

· 综 述 ·

肥胖与骨质疏松关系的研究进展

张金萍, 张一娜*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150000)

【摘要】肥胖和骨质疏松症是常见疾病。两者关系尚存争议, 未能统一。研究表明骨量与脂肪代谢间存在联系, 脂肪分泌的多种生物活性分子, 如雌激素、抵抗素、瘦素、脂联素、IL-6等都参与骨代谢过程。同时, 影响干细胞分化的几个调控途径也会影响骨质疏松的发生。本文就脂肪组织对骨质疏松症发生的作用及机制进行综述。

【关键词】骨质疏松; 脂肪细胞; 成骨细胞

【中图分类号】 R68

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.018

Progress in relationship between obesity and osteoporosis

ZHANG Jin-Ping, ZHANG Yi-Na*

(Department of Geriatrics, the 2nd affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Osteoporosis and obesity are common diseases. But their relationship remains controversial. Evidence has shown that there is an association between bone mass and fat metabolism, and, some adipose tissue-secreted bioactive molecules, such as estrogen, resistin, leptin, adiponectin, IL-6 and so on, are involved in bone metabolism. What's more, the regulation pathways which affect the differentiation of stem cells also mediate the occurrence of osteoporosis. In this article, we reviewed the role and mechanism of adipose tissue in the occurrence of osteoporosis.

【Key words】 osteoporosis; adipocyte; osteoblast

Corresponding author: ZHANG Yi-Na, E-mail: yinazhlu@163.com

肥胖和骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 作为两大常见的内分泌疾病, 发病率呈逐年递增趋势。OP是以骨矿物质密度(骨密度, bone mineral density, BMD)下降和骨组织微结构破坏为特征的全身性骨骼疾病, 是骨强度下降和骨折危险性增高的代谢性骨病。肥胖是指长期能量平衡失衡所致的体内脂肪组织异常分布或堆积过多, 是一种多因素慢性代谢性疾病。

肥胖和OP的关系尚存争议, 未能统一。有观点认为肥胖对于OP是一种保护因素, BMD随着身体脂肪量的增加而增加。Hsu等^[1]研究发现, 在中国人中, 脂肪百分比越低, OP的患病风险越高; 在围绝经期女性中, BMD和脂肪量呈明显正相关。然而, 也有观点质疑肥胖可预防OP。Mokdad等^[2]研究发现, 当不排除体质量产生的机械负荷的影响时, 身体脂肪量与骨量呈正相关; 当排除此因素的影响时脂肪量

与骨量呈负相关。韩国首尔女子医院^[3]的研究发现, 体脂百分比与BMD是负相关的关系, 并且是导致椎体骨折的一个危险因素。Liu等^[4]针对中国老年人的横断面研究中发现, 在校正了机械负荷的影响后脂肪量及脂肪百分比与BMD呈明显负相关。简言之, 在不校正体质量的影响时, 体脂百分比与除股骨外的BMD呈正相关; 当对包括体质量在内的其他变量加以校正时, 即得到了相反的结论。本文将对脂肪组织对OP发生的作用及机制作一综述。

1 机械力

一种可用以解释脂肪和骨量间复杂关系的机制是^[5]: 脂肪量越多, 其对骨的机械力就越大, 为了承受这些更大的负载, 骨量就会增加。然而, 脂肪量只占体质量的小部分, 因此这一机制不足以解释脂肪量对骨量的复杂影响。

2 脂肪源性肽

一些脂肪细胞功能的研究表明,脂肪组织不仅是一种储能的惰性器官,也可表达和分泌多种生物活性分子,如:雌激素、抵抗素、瘦素、脂联素和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等。这些分子会影响人体能量平衡,也会参与骨代谢,有助于解释脂肪量和骨量之间的复杂关系。

2.1 雌激素

芳香化酶是在性腺组织和脂肪细胞中发现的,用于合成雌激素。肥胖患者体内较高的脂肪组织量可提高芳香化酶活性,从而使循环中雌激素水平较高。妇女绝经后,由于卵巢不再分泌雌激素,脂肪组织中的性腺外雌激素合成成为雌激素的主要来源。因此,脂肪细胞作为雌激素的生产者,成为绝经后妇女骨代谢的重要影响因素^[6]。雌激素替代治疗也可防止更年期引起的脂肪蓄积,减少绝经后妇女的骨质疏松发病率^[7]。雌激素可通过减少骨吸收和刺激成骨细胞介导的骨形成而抑制骨转换。骨髓间充质干细胞中雌激素浓度增加可直接刺激骨形成和抑制脂肪细胞的分化^[8]。

2.2 羟基类固醇脱氢酶

羟基类固醇脱氢酶包括两种同工酶:11 β -羟基类固醇脱氢酶(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)1和2。11 β -HSD1可将细胞内无活性的皮质醇转换为有活性的可的松皮质醇,并增强糖皮质激素受体的活化^[9]。而糖皮质激素已被证明对骨有不利的影响并可导致中心型肥胖^[9]。11 β -HSD2相反可强而有效地抑制糖皮质激素的活性。但人体脂肪细胞表达的却是11 β -HSD1,而不是11 β -HSD2^[10]。11 β -HSD1除了在脂肪细胞中表达,也在成骨细胞和破骨细胞中表达^[11]。成骨细胞11 β -HSD1的表达会增加有活性的糖皮质激素的合成,进而影响成骨细胞的增殖和分化^[9]。

2.3 瘦素

瘦素的主要功能是抑制食欲、增加能量消耗。研究发现瘦素缺乏小鼠和瘦素受体缺陷小鼠都是非常肥胖的^[12]。瘦素对肥胖的作用是通过一系列的神经通路综合调控,包括以人阿黑皮素原(human pro-opiomelanocortin, POMC)神经元为代表的分解代谢通路和以神经肽Y为代表的合成代谢通路。瘦素刺激POMC神经元分泌 α -促黑素细胞激素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)。当 α -MSH与其受体黑皮质素受体3(melanocortin 3

receptor, MC3R)和MC4R结合后便可减少食物摄入,增加能量消耗。此外,瘦素还可以抑制刺鼠相关肽(agouti-related peptide, AgRP;一种内源性MC3R和MC4R拮抗剂)的活性。所有这些因素都可导致食欲下降^[13]。

神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)是一种由下丘脑分泌的对摄食量、能量平衡及骨重建必不可少的神经肽。瘦素可以抑制下丘脑NPY基因的表达。NPY的作用是通过Y受体系统的调节实现的。将下丘脑特定神经肽Y受体条件基因敲除后,小鼠体重质量显著下降,摄食量明显增加。此外,Y受体敲除的小鼠的骨小梁量与野生鼠相比增加了2倍^[12]。

2.4 脂联素

脂联素是一种脂肪源性的激素,具有调节能量平衡、抗炎和抗动脉粥样硬化的作用^[14]。它在肥胖和糖尿病患者中的水平通常较低,在体质量适度下降时,其水平会增加^[13]。一些相关研究发现,血清脂联素水平与骨密度成反比关系^[12]。脂联素在肥胖者中水平低,而它又与骨密度呈负相关,所以,这或许可以部分解释脂肪对骨的保护作用。然而,一些研究表明脂联素通过抑制破骨细胞基因的表达,激活成骨细胞基因的表达,从而增加骨量^[15]。基于这些研究,通过减少脂肪而提高脂联素水平,将对骨密度产生有益的影响。

2.5 抵抗素

抵抗素,又称脂肪细胞分泌因子,是在筛选胰岛素增敏物质时发现的。抵抗素与肥胖和糖尿病相关,循环中的血清抵抗素水平随着肥胖程度的增加而成比例增加^[12]。Thommesen等^[16]研究发现抵抗素在骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞中表达,可以促进成骨细胞增殖、细胞因子释放和破骨细胞分化,提示抵抗素可能在骨重建中发挥了作用。

2.6 IL-6

IL-6是一种从脂肪细胞、脂肪组织基质等释放的多能干细胞炎性因子。据报道^[12],IL-6可增加啮齿类动物的能量消耗、减少其体内脂肪。它可刺激破骨细胞的形成,并被公认为是一种骨吸收因子。Cao^[17]研究发现IL-6的mRNA在前成骨细胞和成骨细胞中表达,考虑其或许通过控制局部因素间接地刺激成骨细胞增殖、分化。IL-6并不是正常骨吸收和保持骨平衡所必需的物质,研究表明^[12],只有在

大量骨转换时, IL-6才是骨形成的必需因子。

前瞻性研究表明, 内脏脂肪组织过度积蓄的发病风险比皮下脂肪组织过度积蓄的患病风险要高^[21]。这可能与内脏脂肪组织中糖皮质激素、IL-6、11b-HSD1表达较高以及瘦素和脂联素水平较低有关。

3 骨髓干细胞的分化

脂肪细胞和成骨细胞来源于一个共同的祖先, 多能间充质干细胞^[22]。这些干细胞分化成脂肪细胞或成骨细胞的倾向是相同的, 其分化的平衡均由几个相互作用的途径调控。

3.1 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 通路

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ) 通路在启动脂肪形成中起着关键性的作用。在骨髓, PPAR γ 负向调节成骨细胞的发展和骨形成, 促进骨髓脂肪细胞分化。Kirkland等表明, PPAR γ 通路也与脂肪的再分配和年龄相关的骨丢失有关^[23]。老年人的皮下和内脏脂肪面积下降, 但骨髓中的脂肪在增加。PPAR γ 通路可以解释衰老相关的骨髓脂肪增加及成骨细胞数量下降^[18]。在年老的骨髓中, 脂肪细胞特异转录因子的表达也比年轻时要高。这些转录因子产量的改变导致非脂肪细胞的异常分化, 这有助于在脂肪组织以外的位置堆积脂肪, 如骨髓^[24]。PPAR γ 对骨和肥胖的影响表明, 可用PPAR γ 拮抗剂干预年龄相关的骨丢失及骨髓脂肪蓄积, 尽管目前还没有这方面的研究。

3.2 Wnt信号通路

最近的研究表明, Wnt信号通路在抑制脂肪细胞分化和增强成骨中起到了重要作用^[18]。Wnt信号通路对脂肪细胞的抑制在某种程度上是通过 β -连环蛋白介导的, β -连环蛋白可以选择性地抑制PPAR γ 靶基因的表达^[23]。低密度脂蛋白受体相关蛋白5 (low density lipoprotein receptor related protein 5, LRP5) 是Wnt通路的受体^[24]。最近的数据表明^[12], Wnt信号通路通过LRP5影响骨形成。

3.3 转化生长因子- β 信号通路

转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 是一种在骨组织中高表达的分泌因子, 能够抑制脂肪细胞的分化。TGF- β 信号通路与PPAR γ 通路相互影响^[23]。TGF- β 能抑制PPAR γ 在骨髓干细胞中的表达, 并可以抑制PPAR γ 的靶基因。研究也

证明TGF- β 可以通过提高Wnt信号及其共受体LRP5的表达影响Wnt信号通路。TGF- β 诱导的这些变化可刺激人骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化, 抑制其向脂肪细胞分化。

目前, 我们了解的骨骼和脂肪组织在骨髓中的分化支持脂肪量和骨量之间呈负相关。如PPAR γ 有利于激活骨髓间充质细胞分化成脂肪细胞而不是成骨细胞^[18]。相反, Wnt信号通路抑制脂肪形成促进成骨^[19]。基于这些发现, 有人提出“跷跷板范式”的逆关系模型来描述脂肪和骨量在骨髓内的关系^[20]。应该指出的是, 上述关系仅局限于骨髓微环境。

综上所述, 脂肪蓄积对骨代谢具有双重作用: 一方面, 脂肪增加可以增加体质量, 进而增加对骨的机械负荷, 对骨健康产生潜在的积极影响; 另一方面, 脂肪增加也可能引起骨量减少。肥胖患者骨量减少的原因可能是成骨过程受到抑制而骨髓脂肪细胞数量增加, 也可能是炎症因子的分泌使破骨活动增加。同样, 瘦素分泌增加、脂联素生成过少、高脂饮食导致钙吸收障碍都可以造成肥胖患者骨量减少。PPAR、Wnt、TGF- β 等信号途径对成脂和成骨也具有调节作用。这些都需要进一步深入研究, 以了解脂肪蓄积与骨代谢的关系, 从而有助于制定新的防治肥胖和OP的诊疗方案。

【参考文献】

- [1] Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, *et al.* Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women[J]. *Am J Clin Nur*, 2006, 83(1): 146-154.
- [2] Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, *et al.* The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States[J]. *JAMA*, 2001, 286(10): 1195-1200.
- [3] Kim KC, Shin DH, Lee SY, *et al.* Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(6): 857-863.
- [4] Liu YH, Xu Y, Wen YB, *et al.* Association of weight-adjusted body fat and fat distribution with bone mineral density in middle-aged Chinese adults: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63339.
- [5] Baker JF, Davis M, Alexander R, *et al.* Associations between body composition and bone density and structure in men and women across the adult age spectrum[J]. *Bone*, 53(1): 34-41.
- [6] Reid IR. Relationships among body mass, its components,

- and bone[J]. *Bone*, 31(5): 547–555.
- [7] Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 557–568.
- [8] Salamanna F, Maglio M, Giavaresi G, *et al.* *In vitro* method for the screening and monitoring of estrogen-deficiency osteoporosis by targeting peripheral circulating monocytes[J]. *Age (Dordr)*, 2015, 37(4): 9819.
- [9] Manolagas SC. Steroids and osteoporosis: the quest for mechanisms[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1919–1921.
- [10] Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect “Cushing’s disease of the omentum”[J]? *Lancet*, 1997, 349(9060): 1210–1213.
- [11] Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, *et al.* 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(5): 831–866.
- [12] Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, *et al.* Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(1): 17–29.
- [13] Morcov C, Vulpoi C, Brănișteanu D. Correlation between adiponectin, leptin, insulin growth factor-1 and bone mineral density in pre- and postmenopausal women[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2012, 116(3): 785–789.
- [14] Berg AH, Combs TP, Du X, *et al.* The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action[J]. *Nat Med*, 2001, 7(8): 947–953.
- [15] Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, *et al.* Obesity: friend or foe for osteoporosis[J]. *J Midlife Health*, 2014, 5(1): 6–9.
- [16] Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, *et al.* Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(3): 824–834.
- [17] Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism[J]. *J Orthop Surg Res*, 2011, 6: 30.
- [18] Hasegawa T, Oizumi K, Yoshiko Y, *et al.* The PPARgamma-selective ligand BRL-49653 differentially regulates the fate choices of rat calvaria *versus* rat bone marrow stromal cell populations[J]. *BMC Dev Biol*, 2008, 8: 71.
- [19] Kobayashi Y, Uehara S, Koide M, *et al.* The regulation of osteoclast differentiation by Wnt signals[J]. *Bonekey Rep*, 2015, 4: 713.
- [20] Gimble JM, Nuttall ME. Bone and fat: old questions, new insights[J]. *Endocrine*, 2004, 23(2–3): 183–188.
- [21] Campos RM, Lazaretti-Castro M, Mello MT, *et al.* Influence of visceral and subcutaneous fat in bone mineral density of obese adolescents[J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2012, 56(1): 12–18.
- [22] Horowitz MC, Lorenzo JA. The origin of osteoclasts[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(4): 464–468.
- [23] Viccica G, Francucci CM, Marcocci C. The role of PPARγ for the osteoblastic differentiation[J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(7 Suppl): 9–12.
- [24] Colaianni G, Brunetti G, Faienza MF, *et al.* Osteoporosis and obesity: role of Wnt pathway in human and murine models[J]. *World J Orthop*, 2014, 5(3): 242–246.

(编辑: 吕青远)