

# 肥胖与骨质疏松

魏雅楠 苗懿德

**摘要** 肥胖与骨质疏松症这两种复杂遗传病,从发病机制而言,两者可能共享某些环境因素和遗传因素。有研究显示,体重增加对预防骨质疏松症发生有保护性作用,降低骨折风险。肥胖形成过程中,与体重相关的许多激素与骨量变化有关,如脂肪组织分泌的瘦素、雌激素、脂联素;消化道分泌的胃饥饿素;胰腺分泌胰岛素、胰淀素。然而,近年来也有一些不同的研究发现,过度脂肪组织增加并不能预防骨折的发生。可见肥胖和骨质疏松之间内因与外因的相互作用错综复杂,导致不同人群出现不同的研究结果。推测可能在不同体脂比例条件下,体脂与骨量形成呈现不同的关联。

**关键词**: 肥胖; 骨质疏松

**Obesity and osteoporosis** WEI Yanan , MIAO Yide . The Department of Geratology , Peking University People's Hospital , Beijing 100044 , China

**Abstract** : Obesity and Osteoporosis belong to polygenic disease , and both have multifactorial etiologies including environmental factors and hereditary factors , with potential interactions between them . Some researches conclude that body weight is correlated with high bone mass . In obesity , there are some mechanisms that produce the higher bone mass , including the secretion of bone-active hormones from adipocyte ( i . e . , estrogen , leptin , adiponectin ) , and the secretion from other organs such as the gut ( i . e . , ghrelin ) and the pancreas ( including insulin and amylin ) . While , there are other different results which have shown excess adipose tissue may not against fracture . It reveals a much more complex genetic and environmental relationship between obesity and osteoporosis . We may speculate that the positive or negative relationship between obesity and osteoporosis depend on the different rate of fat mass .

**Key words** : Obesity ; Osteoporosis

肥胖为长期能量平衡失衡所致体内脂肪组织脂肪异常分布或堆积过多,是一种多因素的慢性代谢性疾病。其患病率约为 5% ~ 10% ,流行病学调查显示,全球超重及肥胖人群数量达到约 11 亿<sup>[1,2]</sup>。2005 年,中国营养与健康状况调查公布我国居民超重和肥胖患病率之和为 23.2% ,超重患者为 2.115 亿人,肥胖患者为 6844 万人<sup>[3]</sup>。肥胖患病率呈全球性增加趋势,且常与 2 型糖尿病、高血压、血脂异常、心脑血管疾病伴发出现,对社会经济、生物学影响巨大。

骨质疏松症是以骨量减少、骨组织微结构破坏、骨强度减弱和易于骨折为主要表现的代谢性骨病。临床上常用骨矿密度(BMD)表示骨量。该病与年龄相关,是影响老年人群生活质量和病死率的重要病

因,日益受到医学界重视。预计到 2050 年,65 岁以上人群患病人数将由目前 3.23 亿升至 15.55 亿人次,其中 80% 为女性患者,20% 为男性患者<sup>[4,5]</sup>。1990 年,亚洲资料提示有 26% 髌部骨折是骨质疏松症所致,预计到 2050 年将上升至 45%<sup>[6]</sup>。

肥胖和骨质疏松症均是在各种高危环境因素基础上,多种易感基因累加效应所致,为多基因复杂遗传病。许多研究显示,肥胖与骨矿密度(BMD)正相关,对预防骨质疏松症发生有保护性作用,降低骨折风险<sup>[7,8]</sup>。肥胖和骨质疏松症两者可能共用一些调节因子。肥胖形成过程中,与体重相关的许多激素与骨量变化有关,如脂肪组织分泌的瘦素、雌激素、脂联素;消化道分泌的胃饥饿素刺激生长激素分泌;胰腺分泌胰岛素、胰淀素。

## 1 瘦素(leptin)

瘦素是 ob 基因编码的 16KD 蛋白质,主要由白

色脂肪组织产生。瘦素在一定程度上发挥着类似生长因子的效应。瘦素通过中枢神经系统产生抑制食欲的效应,参与内分泌轴调节,并直接作用于造血前体细胞、成肌细胞或肺脏细胞,促进其发育。此外,瘦素还作用于血管内皮细胞,参与血管形成<sup>[9]</sup>。一系列以瘦素缺陷导致肥胖的小鼠为试验对象的研究体现出其潜在的抗肥胖效应。然而,在肥胖人群的研究中,瘦素呈现明显升高趋势<sup>[10,11]</sup>,这一定程度上反映了肥胖个体存在瘦素抵抗机制。瘦素参与骨代谢机制复杂,主要体现在中枢和外周两个方面。在外周,瘦素作用于骨髓间质细胞,促其向成骨细胞转化,抑制破骨细胞形成,从而促进骨骼形成;在中枢,通过与下丘脑核内特定受体结合抑制骨形成。目前,关于瘦素与骨代谢的影响研究结果仍存在争议,一些研究结果提示瘦素对预防骨质疏松症具有保护性作用<sup>[12,13]</sup>,同时也有一些研究未发现类似阳性结果<sup>[14,15]</sup>,一项横断面研究显示女性个体,瘦素与 BMD 正相关,而男性个体则无关<sup>[8]</sup>。这些结果提示瘦素参与骨代谢多个方面,其综合效应的结果可能因年龄、性别及骨骼状态而不同。

## 2 雌激素( estrogen )

雌激素不仅在生殖系统发挥着重要的作用,其水平下降还与多种疾病相关,如:骨质疏松症、肥胖、心脑血管疾病。雌激素参与调节代谢,及白色脂肪组织的分布,涉及脂肪分解及合成、脂质沉积、脂肪细胞增殖。绝经后女性雌激素水平下降,随之中心性肥胖增加。雌激素抑制破骨细胞介导的骨吸收功能,促进成骨细胞成骨作用,从而降低骨转换。男性和女性骨质疏松症均与雌激素水平降低有关<sup>[16]</sup>。此外,雌激素可以增加脂肪组织瘦素表达<sup>[11]</sup>。雌激素受体( estrogen receptor, ER )作为雌激素结合蛋白,由 ER- $\alpha$  和 ER- $\beta$  组成,是雌激素信号途径介导的核心物质<sup>[17]</sup>。ER- $\alpha$  更多参与雌激素对骨骼的成骨作用<sup>[16,18]</sup>。

## 3 脂联素( adiponectin )

脂联素编码基因主要在白色脂肪组织和褐色脂肪组织表达,与其他脂肪细胞因子( 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、抵抗素 )不同,在胰岛素抵抗的肥胖啮齿类动物模型中,脂联素表达减少。脂联素具有胰岛素增敏作用,在肥胖人群,特别是腹型肥胖个体,脂联素表达减少<sup>[19]</sup>。Lenchik 等<sup>[20]</sup>的研究显示脂联素与腹部脂肪及 BMD 负相关,提示其可能对于腹型肥胖及

骨质疏松具有保护性作用。目前脂联素对骨代谢的影响机制尚不明确,已知的研究结果提供了潜在可能存在的机制,如:脂联素与肿瘤坏死因子- $\alpha$  家族结构相似,如:RANK-L 和 护骨素,后者参与调节破骨细胞形成。脂联素通过 cAMP 依赖途径抑制核转录因子- $\kappa$ B 活性,而后者是破骨细胞形成过程中重要的转录因子<sup>[21]</sup>。此外,脂联素抑制骨髓脂质形成,影响骨髓环境<sup>[20]</sup>。

## 4 胃饥饿素( ghrelin )

胃饥饿素是由胃分泌入循环的多肽类激素,28 个氨基酸组成,是目前惟一已知在循环中促进食欲的激素,是生长激素促泌素受体( GHS-R )的内源性配体,参与能量代谢,促进食物摄入,使体重增加<sup>[22]</sup>。有研究显示外周注射胃饥饿素降低脂肪利用,长期中枢注射该激素,作用于脂肪组织,促进脂肪储存的酶随之增加<sup>[23]</sup>。抑制肥胖个体胃饥饿素效应促进减轻体重<sup>[22]</sup>。GHS-R 在脑内和外周组织( 如:垂体、胃、小肠、胰腺、胸腺、性腺、甲状腺、心脏 )广泛表达,因此,胃饥饿素在激素分泌、糖代谢、胃肠道功能、心血管功能、免疫、骨代谢、细胞增殖、炎症等许多方面均有作用<sup>[24]</sup>。研究显示合成的胃饥饿素激动剂直接刺激骨细胞生长,提示胃饥饿素参与成骨作用<sup>[25]</sup>。

## 5 胰岛素( insulin )

胰岛素是由胰岛  $\beta$  细胞分泌的降糖激素,主要作用在于维持糖代谢平衡。肥胖个体多伴随高胰岛素血症或胰岛素抵抗。研究显示胰岛素水平与肥胖、BMD 相关,提示胰岛素可能介导肥胖预防骨质疏松效应,其可能的机制为胰岛素有直接促成骨细胞有丝分裂作用,增加脂肪组织瘦素表达<sup>[11]</sup>;胰岛素也可能作为其他激素( 如瘦素、胰淀素 )效应的标记物存在<sup>[26]</sup>。

## 6 胰淀素( amylin )

胰淀素,也称为胰岛淀粉样多肽,与胰岛素共存于  $\beta$  细胞分泌颗粒内,在糖或其他刺激下与胰岛素共同分泌。胰淀素作为胰岛素的补充,主要参与糖代谢,其作用体现在减慢食物在小肠的吸收及抑制胰高血糖素分泌<sup>[27]</sup>。此外,在骨骼,胰淀素作为一种生长因子,促进成骨细胞增生,抑制破骨细胞活性,在中枢,参与调节记忆、行为等活动,并在一定程度影响血压<sup>[28]</sup>。外周予以超生理剂量胰淀素降低

食物摄入,1 型及 2 型糖尿病注射胰淀素激动剂普兰林肽 1 年,体重下降 0.5~1.4 公斤<sup>[23,27]</sup>。

然而,近年来也有一些不同的研究结果发现,过度脂肪组织增加并不能预防骨折的发生<sup>[29-31]</sup>。一项大规模中国人群的研究结果显示,体重固定的基础上,体脂含量与骨量负相关,体脂含量高的个体发生骨量减少、骨质疏松和骨折的几率增加<sup>[30]</sup>。新近发表的一项以中国人群和高加索人群为对象的研究中发现,遗传因素和环境因素与体脂含量和骨量均负相关,提示体脂增加无益于骨量增加<sup>[32]</sup>。其可能的机制如下:脂肪细胞和成骨细胞是由同一前体细胞(多能间质干细胞)分化形成的,过氧化酶增殖活化受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )介导这一过程。活化的 PPAR- $\gamma$  促进间质干细胞优先向脂肪细胞分化。与年龄相关的骨质疏松症患者骨量减少的同时,骨髓脂肪组织增加<sup>[33]</sup>。近来分子遗传学研究进展显示某些候选基因同时参与肥胖和骨质疏松的形成,如 IGF-1、PPAR- $\gamma$ 、ER- $\alpha$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等。环境因素而言,肥胖与骨质疏松随着一些因素改变而减轻。如:近年来有研究显示高钙摄入有助于体重减轻<sup>[34]</sup>;牛奶摄入有助于减轻肥胖和骨质疏松症<sup>[35]</sup>;体育锻炼有助于增加骨量,减少体脂堆积<sup>[36]</sup>。此外,一些研究发现,肥胖患者血清 25-羟维生素 D<sub>3</sub> 水平下降<sup>[37]</sup>,一些病理性肥胖患者伴有继发性甲状旁腺机能亢进<sup>[38]</sup>。

综上,肥胖与骨质疏松症这两种复杂遗传病,从发病机制而言,两者可能共享某些环境因素和遗传因素。内因与外因的相互作用错综复杂,导致不同人群出现不同的研究结果。推测可能在不同体脂比例条件下,体脂与骨量形成呈现不同的关联。因此,在研究中将研究对象进行分层分析,减少异质性,有助于进一步揭示肥胖和骨质疏松症发病机制。

## 【参 考 文 献】

- [1] Jacob C. Epidemiology and health economics of obesity. *Medicine*, 2006, 34: 506-509.
- [2] Ceschi M, Gutzwiller F, Moch H, et al. Epidemiology and pathophysiology of obesity as a cause of cancer. *Swiss MED WKLY*, 2007, 137: 50-56.
- [3] 武阳丰, 马冠生, 胡永华, 等. 中国居民的超重和肥胖流行现状. *中华预防医学杂志*, 2005, 39: 316-320.
- [4] Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006, 32(4): 617-629.
- [5] Lewiecki EM. Management of osteoporosis. *Clinical and Molecular Allergy* 2004 (2): 9.
- [6] Gullberg B, Johnell O, Kanis J. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis International*, 1997, (7): 407-413.

- [7] Glauber HS, Wollmer WM, Nevitt MC, et al. Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, (80): 1118-1123.
- [8] Thomas T, Burguera B, Melton LJ, et al: Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001 (29): 114-120.
- [9] Thomas T. A potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. *Joint Bone Spine* 2003, (70): 18-21.
- [10] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine*, 1996 (334): 292-295.
- [11] Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 1996 (337): 396-407.
- [12] Prouteau S, Benhamou L, Courteix D. Relationships between serum leptin and bone markers during stable weight, weight reduction and weight regain in male and female judoists. *European Journal of Endocrinology* 2006 (154): 389-395.
- [13] Yamauchi M, Toshitsugu S, Toru Y, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clinical endocrinology* 2001 (55): 341-347.
- [14] Odabasi E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *European Journal of Endocrinology* 2000 (142): 170-173.
- [15] Rauch F, Blum WF, Klein K, et al. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcified Tissue International*, 1998, (63): 453-455.
- [16] Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2006, (116): 561-570.
- [17] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflict, and progress. *The Journal of Clinical Investigation* 2005, (115): 3318-3325.
- [18] Lee K, Jessop H, Suswillo R, et al. Endocrinology: Bone adaptation requires oestrogen receptor- $\alpha$ . *Nature* 2003 (424): 389.
- [19] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 2006, (116): 1784-1792.
- [20] Lenchik L, Register TC, Hsu FC, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003, (33): 646-651.
- [21] Ouchi O, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000 (102): 1296-1301.
- [22] Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & Behavior*, 2006 (89): 71-84.
- [23] Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, 2006, (444): 854-859.

- [ 24 ] Lely AJ , Tschop M , Heiman ML. Biological , Physiological , Pathophysiological , and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocrine Review* 2004 ,( 25 ) :426-457.
- [ 25 ] Kojima M , Kangawa K. Ghrelin : Structure and Function. *Physiological Review* 2005 ( 85 ) :495-522.
- [ 26 ] Connor EB , Silverstein DK. Does hyperinsulinemia preserve bone ? *Diabetes Care* ,1996 ,( 19 ) :1388-1392.
- [ 27 ] Whitehouse F , Ruggles JA , Kruger DF , et al. A Randomized Study and Open-Label Extension Evaluating the Long-Term Efficacy of Pramlintide as an Adjunct to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002 ( 25 ) :724-730.
- [ 28 ] Průša J , Nevrál J. The role of amylin and related peptides in osteoporosis. *Clinica Chimica Acta* ,2006 ( 373 ) 9-16.
- [ 29 ] Laet C , Kanis JA , Oden A , et al. Body mass index as a predictor of fracture risk : A meta-analysis. *Osteoporos International* , 2005 , ( 16 ) :1330-1338.
- [ 30 ] Hsu Y , Venners S , Terwedow H , et al. Relation of body composition , fat mass , and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006 ,( 83 ) :146-154.
- [ 31 ] Blum M , Harris SS , Must A , et al. Leptin , body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcified Tissue International* 2003 ( 73 ) 27-32.
- [ 32 ] Zhao LJ , Liu YJ , Liu PY , et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 2007 ,( 92 ) :1640-1646.
- [ 33 ] Pei LM , Tontonoz P. Fat's loss is bone's gain. *The Journal of Clinical Investigation* 2004 ( 113 ) 805-806.
- [ 34 ] Zemel M. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *American Journal of Clinical Nutrition* , 2004 ( 79 , suppl ) 907S-912S.
- [ 35 ] St-Onge MP. Dietary fats , teas , dairy , and nuts : potential functional foods for weight control ? *American Journal of Clinical Nutrition* , 2005 ,( 81 ) 7-15.
- [ 36 ] Reid LR , Legge M , Stapleton JP , et al. Regular exercise dissociates fat mass and bone density in premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* ,1995 ( 80 ) :1764-1768.
- [ 37 ] Wortsman J , Matsuoka LY , Chen TC , et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000 ( 72 ) :690-693.
- [ 38 ] Sue A , Riedt SC. Bone , body weight , and weight reduction what are the concerns ? *The Journal of Nutrition* 2006 ,( 136 ) :1453-1456.

( 收稿日期 2007-04-18 )