

КОМПОЗИТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА, КОСТНАЯ МАССА И АДИПОКИНЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С РАЗНЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ (SCORE)

П. А. ПТИЧКИНА^{1*}, И. А. СКРИПНИКОВА², В. Е. НОВИКОВ³, В. А. МЕТЕЛЬСКАЯ⁴, В. А. ВЫГОДИН⁵, Е. А. ЖАБИНА⁶

¹ аспирант отдела профилактики остеопороза ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России;

² д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России;

³ научный сотрудник отдела профилактики остеопороза ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России;

⁴ д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России;

⁵ к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела биостатистики ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России;

⁶ м.н.с. лаборатории фармакологических исследований ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России.

У женщин после менопаузы повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом (ССЗ-АС), и остеопороза. Низкая масса тела является независимым фактором риска остеопороза и связанных с ним переломов. В то же время остеопороз встречается и у людей с избыточной массой тела и ассоциируется с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Если связь избыточной массы тела с ССЗ-АС доказана давно, то влияние ожирения на состояние костной ткани исследовано не достаточно.

Цель. Изучить взаимосвязь между костной, жировой, тощей массой и адипокинами у постменопаузальных женщин с низким и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. В одномоментное исследование включено 100 женщин в возрасте 45–65 лет. Оценка кардиоваскулярного риска проводилась при помощи электронной версии шкалы SCORE. Измерение минеральной плотности кости (МПК), количества костной, жировой и тощей массы проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследовалась концентрация лептина и адипонектина в сыворотке.

Результаты. Повышенный кардиоваскулярный риск и низкая МПК ассоциировались с продолжительностью менопаузы. У женщин с повышенным риском ССЗ-АС чаще встречались ожирение и остеопороз. Остеопения и остеопороз выявлены у 63% пациенток, среди которых у 49% была избыточная масса тела и у 27% — ожирение. Для оценки распределения жировой и тощей массы в теле были введены соотношения: «жировая масса в туловище (в кг)/жировая масса в конечностях (в кг)» (ЖТ/ЖК) и «тощая масса в туловище (в кг)/тощая масса в конечностях (в кг)» (ТТ/ТК). Соотношение ЖТ/ЖК, ассоциирующееся с наличием или отсутствием абдоминального ожирения, прямо коррелировало с повышенным кардиоваскулярным риском и МПК в проксимальном отделе бедра, а ТТ/ТК прямо коррелировало с МПК всего проксимального отдела бедра и позвоночника. В линейном регрессионном анализе была подтверждена достоверность связи МПК только с тощей массой. Лептин прямо коррелировал с % жировой массы в теле, МПК позвоночника и проксимального отдела бедра, в регрессионном анализе связь лептина с МПК осталась высоко достоверной. Обратная корреляция МПК в проксимальном отделе и шейке бедра с адипонектином после регрессионного анализа не подтвердилась.

Выводы. Низкая костная масса ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском. Жировая масса не оказывает ни протективного, ни повреждающего эффекта на МПК. Тощая масса тела и лептин могут претендовать на место независимых прогностических факторов в отношении костной массы.

Ключевые слова: композитный состав тела, минеральная плотность кости, адипокины, лептин, адипонектин, SCORE, женщины в постменопаузе.



В настоящее время низкая масса тела рассматривается как фактор риска остеопороза и связанных с ним переломов независимо от минеральной плотности кости (МПК). Однако, по данным некоторых авторов, более 50% женщин с остеопенией и остеопорозом имели избыточную массу тела (ИМТ), определяемую как массо-весовой показатель (индекс Кетле) [1, 2]. Исследование взаимосвязи между МПК и массой тела началось еще в начале 90-х годов, но только появление метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволило селективно измерять количество минеральной, жировой и тощей массы и исследовать взаимоотношения между компонентами тела.

Прибавка массы тела отмечается у 75–80% женщин после наступления менопаузы. К увеличению массы тела у женщин в постменопаузальном периоде предрасполагают: уменьшение физической активности и как следствие снижение энергозатрат, изменение адаптационных возможностей организма и нарушение углеводного и липидного обмена. В период менопаузы у женщин происходит перераспределение жировой массы от гиноидного (женского) к андройдному (мужскому) типу, и косвенным доказательством этого является увеличение окружности талии (ОТ) и соотношения ОТ к окружности бедер (ОБ) [3, 4]. Точные механизмы, посредством которых дефицит гормонов яичников может вы-

зывать увеличение массы тела и перераспределение жировой ткани, к настоящему времени не установлены. Помимо увеличения и перераспределения жировой массы параллельно происходит уменьшение мышечной массы, частично связанное с изменениями в костной ткани [5].

Ранее считалось, что ИМТ играет протективную роль в отношении костной массы, поскольку именно в жировой ткани происходит конвертация дегидроэпандростендиона в андростендион, из которого образуется тестостерон и эстрон, являющиеся основными источниками эстрогенов у женщин в постменопаузе [6]. Другие авторы связывали защитный эффект жировой массы на МПК с её способностью к генерации адипозных сигналов и экскреции адипоцитами различных медиаторов, среди которых особого внимания заслуживают адипокины: лептин и адипонектин [7, 8]. И, наконец, были представлены данные о том, что у тучных женщин снижена скорость формирования кости в связи с тем, что увеличение жировых отложений подавляет образование новых коллагеновых структур-пропептида коллагена 1 типа [9].

В качестве альтернативы протективного действия массы тела на скелет выдвигалось предположение о преимущественном влиянии нагрузки весом за счет безжировой мас-

* e-mail: pptichka@yandex.ru

сы, состоящей из мышц, связочного аппарата и внутренних органов вместе с гравитационной силой [10, 11].

В ряде исследований, проведённых по типу cross-sectional, установлена прямая связь общей жировой массы с содержанием костного минерала (СКМ) и МПК [12, 13]. Другие исследования по взаимосвязи МПК с жировой массой показали противоречивые результаты и стали поводом для предположения, что подкожный жир оказывает защитный эффект на костную ткань, а висцеральный жир — негативное действие [14]. Однако эти различия могли быть связаны с неодинаковыми методическими подходами к исследованию состава тела и измерению МПК. Известно, что абдоминальное ожирение связано с накоплением висцерального жира в брюшной полости и является основным симптомом метаболического синдрома, обуславливающего повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, в проспективном исследовании Von der Recke P. и соавт. 1999 г. была показана прямая связь низкой МПК с частотой ССЗ и смертностью от них [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что как абдоминальное ожирение, так и низкая МПК повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них.

Жировая ткань является эндокринным органом, продуцируемые ею гормоны и адипокины определяют тип взаимодействия между костной и жировой тканями. Из всех известных адипокинов, лептин и адипонектин обладают наиболее выраженным влиянием на костный метаболизм.

В связи с вышесказанным и было предпринято исследование по оценке композитного состава тела у женщин в постменопаузе, изучению ассоциаций жировой и тощей массы, а также маркеров жирового обмена с МПК.

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между костной, жировой и тощей массой у женщин в постменопаузе с низким и повышенным сердечно-сосудистым риском. В задачи работы входило:

1. Оценка частоты избыточной массы тела и ожирения у женщин с низкой МПК.
2. Изучение ассоциации различных вариантов состава тела (соотношения жировой и тощей массы в туловище и в конечностях) с МПК.
3. Исследование взаимосвязи адипокинов с МПК и компонентами состава тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование были включены 100 женщин в возрасте 45 — 65 лет, подписавшие информированное согласие. Всем женщинам проводили клинико-инструментальное и биохимическое обследование в амбулаторных условиях ФГБУ «ГНИЦПМ» Миздравсоцразвития. Измеряли антропометрические данные (рост, вес, окружность талии и бёдер) и проводили регистрацию артериального давления. Индекс Кетле (ИК) рассчитывали как соотношение массы тела (кг)/рост (м)². За нормальную массу тела принимали ИК 18,5–24,9, за избыточную массу тела — 25–29,9, за ожирение ≥ 30 кг/м². Кардиоваскулярный риск оценивали при помощи электронной версии шкалы SCORE: низким риском считался показатель $< 1\%$, повышенным риском — $\geq 1\%$. Измерение МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic (Delphi W) в поясничных позвонках (L_1-L_4) и проксимальном отделе бедренной кости в передне-задней проекции. В соответствии с рекомендациями ВОЗ диагноз «остеопороз» устанавливали при T-критерии менее $-2,5$ SD, «остеопения» — при T-критерии от -1 до $-2,4$ SD и «норма» — если T — критерий > -1 SD. Оценка состава тела проводилась с помощью дополнительной программы «Whole body» на том же денситометре. Для разделения жировой и безжировой массы в туловище и конечностях использовались стандартные границы, установленные производителем прибора. Коэффици-

ент вариации для измерения жировой, тощей, костной массы и МПК был менее 1,5%. Однократное определение лептина и адипонектина проводилось иммуноферментным методом. Критериями исключения были: все клинические проявления атеросклероза, эндокринные заболевания, сопровождающиеся избыточной массой тела, заболевания, вызывающие вторичный остеопороз, злокачественные заболевания, приём препаратов, влияющих на костный и жировой обмен. Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA), включающих стандартные алгоритмы вариационной статистики, различные параметрические и непараметрические критерии проверки гипотез. Для анализа корреляционной связи между показателями использовались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для прогноза ряда клинико-инструментальных и лабораторных показателей было использовано регрессионное моделирование с расчётом многомерных пошаговых регрессий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов в целом по группе представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов (n=100)

Параметры	Среднее значение $\pm \sigma$
Возраст (лет)	55,9 \pm 4,5
ИМТ (кг/м ²)	28,7 \pm 5,0
Рост (см)	161,7 \pm 5,5
Вес (кг)	75,2 \pm 13,4
Окружность талии (см)	88,7 \pm 11,6
Окружность бёдер (см)	107,6 \pm 9,4
Количество жировой массы (%)	33,9 \pm 5,1
Количество тощей массы (%)	57,3 \pm 4,9
СКМ (%)	2,6 \pm 0,4
МПК поясничного отдела позвоночника (г/см ²)	0,9 \pm 0,13
МПК шейки бедра (г/см ²)	0,76 \pm 0,12
МПК проксимального отдела бедра (г/см ²)	0,92 \pm 0,14

Остеопения и остеопороз выявлены у 63 пациенток, повышенный кардиоваскулярный риск — у 51 женщины.

Как повышенный кардиоваскулярный риск ($p < 0,001$), так и низкая МПК ($p < 0,01$) ассоциировались с продолжительностью менопаузы (рис.1). У женщин с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний чаще встречались

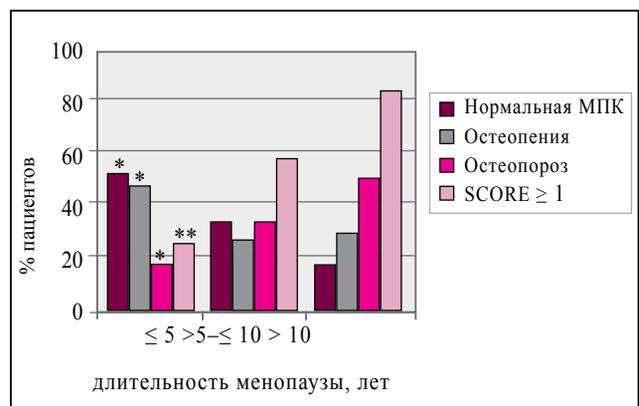


Рис. 1. Взаимосвязь между МПК и повышенным кардиоваскулярным риском в зависимости от длительности менопаузы.
Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ — статистическая достоверность различий между группами женщин с разной длительностью менопаузы

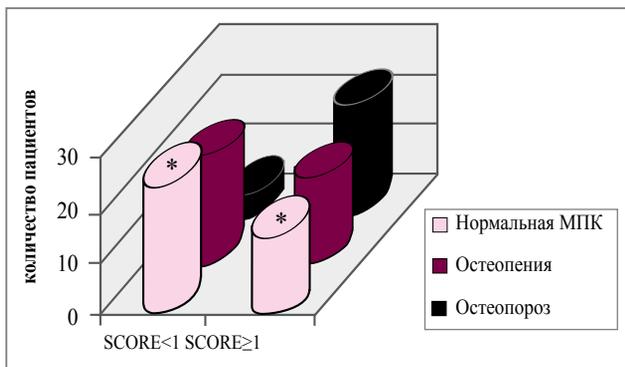


Рис. 2. Ассоциации МПК и сердечно-сосудистого риска среди постменопаузальных женщин.

Примечание: * — $p < 0,001$ — статистическая достоверность различий между группами женщин с разным SCORE

ожирение ($p < 0,01$) и остеопороз ($p < 0,001$) (рис. 2, 3). Несмотря на то, что большая часть пациентов с остеопорозом и остеопенией имела избыточную массу тела (49%) и ожирение (27%), МПК находилась в прямой зависимости от индекса Кетле ($p < 0,001$).

Для того чтобы оценить влияние различных вариаций состава тела, характеризующихся различным распределением жировой и тощей массы, были введены соотношения: «жировая масса в туловище (в кг)/жировая масса в конечностях (в кг)» (ЖТ/ЖК) и «тощая масса в туловище (в кг)/тощая масса в конечностях (в кг)» (ТТ/ТК). Для оценки влияния распределения жировой и тощей массы были введены два медианных порога — для соотношения жировых масс — «1,0», для соотношения тощих масс — «1,15». Соотношение ЖТ/ЖК $> 1,0$ прямо коррелировало с наличием абдоминального ожирения ($r = 0,44$, $p = 0,001$) и повышенным сердечно-сосудистым риском ($r = 0,30$, $p < 0,01$), в то время как соотношение ТТ/ТК $> 1,15$ показало обратную корреляцию с сердечно-сосудистым риском ($r = -0,22$, $p < 0,05$).

Соотношение ЖТ/ЖК прямо коррелировало с МПК в проксимальном отделе бедра ($r = 0,23$, $p < 0,05$), а соотношение ТТ/ТК прямо коррелировало с МПК всего проксимального отдела бедра и позвоночника ($r = 0,22$, $p < 0,05$ и $r = 0,32$, $p < 0,01$ соответственно) (табл. 2).

Таблица 2.

Коэффициенты корреляции между повышенным сердечно-сосудистым риском, МПК и ЖТ/ЖК, ТТ/ТК, лептином и адипонектином

	ЖТ/ЖК	ТТ/ТК	Лептин	Адипонектин
SCORE ≥ 1	0,30**	-0,22***	0,32**	--
МПК прокс.отд.бедра	0,23***	0,22***	0,34*	-0,25***
МПК шейки бедра	--	0,21***	0,28**	-0,28**
МПК поясн.отд.поз.-ка	--	0,32**	0,25***	--

Примечание: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$

В линейном регрессионном анализе была подтверждена достоверная связь МПК как в позвоночнике, так и в шейке бедра, только с тощей массой.

Лептин прямо коррелировал со SCORE ($r = 0,32$, $p < 0,01$), общим процентом жировой массы в теле ($r = 0,65$, $p < 0,001$), МПК позвоночника ($r = 0,25$, $p < 0,05$) и проксимального отдела бедра ($r = 0,34$, $p < 0,001$). В регрессионном анализе связь лептина с МПК осталась высоко достоверной. Обратная корреляция МПК в проксимальном отделе и шейке бедра с адипонектином ($r = -0,25$, $p < 0,05$ и $r = -0,28$, $p < 0,01$ соответственно) после регрессионного анализа не подтвердилась.

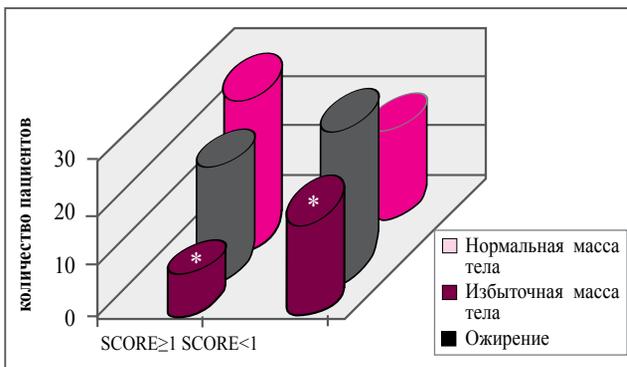


Рис. 3. Индекс Кетле у постменопаузальных женщин с разным сердечно-сосудистым риском.

Примечание: * — $p < 0,01$ — статистическая достоверность различий между группами женщин с разным SCORE

ОБСУЖДЕНИЕ

Наряду с недостаточностью эстрогенов вариации состава тела и гормональные факторы могут влиять на МПК у женщин в менопаузе. Ориентация только на массо-ростовые показатели может давать неверное представление о количестве жира вследствие уменьшения безжировой массы, которая, как правило, влияет на состояние костной ткани. Согласно мнению экспертов ВОЗ, индекс Кетле не подходит для оценки массы тела у людей старше 65 лет. Поэтому давно предпринимались попытки более точно определять жировой и безжировой компоненты общей массы тела. С появлением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии стало возможным изучение отдельных составляющих массы тела и их влияния на развитие различных заболеваний, в частности ССЗ и остеопороза. В настоящее время больше внимания уделяется не только долям компонентов массы тела, но и их распределению в центральной и периферической частях. В нашем исследовании ИМТ и ожирение, рассчитанные по индексу Кетле у женщин в постменопаузе, достоверно ассоциировались с повышенным сердечно-сосудистым риском за счёт общего процента жировой массы в теле и распределением её в абдоминальной области и нормальной МПК в проксимальном отделе бедра. После проведения пошагового регрессионного анализа положительная корреляция между общей жировой массой и её концентрацией в абдоминальной области и МПК не подтвердилась. Видимому, доля жировой массы в составе тела и её распределение не оказывают самостоятельного эффекта на костную ткань и зависят от присутствия других факторов риска. В то же время была отмечена значимая обратная корреляционная связь между долей тощей массы в составе тела и сердечно-сосудистым риском и достоверная положительная связь между долей тощей массы и преимущественным её распределением в туловище и МПК позвоночника и проксимального отдела бедра. Полученные результаты позволяют рассматривать тощую массу тела и её повышенное содержание в туловище, а не в конечностях, как фактор антириска остеопороза. О проективной роли тощей массы на скелет сообщили Kim C.J. и соавт. в 2009 г. и Park J.H. и соавт. в 2012 г. [16, 17].

Учитывая значимую положительную корреляцию лептина с МПК позвоночника и проксимального отдела бедра, которая подтвердилась в регрессионном анализе, можно предположить, что сама по себе жировая масса не оказывает какого-либо существенного эффекта на костную ткань, а её действие опосредовано через продукцию лептина. Большинство исследований показывают прямую связь лептина в сыворотке крови с МПК у человека [18–20], другие — обратную [21, 22]. Комплексное действие лептина на кости можно объяснить его способностью действовать положительно непосредственно в периферических тканях или отрицательно

но, через центральные механизмы регуляции, приводящие к активации симпатической нервной системы. Поэтому было выдвинуто предположение о «двойном контроле» лептина за формированием костей [23].

Антагонист лептина — адипонектин — отрицательно коррелировал с МПК проксимального отдела бедра, но в регрессионном анализе не показал независимого и значимого эффекта на костную ткань. В ряде зарубежных работ была обнаружена обратная корреляционная связь адипонектина с МПК позвоночника и шейки бедра, после поправки на жировую массу [24–26], однако в других исследованиях эта связь не подтвердилась [27, 28]. Таким образом, действие адипонектина на костную ткань неоднозначно и требует дальнейшего изучения.

В заключение можно сделать выводы о том, что низкая костная масса ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском. Жировая масса не оказывает самостоятельного эффекта на МПК, и её действие опосредовано продукцией адипокинов. Тощая масса тела и лептин могут выступать в качестве независимых прогностических факторов в отношении костной массы.

Авторы благодарят Гуманову Н. Г. и Белолипецкую В. Г. за помощь в наборе пациентов и проведении биохимических исследований.

SUMMARY

Women after menopause have an increased risk of cardiovascular disease associated with atherosclerosis (CVD-AS), and osteoporosis. Low body weight is an independent risk factor for osteoporosis and related fractures. At the same time, osteoporosis occurs in people with overweight and is associated with a high risk of death from cardiovascular disease. As the link of overweight with CVD-AS was proved long ago, the impact of obesity on bone status is not sufficiently investigated. Purpose: To study the relationship between bone, fat, lean mass and adipokines in postmenopausal women with low and high risk of cardiovascular disease. Materials and Methods: The cross-sectional study included 100 women aged 45-65 years. Assessment of cardiovascular risk was carried out using an electronic version of the scale of SCORE. Measurement of bone mineral density (BMD), the amount of bone, fat and lean mass was performed using dual energy x-ray absorptiometry. We investigated the concentration of leptin and adiponectin in serum. Results: The increased cardiovascular risk, and low BMD was associated with duration of menopause. Women with an increased risk of CVD-AS more common had obesity and osteoporosis. Osteopenia and osteoporosis were found in 63% of patients, among whom 49% were overweight and 27% obese. To assess the distribution of fat and lean body mass in the ratio have been introduced «fat mass in the trunk (kg)/fat mass in the limbs (kg)» (TF/LF) and «lean mass in the trunk (kg) / lean mass in the limbs (kg)» (TL/LL). The ratio TF/LF, was associated with the presence or absence of abdominal obesity, directly correlated with an increased cardiovascular risk, and BMD at the proximal femur; and TL/LL directly correlated with BMD of the proximal femur and spine. In a linear regression analysis confirmed the connection of the BMD only with the lean mass. Leptin was directly correlated with %fat in the body, spine and BMD of the proximal femur; in the regression analysis the relationship of leptin and BMD remained highly significant. The inverse correlation of BMD in the proximal femoral neck and adiponectin after regression analysis was not confirmed. Conclusions: Low bone mass is associated with increased cardiovascular risk. Fat mass does not have neither protective, nor deleterious effect on BMD. Lean body mass and leptin may claim to be independent prognostic factors for bone mass.

Keywords: body composition, bone mineral density, BMD, adipokines, leptin, adiponectin, SCORE, postmenopausal women.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипникова И.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и генерализованного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 2008; 109.
2. Premaor M.O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2010 Feb;25(2):292–7
3. Noroozi M., Rastegari Z., Paknahad Z. Type of body fat distribution in postmenopausal women and its related factors. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2010 Winter;15(1):27–31.
4. Genazzani A.R., Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Mar;22(3):145–50.
5. Douchi T., Yamamoto S., Yoshimitsu N. et al. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas.* 2002 Aug 30;42(4):301–6.
6. Линдсей Р. Дефицит эстрогенов // Риге Б.Л., Мелтон Л.Д. III. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. - М.: БИНОМ, 2000. - С.157–160.
7. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM.* 2005 Jul;98(7):467–84.
8. Reid I.R. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010 Nov 1;503(1):20–7.
9. Papakitsou E.F., Margioris A.N., Dretakis K.E. et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 47(3): 185–93.
10. Bakker I., Twisk J.W., Van Mechelen W. et al. Fat-free body mass is the most important body composition determinant of 10-yr longitudinal development of lumbar bone in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2607–13.
11. Capozza R.F., Cure-Cure C., Cointry G.R. et al. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. *Menopause* 2008;15:5:905–913.
12. Reid I.R., Ames R., Evans M.C. et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women: a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Jul;75(1):45–51.
13. Ho-Pham L.T., Nguyen N.D., Lai T.Q. et al. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Mar 26;11:59.
14. Gilsanz V., Chalfant J., Mo A.O. et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3387–93.
15. Von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999 Mar;106(3):273–8.
16. Kim C.J., Oh K.W., Rhee E.J. Relationship between body composition and bone mineral density (BMD) in perimenopausal Korean women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Jul;71(1):18–26.
17. Park J.H., Song Y.M., Sung J. et al. The association between fat and lean mass and bone mineral density: The Healthy Twin Study. *Bone.* 2012 Apr;50(4):1006–11.
18. Thomas T., Burguera B., Melton L.J. 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;29:2:114–120.
19. Yamauchi M., Sugimoto T., Yamaguchi T. et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:3:341–347.
20. Blain H., Vuillemin A., Guillemin F. et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3:1030–1035.
21. Eleftheriou F., Karsenty G. Bone mass regulation by leptin: a hypothalamic control of bone formation. *Pathol Biol* 2004;52:3:148–153.
22. Morberg C.M., Tetens I., Black E. et al. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5795–800.
23. Hipmair G., Böhler N., Maschek W. et al. Serum leptin is correlated to high turnover in osteoporosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31:1:155–160.
24. Jürimäe J., Jürimäe T., Leppik A. et al. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(6):618–23.
25. Richards J.B., Valdes A.M., Burling K. et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1517–23. Epub 2007 Jan 30.
26. Lei X., Peng X., Wu N. et al. Serum adiponectin, leptin level, and bone mineral density in postmenopausal women. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;34:6:559–562.
27. Ozkurt B., Ozkurt Z.N., Altay M. et al. The relationship between serum adiponectin level and anthropometry, bone mass, osteoporotic fracture risk in postmenopausal women. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2009;20(2):78–84.
28. Chanprasertyothin S., Saetung S., Payattikul P. et al. Relationship of body composition and circulatory adiponectin to bone mineral density in young premenopausal women. *J Med Assoc Thai.* 2006 Oct;89(10):1579–83.