

· 综述 ·

不同饮食模式对骨代谢的影响:现状与展望

刘元君^{1,2} 陈国芳¹ 刘超¹¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,南京 210028; ²南京中医药大学附属苏州市中医医院内分泌科,苏州 215009

通信作者:刘超,Email:liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 骨质疏松症被称为“沉默杀手”,患病率不断攀升,骨折是其最具破坏性的临床结局,在众多威胁骨骼健康的危险因素中,饮食是最可控的选项之一。目前备受关注的饮食模式如热量限制饮食、素食和地中海饮食等在代谢性疾病中的作用已被广泛认可,但各饮食模式与骨密度、骨转换标志物、骨折风险的关系仍值得进一步讨论,这些研究结果将有助于制定合适的膳食策略,提高人群整体骨健康水平。

【关键词】 饮食模式;骨骼健康;骨折风险;骨质疏松

基金项目:国家自然科学基金项目(81800756)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221009-10011

Effects of different dietary patterns on bone metabolism: current status and prospects Liu Yuan-

jun^{1,2}, Chen Guofang¹, Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Department of Endocrinology, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 The prevalence of osteoporosis, known as the “silent killer”, is increasing rapidly, with fracture being most devastating clinical outcome. Diet is one of the easily controllable risk factors for osteoporosis. Currently available dietary patterns such as caloric restriction diet, vegetarian diet and Mediterranean diet have been widely recognized for their efficacy in the prevention and treatment of metabolic diseases including bone disorders. However, further studies are needed to find the link between dietary patterns and bone mineral density, markers of bone turnover, and the risk of fracture. The investigation on these issues will be helpful to develop an appropriate dietary strategy and improve bone health level in general population.

【Keywords】 Dietary patterns; Bone health; Risk of fracture; Osteoporosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81800756)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221009-10011

近年来,饮食与骨骼健康的关系成为关注的焦点。一方面缘于骨质疏松患病人数的逐年增多;另一方面则与居高不下的骨折风险息息相关。据报道,全球范围内每年骨折人数高达 890 万例,假如将骨量减少这支“后备军”联合计算,人数还要翻倍^[1]。众多因素如种族、年龄、生活方式、疾病、药物等均可引起骨质疏松,其中饮食是重要环节,对整个生命周期的骨健康有决定性影响。如今的研究热点已从单个营养素转变到饮食模式。本文结合国内外相关研究进展,探讨常见饮食模式对骨密度、骨转换标志物、骨折风险的影响及其可能机制,

为临床制定合理的饮食策略提供帮助。

1 饮食模式与骨骼健康息息相关

骨质疏松的发生由青年期获得的峰值骨量和中老年期的骨丢失速度共同决定。在骨质疏松的众多危险因素中,营养是重要的可控因素。一方面,在骨重建进程中,需要不断注入营养物质以修复骨的微损伤,维持骨结构及钙、磷稳态。另一方面,随着年龄增长,遗传因素变得相对固定,更加凸显生活方式的重要性。饮食模式是不同食物的数量、比例、种类及进食频率的有机结合,强调食物的综合作用。Movassagh 等^[2]回顾了 20 个国家的 49

项研究证据后认为,多摄入水果、蔬菜、全谷物、家禽、鱼、坚果、豆类、低脂奶制品,限制摄入软饮料、肉类、油炸及加工食品、甜点可改善骨矿物质状况,减少骨质疏松和骨折风险。一项纳入 20 项研究的荟萃分析评估了“健康”“牛奶/乳制品”和“肉类/西式”3 种流行的饮食模式与骨折或低骨密度风险之间的关系后得出结论:“健康”和“牛奶/乳制品”模式可降低低骨密度和骨折风险,“肉类/西式”模式则相反^[3]。健康饮食模式不仅强调食物的营养价值,也关注食物的丰富性。国内队列研究首次分析了中国健康和营养调查中 10 192 名成人数据,计算基于中国膳食指南的膳食多样性评分和女性最低膳食多样性评分后发现,较高的膳食多样性有助于降低中国男性和中年女性的骨折风险^[4],但并未在老年女性中观察到该效应,可能与女性在围绝经期骨矿物质流失加速有关,提示女性更应关注中青年时期的饮食结构,以抵消年龄相关性骨流失。因此,合理搭配营养成分、发挥好饮食模式的整体效应,具有重要意义。

2 不同饮食模式对骨骼健康的影响

2.1 热量限制(calorie restriction, CR) CR 可减轻体重、延缓衰老、防治代谢性疾病,是应用广泛的饮食策略。然而新证据表明,CR 诱导的体重减轻对骨骼有不良影响。一项纳入 218 例成人的研究发现,干预 1 年后 CR 组骨吸收标志物 1 型胶原交联 C-末端肽显著增加,骨形成标志物 1 型原胶原 N-端前肽和碱性磷酸酶显著下降,两年后 CR 组股骨颈、腰椎和全髋骨密度较正常饮食组降低 2%^[5]。但 CR 对年轻人的影响尚存争议。在部分其他研究中暂未观察到骨量减少,需进一步明确。Steuer 等^[6]将绝经后肥胖妇女随机分为中度 CR 组(每日热量摄入减少 25%~35%)或重度 CR 组即极低热量饮食组(起初每日热量摄入减少 65%~75%,16 周后每日热量摄入减少 25%~35%),1 年后发现,两组全身和腰椎骨密度减少无显著差异。但重度 CR 组髌部骨密度下降幅度超中度 CR 组的两倍,并持续至随访阶段。基于上述发现,值得进一步探讨 CR 的程度与骨代谢受损严重程度的相关性,以助于制定个体化的 CR 方案。过去一直认为体重减轻引发的机械负荷减少是 CR 导致骨损伤的主要原因。但近年来许多学者推测,骨髓脂肪组织(bone marrow adipose tissue, BMAT)可能起关键作用^[7-8]。作为一种异质性组织, BMAT 有调节型和构成型两种类型。最新研究表明,12 周的 CR 可以扩大胫骨的构成型 BMAT^[9]。BMAT 在 CR 期间得以积累。Fazeli

等^[10]纳入 23 名健康志愿者进行 10 d 的高热量饮食后给予 10 d 禁食,结果发现受试者的 BMAT 显著增加。一项针对幼年小鼠的实验也证实,与正常饮食组相比,CR 组小鼠的 BMAT 显著增多^[11]。BMAT 在 CR 诱导的骨质流失中的确切机制尚不明确,目前认为可能有以下几种。(1)CR 背景下脂肪组织的积累会削弱骨髓干细胞向成骨细胞分化的能力^[12]。(2)增加的 BMAT 分泌的细胞或脂肪因子可对骨骼系统产生负面影响。例如,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在 CR 期间增加^[13],其活化后可抑制成骨细胞分化^[14]。(3)骨髓脂肪细胞诱导的脂肪分解对于维持骨量至关重要,长期 CR 可能通过抑制脂肪分解而导致骨量缺乏^[15]。因此,继续探索 CR 对骨代谢的影响以及 BMAT 在其中的确切机制有助于推动 CR 相关骨病的防治。在临床中,建议超重和肥胖人群实施 CR 时适当增加负重运动,摄入足够的钙和维生素 D,并仔细评估和监测钙、磷、维生素 D 水平和骨密度;而对于正常体重的骨质疏松高风险人群应当慎用 CR。

2.3 素食 素食是指不食用任何动物产品的饮食,包含纯素食、奶蛋素食、乳类素食、弹性素食等形式。荟萃分析指出,素食者的骨密度低于非素食者,骨折风险更高^[16]。首个分析素食者骨折风险的研究随访了大规模欧洲癌症和营养前瞻性调查的牛津队列中的 54 898 名参与者平均 17.6 年后得出结论,相较于肉食和鱼食,素食(不吃鱼、肉,但吃一种或两种乳制品或鸡蛋)尤其是纯素食者(不吃肉、鱼、奶制品和鸡蛋)的总体或部分特定部位骨折(包括手臂、腕部、髌部、腿部、踝部、锁骨、肋骨、椎体等)的风险更高,尤其是髌部骨折^[17]。英国团队将女性参与者分成偶尔食肉、经常食肉、鱼素和素食 4 组,中位随访时间 22.3 年,也给出相似的结果,即素食者髌部骨折风险比经常食肉者更高^[18]。与杂食者相比,素食者对蛋白质、钙、维生素 D、维生素 B₁₂、 ω -3 脂肪酸等有益于骨健康的营养物质摄入较少,但素食并非无可取之处,素食中的镁、钾、维生素 K、叶酸和抗氧化物等可能部分抵消对骨的损害。青春期的骨累积量是影响骨骼发育的关键。前瞻性研究发现,青少年时期坚持素食与全身骨矿物质含量和骨密度呈正相关,这种对骨累积的积极影响可延续到成年早期^[19]。目前仍建议纯素食者摄入足量钙,骨质疏松症及其高危人群则应避免素食。

2.4 地中海饮食 地中海饮食富含水果、蔬菜、豆类、全谷物、鱼类、家禽、橄榄油和乳制品,提供丰富的膳食纤维,也是维生素、矿物质、抗氧化剂和不饱

和脂肪酸的重要来源。地中海饮食降低骨折风险的证据比较充分。以往报道,较高的鱼类、橄榄油和较低的红肉摄入量与骨密度呈正相关,与骨折风险呈负相关^[20],新近研究亦指出,地中海饮食可预防骨质疏松。荟萃分析发现,与非地中海饮食者相比,坚持地中海饮食者的骨折风险降低 21%^[21]。另一项研究中,地中海饮食得分每增加一个单位,髌部骨折风险降低 5%^[22]。国内学者回顾梳理众多证据后认为,地中海饮食模式中营养素间的协同作用是发挥保护作用的重要保障^[23]。来自鱼类、海鲜的动物蛋白和来自全谷物食品的植物蛋白不仅为骨形成提供原料,也减缓了骨丢失;橄榄油中富含的酚类化合物通过增加碱性磷酸酶活性和钙离子沉积调节骨转换^[24];而丰富的维生素能够介导钙的转运、降低氧化应激水平;由深海鱼类提供的 ω -3 多不饱和脂肪酸的骨保护作用主要基于抑制破骨细胞生成从而抑制骨吸收,其对成骨细胞的影响仍有争议,尚需后续研究证实。

2.5 西方饮食、亚洲饮食及谨慎饮食 西方饮食以大量红肉、加工肉类、油炸食品、精制谷物、全脂乳制品和甜点为特征。既往一项针对 2 000 余名绝经后妇女的研究发现,20 世纪英国居民推崇的传统饮食模式与股骨颈骨密度呈负相关^[25]。随后开展的研究也认为,西方饮食降低骨密度,增加骨折风险^[3]。其损害骨代谢的可能机制有:精制碳水化合物和高脂肪可直接干扰肠道钙吸收,增加脂肪积累,导致成骨细胞生成减少;加工食品中大量的钠引起尿钙增多,加速骨丢失。此外,食品添加剂中的无机磷破坏循环中的钙磷比,影响钙稳态的调节^[26]。谨慎饮食是一种类似于地中海饮食的模式,以水果、蔬菜、豆类、全谷物、鱼类和家禽为主,搭配低脂或无脂乳制品。一项纳入 31 项观察性研究的荟萃分析显示,长期坚持谨慎饮食者骨折风险较低^[27]。同样,亚洲人的传统饮食模式含有较多大豆和鱼类,日本队列研究证实大豆异黄酮可以促进骨形成、减少骨吸收,支持将亚洲饮食用于预防绝经后骨丢失^[28]。因此,建议西方国家人群改变饮食结构,鼓励亚洲人群坚持亚洲饮食。

3 总结与展望

防治骨质疏松是临床面临的重大挑战。在目前常见的模式中,地中海饮食对骨代谢的影响最积极,其保护效应随着患者依从性的增加而增加;虽然 CR 带来的体重减轻有益于超重和肥胖患者的心血管代谢,但增加骨折风险,实施时需谨慎把握代谢获益与骨破坏之间的平衡;素食中虽包含大量具

有骨保护效应的营养素,但纯素食人群仍面临骨折高风险,需要及时补充钙、维生素 D 以预防营养不良;西方饮食无疑增加了骨折风险,而谨慎饮食与亚洲饮食则保护骨骼。当下该领域仍面临一些问题待解决。首先,大多数围绕骨矿化状态、骨折风险与饮食模式关系的试验为观察性或横断面研究,需经随机对照试验验证并确立因果关系才能指导临床实践。其次,受检查手段限制,已报道的研究多以骨密度、骨矿物质含量和部分骨转换标志物为观察终点,对骨基质矿化、骨胶原合成功能、骨微细结构的生物力学关注较少,也缺乏分子角度的认识。再者,不同年龄、性别、种族、特殊状态(妊娠或哺乳期)及疾病(如合并糖尿病、代谢综合征、心血管疾病、肾功能减退等)人群有着各自的营养需求与禁忌,应当进一步分层探讨。最后,骨骼作为一种内分泌器官,对其功能的认知已从经典的机械支持和矿物储存拓展到对全身能量代谢的调节,今后的焦点还可能包含对肌肉功能的维持和对内分泌稳态的调控,以更全面理解“骨健康”的内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sözen T, Öztürk L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis[J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(1): 46-56. DOI: 10. 5152/eurjrheum. 2016. 048.
- [2] Movassagh EZ, Vatanparast H. Current evidence on the association of dietary patterns and bone health: a scoping review[J]. Adv Nutr, 2017, 8(1): 1-16. DOI: 10. 3945/an. 116. 013326.
- [3] Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary patterns in relation to low bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Nutr, 2019, 10(2): 219-236. DOI: 10. 1093/advances/nmy073.
- [4] Zhang J, Liang D, Zhao A. Dietary diversity and the risk of fracture in adults: a prospective study[J]. Nutrients, 2020, 12(12): 3655. DOI: 10. 3390/nu12123655.
- [5] Villareal DT, Fontana L, Das SK, et al. Effect of two-year caloric restriction on bone metabolism and bone mineral density in non-obese younger adults: a randomized clinical trial[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(1): 40-51. DOI: 10. 1002/jbmr. 2701.
- [6] Steur M. Very low-energy diets-opportunity for greater weight loss, but risk of bone loss[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(10): e1913752. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2019. 13752.
- [7] Nandy A, Rendina-Ruedy E. Bone marrow adipocytes: good, bad, or just different? [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(4): 101550. DOI: 10. 1016/j. beem. 2021. 101550.
- [8] Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction[J]. Cell Metab, 2014, 20(2): 368-375. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2014. 06. 003.
- [9] Li Z, Bagchi DP, Zhu J, et al. Constitutive bone marrow adipocytes suppress local bone formation[J]. JCI Insight, 2022, 7(21): e160915. DOI: 10. 1172/jci. insight. 160915.

- [10] Fazeli PK, Bredella MA, Pachon-Peña G, et al. The dynamics of human bone marrow adipose tissue in response to feeding and fasting[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(12): e138636. DOI: 10.1172/jci.insight.138636.
- [11] Devlin MJ, Cloutier AM, Thomas NA, et al. Caloric restriction leads to high marrow adiposity and low bone mass in growing mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(9): 2078-2088. DOI: 10.1002/jbmr.82.
- [12] Tencerova M, Kassem M. The bone marrow-derived stromal cells: commitment and regulation of adipogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 21: 7: 127. DOI: 10.3389/fendo.2016.00127.
- [13] Aaron N, Kraakman MJ, Zhou Q, et al. Adipsin promotes bone marrow adiposity by priming mesenchymal stem cells[J]. *Elife*, 2021, 22: 10: e69209. DOI: 10.7554/eLife.69209.
- [14] Khan E, Abu-Amer Y. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits differentiation of preosteoblasts[J]. *J Lab Clin Med*, 2003, 142(1): 29-34. DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00058-1.
- [15] Li Z, Bowers E, Zhu J, et al. Lipolysis of bone marrow adipocytes is required to fuel bone and the marrow niche during energy deficits[J]. *Elife*, 2022, 11: e78496. DOI: 10.7554/eLife.78496.
- [16] Iguacel I, Miguel-Berges ML, Gómez-Bruton A, et al. Authors' reply: veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Rev*, 2019, 77(6): 452-453. DOI: 10.1093/nutrit/nuz010.
- [17] Tong TYN, Appleby PN, Armstrong MEG, et al. Vegetarian and vegan diets and risks of total and site-specific fractures: results from the prospective EPIC-Oxford study[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 353. DOI: 10.1186/s12916-020-01815-3.
- [18] Webster J, Greenwood DC, Cade JE. Risk of hip fracture in meat-eaters, pescatarians, and vegetarians: results from the UK women's cohort study[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 275. DOI: 10.1186/s12916-022-02468-0.
- [19] Movassagh EZ, Baxter-Jones ADG, Kontulainen S, et al. Vegetarian-style dietary pattern during adolescence has long-term positive impact on bone from adolescence to young adulthood: a longitudinal study[J]. *Nutr J*, 2018, 17(1): 36. DOI: 10.1186/s12937-018-0324-3.
- [20] Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia M, et al. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women[J]. *Nutrition*, 2009, 25(2): 165-171. DOI: 10.1016/j.nut.2008.07.019.
- [21] Malmir H, Saneei P, Larijani B, et al. Adherence to Mediterranean diet in relation to bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(6): 2147-2160. DOI: 10.1007/s00394-017-1490-3.
- [22] Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1218-1228. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319654.
- [23] 张彬, 许超, 彭翼, 等. 基于地中海饮食预防骨质疏松症研究进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(6): 584-588. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20201103-00733.
- [24] Melguizo-Rodríguez L, Manzano-Moreno FJ, Illescas-Montes R, et al. Bone protective effect of extra-virgin olive oil phenolic compounds by modulating osteoblast gene expression[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1722. DOI: 10.3390/nu11081722.
- [25] Fairweather-Tait SJ, Skinner J, Guile GR, et al. Diet and bone mineral density study in postmenopausal women from the TwinsUK registry shows a negative association with a traditional English dietary pattern and a positive association with wine[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(5): 1371-1375. DOI: 10.3945/ajcn.111.019992.
- [26] Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(1): 104-113. DOI: 10.3945/an.113.004861.
- [27] Denova-Gutiérrez E, Méndez-Sánchez L, Muñoz-Aguirre P, et al. Dietary patterns, bone mineral density, and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1922. DOI: 10.3390/nu10121922.
- [28] Zheng X, Lee SK, Chun OK. Soy isoflavones and osteoporotic bone loss: a review with an emphasis on modulation of boneremodeling[J]. *J Med Food*, 2016, 19(1): 1-14. DOI: 10.1089/jmf.2015.0045.

(收稿日期: 2022-10-09)

(上接第 491 页)

- [14] Tiyasatkulkovit W, Promruk W, Rojviriyi C, et al. Impairment of bone microstructure and upregulation of osteoclastogenic markers in spontaneously hypertensive rats[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12293. DOI: 10.1038/s41598-019-48797-8.
- [15] Jacome-Galarza CE, Percin GI, Muller JT, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts[J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 541-545. DOI: 10.1038/s41586-019-1105-7.
- [16] Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
- [17] Madel MB, Ibáñez L, Wakkach A, et al. Immune function and diversity of osteoclasts in normal and pathological conditions[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1408. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01408.
- [18] Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1395-1411. DOI: 10.1007/s10741-021-10153-2.
- [19] Czerwińska K, Poreba M, Prokopowicz A, et al. Association between serum selenium concentration and OPG/RANKL/RANK axis in patients with arterial hypertension[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(7): 620-630. DOI: 10.1007/s12012-022-09741-x.
- [20] Gilbert G, Demydenko K, Dries E, et al. Calcium signaling in cardiomyocyte function[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(3): a035428. DOI: 10.1101/cshperspect.a035428.
- [21] Villa-Etcheberry C, Lombarte M, Matamoros N, et al. Mechanisms involved in the relationship between low calcium intake and high blood pressure[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1112. DOI: 10.3390/nu11051112.
- [22] Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(10): 445-453. DOI: 10.1007/s11906-022-01204-6.
- [23] Al-Oanzi ZH, Alenazy FO, Alhassan HH, et al. The role of vitamin D in reducing the risk of metabolic disturbances that cause cardiovascular diseases[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(5): 209. DOI: 10.3390/jcdd10050209.

(收稿日期: 2022-05-11)