

---

Goran Cvijović<sup>1</sup>

## **KVALITET KOSTIJU U GOJAZNOSTI**

Epidemija gojaznosti je praćena i udružena sa pojavom epidemije tipa 2 šećerne bolesti (T2DM). Pacijenti sa T2DM imaju znaćajan rizik za razvoj mikro i makrovaskularnih komplikacija, ali i znaćajno povećan rizik za nastanak preloma kostiju. Rizik za nastanak preloma je skoro 2 puta veći u poređenju sa normoglikemićnim pacijentima, bez obzira na pol. (1)

Znaćajnu ulogu u ovom povećanom riziku imaju periferna neuropatija, retinopatija (oslabljen vid), hipoglikemije, ortostatska hipotenzija, TIA/šlog, dijabetesno stopalo, noćno mokrenje i pad intelektualne funkcije, jer isti povećavaju rizik za pojavu pada prilikom hoda. Sa druge strane, 90% pacijenata sa T2DM je gojazno i ima normalnu/pojaćanu koštanu gustinu (BMD). Prethodno je pokazano da je nizak indeks telesne mase (BMI) faktor rizika za nastanak preloma, dok je gojaznost smatrana za protektivni faktor za nastanak preloma (2, 3). Telesna težina je udružena sa BMD i mnogi gojazni pacijenti imaju relativno veliku BMD i koštanu snagu. Razlozi za to su brojni, jedan od najvažnijih je svakako mehanićko opterećenje kostiju težinom. Metaanaliza prospektivnih kohort studija je ukazala da sveukupno gojaznost smanjuje rizik za nastanak preloma kuka kod odraslih, odnosno da je gojaznost protektivni faktor za nastanak preloma kuka (4). Jedan od specifićnih razloga koji štiti kuk od frakture je njegova obloženost mekim tkivom. Akumulacija masnog tkiva u regiji kuka (gluteofemoralno masno tkivo) ublaćava silu prilikom pada i na taj naćin smanjuje rizik za nastanak preloma kuka (5).

Postavlja se pitanje da li je moguće da je T2DM toliko jak faktor da dovodi do toliko znaćajne razlike između gojaznih pacijenata sa T2DM koji imaju 2 puta veći rizik za nastanak preloma i gojaznih pacijenata bez T2DM koji su zašćićeni od preloma?

---

<sup>1</sup> Goran Cvijović, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinićki centar Srbije, e-mail: cvijovicg@netscape.net

Glavni efekat hiperglikemije na kost je akumulacija AGE produkata u kolagenim vlaknima, što dovodi do inhibicije sinteze kolagena tipa I. Zbog toga dolazi do stvaranja slabijih veza između kolagenih vlakana i posledične promene strukture i slabljenja kostiju. Takođe, hiperglikemija ima negativan uticaj na ekspresiju, sintezu i sekreciju osteokalcina (OC) (6). Na osnovu navedenog smatra se da je povećan rizik za prelom kod pacijenata sa T2DM posledica slabijeg kvaliteta kostiju a ne smanjene BMD.

Međutim, niske vrednosti OC i pojačana osteoklasna aktivnost, nastala kao posledica efekta citokina (TNF, IL-6,...), može se primetiti i kod insulin rezistentnih gojaznih pacijenata bez T2DM. Kostii specifično sekretuju OC i njegova vrednost korelira sa osteoblastnom aktivnosti u procesu formiranja nove kosti. Njegova sekrecija je regulisana nivoom insulina, leptina, adiponektina i tonusom simpatikusa (7). Vrednosti OC su u negativnoj korelaciji sa hepatičnom i perifernom insulinskom rezistencijom, dok su u pozitivnoj korelaciji sa sekrecijom insulina i masom beta-ćelija. In vitro studije su pokazale da primena OC poboljšava insulinsku senzitivnost, insulinsku i GLP-1 sekreciju (8). Gojazni i prekomerno uhranjeni pacijenti imaju niže vrednosti OC u poređenju sa normalno uhranjenim. Slično tome, pacijenti sa T2DM imaju niži nivo OC u poređenju sa pacijentima sa oštećenom i normalnom tolerancijom na glikozu (9). Kod adolescenata nivo OC negativno korelira sa BMI i obimom struka, sistolnim krvnim pritiskom, IL-6 i insulinskom rezistencijom, dok pozitivno korelira sa nivoom adiponektina (10).

Osim OC, postoje i drugi faktori u gojaznosti koji imaju uticaj na kvalitet kostiju, kao što su deficit vitamina D i sekundarni hiperparatireoidizam, malapsorpcija kalcijuma, hipogonadizam, oštećenje mišića i pridruženi komorbiditeti i medikacija.

U skorijem periodu pojavili su se novi podaci koji su ukazali da gojaznost deluje protektivno za nastanak preloma kuka i karlice, ali da je, sa druge strane, udružena sa povećanim rizikom na nastanak preloma proksimalnog humerusa, natkolenice i skočnog zgloba (11, 12, 13).

Dalja analiza podataka je pokazala da pacijenti sa predominantno abdominalnom gojaznosti imaju čak povećan rizik i za frakturu kuka. Metaanaliza je pokazala linearnu povezanost između kuk-struk odnosa i rizika za prelom kuka: za svaki porast od 0.1 kuk-struk odnosa povećava se rizik za prelom kuka za 3% (naročito u rasponu 0.77–0.92). Ovaj rizik je takođe povećan i sa povećanjem obima struka. Odrasli sa obimom struka preko 105 cm imaju 55% veći rizik za

prelom kuka u odnosu na one sa obimom struka do 80 cm. Racionalno objašnjenje bilo bi da insulinska rezistencija sa hroničnom inflamacijom u abdominalnoj gojaznosti stimuliše resorpciju kosti i suprimuje formiranje kosti, kao što je već napomenuto. Drugi važan faktor je povećan obim tela u predelu trbuha, što vodi većoj mehaničkoj nestabilnosti tela i sklonosti ka padovima. Ovi podaci mogu ukazati da je u stvari obim kuka protektivni faktor za prelom kuka (14).

Na osnovu navedenih podataka postavljena je sumnja da DEXA precenjuje koštanu gustinu zbog eksczesne količine masnog tkiva, naročito i osovinskom delu skeleta. Kvantitativna kompjuterizovana tomografija (pQCT) skeleta na perifernim delovima (radius, tibia), na koju manje utiče količina masnog tkiva, pokazala je da gojazne postmenopauzalne žene imaju veću BMD i veće vrednosti parametara kortikalne i trabekularne arhitekture i snage u poređenju sa normalno uhranjenim postmenopauzalnim ženama. Međutim, nakon korekcije parametara u odnosu na telesnu težinu svi parametri su bili značajno manji kod gojaznih žena i pokazali da je BMD za oko 20% manja na nivou kičme i kuka (15).

Iako je BMD značajno veći kod gojaznih žena sa prelomima u poređenju sa njihovim normalno uhranjenim kontrolama, gojazne žene sa prelomima imaju značajno nižu BMD na kičmi i na kuku u poređenju sa ženama iste starosti i težine bez preloma. Ovi nalazi ukazuju da je BMD neadekvatno niska kod gojaznih osoba sa prelomima i potvrđuje značaj evaluacije BMD kod gojaznih osoba. Međutim, budući da gojazne osobe imaju generalno veći BMI i BMD, algoritmi za prelome, kao što je FRAX, često mogu potceniti rizik za nastanak preloma (16).

U zaključku, gojazne osobe, bez obzira na postojanje dobre BMD, imaju povećan rizik za nastanak preloma, što je posledica jednim delom izmenjenog kvaliteta kostiju ali uz značajan uticaj i mehaničkih faktora (veća nestabilnost i sila udarca prilikom pada).

## ***Literatura***

Nicodemus KK, Felson AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24 (7): 1192–1197.

Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (5): 567–573.

De Laet C, Kanis JA, Oden A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a

- meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2005; 16 (11): 1330–1338.
- Tang X, Liu G, Kang J et al. Obesity and risk of hip fracture in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLOS ONE* 2013, 8 (4): e55077.
- Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 287–309.
- Russo G, Giandalia A, Romeo E et al. Fracture risk in type 2 diabetes mellitus: current perspectives and gender differences. *Int J Endocrinol* 2016.
- Hinoi E, Gao N, Jung DY et al. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol* 2008; 183: 1235–1242.
- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G et al. Osteocalcin differentially regulated beta cell and adipocytes gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild type mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5266–5270.
- Iglesias P, Arrieta F, Pinera M et al. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta crosslaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 184–188.
- Polgreen LE, Jacobs D, Nathan B et al. Association of osteocalcin with obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in young adults. *Obesity* 2012; 20 (11): 2194–2201.
- Compston JE, Watts NB, Chapurlat et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 2011; 124 (11): 1043–1050.
- Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (2): 294–300.
- Johansson H, Kanis JA, Oden A et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014; 29 (1): 223–233.
- Li X, Gong X, Jiang W. Abdominal obesity and risk of hip fracture: a meta-analysis of prospective studies. *Osteoporosis Int* 2017; DOI 10.1007/ss00198-017-4142-9.
- Sornay Rendu E, Boutroy S, Vilayphiou N et al. In obese postmenopausal women, bone microarchitecture and strength are not commensurate to greater body weight: the os des femmes de Lyon (OFELY) study. *J Bone Miner Res* 2013; 28 (7): 1679–1687.
- Premaor MO, Compston JE, Fina Avilés F et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013; 28 (8): 1771–1777.