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

В обзоре современной литературы представлены данные о распространении ожирения и его влиянии на костный метаболізм. Приведенные результаты дают основания полагать, что между костной системой, жировой тканью и энергетическим обменом существует сложная многоуровневая связь. Однако информационный анализ проблемы показал, что существует еще много нерешенных вопросов взаимосвязи метаболіческого и остеопеніческого синдромов. В то же время исследование состояния костной системы при метаболіческом синдроме и ожирении может способствовать более глубокому пониманию патогенеза остеопеніческого синдрома для разработки его лечения и профілактики.

Ключевые слова: ожирение; костный метаболізм; костная ткань.

**I.G. Litovka**

## **EFFECT OF OBESITY ON BONE METABOLISM**

*O.O. Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: litir@biph.kiev.ua*

The review of current literature presents data on the prevalence of obesity and its impact on bone metabolism. These results suggest that there is a complex multilevel relationship between the skeletal system, adipose tissue and energy metabolism. However, informational analysis of the problem has shown that there are still many unresolved issues regarding the relationship between metabolic and osteopenic syndromes. At the same time, studies of the state of the skeletal system in metabolic syndrome and obesity can contribute to a deeper understanding of the pathogenesis of osteopenic syndrome to develop its treatment and prevention.

Key words: obesity; bone metabolic; source tissue.

## **REFERENCES**

1. World health organization global health observatory. Obesity: situation and trends, 2017. Available from [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/obesity\\_text/en](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en).
2. European Association for the study of obesity. Facts & Statistics: Definitions of overweight and obese, 2017. Available from <http://easo.org/task-forces/childhood-obesity-cotf/facts-statistics/>.
3. Shapses SA, Pop CL, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res.* 2017;39:1-13.
4. Misyura EV, Kazakov AV, Kravchun NA. Epidemiological aspects of obesity in Ukraine. *Endocrinology.* 2014;19(4):3-25.[Russian].
5. Ginzburg MM, Kozupitsa GS. Insulin resistance syndrome. *Endocrinol Probl.* 1997;43(1):40-3. [Russian].
6. Grigoryan OR, Chernova TO, Antsiferov MB. Correction of insulin resistance in postmenopausal women. *Reprod Probl.* 2001;7(4):53-61. [Russian].
7. Danilov RK. Histology manual. Vol II. St. Petersburg: Spets Lit, 2011:513. [Russian].
8. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. *Hormones.* 2018;17:205-17.
9. Chooi Yu Chung, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92(1):6-10.
10. Natrus LV, Gayova LV, Byhovets MYu, Osadchuk YuS, Konovalov SE. The value of regulatory effects on lipid metabolism in during complicated diabetes mellitus. *Fiziol. Zh.* 2020;66(1):25-34. [Ukrainian].
11. Watt J, Schlezinger JJ. Structurally-diverse, PPAR $\gamma$ -activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. *Toxicology.* 2015;331:66-77.
12. Pollock NK. Childhood obesity, bone development, and cardiometabolic risk factors. *Mol Cell Endocrinol.*

- 2015;410:52-63.
13. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2010;47:181-95.
  14. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1337-44.
  15. de Paula FJA, Rosen CJ. Bone remodeling and energy metabolism: New perspectives. *Bone Res.* 2013; 1(1): 72-84.
  16. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: A review. *Nutrients.* 2016;8(6):347.
  17. Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:287-309.
  18. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone.* 2006;38:317-21.
  19. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrine.* 2009;36:218-23.
  20. Volkov VP. The morphofunctional state of the parathyroid glands during antipsychotic therapy, depending on age. *Universum: medicine and pharmacology: electron. scientific journal,* 2015;15(2). Available from <https://cyberleninka.ru/article/morfofunktsionalnoe>. [Russian].
  21. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(7):1444-8.
  22. Shapses SA, Pop C, Schneider SH. Vitamin D in Obesity and Weight Loss. In: Weaver CM, Daly RM, Bischoff-Ferrari H, editors. *Nutritional Aspects of Osteoporosis.* Springer; London. 2016; 9-16.
  23. Mateos CG-F, Cayón-Blanco M. Weighthas a weak influence on calcium-phosphorus metabolism in HIV-patients with vitamin D deficiency. 2017:19th Eur. Congress of Endocrinology *Endocrine. Abstracts.* 2017;49:52.
  24. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:120-8.
  25. Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1497-506.
  26. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E117-22.
  27. Ishii S, Cauley JA, Crandall CJ, Srikanthan P, Greendale GA, Huang MH. Diabetes and femoral neck strength: findings from the hip strength across the menopausal transition study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:190-7.
  28. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, Seeman TE, Greendale GA, Binkley N. Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States. *J Bone Miner Res.* 2014;29:796-803.
  29. Gutierrez-Rojas I, Lozano D, Nuche-Berenguer B, Moreno P, Acitores A, Ramos-Alvarez I. Amylin exerts osteogenic actions with different efficacy depending on the diabetic status. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;365:309-15.
  30. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015; 6(6): 273-86.
  31. Mosca LN, Goldberg TB, da Silva VN, da Silva CC, Kurokawa CS, Bisi Rizzo AC, Corrente JE. Excess body fat negatively affects bone mass in adolescents. *Nutrition.* 2014;30:847-52.
  32. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Effects of metabolic syndrome on bone mineral density, histomorphometry and remodelling markers in male rats. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192416.
  33. Grigoryan OR, Chernova TO, Antsiferov MB. Correction of insulin resistance in postmenopausal women. *Reproduct Probl.* 2001;7 (4):53-61. [Russian].
  34. Balabolkin MI, Kreminskaya VM. Peculiarities of treatment of insulin independent diabetes mellitus. *Ter Arch.* 1996;10:5-11. [Russian].
  35. Balabolkin MI. Genetic aspects of diabetes mellitus, ed. Balabolkin MI, Dedov II. Moscow. 2000;2-9. [Russian].
  36. Tokmakova AY. The effectiveness of various methods of conservative therapy in patients with diabetic foot syndrome. Moscow. 1992;22. [Russian].
  37. Klockars A, Levine AS, Olszewski PK. Hypothalamic integration of the endocrine signaling related to food intake. *Current Top Behav Neurosci.* 2019;43:239-69.
  38. Motyl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie.* 2012; 94:2089-96.
  39. Mpalaris V, Anagnostis P, Anastasilakis AD, Goulis DG, Doumas A, Iakovou I. Serum leptin, adiponectin and ghrelin concentrations in post-menopausal women: Is there an association with bone mineral density? *Maturitas.* 2016;88:32-6.
  40. Tang X, Liu G, Kang J, Hou Y, Jiang F, Yuan W, Shi J. Obesity and risk of hip fracture in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(4):e55077.
  41. Ginzburg MM, Kozupitsa GS. Insulin resistance syndrome. *Endocrinol Probl.* 1997;43(1):40-3. [Russian].
  42. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Current Opin Pharmacol.* 2004;4:295-300.
  43. Turner RT, Kalra SP, Wong CP, Philbrick KA, Lindenmaier LB, Boghossian S, et al. Peripheral leptin regulates bone formation. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):22-34.
  44. Wang Y, Dellatore P, Douard V, Qin L, Watford M, Ferraris RP. High fat diet enriched with saturated, but not monounsaturated fatty acids adversely affects femur, and both diets increase calcium absorption in older female mice. *Nutr Res.* 2016;36(7):742-50.
  45. Rozhinskaya LYa, Marova EI. Osteopenic syndrome in hypothalamic-pituitary diseases. *Neuroendocrinology.*

- Clin Essays. Yaroslavl: DIA-press. 1999;423-84. [Russian].
46. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: A review. *Nutrients*. 2016; 8(6): 347.
  47. Khashaeva TX-M, Idrisova MA, Esedova AE, Abusueva ZA, Makhtibekova PA. Bone metabolism, adipokines and obesity in postmenopausal women. *Reproduct Probl*. 2016;1:74-8. [Russian].
  48. Johansson H, Oden A, Lerner UH, Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E. High serum adiponectin predicts incident fractures in elderly men: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Sweden. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1390-6.
  49. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Dreven CA. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004;35:842-9.
  50. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res*. 2011;6:30.
  51. Jurimae J, Kums T, Jurimae T. Adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in physically active older women: longitudinal associations. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:381-5.
  52. Magni P, Dozio E, Galliera E, Ruscica M, Corsi MM. Molecular aspects of adipokine-bone interactions. *Current Mol Med*. 2010;10:522-32.
  53. Guri AJ, Bassaganya-Riera J. Systemic effects of white adipose tissue dysregulation and obesity related inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:689-700.
  54. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65:S147-51.
  55. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrinol Rev*. 2002;23:90-119.
  56. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11:9-14.
  57. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med*. 2011;124: 1043-50.
  58. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1-10.
  59. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503:20-7.
  60. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24:69-76.
  61. Dimitri P, Bishop N, Walsh JS, Eastell R. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox. *Bone*. 2012;50:457-66.
  62. Choudhary D, Adhikary S, Gautam J, Maurya P, Ahmad N, Kushwaha P. Detrimental effects of atherogenic and high fat diet on bone and aortic calcification rescued by an isoflavonoid Caviunin  $\beta$ -d-glucopyranoside. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:757-71.
  63. García-Gavilán JF, Bulló M, Canudas S, Martínez-González MA, Estruch R, Giardina S. Extra virgin olive oil consumption reduces the risk of osteoporotic fractures in the PREDIMED trial. *Clin Nutr pii*. 2017; S0261-5614(17):30006-7.
  64. Minematsu A, Nishii Y, Sakatab S. High-fat/high-sucrose diet results in higher bone mass in aged rats. *Bone*. 2018;8:18-24.
  65. Yarrow JF, Toklu HZ, Balazs A, Phillips EG. Fructose consumption does not worsen bone deficits resulting from high-fat feeding in young male rats. *Bone*. 2016;85:99-106.
  66. Yan L, Graef GL, Nielsen FH, Johnson LK, Cao J. Soy protein is beneficial but high-fat diet and voluntary running are detrimental to bone structure in mice. *Nutr Res*. 2015;35(6):523-31.
  67. Lecka-Czernik B, Stechschulte LA, Czernik PJ, Dowling AR. High bone mass in adult mice with diet-induced obesity results from a combination of initial increase in bone mass followed by attenuation in bone formation; implications for high bone mass and decreased bone quality in obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;410:35-41;
  68. Doucette CR, Horowitz MC, Berry R, MacDougald OA, Anunciado-Koza R, Koza RA, Rosen CJ. A high fat diet increases bone marrow adipose tissue (MAT) but does not alter trabecular or cortical bone mass in C57BL/6J mice. *J Cell Physiol*. 2015;230(9):2032-7.
  69. Markovic TP, Natoli SJ. Paradoxical nutritional deficiency in overweight and obesity: the importance of nutrient density. *Med J*. 2009;190:149-51.
  70. Grethen E, Hill KM, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1655-62.
  71. Stein EM, Strain G, Sinha N, Ortiz D. Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clin Endocrinol*. 2009;71:176-83.
  72. Hsu Y-H, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:146-54.
  73. Shu L, Beier E, Sheu T, Zhang H. High-fat diet causes bone loss in young mice by promoting osteoclastogenesis through alteration of the bone marrow environment. *Calcif Tissue Int*. 2015 Apr; 96(4): 313-23.
  74. Felice JI, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats. *Metabolism*. 2014;63(2):296-305.
  75. Felice JI, Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, Aguirre JI, Cortizo AM. Effects of fructose-induced metabolic syndrome on rat skeletal cells and tissue, and their responses to metformin treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:202-13.
  76. Li Tian, Xijie Yu Fat, Sugar, and bone health: A complex relationship. *Nutrients*. 2017;9(5):506.
  77. Lavet C, Martin A, Linossier MT, Vanden Bossche A,



- Laroche N, Thomas M. Fat and sucrose intake induces obesity-related bone metabolism disturbances: Kinetic and reversibility studies in growing and adult rats. *J Bone Min Res.* 2016;31(1):98-115.
78. Minematsu A, Hanaoka T, Takada Y, Okuda S. Femoral bone structure in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Osteoporos Sarcopen.* 2016;2:25-9.
79. Minematsu A, Hanaoka T, Takeshita D, Takada Y. Long-term wheel-running can prevent deterioration of bone properties in diabetes mellitus model rats. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2017;17:433-43.
80. Dawson-Hughes B, Harris SS, Lichtenstein AH, Dolnikowski G, Palermo NJ, Rasmussen H. Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:225-30.
81. Macri EV, Gonzales Chaves MM, Rodriguez PN. High-fat diets affect energy and bone metabolism in growing rats. *Eur J Nutr.* 2012;51(4):399-406.

*Матеріал надійшов  
до редакції 29.12.2020*