



Zespół metaboliczny a kość

Metabolic syndrome and bone

Joanna Dytfeld, Wanda Horst-Sikorska

Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie

Ostatnia dekada przyniosła wzrastające obciążenie społeczno-ekonomiczne dwoma palącymi problemami: ogromnym wzrostem występowania otyłości na całym świecie oraz — w związku ze starzeniem się społeczeństwa — dużym odsetkiem ludzi dotkniętych osteoporozą. Otyłość trzewna, wyrażona zwiększonym obwodem talii, jest w świetle aktualnych wytycznych zasadniczą komponentą zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*). Dotychczas nie łączono występowania obu jednostek chorobowych, gdyż w badaniach udowodniono ochronny wpływ dużej masy ciała na gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*). Wiadomo jednak, że tkanka tłuszczowa jest aktywną endokrynną tkanką wydzielającą wiele czynnych biologicznie związków mających wpływ także na kość, a adipocyty i osteoblasty wywodzą się ze wspólnej komórki prekursorowej. Coraz więcej dowodów przemawia za wspólną determinantą genetyczną obu chorób. Pojawiają się także dane pochodzące z badań eksperymentalnych oraz epidemiologicznych, mówiące, że sama otyłość, a także poszczególne elementy zespołu metabolicznego mogą mieć negatywny wpływ na kościotworzenie. Udowodniono na przykład, że u chorych z tym rozpoznaniem zarówno gęstość mineralna kości, jak i ryzyko złamania były zwiększone. Zjawisko to obserwowano także w przypadku wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Do tej pory nie wyjaśniono przekonująco sprzeczności między zwiększoną gęstością mineralną kości a dużym ryzykiem złamania niskoenergetycznego u chorych z cukrzycą typu 2. W pracy omówiono doniesienia i kontrowersje związane ze współistnieniem i wzajemnymi interakcjami między elementami zespołu metabolicznego a osteoporozą i jej powikłaniami. (Endokrynol Pol 2009; 60 (6): 476–482)

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, otyłość, tkanka tłuszczowa, osteoporoza, ryzyko złamania

Abstract

In recent years an increasing socioeconomic burden of two pressing problems has been observed: enormous prevalence of obesity and — along with aging of populations — great number of people affected with osteoporosis. Visceral obesity, expressed by increased waist circumference, is according to the latest guidelines a crucial component of metabolic syndrome (MS). So far the two entities have not been linked, as studies have proven beneficial effect of increased body weight on bone mineral density (BMD). It has been shown however, that adipose tissue is actually an endocrine tissue, secreting numerous biologically active substances that influence also bone. Moreover, an adipocyte and osteoblast derive from a common precursor cell. There is also increasing number of evidence showing common genetic determination of the diseases. Data from experimental and epidemiological studies proves that obesity itself as well as remaining components of MS might have negative influence on bone. BMD as well as fracture risk have been shown to be raised in patients diagnosed with MS. The same has been observed for high blood pressure. What's more, contradiction between high BMD and — simultaneously — high fracture risk in subjects with type 2 diabetes has not been convincingly explained. The paper discusses reports and controversies on coexistence and interactions between MS and osteoporosis and its complications. (Pol J Endocrinol 2009; 60 (6): 476–482)

Key words: metabolic syndrome, obesity, adipose tissue, osteoporosis, fracture risk

Wstęp

W ciągu ostatniej dekady znacznie wzrosła częstość występowania dwóch schorzeń stanowiących ogromny problem zdrowotny i społeczny — otyłości oraz osteoporozy. W piśmiennictwie toczy się dyskusja dotycząca kryteriów rozpoznania obu chorób, konsekwencji ich powikłań, opłacalności terapii, oddziaływania na długość życia itp. Dowodzi to dużego wpływu tych schorzeń na zdrowie publiczne na całym świecie. Otyłość według aktualnych standardów stanowi główny ele-

ment zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*), konglomeratu różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U jego podłoża leży insulinooporność, która została oficjalnie zidentyfikowana jako „sprawca” zwiększonego ryzyka przez Geralda Reavena podczas wykładu na forum *American Diabetes Association* w 1988 roku. Powstało pojęcie „zespołu X”, którego kryteria zmieniały się aż do aktualnych wytycznych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) z 2006 roku (tab. I) [1]. Osteoporoza definiowana jest jako choroba metaboliczna kości cha-



Dr n. med. Joanna Dytfeld, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-533 Poznań, tel.: +48 61 869 11 47, faks: +48 61 869 11 43, e-mail: dytfeld@poczta.onet.pl

Tabela I. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego według NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III) i IDF 2006

Table I. Diagnostic criteria of metabolic syndrome according to NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III) and IDF 2006

| | NCEP-ATP III 2004 | IDF 2006 |
|--|------------------------|----------------------------------|
| Glikemia na czczo [mmol/l] | ≥ 6,1 | ≥ 5,6 lub leczenie |
| Obwód talii [cm] | > 102 (M), > 88 (K) | ≥ 94 (M) ≥ 80 (K) |
| Ciśnienie tętnicze [mm Hg] | ≥ 130/85 | ≥ 130/85 |
| Stężenie triglicerydów [mmol/l] | ≥ 1,7 | ≥ 1,7 lub leczenie |
| Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l] | ≤ 1,04 (1,29) | ≤ 1,03 (M) ≤ 1,29 (K) |
| Liczba elementów koniecznych do rozpoznania MS | 3 | obwód talii + 2 wyżej wymienione |

MS (metabolic syndrome) — zespół metaboliczny; IDF (*International Diabetes Federation*) — Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna; M — mężczyźni, K — kobiety

rakteryzująca się obniżoną wytrzymałością tkanki kostnej, co zwiększa podatność na złamania. Współczesne rozumienie schorzenia opiera się na ocenie ryzyka złamań niskoenergetycznych, która ma większe znaczenie niż densytometryczna ocena gęstości mineralnej kości. Dotychczas nie uważano, żeby współistnienie obu chorób było ze sobą związane. Odkrycie, że osteoblast i adipocyt wywodzą się z jednej komórki progenitorowej — mezenchymalnej komórki pnia — może zmienić to przekonanie. Wiadomo, że o ile na rozwój obu schorzeń wpływają czynniki środowiskowe i genetyczne, to w pewnym stopniu są one wspólne dla osteoporozy i otyłości. Związków z masą kostną doszukuje się także w zakresie zaburzeń towarzyszących otyłości: hiperglikemii, nieprawidłowych wartości lipidów osocza oraz ciśnienia tętniczego.

Otyłość

Dane z licznych badań prowadzonych na przestrzeni lat pokazały, że masa ciała (lepiej niż BMI [*body mass index*] dodatnio koreluje z gęstością mineralną kości (BMD, *bone mineral density*), a jej spadek prowadzi do obniżenia masy kostnej [2]. Udowodniono to dla obu płci, w zakresie licznych miejsc szkieletu i dla różnych grup wiekowych. W populacji dzieci i młodzieży dane nie są tak ewidentne jak u dorosłych z uwagi na naturalny przyrost masy kostnej. Ochronny wpływ wysokich wartości BMI na kość udowodnił de Laet i wsp. w metaanalizie 12 badań obejmujących prawie 60 000 osób obu płci [3]. Wykazał on, że ryzyko względne (RR,

relative risk) złamania bliższego końca kości udowej maleje o 93% na każdy kg/m² wzrostu BMI. Warto jednak zauważyć, że ta dodatnia zależność między masą ciała a BMD niekoniecznie musi oznaczać ochronny wpływ otyłości *per se* na osteoporozę, dlatego, że przez otyłość rozumie się zwiększenie nagromadzenia tkanki tłuszczowej, a nie tylko przekraczający normę BMI. Tymczasem wpływ poszczególnych kompartmentów ciała — tłuszczowego i pozatłuszczowego — na tkankę kostną nie jest jednoznaczny. Reid i wsp. [4] w badaniu obejmującym stosunkowo małą grupę kobiet przed menopauzą udowodnili, że masa tkanki tłuszczowej jest determinantą BMD w znacznie większym stopniu niż masa tkanek pozatłuszczowych. Także w badaniu prospektywnym ci sami badacze wykazali, że zmiany w zawartości tkanki tłuszczowej na przestrzeni dwóch i dziesięciu lat są niezależnymi predyktorami zmian w BMD [5]. Spostrzeżeń tych nie potwierdzili Hsu i wsp., którzy w przekrojowym badaniu populacji chińskiej obejmującym ponad 13 000 chorych obojga płci wykazali ujemną korelację między zawartością tkanki tłuszczowej a gęstością kości oraz zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy i złamań niskoenergetycznych u osób z większą procentową ilością tłuszczu, niezależnie od masy ciała [6]. Wzrasta liczba doniesień o znaczeniu pozatłuszczowej masy ciała jako czynnika korelującym z BMD. Tezę tę udowodniono w badaniu populacji kobiet z Chin, Japonii oraz rasy kaukaskiej [7]. Co więcej, obserwacje te nie pochodzą wyłącznie z badań kobiet w wieku premenopauzalnym, co do których można by przypuszczać, że znaczenie tkanki tłuszczowej w obwodowej aromatyzacji estrogenów jest mniejsze niż u kobiet po menopauzie. Przykładem jest praca Sahin i wsp. [8], gdzie BMD mierzona za pomocą rentgenowskiej absorpcjometrii dwuzwiązkowej (DEXA, *dual X-ray absorptiometry*) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w przynasadzie bliższej kości udowej w grupie kobiet, których średnia wieku wynosiła 55,1 lat, była zależna od masy tkanki pozatłuszczowej, a nie zawartości tłuszczu. Zróżnicowane doniesienia o znaczeniu tkanki tłuszczowej i tkanki pozatłuszczowej można wytłumaczyć: liczebnością badanych grup, ich zróżnicowaniem płciowym i etnicznym, odmiennymi projektami badań, rodzajem testów statystycznych, wyborem zmiennych zależnych do analizy regresji itp. Możliwym wyjaśnieniem faktu dodatniej korelacji między BMD a omawianymi tkankami jest adaptacja kości do zwiększonego obciążenia mechanicznego wywieranego przy udziale dużej masy (tłuszczowej lub mięśniowej, a więc pozatłuszczowej). Wśród rasy białej 27–38% całkowitej masy ciała stanowi tkanka tłuszczowa, co wydaje się w sposób niewystarczający tłumaczyć jej wpływ na gęstość mineralną kości [9]. Przeciwno pozytywnej korelacji tkanka tłuszczowa-

kość są wysuwane także inne argumenty, stawiające na wpływy jednocześnie środowiskowe i hormonalne. Przykładowo aktywność fizyczna powoduje wzrost masy kostnej, ale redukuje zawartość tkanki tłuszczowej. Okres pomenopauzalny charakteryzuje się odwrotnymi tendencjami — BMD maleje przy jednoczesnym zwiększaniu się masy tkanki tłuszczowej. Poza tym spożywanie pokarmów bogatych w wapń może ułatwiać redukcję masy ciała [10] (nie zostało to potwierdzone długoterminowymi obserwacjami). Nie ulega wątpliwości, że wapń w sposób istotny przyczynia się do osiągnięcia prawidłowej struktury masy kostnej, a później ma wpływ na wartości szczytowe tej masy.

Wartość powyższych hipotez wymaga potwierdzenia, ale stawiają one sprawę związków kości i tkanki tłuszczowej w mniej jednoznacznym świetle niż dotychczas. Dociera coraz więcej informacji na temat genetycznego podłoża obu schorzeń. Deng i wsp. [11], analizując populację chińską, wykazali, że uwarunkowanie genetyczne BMD i BMI jest wspólne w 10–20%. Za wspólne determinanty uważa się kilka genów-kandydatów, między innymi: IGF-1, leptynę, receptor dla leptyny, receptor dla estrogenów α , IL-6. Pojawia się coraz więcej doniesień, że plejotropowym czynnikiem mającym wpływ na rozwój osteoporozy i otyłości może być receptor aktywator głównego jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (RANK, *receptor activator NF- κ B*). W 2006 roku Zhao i wsp. [12] wykazali, że rejon genu kodujący powstawanie RANK jest także związany z genami kandydatami dla otyłości. Ulega on ekspresji w mięśniach poprzecznie prążkowanych, głównym miejscu wydatkowania energii, a także interakcji z ligandem (RANKL) i stymuluje osteoklastogenezę, hamując jednocześnie apoptozę osteoklastów [13]. W ten układ wpisana jest także osteoprotegeryna (OPG, *osteoprotegerin*), białko wydzielane w wielu tkankach, mające ochronny wpływ na kości, będące rozpuszczalnym receptorem dla RANKL. Połączenie OPG z RANKL uniemożliwia interakcję RANK i hamuje szlak dojrzewania osteoklastów. System RANK/RANKL/OPG uważa się za jedno z najważniejszych odkryć w biologii kości ostatniej dekady. Na tej drodze spotykają się także metaboliczne drogi osteoporozy i otyłości. Aktywacja NF- κ B jest manifestacją subklinicznego stanu zapalnego (*low grade inflammation*), który ma miejsce nie tylko w otyłości, ale też w innych zaburzeniach metabolicznych (np. nadciśnieniu tętniczym czy cukrzycy, gdzie w pewnej mierze odpowiada za powstanie powikłań), a przede wszystkim w miażdżycy [14, 15]. Stan zapalny istniejący w otyłości może zatem nasilać osteoklastogenezę i tym samym pogarszać jakość tkanki kostnej. Analizowano to na przykład w *Bruneck Study* — u pacjentów z zespołem metabolicznym zwiększone stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP,

high-sensitivity C-reactive protein) predystynowało do nasilonej resorpcji kostnej i zwiększonego ryzyka złamań niskoenergetycznych [16].

Pierwszym badaniem, w którym podjęto tematykę związku zespołu metabolicznego z metabolizmem kości, było *Rancho Bernardo Study* [17]. Grupę badaną stanowiło ponad 1000 dorosłych osób, spełniających kryteria zespołu metabolicznego według kryteriów *Adult Treatment Panel III* (ATP III). Okazało się, że po uwzględnieniu BMI jako zmiennej zależnej BMD była obniżona u osób z MS w porównaniu z osobami bez niego, szczególnie u mężczyzn. Oprócz tego ryzyko złamania niskoenergetycznego zlokalizowanego poza kręgosłupem było wyższe w populacji z rozpoznaniem MS. W 2008 roku ukazała się także praca Yaturu i wsp., gdzie grupę badaną stanowiło ponad 4000 mężczyzn, w tym około 700 spełniających kryteria MS według ATP III [18]. W podgrupie z MS bez współistniejącej cukrzycy w porównaniu ze zdrowymi istotnie częściej były stwierdzane densytometrycznie osteoporoza, osteopenia, jak również mniejsza wartość BMD bliższego końca kości udowej. Nasuwa się więc pytanie, czy MS nie jest kolejnym czynnikiem ryzyka złamania niskoenergetycznego. Hipotezy tej nie potwierdziło badanie *Tromsø*, gdzie wśród ponad 7 000 osób rasy kaukaskiej obu płci wraz ze wzrastającą liczbą elementów MS ryzyko złamania było istotnie mniejsze [19]. Podobnie wśród 8197 osób populacji objętej badaniem *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) BMD było wyższe u osób z rozpoznaniem MS, a po uwzględnieniu BMI, jako zmiennej zależnej, nie znaleziono istotnej statystycznie różnicy między grupami [20].

Produkty tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa nie jest już traktowana jedynie jako nieczynny rezerwuar energii, tak jak otyłość nie jest tylko małym istotnym defektem kosmetycznym. W piśmiennictwie szeroko omawiana jest rola adipocytokina — ogółu biologicznie czynnych związków zarówno produkowanych, jak i wydzielanych przez adipocyty. Uważa się, że mogą one mieć istotny wpływ na interakcję tkanka tłuszczowa–kość. Przykładem adipocytokiny jest **leptyna** — produkt genu *ob*. Jej zasadniczą rolą jest zwiększanie wydatku energetycznego i supresja układu stymulującego apetyt w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). U ludzi otyłych stwierdza się podwyższone stężenia leptyny, zatem przyjmuje się, że otyłość jest stanem leptynooporności [21]. Leptyna informuje OUN o zawartości zgromadzonych zapasów tłuszczu, umożliwiając dostosowanie żywienia i metabolizmu do potrzeb energetycznych organizmu. Receptor dla leptyny ulega ekspresji między innymi na osteoblastach i chondrocytach [22]. Wpływ leptyny na tkankę

koszną jest złożony i w dalszym ciągu niejednoznaczny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że podanie leptyny hamuje aktywność osteoklastów (przez hamowanie syntezy RANK, ligandu RANK oraz powodując wzrost produkcji OPG) i stymuluje różnicowanie osteoblastów w hodowlach ludzkich obwodowych komórek jądrowych. Dobroczynny wpływ leptyny na kości został potwierdzony także podczas jej podawania zwierzętom laboratoryjnym [23].

Z drugiej jednak strony, poza bezpośrednim wpływem leptyny na tkanki szkieletu udowodniono jej złożone działanie na kości przez OUN. Prawdopodobnie mediatorami w tym działaniu są układ współczulny oraz peptyd CART (*cocaine-amphetamine related transcript*). Po dokomorowym podaniu leptyny zwierzętom laboratoryjnym zaobserwowano utratę masy kostnej. Aktywacja receptorów β_2 -adrenergicznych za pośrednictwem leptyny powoduje dwojaki efekt: z jednej strony wzrost ekspresji RANK i stymulację osteoklastogenezy, z drugiej — hamowanie proliferacji osteoblastów. Hamowanie resorpcji, czyli efekt korzystny dla kościotworzenia odbywa się przez stymulację wydzielanego w podwzgórzu peptydu CART [24].

Co do badań *in vivo*, Faraooqi i wsp. [25] opisali wzrost masy kostnej towarzyszący redukcji masy ciała podczas terapii rekombinowaną leptyną u dzieci z jej wrodzonym niedoborem. U kobiet w wieku pomenopauzalnym stężenie leptyny było pozytywnie skorelowane z BMD biodra, kręgosłupa i przedramienia [26], natomiast ujemnie — z markerami resorpcji kostnej, nawet po uwzględnieniu zawartości tkanki tłuszczowej i masy ciała. Oznacza to, że leptyna może odgrywać ochronną rolę względem kości, zabezpieczając przed niekorzystnym efektem braku estrogenów.

Inną adipocytokiną, której rolę rozważa się w kontekście metabolizmu kości, jest **adiponektyna**. U osób z chorobą niedokrwienną serca, otyłością, a także cukrzycą obserwuje się niskie stężenia tej glikoproteiny. Przypuszcza się, że ma działanie przeciwzapalne i stabilizujące w obrębie blaszki miażdżycowej, a jej wysokie stężenia działają ochronnie, zmniejszając insulinooporność [27]. Oshima i wsp. [28] pokazali, że adiponektyna (która, podobnie jak jej receptor, ulega ekspresji m.in. na osteoblastach) hamuje aktywność osteoklastów *in vitro*, a zwiększa masę kostną *in vivo* u myszy. U zdrowych ochotników w kilku badaniach obserwowano ujemną korelację między stężeniem adiponektyny a BMD, dlatego też jej niskie stężenia obserwowane na przykład u osób otyłych mogą mieć pozytywny wpływ na kościotworzenie [29]. Jürimäe i wsp. [30] dowodzą, że adiponektyna w 3 do 12-procentach odpowiada za gęstość masy kostnej u ludzi. Istnieją także doniesienia o braku związku między adiponektyną a gęstością mineralną kości [31].

Bezsprzeczna rola w modulowaniu metabolizmu kości przypada **aromatazie**, która zapewnia syntezę estrogenów w wyniku obwodowej (zachodzącej właśnie w tkance tłuszczowej) konwersji androgenów. Jest faktem znanym, że niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie prowadzi do wzrostu zawartości tkanki tłuszczowej i nasilenia tempa przemian kostnych prowadzących do spadku BMD. W tym kontekście wpływ tkanki tłuszczowej na kościotworzenie jest niewątpliwie korzystny.

Tkanka tłuszczowa jest źródłem jednej trzeciej krążącej w osoczu **interleukiny 6** (IL-6, *interleukin 6*), pluripotentnej cytokiny prozapalnej. Podobnie jak w przypadku leptyny, u osób otyłych obserwuje się podwyższone stężenia IL-6, a jej podanie obwodowe (w przeciwieństwie do podania domózgowego) powoduje hiperglikemię, hiperlipidemię i insulinooporność u ludzi i zwierząt [32, 33]. Przez wiele lat postrzegano ją jako czynnik osteoresorbcyjny, jednakże nowe prace eksperymentalne donoszą o korzystnym wpływie IL-6 na osteoblasty [34]. Myszy pozbawione genu dla IL-6 okazały się generalnie zdrowe, co więcej — były odporne na zmiany stawowe i destrukcję kolagenu w porównaniu z myszami bez tego defektu genetycznego. Wydaje się, że IL-6 ma znaczenie dla formowania tkanki kostnej u zwierząt w sytuacji podwyższonego obrotu kostnego [35].

Niejednoznaczne dane dotyczą innej adipocytokiny — **rezystyny**, której wysokie stężenia mają być manifestacją insulinooporności [36]. Badania *in vitro* pokazały, że rezystyna stymuluje proliferację osteoblastów, ale także różnicowanie osteoklastów [37]. Skąpe dane z badań u ludzi donoszą o ujemnej korelacji między BMD a stężeniem tej adipocytokiny [38].

Cukrzyca typu 2

Obniżona masa kostna u osób z cukrzycą typu 1 jest potwierdzona licznymi doniesieniami. U chorych z cukrzycą typu 2 mimo intensywnego kościotworzenia obserwuje się zwiększone ryzyko złamań. Metaanaliza Janghorbani i wsp. dowiodła, że u kobiet z cukrzycą typu 2 jest ono 1,7-krotnie większe niż u kobiet zdrowych [39]. Potwierdziło to także największe badanie, w którym analizowano związki między cukrzycą typu 2 a BMD — *Rotterdam Study*. Brało w nim udział ponad 800 cukrzyków obu płci [40]. Nie ma jasnego wytłumaczenia dla tej sprzeczności. Zwiększona BMD u chorych na cukrzycę typu 2 (dla porządku należy jednak dodać, że wiele badań nie potwierdziło tej obserwacji [41, 42]) jest najprawdopodobniej skutkiem hiperinsulinemii, wywierającej działanie anaboliczne. Dodatkowo, stwierdzono w tej grupie zwiększone stężenie androgenów, będące z kolei następstwem niskiego stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*). Zwiększone ryzyko złamań nisko-

energetycznych jest wyjaśniane dwojako — większym prawdopodobieństwem upadków (z powodu współistniejącej neuropatii, pogorszenia widzenia, miażdżycy w tętnicach dogłowych) oraz złą jakością tkanki kostnej, niewykrywalną w przekrojowych badaniach densytometrycznych [43]. Kwestia ryzyka upadków jest szeroko dyskutowana, gdyż badania wykazały, że nie można go obarczyć pełną odpowiedzialnością za zwiększanie ryzyka złamania. Przykładowo w *Study of Osteoporotic Fractures* udowodniono, że związek między cukrzycą a tym ryzykiem pozostał aktualny po uwzględnieniu przebytych upadków oraz czynników ryzyka upadku, takich jak używanie benzodiazepin, tempo chodzenia czy przebyty udar [44]. Podobne dane pochodzą także z *Nord-Trondelag Health Survey* [45]. Dowodów na złą jakość tkanki kostnej u cukrzyków dostarczają badania eksperymentalne, na przykład u myszy z cukrzycą indukowaną streptozocyną [46]. Uważa się, że odpowiedzialna za to zjawisko może być akumulacja produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end products*) w tkance kostnej interferująca w syntezę kolagenu typu 1 [47]. U ludzi dowody są trudniejsze do przedstawienia, gdyż nie dysponujemy małoinwazyjnymi metodami umożliwiającymi ocenę AGE w kości. Inną przyczyną pogarszania się u cukrzyków jakość tkanki kostnej są wysokie stężenie leptyny i hiperkalciuria, związana z hiperglikemią. Nieoczekiwanie prowadzi to do opisywanej w starszym piśmiennictwie wtórnej supresji wydzielania parathormonu (PTH, *parathormone*) [48], a nie do nadczynności przytarczyc. Kolejnych danych dostarczają obserwacje niskich stężeń witaminy D₃ u osób z cukrzycą typu 2 oraz z upośledzoną tolerancją glukozy [49]. Warto także zauważyć, że wpływ na tkankę kostną ma terapia agonistami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysonów γ (PPAR- γ , *peroxisome proliferator-activated receptor γ*) — tiazolidynodionami. Szlak PPAR- γ odgrywa zasadniczą rolę w inicjowaniu adipogenezy, a w szpiku kostnym wpływa na rozwój komórki prekursorowej w kierunku adipocyta, na niekorzyść osteoblasta [50]. Grey i wsp. [51] w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo wykazali, że terapia agonistą PPAR- γ rosiglitazonem — lekiem poprawiającym insulinowrażliwość — powodowała u kobiet w wieku pomenopauzalnym utratę BMD bliższego końca kości udowej o 1,7% w ciągu 3 miesięcy. Badanie *Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) wykazało, że ryzyko złamania niskoenergetycznego podwaja się u osób leczonych rosiglitazonem w porównaniu z chorymi leczonymi metforminą lub gliburydem [52].

Lipidy osocza

Przyczynkiem do zapytania o związek między lipidami osocza a gęstością mineralną kości stała się obserwacja, że statyny — leki obniżające stężenie choleste-

rolu — mogą zwiększać wartość BMD. Taka hipoteza została postawiona na podstawie dużych prospektywnych badań epidemiologicznych, w których sugerowano, że u osób przyjmujących statyny właśnie przez zwiększanie BMD może występować mniejsze ryzyko złamań niskoenergetycznych niż u osób nieleczonych [53]. Statyny — inhibitory hydroksy-metyloglutarylokoenzymu A — ingerują w szlak przemian kwasu mewalonowego, podobnie jak bisfosoniany. Warto jednak zauważyć, że żadne z badań ze statynami w kardiologii nie osiągnęło punktu końcowego w postaci redukcji ryzyka złamań [54]. Sugerowano jednak, że wpływ tych leków na kość może być pośredni i wynikać z korzystnego działania na stężenie lipidów w osoczu.

Przesłanki, które mogłyby wskazywać na relację między profilem lipidowym a gęstością kości, są dość liczne. Udowodniono, że utrata masy kostnej wiąże się ze wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej w szpiku kostnym (stąd retoryczne pytanie Rosena: czy osteoporoza jest otyłością kości?) [55], a także, że produkty oksydacji lipoprotein hamują różnicowanie preosteoblastów. Mutacje genu *apoE* wiążą się ze zmianami mineralizacji kości, natomiast w blaszce miażdżycowej potwierdzono obecność osteokalcyny, osteopontyny i białka morfogenetycznego kości (BMP, *bone morphogenetic protein*) [56]. W *Hertfordshire Cohort Study*, przekrojowym badaniu obejmującym ponad 900 zdrowych osób obu płci, dodatnia korelacja między BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz biodra a stężeniem triglicerydów — podobnie jak ujemna między wyżej wymienionymi parametrami densytometrycznymi a stężeniem cholesterolu frakcji HDL — straciła istotność po uwzględnieniu zawartości tkanki tłuszczowej [57]. Oznacza to, że wpływ parametrów lipidowych na kość nie jest bezpośredni, lecz wtórny do wpływu tkanki tłuszczowej. Związku między cholesterolem frakcji LDL a BMD nie znaleziono. Analogicznych spostrzeżeń dostarczyła analiza Solomona i wsp. przeprowadzona na próbie 13 500 ochotników z badania NHANES III [58]. Warto jednak dodać, że istnieją prace, w których udowodniono niezależne korelacje między BMD a cholesterolem frakcji HDL (populacja japońskich kobiet w wieku 47–86 lat) [59]. Co więcej, w grupie kobiet ze złamaniem kręgu stężenia triglicerydów były istotnie niższe niż u kobiet bez złamania. Wśród osób rasy kaukaskiej obojga płci, także po uwzględnieniu masy ciała, wzrostu i zawartości tkanki tłuszczowej, BMD biodra istotnie ujemnie korelowało ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL, a dodatnio ze stężeniem triglicerydów [60]. Podobnych wyników dostarczyło również wspomniane *Rancho Bernardo Study*.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jako jeden z elementów MS również było poddawane analizie w kontekście wpływu

na kość. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem potencjalnie niekorzystnej roli wysokich wartości ciśnienia tętniczego w promowaniu osteoporozy jest utrata wapnia z moczem, co ma miejsce w tej chorobie. Sytuacja ta wtórnie aktywuje przytarczycę i prowadzi do pogorszenia jakości tkanki kostnej [61]. W cytowanym *Study of Osteoporotic Fractures* u ponad 3000 kobiet w wieku pomenopauzalnym z wysokimi wartościami ciśnienia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego liniowo skorelowana była roczna utrata BMD w biodrze [62]. Najnowsze doniesienia — jakkolwiek bardzo skąpe — mówią, że czynnikiem łączącym osteoporozę i ciśnienie tętnicze może być nadmierna podaż sodu, czego odzwierciedleniem jest niska wartość BMD u osób z dużym dobowym wydalaniem sodu [63].

Podsumowanie

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa uwidacznia, że związek między komponentami MS a osteoporozą bądź złamaniami niskoenergetycznymi jest złożony. Potencjalny wpływ tkanki tłuszczowej na kość nie wynika bezpośrednio z obciążenia mechanicznego, jakie wywołuje podwyższona masa ciała, ale może być związany z jej „pochodnymi” — hiperlipidemią, hiperglikemią i podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Najważniejszą implikacją kliniczną wpływającą z niekoniecznie pozytywnego działania tkanki tłuszczowej na gęstość tkanki kostnej jest fakt, że zwalczanie otyłości nie musi wcale oznaczać zwiększania ryzyka złamań niskoenergetycznych, co jest istotne zwłaszcza w pewnych grupach wiekowych. Front walki z oboma schorzeniami może być zatem podobny.

Piśmiennictwo

- Day C. Metabolic syndrome or what you will. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 32–38.
- Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH i wsp. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1622–1627.
- De Laet C, Kanis JA, Odén A i wsp. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteop Int* 2005; 16: 1330–1338.
- Reid IR, Ames R, Evans MC i wsp. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women — a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 45–51.
- Wu F, Ames R, Clearwater J i wsp. Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 703–711.
- Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA 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.
- Liu JM, Zhao HY, Ning G i wsp. Relationship between body composition and bone mineral density in healthy young and premenopausal Chinese women. *Osteop Int* 2004; 15: 238–242.
- Sahin G, Polat G, Baethiş S. Body composition, bone mineral density, and circulating leptin levels in postmenopausal Turkish women. *Rheumatol Int* 2003; 23: 87–91.
- Zhao LJ, Jiang H, Papiasian CJ i wsp. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 17–29.
- Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 907S–912S.
- Deng HW, Deng H, Liu YJ i wsp. A genome-wide linkage scan for quantitative trait loci for obesity phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1138–1151.
- Zhao LJ, Guo YF, Xiong DH i wsp. 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: 561–70.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL i wsp. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175–179.
- Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB i wsp. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud* 2007; 4: 98–104.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
- Schett G, Kiechl S, Weger S i wsp. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2495–2501.
- von Muhlen D, Safii S, Jassal SK i wsp. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteop Int* 2007; 18: 1337–1344.
- Yaturu S, Humphrey S, Landry C i wsp. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 2009; 15: CR5.
- Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK i wsp. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteop Int* 2006; 17: 426–432.
- Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4161–4164.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M i wsp. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Cornish J, Callon KE, Bava U. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002; 175: 405–415.
- Ducy P, Amling M, Takeda S i wsp. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197–207.
- Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434: 514–520.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G i wsp. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879–884.
- Weiss LA, Barrett-Connor E, von Muhlen D i wsp. Leptin predicts BMD and bone resorption in older women but not older men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 758–764.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–1935.
- 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.
- Jürimäe J, Rembel K, Jürimäe T i wsp. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* 2005; 37: 297–302.
- Jürimäe J, Jürimäe T. Adiponectin is a predictor of bone mineral density in middle-aged premenopausal women. *Osteop Int* 2007; 18: 1253–1259.
- Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG i wsp. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 546–551.
- Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278: 4577–4584.
- Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 639–651.
- Richards CD, Langdon C, Deschamps P i wsp. Stimulation of osteoclast differentiation in vitro by mouse oncostatin M, leukaemia inhibitory factor, cardiotrophin-1 and interleukin 6: synergy with dexamethasone. *Cytokine* 2000; 12: 613–621.
- Franchimont N, Wertz S, Malaise M. Interleukin-6: an osteotropic factor influencing bone formation? *Bone* 2005; 37: 601–606.
- Stappan CM, Bailey ST, Bhat S i wsp. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
- Thommesen L, Stunes AK, Monjo M i wsp. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006; 99: 824–834.
- Oh KW, Lee WY, Rhee EJ i wsp. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 131–138.
- Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC i wsp. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495–505.

40. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE i wsp. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteop Int* 2005; 16: 1713–1720.
41. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P i wsp. Risk factors for fractures of the wrist, shoulder and ankle: the Blue Mountains Eye Study. *Osteop Int* 2002; 13: 513–518.
42. Heath III H, Melton III LJ, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980; 303: 567–570.
43. Wallace C, Reiber GE, LeMaster J i wsp. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care* 2002; 25: 1983–1986.
44. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE i wsp. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1749–175x.
45. Forsén L, Meyer HE, Midthjell K i wsp. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42: 920–925.
46. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Hamade S i wsp. The biomechanical integrity of bone in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 1–8.
47. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI i wsp. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001; 28: 195–201.
48. McNair P, Christensen MS, Madsbad S i wsp. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 96: 81–86.
49. Scragg R, Holdaway I, Singh V i wsp. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 181–188.
50. Vestergaard P. Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 125–131.
51. Grey A, Bolland M, Gamble G i wsp. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305–1310.
52. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA i wsp. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
53. Chan KA, Andrade SE, Boles M i wsp. Inhibitors of hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185–2188.
54. Reid IR, Hague W, Emberson J i wsp. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001; 357: 509–512.
55. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 35–43.
56. Giachelli CM, Liaw L, Murry CE i wsp. Osteopontin expression in cardiovascular diseases. *Ann NY Acad Sci* 1995; 760: 109–126.
57. Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A i wsp. Hertfordshire Cohort Study Group. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *QJM* 2007; 100: 297–303.
58. Solomon DH, Avorn J, Canning CF i wsp. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118: 1414.
59. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S i wsp. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49: 211–217.
60. Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF i wsp. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2002; 143: 2376–2384.
61. D'Erasmio E, Pisani D, Ragno A i wsp. Calcium homeostasis during oral glucose load in healthy women. *Horm Metab Res* 1999; 31: 271–273.
62. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM i wsp. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1999; 354: 971–975.
63. Woo J, Kwok T, Leung J i wsp. Dietary intake, blood pressure and osteoporosis. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 451–455.