

ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО

ПРОТЕКТИВЕН ИЛИ РИСКОВ ФАКТОР ЗА ОСТЕОПОРОЗА



g-р Мартин Н. Николов, гм^{1,2},
доц. g-р Севдалина Ламбова, гм^{3,4}

¹Категра Кардиология, пулмология и ендокринология, Медицински факултет, МУ-Плевен

²Клиника по ревматология, УМБАЛ "Д-р Георги Странски", гр. Плевен

³Категра по Пропедевтика на вътрешните болести "Проф. g-р Антон Митов", Медицински факултет, МУ-Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина", гр. Пловдив

Ключови думи:

затлъстяване,
телесно тегло,
остеопороза

ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И ОСТЕОПОРОЗАТА СА СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ,

чиято честота нараства в световен мащаб. Известно е комплексното взаимодействие между мастната и костната тъкан, както и ключовата роля на мускулната маса и функция за костния метаболизъм. Въпреки протективния ефект на по-високия индекс на телесна маса (Body Mass Index – BMI) върху костната минерална плътност (КМП), налице са данни за негативно въздействие на затлъстяването върху костния метаболизъм. По-високият BMI при пациенти без затлъстяване е протективен фактор срещу развитието на остеопороза. От друга страна, при пациенти със затлъстяване и по-високи стойности на телесната маса вероятно този протективен ефект отпада. В тази връзка интерес представлява сравнението на КМП на лица с наднормено тегло и затлъстяване, вкл. високостепенно затлъстяване при по-големи популационни проучвания.

Затлъстяването и остеопорозата са социално-значими заболявания, чиято честота нараства в световен мащаб. Известно е комплексното взаимодействие между мастната и костната тъкан, както и ключовата роля на мускулната маса и функция за костния метаболизъм. Въпреки протективния ефект на по-високия индекс на телесна маса (Body Mass Index – BMI) върху костната минерална плътност (КМП), налице са данни за негативно въздействие на затлъстяването върху костния метаболизъм. Честотата на затлъстяването от 1975 г. до момента се е утроила в световен мащаб и продължава да нараства с пандемична скорост. Според дефиницията на Световната здравна организация затлъстяването се определя като ексцесивно натрупване на мастна тъкан, което води до неблагоприятни здравни последици и се дефинира при стойности на BMI ≥ 30 kg/m²^[1]. Класифицира се в три степени в зависимост от стойностите на BMI – I степен (BMI между 30–34.9 kg/m²), II степен (BMI между 35–39.9 kg/m²) и III степен (BMI ≥ 40 kg/m²)^[2]. Стойности на BMI между 25 и 29.9 kg/m² се определят като наднормено тегло^[3]. Затлъстяването е хронично прогресивно заболяване и рисков фактор за

развитие на метаболитни заболявания като захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания (артериална хипертония, инфаркт на миокарда), заболявания на опорно-двигателен апарат (остеоартроза), депресия и др.^[1] Остеопорозата е хронично прогресивно метаболитно костно заболяване, което се характеризира с ниска костна маса и патологично променена костна микроархитектоника с последващо влошаване на качеството на костта и повишена склонност към фрактури. През 1994 г. Световната здравна организация въвежда дефиниция, според която остеопороза е налице при стандартно отклонение (T-score) по-ниско от -2.5 на КМП спрямо пиковата костна маса при млади жени при DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry/gвойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия)^[4].

В клиничната практика ниското телесно тегло е известен рисков фактор за развитие на остеопороза^[5], а относно по-високото телесно тегло и затлъстяването преобладава становището, че се асоциират с по-висока КМП^[6-8] при пре-, постменопаузални жени и мъже^[7]. В собствено проучване също бе установено сигнификантно по-нисък BMI при пациентите със стойности на T-score ≤ -2.5 както в зоната на лумбалния гръбнак, така и на бедрената шийка. Стойностите на КМП в двете референтни локализации бяха статисти-

стически значимо по-високи при пациентите с наднормено тегло (BMI >25 kg/m²) при средни стойности на телесното тегло в изследваната група 74±16 kg и средни стойности на BMI 27.90±5.74 kg/m²[9]. Съвременните познания поставят въпроса за наличие на негативен ефект на затлъстяването върху костната тъкан. Дисфункционалната мастна тъкан при затлъстяване не е инертна структура, а представлява динамична тъкан, която участва активно в метаболитните процеси, секретира редица активно действащи субстанции – адипоцитокени и възпалителни медиатори, които могат да стимулират костната резорбция^[10]. Следва да се има предвид също, че при използване на антропометрични измервания не се отчита количеството на мастната и мускулната тъкан, които в клиничната практика се измерват посредством DEXA с цялотелесно скениране^[5,11].

Взаимодействие между мастната и костната тъкан

По-високото биомеханично натоварване върху костта при лица с високо телесно тегло може да стимулира остеогенезата^[11]. Наред с повишеното биомеханично натоварване, взаимодействието между мастната и костна тъкан се медира от действието на адипоцитокени, естрогени, произхождащи от костната тъкан метаболитни фактори. Това взаимодействие повлиява процесите на костното ремоделиране, адипогенезата, глюкозната хомеостаза и мускулната функция^[12]. Известно е, че естрогените играят ключова роля за костния метаболизъм като стимулират костното формиране и потискат костната резорбция. Налице е тясна връзка между метаболизма на естрогените и мастната тъкан, която е основен източник на ароматаза – ензим, участващ в синтеза на естрогени

от андрогенни прекурсори, конверсия на тестостерон в естрогени. Екстрагонадната синтеза на естрогени в мастната тъкан се превръща в доминиращ източник на естрогени след менопауза. По-високите нива на естрогени при постменопаузални жени със затлъстяване се свързват с протективен ефект по отношение на костната тъкан^[13].

При пациенти с наднормено тегло и затлъстяване е налице по-ниска серумна концентрация на витамин D, което може да е свързано с частична секвестрация на витамин D в мастната тъкан. В тази връзка витамин D може да допринесе за асоциацията между затлъстяването и костната функция^[14].

Дисфункционалната мастна тъкан играе ролята на активен ендокринен орган^[15]. Затлъстяването се асоциира с хронично нискостепенно възпаление и повишено ниво на проинфламаторни цитокини като интерлевкин-6/IL-6, интерлевкин-1β/IL-1β, тумор-некротизиращ фактор-α/TNF-α, остро-фазови протеини като C-реактивен протеин/CRP и др., които впоследствие активират възпалителна каскада и могат да повлияят функцията на различни органи^[13,16]. IL-6 е проинфламаторен цитокин, който се освобождава от различни клетъчни типове като адипоцити, клетки на съединително-тъканния матрикс на мастната тъкан, остеоласти и др. Счита се, че до 1/3 от циркулиращите нива на IL-6 произхождат от мастната тъкан. При пациенти със затлъстяване се установяват повишени нива на IL-6 в циркулацията. Освен това, добре известно е, че IL-6 стимулира остеокластогенезата и костната резорбция^[13]. IL-6 и TNF-α имат потенциал да стимулират активността на остеоластите чрез системата RANKL/RANK/osteoprotegerin^[15]. В допълнение, в контекста на хроничното нискостепенно възпаление при

затлъстяване се генерират реактивни кислородни радикали, които може да доведат до намалена преживяемост на остеоластите^[17]. Във връзка с опитите за изясняване на връзката между мастната и костната тъкан, редица проучвания са проведени в насока изучаване ролята на лептина в качеството му на водещ адипоцитокен. Наблюдаван е директен анаболен ефект на лептин върху остеоластите и инхибиторен ефект върху остеоластите. Счита се, че лептинът има отношение към наблюдаваната позитивна асоциация между високото телесно тегло и КМП^[18].

Друг възможен механизъм на взаимодействие на мастната и костната тъкан е повишената адипогенеза в костния мозък при пациенти със затлъстяване^[12]. Известно е също, че адипоцитите и остеоластите произхождат от общи мултипотентни мезенхимни стволови клетки. В тази връзка повишената степен на диференциация в посока адипоцити, може да доведе до намаляване на диференциацията до остеоласти и съответно до намалено костно формиране^[15].

Костна минерална плътност и телесно тегло – асоциации при деца и възрастни

Костното формиране е най-интензивно в периода на растежа. Когато затлъстяването започва в детска възраст, често персистира и в следващите етапи от живота. Ferrer *и сътр.* (2021) провеждат DEXA изследване при 553 деца на възраст между 4 и 18 год. с различен BMI. Най-високи стойности на костното минерално съдържимо (КМС) и КМП са установени при децата с нормално телесно тегло и с наднормено тегло. При случаите с поднормено тегло, както и при тези с различна степен на затлъстяване са намерени по-ниски стойности на КМС и КМП.

Наблюдавана е негативна корелация между костната минерализация и обиколката на талията и позитивна асоциация с телесното тегло и възрастта. По-високите стойности на КМС и КМП при деца с наднормено тегло се свързва с регулаторен механизъм в отговор на по-високото биомеханично натоварване. При наличие на затлъстяване вероятно ефектите на продуцираните от мастната тъкан цитокини и адипоцитокени оказват неблагоприятно въздействие върху костната тъкан, което противодейства на компенсаторния биомеханичен механизъм и води до по-ниски стойности на КМС и КМП при деца със затлъстяване^[19]. При анализ на резултатите от цялотелесно сканиране с DEXA при 8 348 деца на възраст между 8 и 18 год. е установена тенденция на намаляване на КМП на цялото тяло с покачване на процента мазти и общото количество мастна маса^[20].

Zhao и съпр. (2007) изследват телесния състав (мастна, чиста маса, процент мазти, BMI, костна маса) при две големи етнически групи – 1 988 неродствени китайци и 4 489 представители на бялата раса, произхождащи от 512 предшественици. И при двете изследвани популации, след корекция на механичния ефект на телесното тегло върху костната маса, е установена негативна корелация между мастната маса и процента мазти и костната маса. Установена е също позитивна корелация между чистата маса и костната маса отново след корекция на ефекта на телесното тегло, което предполага, че позитивният ефект на чистата маса върху костната тъкан не е свързан изцяло с механичното натоварване в контекста на по-високото телесно тегло^[21].

В млада възраст, при жени във фертилна възраст, се счита, че основен предиктор на КМП е чистата маса. В някои проучвания се съобщава, че

мастната маса показва по-добра асоциация с КМП при постменопаузални жени^[22,23].

Съчетанието на намалена чиста маса и повишено количество мастна тъкан при лица в напреднала възраст се означава с термина “саркопенично затлъстяване”^[24]. Синдромът на остеосаркопенично затлъстяване се характеризира с комбинирана изява на три патологични състояния – затлъстяване с мастна инфилтрация на мускулната тъкан, саркопения и остеопения или остеопороза. Счита се, че първичният патологичен процес е затлъстяването, което се характеризира с нискостепенно възпаление, продукция на множество цитокини, които оказват неблагоприятно влияние върху костната и мускулната тъкан^[25]. В тази връзка, с оглед подобряване на персонализирания подход в диагностичен и терапевтичен аспект е нужно по-широко прилагане на цялотелесно сканиране за оценка на телесния състав. Следва да се има предвид, че са възможни грешки в анализа на параметрите на костната тъкан при пациенти със затлъстяване поради ефекта на разположените по съседство мастни депозита^[26,27].

Разлика в ефекта на мастната маса върху различните зони на скелета

Natwongprom и съавт. (2013, Тайланд) установяват при 1579 здрави жени на възраст 40-90 год. (1 448 – постменопаузални, 131 – перименопаузални) различни ефекти на чистата и мастна маса върху различните части на скелета, както и различно въздействие в зависимост от настъпила менопауза. Както чистата, така и мастната маса корелират позитивно с КМП при жени след менопауза, с преобладаващ ефект на чистата маса. Най-изразен ефект както на чистата, така

и на мастната маса е установен за КМП на лумбални прешлени, които са изградени основно от трабекуларна кост, последвано от бедрена шийка, които са комбинация от трабекуларна и кортикална кост. Относно цяло тяло (доминира кортикалната кост), чистата маса е имала позитивен ефект, докато за мастната маса е установена сигнификантно негативна асоциация. Данните от проучването са в подкрепа на хипотезата, че чистата и мастната маса имат различни ефекти върху различните части на скелета поради различно въздействие върху трабекуларната и кортикалната кост^[28].

Остеопоротични фрактури и телесно тегло

Интерес представлява въпросът относно фрактурния риск при пациенти със затлъстяване. Връзката между BMI и бъдещия фрактурен риск в различни зони на скелета е оценена в метаанализ на *Johansson и съавт. (2014)*, в който са анализирани данните от 25 проспективни проучвания, с обхванати 398 610 жени на възраст между 20 и 105 г. По-голямата част от остеопоротичните (81%) и бедрени фрактури (87%) са наблюдавани при жени без затлъстяване. Направено е заключение, че ниският BMI е рисков фактор за остеопоротични фрактури, вкл. с локализация бедрена шийка. От друга страна е установено, че ниският BMI е протективен фактор за фрактури на тибията и фибулата. Счупвания на горен крайник (раменна кост и лакът) са били по-чести при жени с висок BMI, докато по отношение на остеопоротичните фрактури като цяло, както и за фрактури на бедрена шийка и дистална предмишница, затлъстяването е било протективен фактор^[29]. В проучване, което обхваща 4 642 постменопаузални жени от бялата раса, е установена по-ниска честота на фрактурите на

бедрена шийка и на всички централни зони на скелета (таз, гръбначен стълб, ребра и раменен пояс) при случаите с висок BMI, докато честотата на фрактурите на долен крайник дистално от тазобедрената става (диафиза на бедрената кост и дистално от бедрото) е била по-висока. Изказва се предположението, че при пациенти със затлъстяване централните части на скелета са защитени в по-висока степен от фрактури от меките тъкани. Авторите не установяват разлика в честотата на фрактурите на горен крайник при пациентите с различен BMI^[3]. При проследяване на 1 614 постменопаузални жени в Япония за период средно 6.7 години е намерена значително по-ниска честота на вертебралните фрактури при жени с поднормено и нормално телесно тегло в сравнение със случаите с наднормено тегло и затлъстяване. Честотата на счупванията на бедрената шийка и дългите кости е била значително по-висока при лица с поднормено телесно тегло в сравнение с жените с наднормено тегло и затлъстяване, и е била сходна при лица с нормално, наднормено телесно тегло и затлъстяване. На базата на тези наблюдения е направено заключението, че както наднорменото тегло и затлъстяването, така и поднорменото тегло са рискови фактори за фрактури с различна локализация, поради което се предлага BMI да се има предвид като категория при определяне на фрактурния риск в различни зони на скелета^[17]. Интересни са резултатите относно връзката между различните фракции мастна тъкан, КМП и наличието на вертебрални фрактури при 58 пре- и постменопаузални жени с тежко затлъстяване с BMI над 40 kg/m². При постменопаузални жени общото количество подкожна мастна тъкан показва негативна корелация с общата стойност на КМП на фемура. Относно висцералната

мастна тъкан не е намерена асоциация с КМП на цяло тяло и на различните зони на скелета при пре- и постменопаузални жени. Регистрирана е висока честота на вертебралните фрактури при жени след менопауза (55%), но фрактури са установени и при 32% от пременопаузалните жени. Вероятно тежките форми на затлъстяване повишават риска от вертебрални фрактури, включително при млади жени. Не е установена разлика в чистата и мастната маса при случаите със и без вертебрални фрактури. В тази връзка се стига до заключението, че негативен ефект върху костната функция има както абдоминалната, така и подкожната мастна тъкан при жени преди и след менопауза^[30]. Комплексната патогенеза на остеопорозата изисква бъдещи проучвания относно ефекта на мастната тъкан и нейното разпределение върху КМП, риска от развитие на остеопоротична трансформация на костта и остеопоротични фрактури.

Въздействието на висцералната и подкожната мастна тъкан върху костната минерална плътност и риска от остеопороза

Поради метаболитната активност на висцералната мастна тъкан са правени проучвания относно асоциацията на нейното количество с КМП и качествата на костната тъкан, като резултатите са противоречиви^[31,32]. При 710 участника, от които 58% жени на възраст 61.3±7.7 год., е оценено наличието на разлики между КМП на кортикалната и трабекуларната кост и микроархитектониката на периферния скелет с нарастване на количеството на висцералната мастна тъкан. Костната плътност и микроархитектоника са изследвани посредством количествена компютърна томография на дисталната тибия и радиус. Установено е наличието на механично по-здрава кост при нарастване

на количеството на висцералната мастна тъкан при жени, като асоциацията не е сигнификантна при отчитане на ефекта на BMI и теглото, което води до извода, че вероятно висцералната мастна тъкан не оказва метаболитни ефекти, а положителната асоциация може да е свързана с общо повишеното механично натоварване^[31]. От друга страна, при анализ на разпределението на мастната тъкан (висцерална и подкожна) в абдоминалната зона и корелацията му с трабекуларната КМП на лумбален гръбнак при 320 жени на възраст между 19 и 86 год. (Wang и съпр., 2013, *Kumai*) е намерена негативна асоциация между количеството висцерална мастна тъкан при жени по-млади от 55 год., докато за подкожната мастна тъкан корелация не е установена. Не е наблюдавана сигнификантна асоциация между разпределението на мастната тъкан и трабекуларната КМП при жени ≥55 години^[32]. Въпросът относно въздействието на висцералната и подкожната мастна тъкан върху КМП и риска от остеопороза се нуждае от допълнителни проучвания.

В заключение, по-високият BMI при пациенти без затлъстяване е протективен фактор срещу развитието на остеопороза. От друга страна, при пациенти със затлъстяване при по-високите стойности на телесната маса вероятно този протективен ефект отпада. В тази връзка интерес представлява сравнението на КМП на лица с наднормено тегло и затлъстяване, вкл. високостепенно затлъстяване при по-големи популационни проучвания. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.