

Marzena Noworyta-Ziętara, Tomasz Miazgowski, Barbara Krzyżanowska-Świniarska,
Jarosław Ogonowski

Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Czy otyłość chroni przed osteoporozą?

Does obesity protect against osteoporosis?

STRESZCZENIE

Tkanka tłuszczowa jest nie tylko energetycznym magazynem ustroju, ale również ważnym narządem wydzielania wewnętrznego. Kości spełniają natomiast przede wszystkim funkcję podporową i ochronną dla tkanek miękkich oraz są niezbędne w procesie poruszania się. Istnieje szereg wzajemnych biologicznych zależności między obiema tkankami, związanych z wpływem tkanki tłuszczowej na obciążenie szkieletu, bezpośrednim działaniem hormonów i czynników wzrostowych wydzielanych przez adipocyty i komórki β wysp trzustki na kości, podobnych czynników genetycznych regulujących czynności obu tkanek oraz wspólnego pochodzenia osteoblastów i adipocytów z mezenchymalnych komórek zrębu szpiku kostnego. Celem pracy było zbadanie wspólnych mechanizmów, które prowadzą do otyłości i osteoporozy, oraz odpowiedź na pytanie, czy otyłość można uważać za czynnik ochronny przed osteoporozą.

Słowa kluczowe: otyłość, osteoporoza, gęstość mineralna kości, osteoporotyczne złamania kości

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 4, nr 2, s. 69–77

ABSTRACT

The adipose tissue is not only energy storage, but also an important endocrine organ. On the other hand, bones are to provide a framework to support and protect the soft tissues, and are essential for locomotion. There are many biological associations between both tissues involving the effects of soft tissues on skeletal load,

direct influence on bones of hormones and growth factors secreted by adipocytes and pancreatic β cells, similar genetic factors regulating the function of both tissues, and the common origin of osteoblasts and adipocytes from the mesenchymal stem cell. The aim of the study was to explore the common mechanisms that lead to development of obesity and osteoporosis and to answer the question whether obesity might be considered as a protective factor for osteoporosis.

Key words: obesity, osteoporosis, bone mineral density, osteoporotic bone fractures

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 4, nr 2, s. 69–77

Mimo że tkanka tłuszczowa i tkanka kostna wydają się pełnić zasadniczo różne funkcje, istnieje dosyć powszechny pogląd, że nadmiar tkanki tłuszczowej wpływa ochronnie na masę tkanki kostnej. Tkanka tłuszczowa jest energetycznym magazynem ustroju, narządem wydzielania wewnętrznego oraz celem działania hormonów, cytokin i czynników wzrostowych. Głównymi komórkami tkanki tłuszczowej są adipocyty, które wydzielają wiele bioaktywnych substancji, takich jak: adiponektyna, leptyna, wisfatyna, rezystyna, omentyna, czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) czy lipaza lipoproteinowa. Kości z kolei stanowią sztywną podporę kończyn oraz ochronę zawierających istotne dla życia narządy jam ciała. Pełnią również, jako sprawne dźwignie, funkcję w procesie poruszania się, a także miejsca dla przyczepu mięśni. Stanowią duży rezerwuar pierwiastków, takich jak wapń, fosfor, magnez i sód, które odgrywają zasadniczą rolę w procesach życiowych i mogą być mo-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Tomasz Miazgowski
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych
Pomorska Akademia Medyczna
Pl. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
tel. kom.: 602 398 723; faks: (091) 454 20 42
e-mail: miazgowski@interia.pl
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 07.04.2008 Przyjęto do druku: 23.05.2008

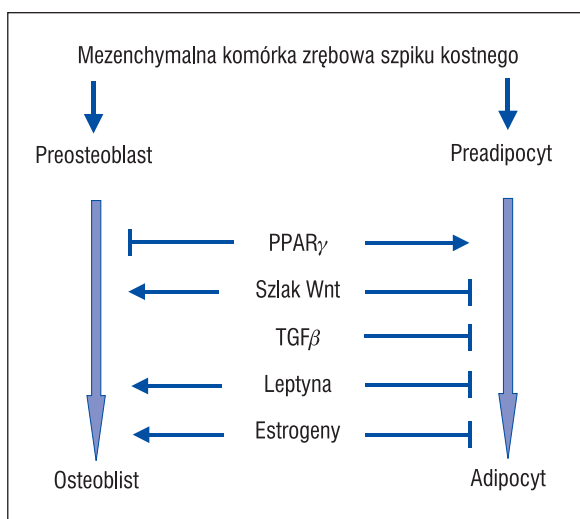
bilizowane z kości, kiedy ich dostarczanie ze środowiska zewnętrznego jest niewystarczające. Warstwa korowa, złożona z gęsto upakowanych warstw zmineralizowanego kolagenu, zapewnia sztywność i jest głównym składnikiem trzonów kości długich. Kość beczkowa (gąbczasta) ma porowatą strukturę, zapewnia wytrzymałość oraz elastyczność szkieletu osiowego. Dwie trzecie masy kości stanowią składniki mineralne (hydroksyapatyty i fosforany wapnia), resztę stanowi woda i kolagen typu I.

Genetyczne i hormonalne zależności tkanki kostnej i tłuszczowej

Czynniki genetyczne

Dawno już zauważono, że między tkanką tłuszczową i kostną istnieją ścisłe zależności, związane między innymi ze wspólnymi mechanizmami regulującymi procesy różnicowania i dojrzewania adipocytów i osteoblastów. Podstawowym ogniwem łączącym obie tkanki jest wspólne pochodzenie adipocytów i osteoblastów z mezenchymalnej komórki zrębu szpiku kostnego [1]. Na procesy różnicowania i dojrzewania prekursorów wpływają przede wszystkim receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ , *peroxisome-proliferator-activated receptor γ*), sygnały szlaku Wnt i leptyna (ryc. 1).

Czynniki genetyczne wydają się ogrywać ważną rolę we wzajemnej relacji między tkanką tłuszczową



Czynniki pobudzające (—→) lub hamujące (—|) różnicowanie osteoblastów i adipocytów. PPAR γ (*peroxisome-proliferator-activated receptor γ*) — receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów γ ; Wnt — białka sygnałowe Wnt; TGF- β (*transforming growth factor β*) — transdukcujący czynnik wzrostu β

Rycina 1. Wspólne pochodzenie adipocyta i osteoblasta z komórki macierzystej szpiku kostnego

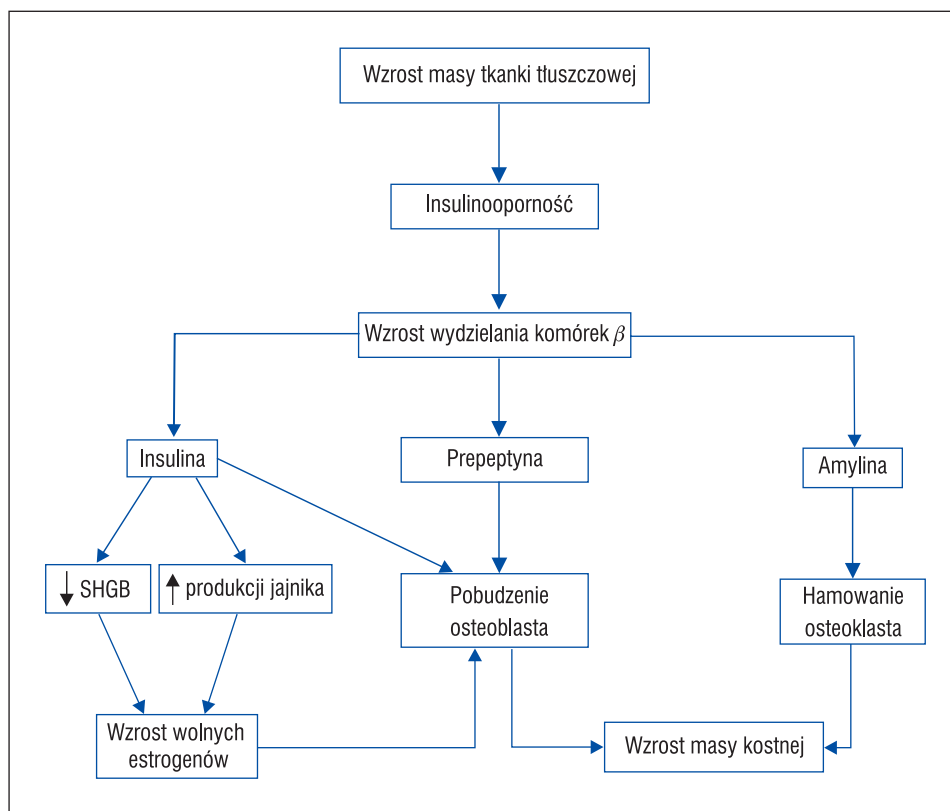
a kostną, gdyż zarówno skład tkanek miękkich, jak i niektóre właściwości kości (np. gęstość mineralna i geometria, tempo obrotu kostnego, a nawet ryzyko złamania) mogą mieć wspólne podłoże genetyczne [2–4]. Wykazano na przykład, że masa tkanki tłuszczowej (BFM, *body fat mass*) oraz gęstość mineralna kości (BMD, *bone mineral density*) — główne, mierzalne wykładniki otyłości i osteoporozy, mają najprawdopodobniej wspólne uwarunkowania genetyczne. Specyficzne, genomowe lokalizacje tego związku znajdują się na: 7p22-p21 (LOD 2.69) dla BFM i BMD kręgosłupa lędźwiowego, 6q27 (LOD 2.30) dla BFM i BMD szyjki kości udowej oraz 11q13 (LOD 2.64) dla BFM i BMD przedramienia [5]. Wykazano również, że ośrodkowa ekspresja promotora SNP-3608 allelu C genu CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) z jednej strony chroni przed otyłością śmiertelną i miażdżycą, z drugiej natomiast koreluje z BMD, zwłaszcza kości korowej [6]. Innym genem-kandydatem dla regulacji masy tkanki tłuszczowej i kostnej może być gen kodujący powstawanie receptora aktywującego czynnik transkrypcyjny NF- κ B (RANK, *receptor activator of nuclear factor- κ B*), który wykazuje ekspresję w mięśniach szkieletowych i odgrywa kluczową rolę w indukowaniu osteoklastogenezy. Receptor aktywujący czynnik transkrypcyjny NF- κ B wraz z ligandem (RANKL, *receptor activator of NF- κ B ligand*) stymuluje głównie proliferację i hamuje apoptozę osteoblastów [7], ale ma prawdopodobnie również związek z otyłością [8–10].

Grelina

Istnieją też wspólne hormonalne mechanizmy regulujące relacje między tkanką tłuszczową i kostną. Hormonem, który reguluje bilans energetyczny i pośredniczy we wpływie na kość jest grelina. Syntezowana w żołądku i uwalniana w odpowiedzi na głód — pełni funkcję stymulatora apetytu. Osteoblasty wykazują ekspresję receptorów dla greliny, która stymuluje ich proliferację i różnicowanie [11–14]. Z drugiej strony, ostatnie badania sugerują, że grelina może przyczynić się do zwiększenia resorpcji kości w okresie głodu, chociaż wydaje się, że w warunkach fizjologicznych dominują raczej jej efekty anaboliczne, ponieważ podawana szczurom wyraźnie zwiększa BMD [11]. Działanie greliny na kości u ludzi jest jeszcze słabo poznane. Stwierdzono, że nocne stężenia greliny korelują z BMD u kobiet [15], ale z drugiej strony stężenie greliny na czczo nie wykazuje żadnego związku z BMD u starszych mężczyzn i kobiet [16].

Hormony trzustki

Znacznie większe znaczenie dla masy kostnej u chorych z otyłością ma aktywność hormonalna trzustki. Wraz ze wzrostem masy ciała narasta insulinoopor-



Rycina 2. Wpływ hormonów trzustkowych na masę kostną

ność, czemu stara się, przez zwiększenie produkcji insuliny, amyliny i preptyny, przeciwdziałać trzustka (ryc. 2). Insulina jest znaczącym, anabolicznym regulatorem masy kości, a osteoblasty mają receptory zarówno dla insuliny, jak i insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor*). Badania wykazały, że u chorych z zespołem metabolicznym ryzyko złamań pozakręgowych zmniejsza się wraz ze wzrostem insulinooporności, nawet o 50% [17]. Kobiety z insulinoopornością mają najczęściej nieco zwiększoną produkcję hormonów jajnikowych, a zmniejszoną wątrobową produkcję globuliny wiążącej hormony płciowe (SHGB, *sex hormone-binding globulin*), co w efekcie zwiększa biodostępność wolnych estrogenów [1]. W tej sytuacji wzrasta masa kostna. Może to potwierdzać wcześniejsze obserwacje poczynione u chorych z cukrzycą — w warunkach całkowitego deficytu insuliny (cukrzyca typu 1) BMD zmniejsza się, natomiast u chorych z hiperinsulinemią i insulinoopornością (cukrzyca typu 2) BMD jest najczęściej prawidłowa lub nawet nieznacznie wyższa w porównaniu z populacją zdrową [18]. Bezpośredni wpływ insuliny na kości jest prawdopodobnie modulowany przez inne hormony wydzielane wspólnie z insuliną. Amylina, peptyd należący do rodziny kalcytoniny, bezpośrednio stymuluje

proliferację osteoblastów i wywołuje kalcytoninopodobny wpływ na osteoblasty [19]. Ponadto działa ona hamująco na osteoklasty [20]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie amyliny zwiększa masę kości, podczas gdy zahamowanie produkcji amyliny skutkuje zmniejszeniem BMD [21]. Podobne, anaboliczne działanie na kości wydaje się mieć prepeptyna, która *in vitro* pobudza aktywność osteoblasta. Podanie preptyny lokalnie u myszy przyspiesza tworzenie się i zwiększa masę kości [22], ale jej działanie u ludzi nie jest znane.

Obserwacje kliniczne u ludzi wydają się popierać tezę o dodatnim wpływie insulinooporności na masę kostną. Leczenie cukrzycy lekami, które poprawiają wrażliwość na insulinę, jak agoniści receptora PPAR γ , prowadzi do redukcji stężenia markerów tworzenia kości i zmniejszenia BMD [23]. To niekorzystne działanie agonistów receptora PPAR γ wydaje się być efektem „przekierowania” procesu różnicowania się komórki macierzystej w adipocyt kosztem osteoblasta (ryc. 1).

Inkretyny przewodu pokarmowego

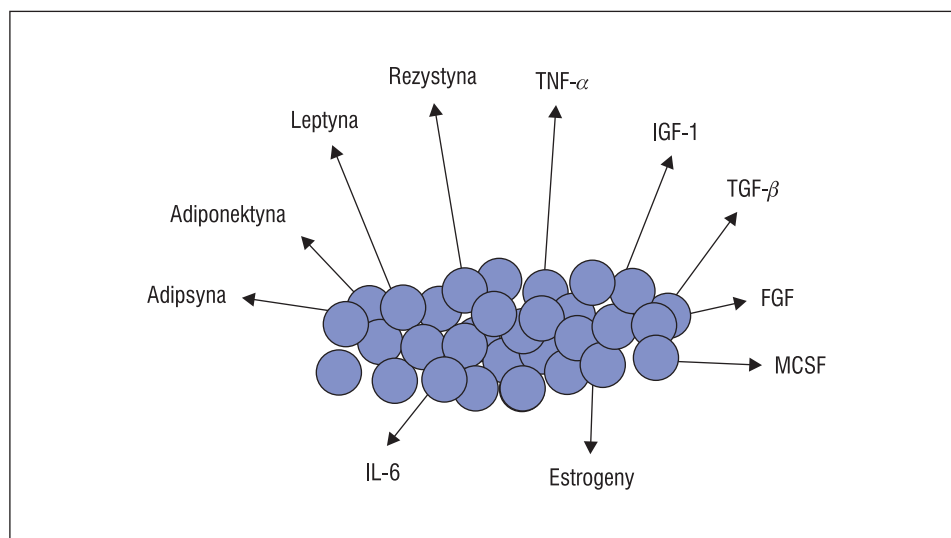
Inne badania uwydatniają dynamiczną naturę związku tkanki tłuszczowej z kostną i podkreślają wpływ

żywienia na metabolizm kostny. Poposiłkowa hiperglikemia, oprócz wzrostu wydzielania insuliny, zwiększa sekrecję kalcytoniny, a zmniejsza parathormonu, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia obrotu kostnego. Działanie to jest potęgowane przez wydzielaną równoległe z insuliną amylinę [19, 20]. Podobny, ale nieco mniejszy wpływ wywierają spożywane tłuszcze i białka. Prawdopodobnie zwolnienie tempa przebudowy kostnej nie jest wynikiem samego pożywienia, a zachodzi raczej za pośrednictwem hormonów, których sekrecję stymulują składniki odżywcze. Należą do nich inkretyny przewodu pokarmowego, które wzmagają poposiłkową sekrecję insuliny: glukagonopodobny peptyd-1 i 2 (GLP, *glucagon-like peptide-1*) i glukozależny insulinotropowy polipeptyd (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Przez stymulację proliferacji osteoblastów GIP zmniejsza utratę masy kostnej u zwierząt po owariektomii, podczas gdy blokada receptora dla GIP zmniejsza wymiary, masę oraz szybkość tworzenia kości [1]. Z drugiej strony, w czasie głodzenia obserwuje się supresję markerów kościotworzenia. Przede wszystkim wiąże się ona ze zmniejszeniem wydzielania insuliny, IGF-1 i hormonów tarczycy. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) jest ważnym regulatorem wzrostu kości, a dieta z wysokim spożyciem mleka lub suplementacją białkową zwiększa zarówno stężenie IGF-1, jak i BMD [24].

Hormony tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa, jako gruczoł wydzielania wewnętrznego, wytwarza wiele hormonów i cytokin mających znaczący wpływ na masę kostną (ryc. 3) — spośród nich najwięcej czasu poświęcono badaniom nad

leptyną — jest ona transportowana do ośrodkowego układu nerwowego przez barierę krew–mózg. Kontroluje przede wszystkim homeostazę energetyczną ustroju za pośrednictwem swoistych receptorów w jądrze łukowatym, stymulując przyjmowanie posiłków i zmniejszając wydatkowanie energii w czasie głodu (grupa neuronów NPY/AGRP) oraz hamując przyjmowanie posiłków i zwiększając wydatkowanie energii w czasie jej nadmiaru (neurony POMC/CART). Ponadto, działając na jądra podwzgórza i pień mózgu za pośrednictwem nerwu błędnego i jąder pasma samotnego, zwiększa aktywność układu współczulnego. Leptyna nasila termogenezę, zwiększa zużycie glukozy, hamuje lipogenezę i pobudza metabolizm tkanki tłuszczowej [25–27]. W ostatnich latach podkreśla się znaczenie hormonu dla metabolizmu kostnego. Receptory dla leptyny zidentyfikowano na osteoblastach i chondrocytach [28, 29]. W kościach leptyna zwiększa proliferację i różnicowanie osteoblastów *in vitro* [29–31], pobudza tworzenie się jąder mineralizacji [26] oraz wywiera stymulujący wpływ na chondrocyty [30]. Reguluje ona również bezpośrednio rozwój osteoklasta przez zmniejszenie produkcji RANK i RANKL oraz zwiększenie stężenia osteoprotegeryny w hodowlach ludzkich komórek zrębu szpiku kostnego, a także w mononuklearach krwi obwodowej [29, 30], co w efekcie hamuje osteoklastogenezę [28]. Głównym miejscem działania leptyny w ośrodkowym układzie nerwowym jest natomiast podwzgórze. Wykazano, że centralne podanie leptyny powoduje utratę masy kostnej u myszy z deficytem tego hormonu, a działanie to zachodzi na drodze zahamowania tworzenia kości oraz stymulacji resorpcji. Efekt ten znosi blokada układu współczulnego, co dowodzi



Rycina 3. Substancje bioaktywne produkowane przez tkankę tłuszczową o potencjalnym wpływie na kości

pośrednictwa receptorów β na osteoblastach. Działanie leptyny na szkielet jest wypadkową jej wpływu bezpośredniego (obwodowego) i pośredniego (centralnego), jednak biologiczne znaczenie leptyny dla metabolizmu kostnego nie zostało jeszcze jednoznacznie określone. Okazało się bowiem, że u otyłych zwierząt z deficytem leptyny zmniejsza się długość ciała, a także masa kości korowej i beleczkowej w kości udowej, ale zwiększa się ilość tkanki beleczkowej w kręgosłupie [32]. Natomiast substytucja leptyną u tych zwierząt zwiększa całkowitą zawartość minerału kostnego, masę kostną i wytrzymałość kości [31]. W innych badaniach na szczurach wykazano, że małe dawki leptyny wywierają pozytywny efekt na kość bez wpływu na ciężar ciała, podczas gdy wysokie dawki prowadzą do znacznego spadku masy ciała i negatywnie oddziałują na masę kości. Badania nad działaniem leptyny na kości u ludzi są nieliczne. Kobiety z podwzgórzowym brakiem miesiączki leczono leptyną przez 3 miesiące [33]. Po leczeniu obserwowano wzrost stężenia estradiolu, hormonów tarczycy, IGF-1, fosfatazy alkalicznej i osteokalcyny, co sugeruje udział wielu pośrednich mechanizmów, przez które hormon ten może wpływać na szkielet. Wydaje się, że u ludzi zdrowych dominuje obwodowe działanie leptyny. Jeszcze bardziej jest to wyrażone u osób otyłych, ponieważ w otyłości zmniejsza się przepływ leptyny przez barierę krew-mózg.

Innym hormonem o potencjalnym działaniu na kości, wytwarzanym przez adipocyty, jest adiponektyna. Zwiększa ona wrażliwość na insulinę, zużycie glukozy i oksydację tłuszczów, co prowadzi do zmniejszenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz zawartości triglicerydów w wątrobie i mięśniach szkieletowych. Ponadto wywiera działanie ochronne na śródbłonek, między innymi przez działanie przeciwzapalne. Zmniejszenie stężenia adiponektyny w osoczu obserwowano w otyłości, cukrzycy typu 2 i insulinooporności. Adiponektynę postrzega się więc jako hormon o działaniu przeciwcukrzycowym, przeciwzapalnym i przeciwmiażdżycowym [34]. Ostatnio sugeruje się, że adiponektyna może również modulować metabolizm kostny [34–36]. Osteoblasty wykazują ekspresję zarówno dla adiponektyny, jak i jej receptorów [35]. Jurimae i wsp. stwierdzili u zdrowych kobiet ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 30 kg/m² [37], a także u miesiączkujących kobiet z BMI mieszczącym się w zakresie 20–42 kg/m² [38] wyraźną ujemną korelację między BMD i adiponektyną. Zależność jest jeszcze bardziej widoczna u kobiet po menopauzie, co wyraźnie sugeruje pośrednictwo niedoboru hormonów płciowych [39]. Potwierdzają to wcześniejsze obserwacje o obniżonym stężeniu adiponektyny u kobiet

leczonych hormonalną terapią zastępczą, gdyż stężenie estrogenów ujemnie koreluje z adiponektyną. W okresie menopauzy tkanka tłuszczowa staje się głównym źródłem estrogenów, dlatego kobiety z niskim BMI mogą mieć obniżone stężenia estrogenów i jednocześnie wysokie stężenia adiponektyny. Lechnik i wsp. [36] wykazali, że także u chorych z cukrzycą adiponektyna jest ujemnie powiązana z BMD, chociaż wpływ tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej na wzajemne relacje między hormonem a masą kostną może być odmienny. Wydaje się więc, że adiponektyna wywiera niekorzystny wpływ na masę kostną, głównie przez nasilanie resorpcji. Nie jest to jednak pogląd akceptowany przez wszystkich, ponieważ stwierdzono także, że peptyd ten zarówno zwiększa proliferację i różnicowanie się komórek kościotwórczych [35], jak i hamuje aktywność osteoklastów i redukuje resorpcję kości u myszy [34]. Dodatkowo sugeruje się, że adiponektyna może stymulować produkcję RANKL i hamować ekspresję osteoprotegeryny, co pośrednio nasila osteoklastogenezę [39–41]. Istnieją także badania wskazujące na brak jakiegokolwiek zależności między adiponektyną i masą kostną, niezależnie od miejsca pomiaru BMD [42–44].

Podobne niejasności dotyczą kolejnej adipokiny — rezystyny, przejawiającej działanie przeciwstawne do adiponektyny. Rezystyna zwiększa insulinooporność i dodatnio koreluje z masą tkanki tłuszczowej. Nieliczne badania sugerują, że może ona nieznacznie pobudzać zarówno osteoblasty, jak i osteoklasty [43], jednak jej wpływ na masę kostną u ludzi pozostaje nieznan.

Witamina D

Ostatnie doniesienia wskazują, że masa tkanki tłuszczowej ujemnie koreluje ze stężeniem w surowicy witaminy D [45, 46]. Witamina D, rozpuszczalna w tłuszczach, magazynowana jest w tkance tłuszczowej podskórnej. Sugeruje się, że w otyłości obniża się jej uwalnianie do krążenia [45]. Powoduje to zwiększenie produkcji parathormonu i rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc. Pod wpływem nadmiaru parathormonu dochodzi do zwiększonego napływu wapnia do adipocytów. Konsekwencją tego jest wzmożenie lipogenezy i wzrost masy tkanki tłuszczowej. Potwierdza to znane obserwacje kliniczne, gdyż chorzy z pierwotną nadczynnością przytarczyc mają najczęściej zwiększoną masę ciała. Mimo że znaczenie niskich stężeń tej witaminy w surowicy w patogenezie otyłości nie zostało jeszcze sprecyzowane, sugeruje się, że w leczeniu otyłości powinno się brać pod uwagę suplementację witaminą D [1]. Często spotykany u ludzi w podeszłym wieku niedobór witaminy D jest również czynnikiem ryzyka osteoporozy, bowiem witamina ta jest

niezbędna do utrzymania homeostazy wapniowo-fosforanowo-magnezowej, dojrzewania osteoblastów i prawidłowej mineralizacji macierzy kostnej. Suplementacja witaminą D jest obligatoryjna we wszystkich sposobach zachowawczego leczenia osteoporozy.

Estrogeny

Inne ważne powiązanie tkanki tłuszczowej z tkanką kostną kontrolują estrogeny. Jest to szczególnie istotne u kobiet po menopauzie, gdy pod wpływem aromatazy dochodzi w tkance tłuszczowej do przemiany androstendionu w estron. Na podstawie wielu badań wskazano na silną, dodatnią korelację stężenia estradiolu z BMD, nawet u mężczyzn [47]. Niedobór estrogenów wzmacnia resorpcję kostną, ponieważ estrogeny bezpośrednio pobudzają osteoblasty i hamują osteoklasty, a także hamują wytwarzanie proresorpcyjnie działających cytokin przez komórki zrębu szpiku, kostne i tłuszczowe. Należą do nich interleukiny (IL, *interleukin*), przede wszystkim IL-6, ale również IL-1 i IL-11. W obrębie kości działa system regulatorowy, w skład którego wchodzi dwa białka pochodzące z osteoblastów: czynnik różnicowania osteoklastów (ODF, *osteoclast differentiation factor*) oraz osteoprotegeryna (OPG). Czynnikiem różnicowania osteoklastów bezpośrednio pobudza proliferację osteoklastów. Osteoprotegeryna jest rozpuszczalnym białkiem, które wiąże się z ODF i blokuje możliwość oddziaływania tego czynnika z receptorami osteoklastów wiążącymi ODF. W niedoborze estrogenów wydzielanie OPG jest niskie, co pozwala na odpowiedź prekursorów osteoklastów na ODF, natomiast, gdy ilość estrogenów jest wystarczająca, OPG, której miejscowe stężenie jest zwiększone, wiąże się z ODF, zmniejsza wytwarzanie osteoklastów i przez to zmniejsza obrót kostny. Zmniejszenie ilości endogennych estrogenów przyczynia się również do zwiększenia dobowej utraty wapnia, odzwierciedlając względną przewagę resorpcji kości nad jej tworzeniem [48].

Wpływ masy tkanek miękkich na obciążenie szkieletu

Główną funkcją szkieletu jest zapewnienie sztywnego oparcia dla tkanek miękkich oraz ochrona i ułatwienie ich prawidłowego funkcjonowania. Żebra, miednica i czaszka stanowią ochronę dla narządów położonych w ich wnętrzu, żebra są również niezbędne do procesu oddychania, a kości długie — do poruszania się. Dlatego z perspektywy ewolucji należy przyjąć, że wytrzymałość struktury szkieletu jest ściśle powiązana z masą tkanek miękkich i niezbędna do zapewnienia im oparcia oraz ułatwienia ich funkcji.

Stosowane współcześnie techniki densytometryczne zliczają parametry składu ciała w trzech przedziałach — jako BFM, masę tkanek beztłuszczowych (FFM, *fat-free mass*), którą stanowi przede wszystkim masa mięśni, oraz zawartość minerału kostnego (BMC, *bone mineral content*). W otyłości wzrost BFM zwiększa mechaniczne obciążenie szkieletu, co przyczynia się do zwiększenia BMD i BMC, jednak wpływ ten może być zmienny w zależności od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, a ponadto w otyłości wzrost BFM jest często połączony ze wzrostem FFM [47]. Powszechnie wiadomo, że wzrost masy ciała zwiększa masę szkieletu. Dotychczas jednak nie określono jednoznacznie, czy masę kostną determinuje głównie BFM, czy FFM. Zależności te z pewnością wiążą się z płcią i zmieniają się z wiekiem. U dzieci i młodych dorosłych masa kostna wiąże się głównie z masą mięśniową, podczas gdy u kobiet po menopauzie główna rola w tym względzie przypada BFM [1, 47–49]. Różny jest też wpływ obu tkanek na masę kości korowej i gąbczastej [49].

Otyłość a gęstość mineralna kości

Osteoporoza jest chorobą układu szkieletu charakteryzującą się zmniejszoną wytrzymałością kości, co powoduje większą podatność na złamania. O wytrzymałości kości decydują:

- cechy ilościowe kości:
 - masa tkanki kostnej, którą możemy określić za pomocą BMD lub BMC,
 - wymiary, a więc grubość warstwy zbitej, i ilość kości gąbczastej;
- jakość kości, którą wyznaczają:
 - makrostruktura,
 - mikroarchitektura, czyli rozmieszczenie przestrzenne beleczek kostnych i gęstość połączeń międzybeleczkowych,
 - własności tkanki kostnej — stopień mineralizacji macierzy, kumulowanie się mikrouszkodzeń (mikrozłamań i złamań zmęczeniowych),
 - tempo przebudowy kostnej, a więc relacje ilościowe między tworzeniem i resorpcją kości, co możemy ocenić za pomocą swoistych markerów
 - ilość i jakość kolagenu.

Przekonanie o wpływie otyłości na zmniejszenie ryzyka wystąpienia osteoporozy ma swoje podstawy w obserwacjach klinicznych wskazujących na to, że:

- osoby z nadwagą i otyłością mają najczęściej prawidłowe lub nieco wyższe BMD w porównaniu z osobami z prawidłową lub niską masą ciała;
- częstość osteoporotycznych złamań kości jest niższa u otyłych;

- otyłe kobiety po menopauzie charakteryzują się często niższą resorpcją niż kobiety szczupłe.

Od dawna dokumentuje się, że BMD koreluje z masą ciała lub wskaźnikiem masy ciała. Wykazuje się to za pomocą różnych technik pomiaru (densytometrii z wykorzystaniem pojedynczej lub podwójnej wiązki promieniowania X, ultrasonografii czy tomografii komputerowej), niezależnie od miejsca badania [50–52]. Warto jednak pamiętać, że badanie densytometryczne osób otyłych ma swoje ograniczenia wynikające z tego, że:

- tkanka tłuszczowa cechuje się znaczną atenuacją promieniowania X, co często zawyża wynik badania [48];
- standardowe aparaty densytometryczne mają w oprogramowaniu normy referencyjne dla osób ważących maksymalnie 100–120 kg;
- u chorych otyłych często występują problemy z prawidłowym pozycjonowaniem podczas badania [48].

Między innymi z tych powodów nie wykonano dotychczas badań, które bezpośrednio porównywałyby BMD u chorych z otyłością (a więc z BMI > 30 kg/m²) i osób z prawidłową masą ciała (BMI 18,5–25 kg/m²). W najnowszych badaniach przeprowadzonych na dużej grupie zdrowych osób (prawie 2000 osób rasy żółtej w wieku średnio 27 lat oraz 4500 osób rasy kaukaskiej w wieku 48 lat), Zhao i wsp. [53] poszukiwali liniowych zależności między BMD a BMI, masą ciała oraz BFM i FFM. Okazało się, że BMD wyraźnie koreluje z masą ciała (R = 0,63), BMI (R = 0,25) oraz FFM (R = 0,81), ale nie z BFM (R = 0,04). W dalszej części analizy autorzy doszli jednak do wniosku, że ponieważ BMD silnie koreluje z masą ciała (niezależnie od tego, w jakiej proporcji pozostają względem siebie masa tłuszczu i masa beztłuszczowa), wzajemne interakcje między badanymi zmiennymi można rozpatrywać jedynie po adjustacji (skorygowaniu) BFM i FFM do aktualnej masy ciała. Okazało się wówczas, że BMD nadal koreluje z FFM (R = 0,36), natomiast BMD i BFM pozostają względem siebie w silnej, ale ujemnej zależności (R = –0,48). Podobne rezultaty uzyskano w badaniach na populacji rasy żółtej [54]. Wyniki te wskazują, że w pewnych okolicznościach wzrost masy tkanki tłuszczowej może niekorzystnie wpływać na masę kośćca. Nie zostało jeszcze jednoznacznie wyjaśnione, dlaczego tak się dzieje. Zauważono na przykład, że kobiety z osteoporozą mają większą liczbę adipocytów w szpiku kostnym niż kobiety bez osteoporozy, a tempo tworzenia kości ujemnie koreluje z liczbą adipocytów [1, 47]. Nie wiadomo jednak, czy jest to zjawisko pierwotne, czy wtórne. Nie wiadomo również, czy wpływa na nie ilość lub rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w całym ciele.

Tabela 1. Czynniki wpływające na masę tkanki tłuszczowej i masę kostną

	Masa tkanki tłuszczowej	Masa kostna
Duża aktywność fizyczna	↓	↑
Aktywacja szlaku Wnt	↓	↑
Aktywacja PPAR _γ	↑	↓
Menopauza	↑	↓
Hormonalna terapia zastępcza	↓	↑
Leczenie steroidami	↑	↓
Wysokie spożycie mleka	↓	↑

Opisane wyżej wyniki badań wydają się więc potwierdzać niektóre wcześniejsze obserwacje o różnych mechanizmach determinujących masę kostną i masę tkanki tłuszczowej (tab. 1).

Otyłość a densytometryczne wskaźniki wytrzymałości szyjki kości udowej

Za pomocą technik densytometrycznych można oznaczyć przede wszystkim BMD i parametry składu, ale od niedawna dostępne są też oprogramowania pozwalające na ocenę niektórych wskaźników wytrzymałości szyjki kości udowej (HAS, *hip strength analysis*). Wskaźniki te odnoszą się do teoretycznego rozkładu obciążeń proksymalnej części kości udowej w odpowiedzi na siły zginające i skręcające generowane podczas upadku. Do wskaźników tych należą między innymi: pole przekroju warstwy korowej (CSA, *cross-sectional area*) i jego moment bezwładności (CSMI, *cross-sectional moment of inertia*), wartość modułu sekcyjnego (Z, *section modulus*;) oraz wskaźnik odkształcenia (BR, *buckling ratio*). Mimo wielu ograniczeń metody HSA [55], stosuje się ją coraz częściej, ponieważ za jej pomocą można prognozować ryzyko złamania szyjki kości udowej dokładniej niż pomiarem samego BMD [56]. W opublikowanej niedawno analizie wykazano, że FFM korzystnie zwiększa CSA i Z, a zmniejsza wartość BR, natomiast masa BFM nie ma większego wpływu na wskaźniki wytrzymałościowe [57]. Może to mieć ważne implikacje kliniczne, bowiem w świetle tych wyników u osób otyłych wzrost BFM zwiększa obciążenie mechaniczne kośćca (oraz BMD), ale nie poprawia kompensacyjnie wytrzymałości kości.

Otyłość a złamania kości

Na podstawie wielu wcześniejszych badań wykazano, że nadwaga i otyłość mogą być czynnikami chroniącymi przed osteoporotycznymi złamaniami kości, szczególnie szyjki kości udowej [58–60], ale nie przedramienia [1]. Nie wykazano jednak tego w żadnym badaniu, które bezpośrednio porównywałoby otyłych z osobnikami o prawidłowej masie ciała. W dotychczasowych opracowaniach oceniano częstość złamań w odniesieniu bezpośrednio do masy ciała lub BMI. Ostatnio dokonano metaanalizy 13 dużych badań prospektywnych i retrospektywnych nad częstością osteoporotycznych złamań kości w różnych populacjach [61]. Ocenie poddano prawie 60 000 osób w wieku średnio 63,2 roku, obserwowanych średnio przez 4 lata. Na podstawie wstępnej analizy wykazano, że nie ma żadnej liniowej zależności między BMI a częstością złamań, chociaż obserwowano istotną, 1,4-krotną redukcję ryzyka względnego (RR, *relative risk*) złamania kości na wzrost BMI o jedną jednostkę — wzrost BMI zmniejszał RW dla wszystkich złamań (0,98; 95% CI 0,97–0,99), złamań osteoporotycznych (0,97; 95% CI 0,96–0,98) i najbardziej dla złamań szyjki kości udowej (0,93; 95% CI 0,91–0,94). Jednakże, gdy w analizie zastosowano korektę na BMD (ponieważ BMD jest najsilniejszym predyktorem ryzyka złamania — RR rośnie 2,4-krotnie wraz z obniżeniem się BMD o jednostkę), okazało się, że za-

leżność złamań od BMI pozostaje statystycznie istotna jedynie w odniesieniu do złamań szyjki kości udowej u kobiet. Nie wiadomo zresztą, czy ochronnie działa tu sam wzrost BMI, czy po prostu u kobiet z nadwagą lub otyłością, u których przecież częściej niż u mężczyzn rozwija się otyłość gynoidalna, nadmierna ilość tkanki tłuszczowej nagromadzonej w okolicy pasa biodrowego nie stanowi tylko mechanicznej ochrony podczas typowego upadku powodującego złamanie (do przodu i w bok). Wyniki cytowanej metaanalizy wskazują ponadto na inną ważną zależność — niska masa ciała (BMI z korektą na BMD < 20 kg/m²) prawie 2-krotnie zwiększa ryzyko złamania szyjki kości udowej w porównaniu z osobami o BMI równym 25 kg/m², niezależnie od rasy, płci i wieku. Można więc przyjąć, że niedowaga jest istotnym czynnikiem ryzyka złamań kości, natomiast ochronny wpływ otyłości wydaje się tu wątpliwy. Jeszcze wyraźniej widać to w badaniach Hsu i wsp. [54], w których wykazano, że wzrost odsetka masy tłuszczowej wiąże się z wyraźnym wzrostem RR złamań pozakręgowych, niezależnie od masy ciała, aktywności fizycznej i wieku.

Podsumowując, należy stwierdzić, że odpowiedź na pytanie zawarte w tytule nie jest jednoznaczna, a problem wymaga dalszych badań. W świetle przedstawionych danych wydaje się jednak, że otyłość raczej nie jest czynnikiem chroniącym przed osteoporozą, natomiast do osteoporozy predysponuje z pewnością niska masa ciała.

Piśmiennictwo

- Reid I.R.: Relationships between fat and bone. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 595–606.
- Nguyen T.V., Howard G.M., Kelly P.J., Eisman J.A.: Bone mass, lean mass and fat mass: same genes or same environments? *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 3–16.
- Efsathiadou Z., Kranas V., Ioannidis J.P., Georgiou I., Tsatsoulis A.: The Sp1 COLIA1 gene polymorphism, determines bone mineral density in postmenopausal Greek women. *Osteoporos. Int.* 2001; 12: 326–331.
- Mezquita-Raya P., Munoz-Torres M., de Dios Luna J. i wsp.: Performance of COLIA1 gene polymorphism and bone turnover markers to identify postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporos. Int.* 2002; 13: 506–512.
- Tang Z.H., Xiao P., Lei S. i wsp.: A bivariate whole-genome linkage scan suggests several shared genomic regions for obesity and osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2751–2755.
- Guerardel A., Tanko L.B., Boutin P., Christiansen C., Froguel P.: Obesity susceptibility CART gene polymorphism contributes to bone remodeling in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2005; 16: 1602–1603.
- Bell N.H.: RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1120–1122.
- Cheverud J.M., Ehrlich T.H., Hrbek T., Kenney J.P., Pletscher L.S., Semenkovich C.F.: Quantitative trait loci for obesity and diabetes-related traits and their dietary responses to high-fat feeding in LGXSM recombinant inbred mouse strains. *Diabetes* 2004; 53: 3328–3336.
- Perusse L., Rankinen T., Zuberi A. i wsp.: The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes. Res.* 2005; 13: 381–490.
- Zhao L.J., Guo Y.F., Xiong D.H., Xiao P., Recker R.R., Deng H.W.: Is a gene important for bone resorption a candidate for obesity? An association and linkage study on the RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) gene in a large Caucasian sample. *Hum. Genet.* 2006; 120: 561–570.
- Fukushima N., Hanada R., Teranishi H. i wsp.: Ghrelin directly regulates bone formation. *J. Bone Mineral. Res.* 2005; 20: 790–798.
- Delhanty P.J.D., Eerden B.C.J., Velde M. i wsp.: Ghrelin and unacylated ghrelin stimulate human osteoblast growth via mitogen-activated protein kinase (MAPK/phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathways in the absence of GHS-R1a. *J. Endocrinol.* 2006; 188: 37–47.
- Kim S.W., Her S.J., Park S.J. i wsp.: Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone* 2005; 37: 359–369.
- Maccarinelli G., Sibilia V., Torsello A. i wsp.: Ghrelin regulates proliferation and differentiation osteoblastic cells. *J. Endocrinol.* 2005; 184: 249–256.
- Mistra M., Miller K.K., Stewart V. i wsp.: Ghrelin and bone metabolism in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5082–5087.
- Weiss L.A., Langenberg C., Barrett-Connor E.: Ghrelin and bone: is there an association in older adults? The Rancho Bernardo study. *J. Bone Mineral. Res.* 2006; 21: 752–757.
- Ahmed L.A., Schirmer H., Bernsten G.K., Fonnebo V., Joakimsen R.M.: Features of the metabolic syndrome and risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos. Int.* 2006; 17: 426–432.

18. Leidig-Bruckner G., Ziegler R.: Diabetes mellitus and risk for osteoporosis? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109: S493–S514.
19. Cornish J., Callon K.E., Cooper G.J.S., Reid I.R.: Amylin stimulates osteoblast proliferation and increases mineralized bone volume in adult mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 207: 133–139.
20. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H. i wsp.: Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18: 2180–2189.
21. Horcajada-Molteni M.N., Davicco M.J., Lebecque P. i wsp.: Amylin and bone metabolism in streptozocin-induced diabetic rats. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 958–965.
22. Cornish J., Callon K.E., Bava U. i wsp.: Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 292: E117–E122.
23. Grey A.: Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 129–137.
24. Schurch M.A., Rizzoli R., Slosman D. i wsp.: Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture — a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 801.
25. Cornish J., Cellon K.E., Bava U. i wsp.: Leptin directly regulated bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J. Endocrinol.* 2002; 175: 405–415.
26. Thomas T., Gori F., Khosla S. i wsp.: Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630–1638.
27. Gordeladze J.O., Drevon C.A., Syversen U., Reseland J.E. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J. Cell Biochem.* 2002; 85: 825–836.
28. Reseland J.E., Syversen U., Bakke I.: Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 1426–1433.
29. Iwaniec U.T., Shearon C.C., Heaney R.P., Cullen D.M., Yee J.A.: Leptin increases number of bone nodules in vitro. *Bone* 1998; 23 (supl. 5): S212.
30. Maor G., Rochwerger M., Segev Y., Philip M.: Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centres. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17: 1034–1043.
31. Holloway W.R., Collier F.M., Aitken C.J. i wsp.: Leptin inhibits osteoclast generation. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17: 200–209.
32. Burguera B., Hofbauer L.C., Thomas T. i wsp.: Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3546–3553.
33. Welt C.K., Chan J.L., Bullen J. i wsp.: Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 987–997.
34. Oshima K., Nampei A., Matsuda M. i wsp.: Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 331: 520–526.
35. Luo X.H., Guo L.J., Yuan L.Q. i wsp.: Adiponectin stimulates human osteoblast proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp. Cell Res.* 2005; 309: 99–109.
36. Lechnik L., Register T.C., Hsu F.C. i wsp.: Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003; 33: 646–651.
37. 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.
38. Jurimae J., Jurimae T.: Adiponectin is a predictor of bone mineral density in middle-aged premenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 1253–1259.
39. Richards J.B., Valdes A.M., Burling K., Perks U.C., Spector T.D.: Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1517–1523.
40. Lee W.Y., Rhee E.J., Oh K.W. i wsp.: Identification of adiponectin and its receptors in human osteoblast-like cells and association of T45G polymorphism in exon 2 of adiponectin gene with lumbar spine bone mineral density in Korean women. *Clin. Endocrinol.* 2006; 65: 631–637.
41. Luo X.H., Guo L.J., Xie H. i wsp.: Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 1648–1656.
42. Shinoda Y., Yamaguchi M., Ogata N. i wsp.: Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J. Cell Biochem.* 2006; 99: 196–208.
43. Oh K.W., Lee W.Y., Rhee E.J. i wsp.: The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin. Endocrinol.* 2005; 63: 131–138.
44. Kontogianni M.D., Dafni U.G., Routsias J.G., Skopouli F.N.: Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 546–554.
45. Snijder M.B., Dam R.M., Visser M. i wsp.: Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2005; 90: 4119–4123.
46. Kong J., Li Y.: Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E916–E924.
47. Rosen C.J., Bouxsein M.L.: Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat. Clin. Pract. Rheum.* 2006; 2: 35–43.
48. Zhao L.J., Jing H., Papatian C.J. i wsp.: Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23: 17–29.
49. Cui L.H., Shin M.H., Kweon S.S. i wsp.: Relative contribution of body composition to bone mineral density at different sites in men and women of South Korea. *J. Bone Miner. Metab.* 2007; 25: 165–171.
50. Kanis J., Johnell O., Gullberg B. i wsp.: Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos. Int.* 1999; 9: 45–54.
51. Roy D.K., O'Neill T.W., Finn J.D. i wsp.: Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos. Int.* 2003; 14: 19–26.
52. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. i wsp.: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 767–773.
53. Zhao L.J., Liu Y.J., Liu P.Y. i wsp.: Relationship of obesity with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1640–1646.
54. Hsu Y.H., Venners S.A., Terwedow H.A. i wsp.: Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 146–154.
55. Miazgowski T., Pynka S., Noworyta-Ziętara M., Krzyżanowska-Świniarska B.: Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 156: 123–127.
56. Crabtree N.J., Kroger H., Martin A. i wsp.: Improving risk assessment: hip geometry, bone mineral distribution and bone strength indices in hip fractures and controls. The EPOS Study. *Osteoporos. Int.* 2002; 13: 48–54.
57. Travison T.G., Araujo A.B., Eschue G.R., Beck Y.J., Kinlay J.B.: Lean mass and not fat mass is associated with male proximal femur strength. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23: 189–198.
58. Huang Z.P., Himes J.H., McGovern P.G.: Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 144: 124–134.
59. Farmer M.E., Harris T., Madans J.H., Wallace R.B., Cornoni H.J., White L.R.: Anthropometric indicators and hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37: 9–16.
60. Joakimsen R.M., Fønnebo V., Magnus J.H., Tollan A., Johanne Sogaard A. The Tromsø Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos. Int.* 1998; 8: 436–442.
61. De Laet C., Kanis J.A., Oden A. i wsp.: Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2005; 16: 1330–1338.