

OBEZITATEA ŞI METABOLISMUL OSOS

Carolina Piterschi – cercet. şt.,

Stela Vudu – cercet. şt.,

Lorina Vudu – conf. univ., dr. şt. med.

Laboratorul de endocrinologie,

IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

tel.: +373 22 205537, piterschicarolina@gmail.com

Rezumat

Obezitatea si osteoporoza sunt două afecţiuni cu o prevalenţă în permanentă creştere şi un impact vădit asupra morbidităţii şi mortalităţii la nivel mondial. Corelaţia dintre compoziţia corpului şi metabolismul osos reprezintă o temă de cercetare mereu actuală şi controversată. Studiile efectuate la pacienţii cu obezitate au descris mai multe mecanisme biologice prin care masa corpului influenţează starea sănătăţii osoase. Scopul acestui articol este de a aprecia corelaţia dintre obezitate şi masa osoasă prin prisma datelor recente de cercetare.

Cuvinte-cheie: obezitate, osteoporoza, densitate osoasă

Summary. Obesity and bone metabolism

Obesity and osteoporosis are two common diseases with an increasing prevalence and a high impact on morbidity and mortality which have become major global health problems. The relationship between body composition and bone metabolism presents a growing interest. Studies in patients with obesity have described many of biologic mechanisms by which body composition influences bone mass. This review examines the correlation between obesity and bone mass through data from recent research studies.

Key words: obesity, osteoporosis, bone density

Резюме. Ожирение и костный обмен

Ожирение и остеопороз являются двумя распространенными заболеваниями, которые благодаря неуклонно растущей распространенности и высоким воздействием на заболеваемость и смертность, стали главными проблемами здравоохранения. Взаимосвязь между составом тела и костным метаболизмом вызывает растущий интерес. Исследования пациентов с ожирением описали многие биологические механизмы, с помощью которых состав тела влияет на массу костей. В этом обзоре рассматривается взаимосвязь между ожирением и костной массой на основе данных последних исследований.

Ключевые слова: ожирение, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

Introducere. Obezitatea și osteoporoza sunt două afecțiuni cu o prevalență în permanentă creștere și un impact vădit asupra morbidității și mortalității la nivel mondial.

Obezitatea este definită de OMS ca o acumulare anormală sau excesivă de țesut adipos, care afectează starea de sănătate [1]. Datorită numeroaselor comorbidități, această boală a devenit la ora actuală o cauză a scăderii speranței de viață. Ea este responsabilă pentru 80% din cazurile de diabet zaharat de tip 2, 35% cardiopatie ischemică și 55% boală hipertensivă, printre adulții din Europa. Se estimează că fiecare al 13-lea deced din Europa este condiționat de excesul ponderal [2].

Osteoporoza este definită de NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis ca o boală a scheletului caracterizată prin compromiterea rezistenței mecanice a osului, care are ca consecință creșterea riscului de fracturi. Conform International Osteoporosis Foundation, 1 din 3 femei și 1 din 5 bărbați după vârsta de 50 ani, vor suporta o fractură din cauza osteoporozei. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), diagnosticul clinic de osteoporoză se stabilește în baza indicilor densității minerale osoase (DMO) și prezenței fracturilor. DMO este cantitatea de masă osoasă per unitate de volum (densitatea volumetrică) sau per unitate de suprafață (densitate zonală), ambele fiind măsurate prin tehnici de densitometrie (osteodensitometrie) [3].

Influența modificărilor metabolice induse de obezitate asupra stării de sănătate a osului a fost mereu o temă de cercetare actuală și controversată, corelația rămânând neclară până în prezent.

Pe parcursul a mai mulți ani s-a descris o corelație pozitivă dintre indicele masei corpului (IMC) și DMO, excesul ponderal fiind considerat un factor protectiv pentru sistemul osos. Iar printre factorii majori care determină rolul protectiv față de osteoporoză sunt sarcina crescută asupra scheletului cortical, stimularea directă a formării osoase de către leptină, activitatea crescută a aromatazei, nivelul crescut de estradiol care diminuează intensitatea resorbției osoase și stimulează formarea osoasă [4].

Dar, rezultatele cercetărilor recente privitor la riscul crescut de fracturi la persoanele cu obezitate, a dus la formarea conceptului că totuși modificările metabolice induse de obezitate, precum diabetul zaharat tip 2, sindromul metabolic, alterarea toleranței la glucoză, insulinorezistența, hiperglicemia și inflamația reprezintă un substrat perfect pentru o sănătate osoasă deficitară.

Scopul acestui articol este de a aprecia corelația dintre obezitate și masa osoasă prin prisma datelor recente de cercetare.

Material și metode. Acest reviu a fost efectuat prin analiza datelor prezente în baza de date PubMed. Pentru identificarea articolelor au fost aplicate următoarele formule: "obesity" and "bone health", "adiponectin" "ghrelin" "leptin" and "BMD", "bone biomarkers", "bone metabolism". Au fost returnate 1799 articole. Ca criterii de excludere au fost: articole în alte limbi decât engleza, articolele care nu au prezentat interes direct pentru analiză, articolele care au avut alte scopuri decât relevarea corelației obezitate/metabolism osos, articole care au relatat studii clinice cu aplicarea tratamentului medicamentos, abstracte. În rezultatul aplicării criteriilor de excludere au fost selectate 280 articole.

Rezultate și discuții. Mecanismele prin care modificările metabolice induse de obezitate afectează metabolismul osos sunt multiple și parțial înțelese. Este cunoscut faptul că și adipocitele și osteoblastele sunt derivate din celulele stem mezenchimale pluripotente. Astfel, obezitatea stimulând diferențierea adipocitelor cu acumularea țesutului adipos, duce la diminuarea diferențierii osteoblastelor și formării osoase [5]. Țesutul adipos este o sursă de hormoni precum leptina, adiponectina, adipsina, care sunt cunoscuți prin capacitatea lor de a afecta direct sau indirect remodelarea osoasă.

Adiponectina este un hormon derivat din țesutul adipos, implicat în multiple funcții biologice ale organismului precum insulinorezistența, diabet, obezitate, boli cardiovasculare [8]. Nivelul adiponectinei la persoanele supraponderale și obeze, comparativ cu cele normoponderale este mai mic, și tinde să crească odată cu pierderea greutatei corporale. Studiile relevă că adiponectina contribuie la producerea ligandului receptorului activator al factorului kappa- β (RANKL), care la rândul său, stimulează diferențierea și formarea osteoclastelor. Mai mult, adiponectina poate inhiba secreția de osteoprogerină, un inhibitor al osteoclastogenezei, în osteoblaste. Astfel se sugerează că nivelul scăzut al adiponectinei în obezitate poate oferi osteoprotecție [7]. Mai mulți autori descriu corelația inversă între nivelul adiponectinei serice și densitate minerală osoasă, atât la femei cât și la bărbați [8, 9]. Totuși, efectele adiponectinei asupra metabolismului osos rămân controversate, alți autori susținând că la persoanele normoponderale, aceasta poate crește masa osoasă prin supresia diferențierii și activității osteoclastelor [10]. Astfel, la persoanele obeze nivelul ei fiind scăzut, deci și rolul osteoprotectiv va diminua.

Leptina este un hormon derivat din țesutul adipos, în special din cel subcutan. Nivelul ei la persoanele obeze este crescut, concentrația fiind direct proporțională cu masa grasă totală. Prin acțiune directă sau

indirectă, leptina reprezintă un regulator important în remodelarea osoasă [11]. Osteoblastele adulte primare și condrocitele posedă receptori către leptină, prin care are loc stimularea directă a creșterii și metabolismului osos [12]. Alte studii relatează că leptina poate acționa asupra metabolismului osos prin activarea factorului de creștere a fibroblastelor (FGF 23) [13]. Indirect, leptina diminuează sinteza serotoninei și inhibă receptorii serotoninergici, mecanism care va contribui la creștere osoasă [14]. Totodată, leptina potențează acțiunea hormonilor estrogeni, cortizolului, IGF-1, parathormonului, care la fel manifestă efect osteoprotector [15]. La persoanele obeze leptina manifestă efect protector asupra țesutului osos prin interacțiunea cu RANKL/RANK/sistem osteoprogenină [16].

Grelina este o peptidă orexigenică secretată în stomac și este un secretagog GH. Nivelul grelinei este redus la persoanele cu obezitate [17]. Grelina pare să fie implicată în metabolismul osos prin modularea autocrină și paracrină a diferențierii și activității osteoblastelor [18]. Ea a fost găsită în osteoblaste, stimulând proliferarea și inhibând apoptoza acestora [19]. Totodată, un alt studiu relatează că grelina este asociată cu DMO trabeculară și nu cu cea totală sau corticală la femeile în postmenopauză [20].

Insulina și IGF-1 induc o varietate de răspunsuri metabolice și de creștere, manifestând un rol important în reglarea anabolică a metabolismului osos. Insulina stimulează direct osteoblastele, dar și constituie o buclă reglatoare între os și pancreas prin osteocalcină [21].

Mai multe studii relatează că starea țesutului osos este influențată de hormonii steroizi circulanți. Corelația dintre deficitul de estrogeni în perioada perimenopauzei și accelerarea pierderii masei osoase a fost bine documentată. Dar, la femei obeze în perioada postmenopauzală, se observă o secreție intensă a androstendionului de către suprarenale, aromatizarea căruia duce la creșterea nivelului de estrogeni în sânge [22]. Un alt mecanism prin care crește nivelul de osteoprotecție este transformarea dihidroepiandrosteronului secretat de suprarenale în estronă prin interacțiunea aromatazei P450, direct la nivel de osteoblaste, stimulând formarea osoasă și inhibând diferențierea mezenchimală a celulelor în adipocite [23]. Totodată, comparativ cu femeile normoponderale, cele obeze au un nivel mai scăzut de SHBG, ceea ce duce la creșterea nivelului de hormoni liberi circulanți [24]. La bărbați, ca și în cazul femeilor, pierderea masei osoase se datorează nivelului scăzut de steroizi sexuali, necesari pentru creșterea și dezvoltarea osoasă [25].

Cortizolul este un alt hormon care influențează creșterea osteoblastelor, dar și a osteoclastelor. Astfel,

s-a demonstrat că un nivel crescut al cortizolului, precum poate fi întâlnit la persoanele cu obezitate, corelează cu o descreștere a masei osoase și a markerilor de creștere ca osteocalcina [26].

Țesutul adipos reprezintă o sursă de citokine proinflamatorii care posedă nu doar efect distructiv asupra osului, ci reglează secreția altor hormoni cu impact asupra osului [27]. Obezitatea induce resorbția osoasă prin stimularea citokinelor proinflamatorii ca IL-6 și TNF- α , mediatori ai procesului de diferențiere a osteoclastelor și resorbției osoase. Aceste citokine sunt capabile să stimuleze activitatea osteoclastelor prin reglarea căii RANKL/RANK/osteoprogenină. Cu toate că IL-6 este un factor recunoscut al resorbției osoase, sunt studii care relatează că IL-6 stimulează proliferarea și diferențierea osteoblastelor [28]. Acțiunea moleculară a TNF- α în resorbția osoasă, în mare măsură, este o consecință a abilității de stimulare a factorului nuclear (NF kappaB) de transcripție. Această cale este un mediator perfect pentru o transducere (RANKL)-indusă, astfel TNF- α potențial stimulează formarea osteoclastelor. De fapt, RANKL, membru a familiei de TNF citokine, joacă un rol decisiv în proliferarea precursorilor osteoclastelor [29].

Vârsta, insulinorezistența, sindromul metabolic, diabetul zaharat, deficitul de hormoni sexuali la fel induc un proces inflamator sistemic, cu creșterea citokinelor inflamatorii și favorizarea dezvoltarea osteoporoziei.

Starea țesutului osos este influențată nu doar de cantitatea țesutului adipos, ci și de distribuția acestuia. Studiile recente sugerează că țesutul adipos abdominal, visceral și a măduvei osoase sunt asociate cu o DMO joasă, porozitate corticală crescută, formare osoasă scăzută și volum trabecular redus. Pe când, țesutul adipos subcutan pare a fi protector sau neutru față de sănătatea osoasă [30].

Concluzii

Numeroase mecanisme sunt sugerate pentru a elucidă corelația complexă dintre sistemul osos și țesutul adipos. Sistemul endocrin, adipokinele și procesul inflamator au fost descrise ca elemente a acestei interacțiuni. Adipokinele, precum leptina, adiponectina, grelina, influențează direct metabolismul osos. Citokinele proinflamatorii la fel s-au dovedit să stimuleze formarea osteoclastelor. Totuși, mecanismul de acțiune a acestor factori asupra sănătății osoase rămâne controvers, în special din cauza că unii factori manifestă un impact atât pozitiv, cât și negativ. Spațiul de cercetări pentru explicarea acestei corelații este deschis.

Bibliografie

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. WHO. The challenge of obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response: Summary. Branca F, Nikogosian and Tim Lobsten (editors) Regional Office for Europe. Copenhagen. 2007.
3. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom.* 2007; 10:102–110. doi: 10.1016/j.jocd.2006.11.001.
4. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: Is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:35-43.
5. Cao JJ, Effects of obesity on bone metabolism, *J Orthop Surg Res.* 2011 Jun 15;6:30. doi: 10.1186/1749-799X-6-30.
6. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941–946.
7. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, et al. EY Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006;21:1648-56.
8. 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.
9. Peng, X.-D.; Xie, H.; Zhao, Q.; Wu, X.-P.; Sun, Z.-Q.; Liao, E.-Y. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin. Chim. Acta* 2008, 387, 31–35.
10. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331:520–526.
11. Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101:3258-3263.
12. Driessler F, Baldock PA. Hypothalamic regulation of bone. *J Mol Endocrinol.* 2010; 45(4):175–81.
13. Tsuji K, Maeda T, Kawane T, et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin d3 synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(8):1711–23.
14. Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell.* 2009; 138(5):976–89.
15. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011; 108(16):6585–90.
16. Lamghari, M.; Tavares, L.; Camboa, N.; Barbosa, M.A. Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 2006, 98, 1123–1129.
17. Gasco V, Beccuti G, Marotta F, et al. Endocrine and metabolic actions of ghrelin. *Endocr Dev.* 2010; 17:86–95.
18. Fukushima, N.; Hanada, R.; Teranishi, H.; Fukue, Y.; Tachibana, T.; Ishikawa, H.; Takeda, S.; Takeuchi, Y.; Fukumoto, S.; Kangawa, K.; et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 20, 790–798.
19. Nikolopoulos D1, Theocharis S, Kouraklis G. Ghrelin, another factor affecting bone metabolism. *Med Sci Monit.* 2010 Jul;16(7):RA147-62.
20. Napoli, N.; Pedone, C.; Pozzilli, P.; Lauretani, F.; Ferrucci, L.; Incalzi, R.A. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone* 2010, 47, 1001–1005.
21. Ogata N1, Chikazu D, Kubota N et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest.* 2000 Apr; 105(7):935-43.
22. Nawata H, Tanaka S, Takayanagi R, et al. Aromatase in bone cell: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;3:165-174.
23. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, et al. Effect of obesity on conversion of plasma androstendion to estron in postmenopausal women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130:448-455.
24. Haffner, S.M.; Katz, M.S.; Stern, M.P.; Dunn, J.F. Relationship of sex hormone binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. *Int. J. Obes.* 1989, 13, 1–9.
25. Karsenty, G. The mutual dependence between bone and gonads. *J. Endocrinol.* 2012, 213, 107–114.
26. Misra M, Miller KK, Almazan C, et al. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004; 89(10):4972–80.
27. Madhusmita Misra, MD, MPH^{1,2} and Anne Klibanski, MD¹ Anorexia Nervosa, Obesity and Bone Metabolism *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013 September ; 11(1): 21–33.
28. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews* 2002, 23(1):90-119. Khosla S: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001, 142(12):5050-5055.
29. Targownik, L.E.; Bernstein, C.N.; Leslie, W.D. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas* 2013, 76, 315–319.
30. Ng, A.C.; Melton, L.J.; Atkinson, E.J.; Achenbach, S.J.; Holets, M.F.; Peterson, J.M.; Khosla, S.; Drake, M.T. Relationship of adiposity to bone volumetric density and microstructure in men and women across the adult lifespan. *Bone* 2013, 55, 119–125.