

Tělesná hmotnost a kost

J. BLAHOŠ

SOUHRN

Blahoš J.: **Tělesná hmotnost a kost**

Vztahy mezi obezitou a kostní tkání jsou studovány z hlediska vlivu množství tukové tkáně a jeho změn na kostní densitu (BMD), na ukazatele (markery) kostní přestavby i na riziko osteoporotických zlomenin. Podstatou vztahů mezi tělesnou hmotností a kostí jsou vlivy mechanické a humorální. Tělesná hmotnost působí jako mechanická zátěž především svým účinkem na osteocytární mechanosenzor, ale také dalšími faktory, k nimž patří embryonální příbuznost osteoblastů a adipocytů, genetická příbuznost tukové a kostní tkáně, vliv na vaskularizaci a pravděpodobně i na složitý systém cytokinů. Z humorálních faktorů se uplatňují zejména gastrointestinální hormony (insulin) a hormony z adipocytů (zejména estrogeny a leptin). Praktické využití vztahů mezi tělesnou hmotností a kostí spočívá ve výpočtu indexu samohodnocení rizika osteoporózy.

Klíčová slova: tělesná hmotnost – BMD – markery – zlomeniny.

SUMMARY

Blahoš J.: **Body weight and bone**

The relationship between obesity and bone tissue is being studied concerning the influence of the amount of fat tissue and its changes on bone mineral density (BMD), on markers of bone turnover and on the risk of osteoporotic fractures. The relationship between body weight and bone mass is most decisively influenced by mechanic and humoral factors. The body weight has a mechanical effect on osteocyte mechanosensors. Other involved important factors are: embryonal relationship between osteoblasts and adipocytes, the genetic relationship between fat and bone tissue, the influence on vascularisation and the cytokine network. The humoral factors include gastrointestinal hormones (insulin) and adipocyte hormones (estrogens, leptin). The practical impact of the relationship between body weight and bone rests in the calculation of Osteoporosis Self – assessment Tool (OST).

Keywords: body weight – bone mineral density – bone markers – fractures.

Osteologický bulletin 2004;9(1):4–5

Adresa: Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Klinická endokrinologie a osteocentrum ÚVN Praha, U nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Střešovice, tel.: 973 202 878, fax: 973 203 733, e-mail: fitlova@uvn.cz

Došlo do redakce: 16. 2. 2004

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Zvýšený zájem o tělesnou hmotnost je v poslední době podmíněn tím, že epidemiologické studie v civilizovaných zemích zřetelně prokazují rostoucí výskyt obezity a dále tím, že při obezitě se vyskytuje řada dalších patologických stavů a konečně tím, že se objevují nové faktory, které ovlivňují metabolismus tuků a příjem potravy.

Největší pozornost je věnována obezitě jako součástí metabolického syndromu (syndrom Reavenův, syndrom X). (Ještě před Reavenem jsme na interní klinice ve FN Pod Petřínem označovali nápadné sdružení různých chorob s obezitou hantýrkou jako „metabolický pytel“. K němu jsme řadili ICHS, hypertenzi, hyperlipidemii, hyperurikemii, degenerativní kloubní onemocnění, zejména gonartrózu, a cholelitiázu.)

Na druhé straně přibývají i malnutriční stavy (mentální anorexie, vliv různých módních diet anebo malnutrice z chudoby).

Vztah mezi obezitou a kostním metabolismem je sice odedávna znám, ale jeho podstata není ani dnes zcela jasná, pouze se ukazuje, že je mimořádně složitá. Běžně je známo, že u obézních žen se vyskytuje osteoporóza podstatně méně často než u žen hubených a že riziko zlomenin u obézních žen je podstatně nižší.

Především se zjistilo, že u obézních nemocných je zvýšená **kostní densita** (Bone Mineral Density – BMD), zjišťovaná pomocí dvojenergetické radiační absorpciometrie (DEXA), kvantitativní počítačovou tomografií (QCT) i ultrazvukem [1]. Podle Reida je vztah mezi tělesnou hmotností a celkovou BMD statisticky významný ($p = 0,0001$) [2]. Kromě aktuální tělesné hmotnosti ovlivňuje kostní metabolismus **změna tělesné hmotnosti** a to jak u lidí [3,4,5], tak i v experimentu [6].

Změny tělesné hmotnosti se projeví i ve změnách **markerů kost-**

ního obratu. Při úbytku na hmotnosti během 6–8 měsíců se zvýší močový deoxypyridinolin (a hydroxyprolin) až o 50 % [7] a podobné změny byly zjištěny i u jiných markerů kostní resorpce.

Opakovaně bylo prokázáno, že z měkkých tkání je to především množství tělesného tuku, které ovlivňuje kostní obrat [8].

Podobně jako BMD a markery kostního obratu se vzhledem k tělesné hmotnosti mění i výskyt **zlomenin**. V zásadě platí, že ženy s nízkým BMI mají vyšší riziko osteoporotických zlomenin a že úbytek na hmotnosti toto riziko zvyšuje [9]. Hassager a spol. [10] zjistili, že ženy, které utrpěly zlomeninu krčku, vážily v průměru o 3,5 kg méně a ženy se zlomeninou obratlů o 4,4 kg méně než kontrolní osoby. Také úbytek na výšce u starších žen je menší u žen s vyšší tělesnou hmotností [11]. U mužů však nejsou tyto vztahy zřetelné.

Mechanismus vlivu zvýšené tělesné hmotnosti na kost je multifaktoriální. Původně se předpokládalo, že podstatou nižšího výskytu osteoporózy u obézních je výlučně **mechanický vliv** zmnoženého tuku, tedy tah a tlak jako známý stimulus osteoblastické aktivity. Navíc tukový polštář chrání před zlomeninami a působí jako přirozený „hip protector“ („pacient padá do měkkého“).

O mechanickém vlivu zvýšeného množství tukové tkáně není pochyb. Ukazuje se však, že tento vztah je podstatně složitější a že zátěž nepůsobí pouze tahem a tlakem. Navíc je paradoxní, že obézní jedinci se pohybují méně než štíhlí lidé a tedy tento faktor tělesné zátěže se uplatňuje v menší míře. Na mechanické impulzy je citlivý **osteocytární systém** (mechanosenzor), který ovlivňuje osteoblastickou aktivitu. Uplatňuje se dále **zvýšená vaskularizace** při mechanické zátěži, a to zejména v dětství a adolescenci.

Vztah mezi tukovou a kostní tkání může být podmíněn i **gene-**

tickou příbuzností. Mezi osteoblasty a adipocyty existuje i **příbuznost embryonální.**

Významné jsou dále **vlivy hormonální.** Primární roli hrají hormony, jež se účastní příjmu potravy, tj. **gastrointestinální hormony** a hormony, jež jsou geneticky, strukturálně i funkčně vázány s hormony trávicího traktu (např. kalcitonin). Grinspoon a spol. [12] zjistili, že třídenní hladovění významně snižuje markery osteoblastické aktivity. Mimořádně důležitým gastrointestinálním hormonem, jenž je ve vztahu ke kostnímu metabolismu je **insulin a příbuzné peptidy** [13]. Insulin lze považovat za růstový faktor pro tukovou i kostní tkáň. V Rotterdamské studii [14] se prokázal přímý vztah mezi lumbální BMD a insulinem, a to u žen i u mužů. U nemocných s hyperinsulinemií (při obezitě, diabetes mellitus 2. typu, syndromu polycystických ovaríí aj.) je navíc zvýšená tvorba androgenů a estrogenů a snížená tvorba globulinu vázajícího sexuální hormony (Sex Hormone Binding Globuline – SHBG). Tím stoupá koncentrace volných sexuálních hormonů. Těmito hormonálními změnami lze vysvětlit i nález zvýšené BMD při hirsutismu [15]. Podobný účinek jako insulin má i amylin, peptid o 37 aminokyselinách, jenž je evolučně spřízněn s insulinem a kalcitoninem.

K adipocytárním hormonům, jež přímo ovlivňují kostní metabolismus, patří především **estrogeny.** U obezních je proto ztráta kosti po menopauze menší (slow losers), než u hubených (fast losers). Dalším hormonem, jenž má vztah k tukové tkáni, energetické bilanci a ke kosti je **leptin,** z adipocytů tukové tkáně a kostní dřene. Leptin zvyšuje tvorbu a diferenciaci osteoblastů a chondrocytů, u nichž byly nalezeny receptory pro leptin. Cornish a spol. [16] vysvětlují snížený výskyt zlomenin u obezních zvýšenou hladinou leptinu. Yamauchi a spol. [17] nacházeli vztah mezi BMD a sníženou koncentrací leptinu u žen se zlomeninami obratlů a Farooqui a spol. [18] léčili rekombinantním leptinem dítě s kongenitálním deficitem leptinu. Leptin dále zvyšuje tvorbu osteoprotegerinu a snižuje tvorbu aktivátoru ligandu receptoru NF kappa B (RANKL), což vede k snížené tvorbě osteoklastů a ke snížení kostní resorpce [19]. Leptin působí rovněž prostřednictvím receptorů v CNS [20]. Infuze leptinu do 3. komory působila u experimentálního zvířete úbytek kosti. Mechanismus účinku takto podaného leptinu není zcela objasněn. Při intraventrikulární aplikaci dochází k výraznému úbytku cirkulujícího insulinu. Dalším mechanismem centrálního účinku je vliv na alfa-melanocyty, stimulující hormon (MSH), jenž je secernován po podání leptinu z hypofýzy a jenž působí při celkovém podání výrazné zvýšení kostní resorpce [21]. Sekrece neuropeptidu Y (NPY) z CNS je inhibována leptinem, ale celkové podání NPY má podobné účinky jako leptin, tj. úbytek trabekulární kosti [22]. Leptin tedy nepochybně představuje významné pojítko mezi tukovým a kostním metabolismem, avšak zatím nelze uvažovat o jeho případném léčebném využití při osteoporóze [23]. Ještě méně je známo o účincích dalších látek, které by mohly ovlivňovat jak tukový tak i kostní metabolismus, jako jsou ghrelin, adiponektin, resistin, galanin, natriuretické peptidy, angiotenzin aj.

Pokud je mi známo, nebyla provedena studie, která by hodnotila vztahy mezi tukovou a kostní tkání u mužů při androidní nebo gynoidní obezitě. Podstata rozdílu od ženské obezity tkví pravděpodobně v rozdílném hormonálním vybavení.

Jak patrně, jsou vztahy mezi tukovým a kostním metabolismem sice jisté, nicméně zatím nedostatečně objasněné. Známe ale praktické důsledky, které mohou alespoň poněkud zmírnit eventuální dysmorfofobii obezních žen.

Jelikož tělesná hmotnost nepochybně ovlivňuje metabolismus kosti, kostní mineralizaci i riziko fraktur, byly navrženy jednoduché způsoby, kterými si pacienti sami mohou zhodnotit stav svých

kostí [24] a posoudit potřeby podrobnějšího vyšetření. Jako nejjednodušší je považován tzv. index OST (Osteoporosis Self – assessment Tool – způsob samozhodnocení osteoporózy). Výpočet indexu OST je jednoduchý: $OST = 0,2 \times (\text{hmotnost v kg} - \text{věk v rocích})$. Autoři rozeznávají tři rizikové skupiny osteoporózy: nízké riziko ($OST > 1$ resp. > 2), střední ($OST - 3$ až 1 resp. 2) a vysoké ($OST < -3$). Sami jsme u svých výrazně obezních pacientů s průměrným BMI 33 (!) zjišťovali OST průměrně 12. Výpočet OST lze považovat za užitečnou (byť i hrubou) skrínigovou metodu.

Literatura

- Wapnierz M, Lehmann R, Reincke M, et al. Determinants of radial bone density as measured by PQCT in pre- and postmenopausal women: the role of bone size. *J Bone Miner Res* 1997;12:248–254.
- Reid IR, Ames R, Evans MC, 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;75:45–51.
- Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683–686.
- Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, et al. Bone dimensional change with age: interaction of genetic, hormonal and body size variables. *Osteoporosis Int* 1997;7:426–431.
- 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;13:1458–1467.
- Wang CZ, Zhang Y, Xiong YL, et al. Bone composition and strength of female rats subjected to different rates of weight reduction. *Nutr Res* 2000;20:1613–22.
- Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN jr, et al. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:347–352.
- Pluijm SM, Visser M, Smit JH, et al. Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *J Bone Miner Res* 2001;16:2142–2151.
- Schott AM, Cormier C, Hans D., et al. How hip and whole – body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporosis Int* 1998;8:247–254.
- Hassager C, Christiansen C. Influence of soft tissue body composition on bone mass and metabolism. *Bone*. 1989;10:415–419.
- Newberry D, Wickham C, Hodgkinson HM. How does obesity protect against osteoporosis? *J Clin Exp Gerontol* 1990;12:203–207.
- Grinspoon SK, Baum HB, Kim V, et al. Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3628–3633.
- Bollag RJ, Zhong Q, Ding KH, et al. Glucose – dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177:35–41.
- Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. *Bone*. 1996;18:545–549.
- Dagogo-Jack S, al-Ali N, Qurttom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2821–2825.
- Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. The direct actions of leptin on bone cells increase bone strength in vivo – an explanation of low fracture rates in obesity. *Bone* 2001;28(Suppl.):88.
- 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* 2001;55:341–347.
- Farooqui IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effect of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879–884.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200–209.
- Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A Central control of bone mass. *Cell*. 2000;100:197–207.
- Cornish J, Callon KE, Mountjoy KG et al. Alfa – melanocyte stimulating hormone – a novel factor affecting bone turnover. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):201.
- Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, et al. Hypothalamic Y receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 2002;109:915–921.
- Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res*. 2002;17:1563–1569.
- Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJM, et al. Performance of risk indices for identification low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2002;77:629–637.