КОСТ И ВИСЦЕРАЛНА МАСТНА ТЪКАН – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Радина Димитрова

*Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

BONE AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE - A LITERATURE REVIEW

Radina Dimitrova

*Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna
Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Потенциалните връзки между затлъстяването и костното здраве се обсъждат отдавна, но резултатите от клиничните проучвания остават противоречиви.

Известно е, че мастната тъкан повлиява костния метаболизъм чрез механични, хормонални и възпалителни фактори, но продължава да се дискутира дали крайният ефект е позитивен или негативен за костта. По-високата телесна маса е свързана с по-голямо механично натоварване, а то от своя страна може да стимулира увеличаването на костната маса. Натрупването на мастна тъкан е свързано и с повишено производство на естрогени, които повлияват положително метаболизма на костите. Повишената секреция на инсулин и амилин допълнително предполагат по-голям анаболен ефект върху костта. От друга страна, затлъстяването се асоциира с нискостепенно възпаление и повишената секреция на цитокини, като интерлеукин-6 (IL-6) и тумор-некротичен фактор-алфа (TNF- α). Тези цитокини обаче оказват отрицателно влияние върху костта. Освен това при лица със затлъстяване се наблюдават намалени нива на циркулация на 25-хидроксивитамин D (25OHD), което може да доведе до нарушено костно формиране с променени количествени и качествени характеристики на костта. Пониските нива на витамин D са допълнителна предпоставка за повишаване на нивата на паратиреоидния хормон (ПТХ), който може

ABSTRACT

The potential associations between obesity and bone health have long been discussed, but the results of the clinical trials remain controversial.

It is known that adipose tissue affects bone metabolism through mechanical, hormonal and inflammatory factors, but it is still debated whether the total effect is positive or negative for the bone. Higher body mass is associated with greater mechanical load, which in turn can stimulate the increase in bone mass. Fat accumulation is also associated with increased production of estrogen, which has a positive effect on bone metabolism. Increased secretion of insulin and amylin further suggests a greater anabolic effect on bone tissue. On the other hand, obesity is associated with low-grade inflammation and increased secretion of cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). However, these cytokines have a negative effect on bone tissue. In addition, decreased circulating levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) have been observed in obese individuals, which may lead to impaired bone formation with altered quantitative and qualitative bone characteristics. Lower levels of vitamin D further lead to increased levels of parathyroid hormone (PTH), which can separately adversely affect bone metabolism. Additional discussions arise in connection with weight reduction, as dietary restrictions and mechanical changes caused by skeletal unloading during weight loss, as well as the resulting hormonal changes can increase the risk of fractures.

Keywords: obesity, adipose tissue, bone health

отделно да въздейства неблагоприятно върху костния метаболизъм. Допълнителни дискусии по темата възникват и във връзка с редукицията на тегло, тъй като хранителните ограничения и механичните изменения, предизвикани от отбременяване на скелета при загубата на тегло, както и настъпващите хормонални промени, могат да увеличат риска от фрактури.

Ключови думи: затлъстяване, мастна тъкан, костно здраве

Противоречията в клиничните проучвания

Обсъжда се, че индексът на телесна маса (ИТМ) би могъл да е положително свързан с костната минерална плътност (КМП), тъй като теглото осигурява механично натоварване на костите, което от своя страна води до стимулиране на костното формиране. Допълнително се коментира, че повишеното количество висцерална мастна тъкан и някои хормонални промени, свързани с нея, могат да имат благоприятен ефект срещу прекомерната костна загуба при стареене.

Няколко проучвания подкрепят защитната роля на абдоминалното затлъстяване върху КМП на ниво лумбални прешлени (1), цяло бедро (1,2) и бедрена шийка (1). Висцералната мастна тъкан може да насърчи костната обмяна чрез стимулиране на остеобластната активност и инхибиране на костната резорбция посредством свързаните с адипоцитите хормони (лептин, естроген, адипонектин) и растежни фактори (3). В подкрепа на тези твърдения са и резултатите от проучвания, които показват, че при жените с по-нисък ИТМ има по-голям риск за развитие остеопороза и за настъпване на остеопорозни фрактури в областта на горната част на ръката, предмишницата и глезена (4). Освен това е наблюдавано, че промените в телесното тегло също имат влияние върху степента на костна загуба (5). Установено е, че „много слабите“ жени (ИТМ <18,5 kg/m²) по-бързо губят костна маса (0.8% годишно) от жените със стабилно телесно тегло, докато жените, чието телесно тегло се увеличава с времето не губят значително костна маса (0.1% годишно) (6,7). Коментира се, че загубата на тегло често се свързва с намаляване на КМП поради дисбаланс между костната резорбция и костното формиране, а това е предпоставка за повишаване на фрактурния риск (5). Обсъжда се, че неблагоприятни

те ефекти от редукицията на тегло върху костното здраве могат да се дължат на механичните изменения, предизвикани от отбременяване на скелета поради загубата на тегло, както и на настъпващите хормонални промени (5). Различията в хранителните навици също повлияват костната плътност. Недостатъчният прием на калций и витамин D по време на калорийните ограничения могат допълнително да засилят костната резорбция (5).

Литературните данни за връзката между затлъстяването и костното здраве като цяло остават разнопосочни. Една от причините за тези противоречия вероятно се дължи на съпоставката на костното здраве с различни параметри – ИТМ в едни проучвания, количество мастна тъкан в други или телесно тегло в трети (8). Повечето проучвания, оценяващи затлъстяването чрез ИТМ, установяват, че по-високото тегло има защитна роля за костното здраве, тъй като хората с по-висок ИТМ обикновено имат по-висока КМП (9). Някои лонгитудинални проучвания също свързват по-голямото количество висцерална мастна тъкан с по-висока КМП, но и с подобрена костна микроархитектура (10). Когато обаче тези асоциации се адаптират към ИТМ, връзката между висцералната мастна тъкан и костната микроархитектура вече не е значима, което предполага, че ефектите на висцералната мастна тъкан върху скелета са медиирани от механичното натоварване (т.е. тегло), а не от метаболитните ефекти на висцералната мастна тъкан.

Твърдението, че висцералната мастна тъкан протектира КМП, както и появата на остеопения и остеопороза през последните години като цяло търпи критики, тъй като абдоминалното затлъстяване се свързва с атерогенна дислипидемия, инсулинова резистентност и нискостепенно

възпаление, които могат да се отразят неблагоприятно върху костното здраве. В проучването на Bijelic и съавт. (2016) обаче не е установена корелация ($p=0.727$) между ИТМ и остеопорозата при сравнение между постменопаузални жени с остеопороза ($n=100$) и контролна група постменопаузални жени без остеопороза ($n=100$) (11). Lee и съавт. (2019) оценяват 594 жени в постменопаузална възраст и аналогично установяват, че абдоминалното затлъстяване, дефинирано като обиколка на талията, коригирана спрямо ИТМ, има неутрален ефект върху КМП при жени в постменопаузална възраст (12).

Коментира се обаче, че затлъстяването може да има отрицателен ефект върху качеството на костта, въпреки нормалните стойности на КМП, измерена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA) (13,14). В съответствие с това са и резултатите от проучвания, оценяващи абдоминалната мастна тъкан чрез компютърна томография. Те показват че висцералната мастна тъкан е свързана с лоша костна микроархитектоника и намалена костна здравина, дори когато ИТМ е в рамките на нормата (15-18). Gilsanz и съавт. (2009) потвърждават например в своето проучване наличието на отрицателна връзка между висцералната мастна тъкан и костната геометрия (16). Kim и съавт. (2012) аналогично установяват, че висцералната мастна тъкан има вредно въздействие върху микроархитектониката на лумбалните прешлени при жени в постменопаузална възраст (19). Друго проучване, проведено сред лица на средна възраст от Zhang и съавт. (2015), показва също обратна връзка между висцералната мастна тъкан и костната тъкан, независимо от възрастта, пола и ИТМ. Освен това тази отрицателна връзка е наблюдавана както за трабекуларния, така и за кортикалния компартмент (20).

Възможните механизми, чрез които висцералната мастна тъкан медира вредни въздействия върху костите, не са напълно изяснени. Значителни противоречия съществуват в литературата за ефекта на затлъстяването върху костния метаболизъм. Някои изследователи доказват, че по-голямото количество абдоминална мастна тъкан е свързано с по-ниски нива на маркерите за костно формиране и намалени нива на инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1) при жени в пременопаузална възраст (15,18), както и с намалени нива на растежния хормон и тестостерона при мъже (17). От друга страна, при жени в постменопаузална възраст обикновено се наблюдава по-високо ниво на костен обмен поради естрогеновия дефицит, като степента на костна ре-

зорбция се увеличава със 79–97% (21). В проучване на Ibrahim и съавт. (2011) допълнително се установява, че в постменопаузална възраст жени с по-висок ИТМ ($>30 \text{ kg/m}^2$) имат значително по-високи нива на уринен С-телопептид на тип I колаген (CTX-1) и по-ниска КМП на ниво бедро и прешлени в сравнение със слаби жени (ИТМ $<25 \text{ kg/m}^2$) (22). Sharma и съавт. (2020) обаче установяват, че жени със затлъстяване в постменопаузална възраст имат потиснат костен обмен с намалени нива както на маркера за костна резорбция CTX-1, така и на маркера за костно формиране остеокалцин (23). Те уточняват, че само нивата на висцералната мастна тъкан независимо определят по-ниския костен обмен, независимо от установените повишени серумни нива на паратиреоидния хормон (ПТХ).

Противоречиви са и резултатите за ефекта на затлъстяването върху риска от фрактури. Много изследователи подкрепят твърдението, че фрактурният риск при затлъстяване не е нисък. Редица проучвания доказват, че по-голямото количество обща и регионална мастна маса, е свързано с по-висок риск от фрактури на някои специфични места (24-27). Освен това, мета-анализи на проспективни проучвания показват, че увеличаването на съотношението талия-ханш с 0,1 единици увеличава риска от фрактура на тазобедрената става с 3% (28), т.е. по-голямото количество висцерална мастна тъкан е свързано с по-висок риск от фрактура на тазобедрената става. Значителен процент от фрактурите се случват точно при затлъстели жени поради структурните им особености и механизма на нараняванията, при които се случват счупванията (29). Обяснение за тези неблагоприятни ефекти на висцералната мастна тъкан върху костта може да се търси в съпътстващите дислипидемия и инсулинова резистентност, които предразполагат към повишен оксидативен стрес и увеличаване на нивата на проинфламаторните цитокини. Известно е, че проинфламаторните цитокини стимулират лиганда за рецепторния активатор на нуклеарния фактор- κB (RANKL), с което повишават костната резорбция и предразполагат към намаляване на КМП и развитие на остеопороза (30-32).

Нарастващите познания за системните хормонални и хуморални промени при затлъстяване, както и на ниво костномозъчен компартмент, вероятно ще доведат до по-точни разбирания за връзката между висцерална мастната тъкан и костното здраве.

Хормонални промени при затлъстяване

Затлъстяването се свързва с по-високи нива на циркулиращите **естрогени**, които се получават в резултат на повишена ароматизация на андростендиона поради високата експресия на ароматаза в бялата мастна тъкан (33). Това по-високо ниво на естрогени може частично да намали загубата на костна маса при жени със затлъстяване в постменопаузална възраст. От друга страна обаче, нивата на циркулиращия **25-хидроксивитамин D (25OHD)** са по-ниски при затлъстелите в сравнение със слабите индивиди. Това се обяснява до голяма степен с обемната дилуция на витамина в мастната тъкан, което води до потенциални негативни последици за костното здраве (34-36). По този повод суплементацията с витамин D обикновено се налага да бъде по-голяма, за да компенсира по-ниската серумна концентрация на 25OHD при индивиди със затлъстяване (34). От друга страна, при умерените режими за отслабване се наблюдава повишаване на нивото на витамин D при лицата с наднормено тегло или затлъстяване (35). Освен това наблюденията показват, че и **ПТХ** е пряко свързан с мастната маса (37,38), въпреки че механизмите, отговорни за тази връзка, са по-малко ясни. Вероятно наблюдаваните по-високи нива на ПТХ при затлъстяване се определят от по-ниското циркулиращо ниво на 25OHD при тези индивиди. Ясно е, че ПТХ може да промени костите, тъй като влияе върху метаболизма на калция и секрецията на провъзпалителни цитокини (38). Известно е също, че ефектът на хормона е по-голям върху кортикалния компартмент (39,40). При затлъстяване се увеличава секрецията и на анаболни панкреатични хормони като **инсулин, амилин и прептин**, които от своя страна могат да повлияят върху костното здраве (41-44). Точните механизми, чрез които тези пептиди влияят върху костта, остават обаче недоизяснени. Обсервационни проучвания намират например обратна връзка между инсулиновата резистентност и костната здравина при условия на хиперинсулинемия (44,45). От друга страна се твърди, че инфузията на амилин може да повлияе върху остеобластната активност, но се предполага, че ефектът му отслабва в условия на инсулинова резистентност (46). Като цяло ролята на амилина и прептина е слабо проучена. Независимо от това, при затлъстелите индивиди с хиперинсулинемия и инсулинова резистентност анаболният ефект на панкреатичните хормони може да бъде по-слабо изявен и да обясни, поне частично,

по-високите нива на фрактури при пациенти със затлъстяване и тип 2 захарен диабет (T23D) (47).

Ендокринни фактори, свързани с мастната тъкан

Ролята на адипокините, по-специално лептина и адипонектина, върху костния метаболизъм е изследвана в проучвания при животни и хора (48-52). **Лептинът**, който е пептиден хормон, секретиран от бялата мастна тъкан, действа върху мозъка като контролира приема на храна и енергийния метаболизъм. С напредване на възрастта при липса на затлъстяване се наблюдава по-голяма чувствителност към лептина. Ефектите му върху костната тъкан обаче са противоречиви. Данни от *in vitro* изследвания подкрепят положителния ефект на лептина върху остеобластите. Установено е, че този пептид стимулира пролиферацията и диференциацията на остеобластите, като същевременно инхибира остеоκластогенезата. Тези резултати са подкрепени и при *in vivo* експерименти с опитни животни (49,50). От друга страна обаче, експерименталните постановки предполагат, че лептинът регулира костния метаболизъм и чрез ефектите си върху централната нервна система, като потиска костното формиране и същевременно увеличава костната резорбция (51). Екстраполирането на тези открития върху хора е предизвикателство, тъй като индуцираните с диета затлъстяване и хиперлептинемия са придружени от лептинова резистентност, но загуба на костна маса поради високите нива на лептин при затлъстели индивиди не се наблюдава (53). Освен това обсервационни проучвания показват, че няма пряка връзка между лептина, костната маса, маркерите на костния обмен и риска от фрактури при хората (54,55). Циркулиращият **адипонектин**, друг хормон, произвеждан от адипоцитите, е по-нисък при затлъстяване и се увеличава с напредване на възрастта (56). Адипонектинът стимулира остеобластните рецептори и повишава остеοκластогенезата. От друга страна се наблюдава индиректно инхибиране на остеоκластогенезата (57). В 12-месечно лонгитудинално проучване, проведено при физически активни възрастни жени, е установено обаче, че по-високите нива на адипонектин са свързани с по-голяма костна загуба на ниво лумбални прешлени (58). Освен това е установено, че серумният адипонектин е значително по-висок при жени с наднормено тегло с фрактури в сравнение с жени без фрактури (55), което показва, че адипонектинът може да бъде биомаркер за фрактурен риск (50,55,56). Идентифицирани са няколко други адипокини, които потен-

циално участват в развитието на сенилната остеопороза, включително резистин, висфатин, васпин и апелин (59). Връзката между тези адипокини и КМП също остава противоречива.

Възпалителни цитокини при затлъстяване

Известно е, че хроничното възпаление и повишените нива на възпалителни цитокини се свързват с повишена костна резорбция и костна загуба. Такива наблюдения има при пациенти с пародонтоза, панкреатит, възпалително заболяване на червата и ревматоиден артрит (60,61). Нещо повече, индуцираната след менопаузата костна загуба също е свързана с повишено производство на възпалителни цитокини, включително тумор-некрозис фактор алфа (TNF- α), интерлевкин-1 (IL-1) и интерлевкин-6 (IL-6) (62). От друга страна, затлъстяването също се свързва със системно и локално възпаление. Наблюдават се абнормни нива на циркулиращи възпалителни цитокини, като IL-6, моноцитен хемоатрактантен протеин-1, C-реактивен протеин (CRP) и TNF α (63). Тези възпалителните цитокини изглежда модулират диференциацията на остеокластите и костната загуба. Доказано е, че остеобластите контролират набирането и активността на остеокластите чрез експресията на RANKL и остеопротегерин (OPG), а възпалителните цитокини (т.е. TNF- α , IL-1 и IL-6) действат чрез регулиране на пътищата RANKL/RANK/OPG и стимулират активността на остеокластите и загубата на кост (64,65).

Мастна тъкан в костния мозък

Нараства научният интерес за връзката между мастната тъкан в костния мозък при застаряващи индивиди и КМП, костната загуба, качеството на костите и фрактурите. Костномозъчната мастна тъкан има уникална хормонална и метаболитна регулация. Настъпващите в нея патологични и свързани с възрастта промени могат пряко да повлияят на костите и да предизвикат промени в тяхната здравина. От мастната тъкан в костния мозък се секретират цитокини и се произвеждат адипокини, които упражняват ендокринни и централни ефекти върху костното ремоделиране. Костномозъчната мастна тъкан обаче влияе и локално на диференциацията на костните клетки, което води до намален брой на остеобластите и повишена остеокластна активност (66). Експериментите *in vitro* показват, че секретираните от адипоцитите в костния мозък фактори имат липотоксичен ефект върху остеобластите (67). Освен това и остеобластите, и адипоцитите произлизат от мезенхимните стволови клетки (MSC), а повишената адипогенеза в кост-

ния мозък допълнително компрометира намаляващата с възрастта остеобластогенеза (66,68). Проучвания, използващи неинвазивни образни методи за оценка на мастната тъкан в костния мозък, установяват обратна връзка между костномозъчната мастна тъкан и КМП както при мъже, така и при жени (69-73). Няколко проучвания установяват и по-голямо количество костномозъчна мастна тъкан при пациенти с преобладаващи вертебрални фрактури (74). Малко изследвания обаче оценяват връзката между мастната тъкан в костния мозък и качеството на костите. Baum и съавт. (2012) съобщават за по-ниска трабекуларна КМП при по-голямо количество костномозъчна мастна тъкан както при здрави, така и при жени с T23Д в постменопаузална възраст (75). В друго проучване, проведено сред възрастни мъже и жени, е установено, че при жени с по-голямо количество костномозъчна мастна тъкан е налице по-ниска трабекуларна КМП на ниво проксимален фемур, бедрена шийка, долни прешлени и намалена вертебрална компресионна сила (70). Връзката между тези параметри не достига статистическа значимост при мъжете (70). Освен това не се установява и връзка между кортикалната КМП и костномозъчната мастна тъкан както при мъже, така и при жени, вероятно поради по-малкото количество мастна тъкан в костния мозък в кортикалните региони (70). От друга страна, в проучване, проведено в продължение на 4 години при по-възрастни жени в постменопаузална възраст (~74 години), е установено, че по-голямото количество костномозъчна мастна тъкан в областта на тазобедрената става е важен предиктор за загуба на кост на ниво бедрена шийка (69). Различията между половете, засягащи връзката между костномозъчната мастна тъкан и костите, може да се дължат на по-високите нива на естроген и тестостерон при по-възрастните мъже в сравнение с жените в постменопаузална възраст и влиянието на нивата на половите хормони върху мазнините в костния мозък (74).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Натрупващите се литературни данни показват, че затлъстелите лица не са защитени от остеопороза и фрактури. Известно е, че затлъстяването влияе върху костния метаболизъм чрез различни механизми, които могат да бъдат допълнително засилени с напредването на възрастта. Нарастващото разпространение на затлъстяването в световен мащаб и увеличаването на продължителността на живота предполагат увели-

чаване на броя на остеопоротичните фрактури при възрастните лица със затлъстяване. Освен това един важен фактор за развитието на фрактури при затлъстели индивиди е рискът от падания. Патогенезата на фрактурите при лица със затлъстяване все още не е напълно изяснена, но проучванията показват, че положителните ефекти на телесното тегло върху КМП не могат да противодействат на вредните ефекти на затлъстяването върху качеството на костите. Независимо от това натрупването на доказателства, показващи, че затлъстяването може да увеличи риска от фрактури при нарастващата популация на възрастни пациенти със затлъстяване, трябва да се счита за клиничен приоритет (47).

От друга страна, наблюденията при по-възрастни мъже и жени, редуциращи телесното си тегло, показват също увеличаване на риска от фрактури (76-78). Това налага де се вземат предвид факторите, които могат да смекчат загубата на костна маса в хода на програмите за отслабване при възрастни индивиди със затлъстяване. Суплементацията с калций, витамин D, протеини и други хранителни добавки, както и физическата активност в хода отслабването могат да намалят костната загуба (77,79-81). Въпреки това тези фактори не могат изцяло да предотвратят загуба на костна маса при спадане на телесното тегло (77,79-82). Освен това съществуват противоречия за ефекта физическата активност върху костното здраве. Някои автори доказват, че физическият капацитет и здравето на костите се подобряват с упражнения в хода на отслабване (81). Други проучвания за отслабване обаче не показват ефект от упражненията върху загубата на КМП (82) и паданията (83).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García-Velasco P, et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause*. 2010; 17(5): 955-61.
2. Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, Kim EH, Kim TH, Lee SH, et al. Association between metabolic syndrome and bone loss at various skeletal sites in postmenopausal women: a 3-year retrospective longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2013; 24(8): 2243-52.
3. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008; 19: 595-606.
4. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1330-8.
5. Iepsen E, Lundgren J, Hartmann B, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 2909-2917
6. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 1458-67.
7. Lloyd JT, Alley DA, Hawkes WG et al. Body mass index positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch. of Osteop*. 2014; 9: 175.
8. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 2703-13.
9. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J. Bone Miner. Res*. 2015; 30: 920-928.
10. Liu CT, Broe KE, Zhou Y, Boyd SK, Cupples LA, Hannan MT, et al. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Bone Microarchitecture in the Framingham Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res*. 2017; 32: 143-150.
11. Bijelic R, Balaban J, Milicevic S. Correlation of the Lipid Profile, BMI and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women ORIGINAL PAPER. *Mater Sociomed*. 2016; 28(6): 412-415
12. Lee SJ, Lee JY, Sung J. Obesity and Bone Health Revisited: A Mendelian Randomization Study for Koreans. *J. Bone Miner. Res*. 2019; 34: 1058-1067.
13. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, et al. Skeletal alterations in women affected by obesity. *Aging Clin Exp Res*. 2013; 25(1): 35-7.
14. Caffareli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1629-36.

15. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Lappe JM, Zhou H, Zwahlen A, et al. Abdominal Fat Is Associated With Lower Bone Formation and Inferior Bone Quality in Healthy Premenopausal Women: A Transiliac Bone Biopsy Study. *J. C. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 2562–2572.
16. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3387–3393.
17. Bredella MA, Lin E, Gerweck AV, Landa MG; Thomas BJ, Torriani M, et al. Determinants of bone microarchitecture and mechanical properties in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 4115–4122.
18. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone* 2011; 48: 748–754.
19. Kim JH, Choi HJ, Kim MJ, Shin CS, Cho NH. Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 2009–2016.
20. Zhang P, Peterson M, Su GL, Wang SC. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101: 337–43.
21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11: 337–349.
22. Ibrahim SE, ElShishtawy HF, Helmy A, Galal ZA, Abdel Salam MH. Serum leptin concentration, bone mineral density and bone biochemical markers in a sample of Egyptian women: A possible relationship. *Egypt. Rheumatol.* 2011; 33: 171–177.
23. Sharma DK, Anderson PH, Morris HA, Clifton PM. Visceral Fat Is a Negative Determinant of Bone Health in Obese Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(11): 3996.
24. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am. J. Med.* 2011; 124: 1043–1050.
25. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 294–300.
26. Johansson H, Kanis JA, Oden A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 223–233.
27. Beck TJ, Petit MA, Wu G, LeBoff MS, Cauley JA, Chen Z. Does Obesity Really Make the Femur Stronger? BMD, Geometry, and Fracture Incidence in the Women's Health Initiative-Observational Study. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24: 1369–1379.
28. Li X, Gong X, Jiang W. Abdominal obesity and risk of hip fracture: A meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 2747–2757.
29. Ong T, Opinder S, Tan W, Marshall L. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: A cross sectional analysis of data from of Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone* 2014; 59: 207-10.
30. Jones DH, Kong Y-Y, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 32–39.
31. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/ RANKL/ RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–495.
32. Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, Lucas EA, Hanas JS, Lightfoot SA, et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone* 2006; 38: 378–386.
33. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009; 122: 409–14.
34. 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.
35. 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. pp. 9–16.
36. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(3): 690–3.
37. 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.
38. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrine*. 2009; 36: 218–23.
39. Sukumar D, Schluskel Y, Riedt CS, Gordon C, Stahl T, Shapses SA. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 635–45.
40. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G, Raptou P, Kaldrymides P, Skarandavos G, et al. Effect of primary hyperparathyroidism on volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1748–53.
41. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316: 120–28.
42. 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.
43. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM, et al. 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.
44. Ishii S, Cauley JA, Crandall CJ, Srikanthan P, Greendale GA, Huang MH, et al. Diabetes and femoral neck strength: findings from the Hip Strength Across the Menopausal Transition Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 190–7.
45. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, Seeman TE, Greendale GA, Binkley N, et al. Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States. *J Bone Miner Res*. 2014; 29: 796–803.
46. Gutierrez-Rojas I, Lozano D, Nuche-Berenguer B, Moreno P, Acitores A, Ramos-Alvarez I, et al. Amylin exerts osteogenic actions with different efficacy depending on the diabetic status. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 365: 309–1510.
47. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res*. 2017; 39: 1–13.
48. Ealey KN, Kaludjerovic J, Archer MC, Ward WE. Adiponectin is a negative regulator of bone mineral and bone strength in growing mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233: 1546–1553.
49. Basurto L, Galván R, Cordova N, Saucedo R, Vargas C, Campos S, et al. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 289–93.
50. Araneta MR, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Sex differences in the association between adiponectin and BMD, bone loss, and fractures: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 2016–22.
51. Mottl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*. 2012; 94: 2089–96.
52. 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.
53. Myers MG, Jr, Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab*. 2012; 15: 150–156.
54. Goulding A, Taylor RW. 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*. 1998; 63: 456–458.

55. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, Strotmeyer ES, Horwitz MJ, Evans RW, et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1568–76.
56. Johansson H, Oden A, Lerner UH, Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E, et al. High serum adiponectin predicts incident fractures in elderly men: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Sweden. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1390–96.
57. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone.* 2004; 35: 842–849.
58. 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: 381–385.
59. Magni P, Dozio E, Galliera E, Ruscica M, Corsi MM. Molecular aspects of adipokine-bone interactions. *Curr Mol Med.* 2010; 10: 522–3210.
60. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10(2): 101–8.
61. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011; 6: 30.
62. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev.* 2007; 65: S147–151.
63. Guri AJ, Bassaganya-Riera J. Systemic effects of white adipose tissue dysregulation and obesity related inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 689–700.
64. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews.* 2002; 23: 90–119.
65. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001; 142: 5050–5.
66. Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med.* 2012; 272: 317–29.
67. Elbaz A, Wu X, Rivas D, Gimble JM, Duque G. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts in vitro. *J Cell Mol Med.* 2010; 14: 982–91.
68. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell.* 2004; 3: 379–89.
69. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Wong SY, Kwok TC, Woo J, et al. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology.* 2006; 241: 831–8.
70. Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, Rosen CJ, et al. Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 2294–300.
71. Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging.* 2005; 22(2): 279–85.
72. Shen W, Chen J, Punyanitya M, Shapses S, Heshka S, Heymsfield SB. MRI-measured bone marrow adipose tissue is inversely related to DXA-measured bone mineral in Caucasian women. *Osteoporos Int.* 2007; 18(5) :641–7.
73. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Schwartz AV, Link TM. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(8): 1721–8.
74. Schwartz AV. Marrow fat and bone: review of clinical findings. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 40.
75. Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Nardo L, Kuo D, Burghardt AJ, et al. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type2 diabetes mellitus? *J Magn Reson Imaging.* 2012; 35: 117–24.
76. Langlois JA, Harris T, Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old

- age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. Arch Intern Med. 1996; 156: 989–94.
77. Riedt CS, Cifuentes M, Stahl T, Chowdhury HA, Schlusser Y, Shapses SA. Overweight postmenopausal women lose bone with moderate weight reduction and 1 g/day calcium intake. J Bone Miner Res. 2005; 20(3): 455–63.
 78. Meyer HE, Tverdal A, Selmer R. Weight variability, weight change and the incidence of hip fracture: a prospective study of 39,000 middle-aged Norwegians. Osteoporos Int. 1998; 8: 373–8.
 79. Sukumar D, Ambia-Sobhan H, Zurfluh R, Schlusser Y, Stahl TJ, Gordon CL, Shapses SA. Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of protein intake during caloric restriction: a randomized, controlled trial. J Bone Miner Res. 2011; 26(6): 1339–48.
 80. Silverman NE, Nicklas BJ, Ryan AS. Addition of aerobic exercise to a weight loss program increases BMD, with an associated reduction in inflammation in overweight postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 2009; 84: 257–65.
 81. Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, Racette SB, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2006; 166: 2502–10.
 82. Beavers DP, Beavers KM, Loeser RF, Walton NR, Lyles MF, Nicklas BJ, et al. The independent and combined effects of intensive weight loss and exercise training on bone mineral density in overweight and obese older adults with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22(6): 726–33.
 83. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015; 175: 703–11

Адрес за кореспонденция:

Д-р Радина Стоянова Димитрова
 Клиника по ендокринология и болести на
 обмяната
 УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
 Медицински университет – Варна
 бул. „Хр. Смирненски“ 1
 Варна 9010
 e-mail: dr.rsd1985@gmail.com