

Je obezita skutečně ochranným faktorem před osteoporózou?

L. CIBIČKOVÁ, J. SCHOVÁNEK, D. KARÁSEK

3. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie, FN Olomouc

SOUHRN

Cibičková L., Schovánek J., Karásek D.: **Je obezita skutečně ochranným faktorem před osteoporózou?**

Donedávna byla obezita jednoznačně považována za ochranný faktor před vznikem osteoporózy. Novější výzkumy však poukazují na souvislosti mezi abdominální obezitou a snížením hustoty kostní hmoty, nárůstem fraktur a rozvojem osteoporózy. Tyto vztahy byly popsány jak v populačních studiích, tak v *in vivo* experimentech. V popředí zájmu je vzájemná komunikace a ovlivňování mezi kostní a viscerální tukovou tkání. Tyto jsou zprostředkovány řadou hormonů a cytokinů produkovaných oběma tkáněmi a byly nazvány jako „osa kost-tuková tkáň“. Dále se obézní pacienti potýkají s problémy, jako je snížení fyzické aktivity a nevhodné redukční diety, což opět může mít negativní dopad na kostní tkáň. Obezita se zvýšeným obsahem viscerálního tuku je rizikovým faktorem pro rozvoj osteoporózy, což je nutno zohlednit při péči o obézní pacienty.

Klíčová slova: obezita, osteoporóza

SUMMARY

Cibičková L., Schovánek J., Karásek D.: **Is obesity really a protective factor for osteoporosis?**

Until recently, obesity was consistently regarded as a factor protecting against the development of osteoporosis. However, newer studies point to associations between abdominal obesity and decreased bone mineral density, increased fractures and the development of osteoporosis. The associations were reported by both population studies and in vitro experiments. Much attention has been given to communication and interaction between bone and visceral adipose tissues. These are mediated by numerous hormone and cytokines produced by both tissue types and referred to as a bone-fat axis. Additionally, obese patients suffer from problems such as lower physical activity and inadequate weight loss diet, once again negatively influencing bone tissue. Obesity with higher visceral fat volume is a risk factor for the development of osteoporosis which must be taken into account when caring for obese patients.

Keywords: obesity, osteoporosis

Osteologický bulletin 2016; 21(3):89–91

Adresa: MUDr. Lubica Cibičková, Ph.D., 3. interní klinika – FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc,
e-mail: cibickova@seznam.cz

Došlo do redakce: 6. 6. 2016

Přijato k tisku: 1. 11. 2016

Přestože osteoporóza a obezita představují na první pohled dvě zcela odlišná onemocnění, mají mnohé společné. A možná, že je toho společného ještě více, než si zatím uvědomujeme, či víme. Obě tato onemocnění představují globální zdravotní problém, obě mají narůstající prevalenci a zvyšují mortalitu i morbiditu celosvětově [1,2,3]. Jedná se o multifaktoriální onemocnění častější u žen, jejichž výskyt stoupá s věkem [3,4]. Pokud bychom z této „globální“ úrovně pohledu sklouzli na pohled „mikroskopický“, pak zjistíme, že buňky tukové tkáně a buňky kostní tkáně mají společnou kmenovou pluripotentní mezenchymální buňku, která se dle vlivu transkripčních faktorů může diferencovat buď v adipocyt, anebo v osteoblast [5].

Tradičně byla obezita vnímána jako ochranný faktor proti osteoporóze a v tomto kontextu je také ve vypočteném riziku zlomeniny (FRAX skóre) zvýšená tělesná hmotnost

prvkem snižujícím riziko fraktury. Toto pojetí se zakládá především na pracích Reida a kol., kteří ve svých studiích provedených před 15–20ti lety poukázali na lineární korelaci mezi tělesnou hmotností a denzitou kostního minerálu (bone mineral density, BMD) [4]. Tělesná hmotnost byla tak označena jako hlavní determinant BMD, mající větší vliv než věk [4]. Jedním vysvětlením pro tento efekt byla nadprodukce aromatázy tukovou tkání, díky níž dochází k syntéze estrogenů z androgenních prekurzorů. Tato produkce je obzvláště důležitá při poklesu produkce pohlavních hormonů vaječníky u žen po menopauze [4]. Dalším předpokládaným mechanismem je působení leptinu, produkovaného tukovou tkání na osteoblasty a osteoklasty, kterým dochází ke snížení aktivity osteoklastů a zvýšení aktivity osteoblastů, a tím k přírůstku kostní hmoty [6]. Leptin zároveň reguluje sekreci inzulínu prostřednictvím sympatického

nervového systému. Inzulin pak zvyšuje produkci pohlavních hormonů přímo stimulací jejich tvorby a také nepřímo snížením koncentrace sex-hormon binding globulinu, čímž stoupá volná frakce pohlavních hormonů a posléze narůstá BMD [4,7].

Přestože se role tukové tkáně zdála být po mnoho let jednoznačným benefitem pro kost, v posledních letech přibývá prací, které popisují opačný efekt. Dle těchto prací nárůst tukové hmoty vede k osteoporóze [8]. Konkrétně zvýšení abdominálního tuku může být považováno za rizikový faktor pro snížení BMD a pro rozvoj osteoporózy [9,10]. Abdominální obezita byla spojena se vzestupem rizika fraktur kyčelního kloubu [11,12]; páteře a zápěstí [12]; také kotníku a bérce [13].

Ne všechny práce však přinesly jednoznačné výsledky [14]. Rozdíl je dán především tím, zda se sleduje pouze hmotnost, anebo typ přítomné tukové tkáně. Přibývají důkazy pro zhoršení kvality kostní tkáně, snížení pevnosti a snížení kostní formace při centrální obezitě, jak v klinických studiích [15], tak i v experimentu [16]. V experimentu *in vivo* byla nalezena snížená aktivita osteoblastů při přítomnosti abdominální obezity [16]. Zvýšení viscerálního tuku je tak spojováno se zvýšením obsahu tuku v kostní tkáni a sníženou BMD, přičemž tato souvislost nebyla prokázána při přítomnosti tuku podkožního [8].

Kost a tuková tkáň se navzájem ovlivňují na molekulární úrovni. Adipocyty jsou zdrojem mnoha hormonů, z nichž u leptinu, adiponektinu i rezistinu byl na molekulární úrovni prokázán vliv na kost. U obezních pacientů je známo, že mají zvýšené hladiny leptinu, ale zároveň i rezistenci k působení tohoto hormonu [17]. V *in vivo* studiích leptin působí na mezenchymální kmenové buňky, podporuje jejich diferenciaci na osteoblasty a inhibuje jejich diferenciaci v adipocyty [18]. Na druhou stranu byla popsána zvýšená kostní formace u extrémně obezních leptin-deficientních ob/ob myší [6]. Obezní pacienti mají snížené hladiny adiponektinu, který zvyšuje BMD potlačením geneze osteoklastů a aktivací vzniku osteoblastů [19]. Zvýšené hladiny rezistinu u obezních vedou ke zvýšení proliferace osteoblastů a diferenciaci osteoklastů [20]. Kromě hormonů je tuková tkáň zdrojem zánětlivých mediátorů, například TNF a IL-6, které prostřednictvím ovlivnění systému RANK/RANKL snižují hladinu osteoprotegerinu [21] a hrají zásadní roli v aktivaci osteoklastů [22].

Mimo toho, že tuková tkáň ovlivňuje tkáň kostní, tak také kostní tkáň ovlivňuje tukovou. Zde sehraje hlavní roli osteokalcin, který je produkován osteoblasty a je hlavním zastupcem non-kolagenní bílkovinné složky kostní tkáně [23], má vliv na tukovou tkáň a potažmo také na metabolický syndrom. Osteokalcin zvyšuje produkci inzulinu a tím energetický metabolismus. Jeho nedostatek vedl v experimentu k inzulinové rezistenci a zvýšenému množství viscerálního tuku [24]. V pilotní studii s dětmi školního věku byla zjištěna negativní korelace mezi sérovou hladinou osteokalcinu a obezitou; a zároveň obdobná inverzní korelace mezi hladinou nedostatečně karboxylovaného osteokalcinu a funkcí beta-buněk pankreatu a inzulinové rezistence [25]. Podávání osteokalcinu myším, užívajícím glukokortikoidy, zabraňovalo rozvoji inzulinové rezistence, snížené tolerance glukózy a nárůstu tělesné hmotnosti [26]. Komunikace mezi kost-

ní a tukovou tkání je tedy velmi živá a označuje se dnes jako osa „kost-tuková tkáň“ [8].

Pokud odhlédneme od experimentů a „molekulární úrovně“ problému vztahů mezi kostí a tukovou tkání, tak v běžné klinické praxi čelíme ve vztahu mezi kostmi a obezitou několika problémům. Obezní pacienti se hůře pohybují, a tím jsou omezeny přirozené stimuly pro nárůst BMD. Díky menší míře pohybových aktivit ve venkovním prostředí a méně kvalitnímu stravování hrozí obezním pacientům nedostatek vitamínu D a snížení svalové síly, což se opět negativně projeví na kvalitě kostní tkáně. Při redukční dietě mají pacienti problém s dodržením doporučeného množství vápníku, protože ten se nachází mimo jiné v mléčárenských výrobcích s vyšším energetickým obsahem. Meta-analýza klinických studií provedených Zibellini et al. prokázala malý pokles BMD v oblasti kyčelního kloubu při redukci hmotnosti, tento pokles je však malý v porovnání se známými metabolickými benefity redukce hmotnosti [27].

Lze uzavřít, že obezita se zvýšeným obsahem viscerálního tuku má negativní vliv na kostní tkáň. Tuto skutečnost je nutné zohlednit při péči o naše obezní pacienty.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

Literatura

1. Kado D, Huang M, Karlamangla A, Barrett-Connor E, Greendale G. Hyperkyphotic posture predicts mortality in older community-dwelling men and women: a prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1662–1667.
2. Rossner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 (Suppl. 4):S2–S4.
3. Hu F. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Women Health (Larchmt)* 2003;12:163–172.
4. Reid IR. Relationships among Body mass, Ins Components, And Bone. *Bone* 2002;31:547–555.
5. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U, Kubota N et al. PPAR insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004;113:846–855.
6. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100(2):197–207.
7. Mizuno A, Murakami T, Otani S, Kuwajima M, Shima K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology* 1998;139(9):3863–3870.
8. Greco EA, Lenzi A, Miglaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(6):273–286.
9. Yang S, Nguyen N, Center J, Eisman J, Nguyen T. Association between abdominal obesity and fracture risk: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2478–2483.
10. Greco E, Francimano D, Fornari R, Marocco C, Lubrano C, Papa V et al. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes* 2013;4:31–39.
11. Sogaard A, Holvik K, Omsland T, Tell G, Dahl C, Schei B et al. Abdominal obesity increases the risk of hip fracture. A population-based study of 43,000 women and men aged 60–79 years followed for 8 years. Cohort of Norway. *J Intern Med* 2015;277:306–317.
12. Compston J, Flahive J, Hosmer D, Watts N, Siris E, Silverman S et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014;29:487–493.
13. Watts N. GLOW investigators. Insights from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:412–422.
14. Copès R, Comim F, Langer F, Codevilla A, Sartori G, de Oliveira C et al. Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: A Primary-care Cross-Sectional Study at Santa Maria, Brazil. *J Clin Densitom* 2015;18:165–171.
15. Cohen A, Dempster D, Recker R, Lappe J, Zhou H, Zwahlen A et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2562–2572.

16. Wannenes F, Papa V, Greco E, Fornari R, Marocco C, Baldari C et al. Abdominal Fat and Sarcopenia in Women Significantly Alter Osteoblasts Homeostasis In Vitro by a WNT/ – Catenin Dependent Mechanism. *Int J Endocrinol* 2014;278316.
17. Considine R, Sinha M, Heiman M, Kriauciunas A, Stephens T, Nyce M. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;34:292–295.
18. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:295–300.
19. Jurimae J, Rembel K, Jurimae T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* 2005;37:297–302.
20. Thommesen L, Stunes A, Monjo M, Grosvik K, Tamburstuen M, Kjobli E et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006;99:824–834.
21. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross P, Teitelbaum S. IL-1 mediates TNF-induce osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:282–290.
22. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5134–5138.
23. Palička V. Kostní tkáň a hormony. *Postgraduální medicína* 2013;15:737–740.
24. Yoshikawa Y, Kode A, XU L et al. Genetic evidence points to an osteocalcin-independent influence of osteoblasts on energy metabolism. *J Bone Miner Res* 2011;26:2012–2025.
25. Boucher-Berry C, Speiser PW, Carey DE et al. Vitamin D, Osteocalcin and risk for adiposity as comorbidities in middle school children. *J Bone Miner Res* 2012;27:283–293.
26. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest* 2012;122:3854–3857.
27. Zibellini J, Seimon RV, Lee CM, Gibson AA, Hsu MS, Shapses SA, Nguyen TV, Sainsbury A. Does Diet-Induced Weight Loss Lead to Bone Loss in Overweight or Obese Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Bone Miner Res*. 2015;30(12):2168–2178.