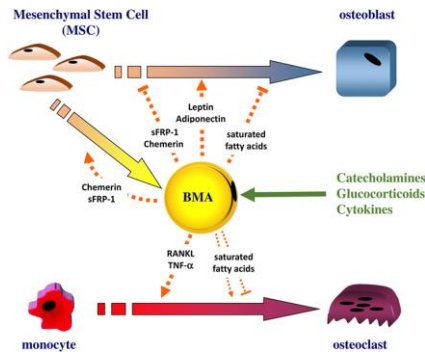


Otyłość a choroby kości w świetle nowych danych

Michał Stuss

Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego
Regionalny Ośrodek Menopauzy i Osteoporozy USK im. WAM-CSW w Łodzi

1



Harduin PJ *wp. Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Jun 30;7:85.

3

Public Health 180 (2020) 22–28
Contents lists available at ScienceDirect
Public Health
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/puhe

Review Paper
Association of obesity with bone mineral density and osteoporosis in adults: a systematic review and meta-analysis
D. Qiao ^{a,c}, Y. Li ^{b,c}, X. Liu ^a, X. Zhang ^a, X. Qian ^a, H. Zhang ^a, G. Zhang ^{a,*}, C. Wang ^{a,b}

^a Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, PR China
^b Department of Clinical Pharmacology School of Pharmaceutical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, PR China

Podsumowanie wyników i wnioski

- Dorośli z otyłością (wysokie BMI) mieli wyższe BMD niż osoby o prawidłowej masie ciała, zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, jak i w obrębie szyjki kości udowej.
- Otyłość była pozytywnie skorelowana z BMD i negatywnie z osteoporozą.

5

Zespół metaboliczny

Wspólne stanowisko IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS i IASO (2009)- spełnione 3 z 5 kryteriów:

- Zwiększony obwód talii (zależy od kraju pochodzenia i grupy etnicznej w populacji europejskiej rasy białej ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn).
- Stężenie triglicerydów na czczo $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie hipertriglicydemii.
- Stężenie HDL-C na czczo $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego.
- Ciężenie tętnnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg, bądź leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego.
- Stężenie glukozy w osoczu na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) lub leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2.

2

Czy otyłość chroni przed osteoporozą?

Hipotezy za:	Hipotezy przeciw:
<ol style="list-style-type: none"> Zwiększone obciążenie układu ruchu. Ochrona kośćca przed urazem. Wpływ ochronny adipokina np. leptyny stymulującej proces kościotworzenia. Wzrost aktywności aromatazy zwiększający stężenie estradiolu co w efekcie prowadzi do: <ul style="list-style-type: none"> przyhamowania resorpcji kostnej wskutek hamowania RANKL, nasilenia procesu kościotworzenia spadku aktywności ukł. współczul. Wzrost androgenów, zwłaszcza DHEA Zmiany w otyłości wydzielenia melatoniny, stężenia hormonów kalciotropowych, stężenia hormonów osi somatotropinowej 	<ol style="list-style-type: none"> Cytokiny prozapalne upośledzają proces kościotworzenia. Kwasy tłuszczowe stymulują proces resorpcji. Szkodliwy wpływ adipokina np. leptyna hamuje kościotworzenie poprzez układ współczulny. Hiperglikemia hamuje kościotworzenie. Hipoinsuliniemia hamuje kościotworzenie. Aktywacja PPARγ hamuje kościotworzenie i nasila resorpcję kostną.

Review *wp. Rheumatology* 2006; 2: 22-49
Review *wp. J Clin Endocrinol* 2006; 100: 200-205
Talks *wp. Cell* 2006; 111: 393-397
Editorial *wp. Nature* 2006; 444: 214-204
Review *wp. Br J Nutr* 2006; 105: 78-79
Commentary *wp. Nature Rev* 2006; 10: 200-201
Review *wp. J Clin Invest* 2006; 117: 846-850
Editorial *wp. Endocrinology* 2006; 140: 2000

4

Tłuszcz ≠ tłuszcz

- Nadmiar VAT (ang. *Visceral Adipose Tissue*) (wątroba, jama brzuszna, mięśnie):
 - przewlekły stan zapalny
 - dyslipidemia
 - Insulinooporność, hiperinsulinizm i cukrzyca
 - wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego
 - spadek siły mięśniowej i trudności w poruszaniu
- Nagromadzenie SAT (ang. *Subcutaneous Adipose Tissue*):
 - Działanie kardioprotekcyjne lub neutralne
- Wraz z wiekiem SAT → VAT (różne teorie np. *the overflow theory*)

Groopel *wp. Am J Clin Nutr* 2000; 71: 885-892
Yeni *wp. Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1400-1405
Pothmann *wp. Ann Physiol Hum Perform* 2007; 2005: 198-206
Ryder *wp. Int J Obes (Lond)* 1999; 23: 129-132
Chaplin *wp. Diabetologia* 2006; 49: 303-308
Yeni *wp. J Appl Physiol* 2008; 104: 203-207
Carter *wp. Metabolism* 2009; 58: 1452-1458
Dahl *wp. Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 263-269
Ragland *wp. Clin Nutr* 2000; 29: 879-880

6

Abstract 2022 Annual Meeting
 Factors associated with volumetric bone mineral density in people with severe obesity
 Category: Adult Metabolic Bone Disorders
 Poster Sessions, Presentation Number: P-010
 Session: Poster Presentations
 Friday, September 11, 2020 10:00 AM - 4:00 PM
 Anne Friedberg, Turcotte, Endocrinology and Nephrology Unit, CHU de Québec Research Centre, Québec City, Canada; Québec Heart and Lung Institute Research Centre, Québec City, Canada

Wnioski

U osób z dużą tyłością na vBMD największy wpływ wydaje się mieć odsetek HbA1c oraz siła mięśni kończyn dolnych.

Abstract 2022 Annual Meeting
 Incidence and predictors of fractures in older adults with and without obesity defined by body mass index versus body fat percentage
 Category: Energy Metabolism, Bone, Muscle and Fat
 Poster Sessions, Presentation Number: P-249
 Session: Poster Presentations
 Friday, September 11, 2020 10:00 AM - 4:00 PM
 Anoojya Gandham, Department of Medicine, School of Clinical Sciences at Monash Health, Monash University, Clayton, Victoria, Australia

Wnioski

- Otyłość wg % tkanki tłuszczowej wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia złamań u osób starszych.
- Osoby otyłe wg BMI wydają się mieć mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia złamań, co prawdopodobnie ma związek z wyższym BMD.
- Ocena ryzyka upadków może poprawić identyfikację otyłych starszych osób dorosłych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamań.

Abstract 2022 Annual Meeting
 How do risk factors for incident fracture differ in obese and non-obese community-dwelling older men? The Concord Health and Ageing in Men Project
 Category: Osteoporosis - Epidemiology
 Poster Sessions, Presentation Number: P-556
 Session: Poster Presentations
 Friday, September 11, 2020 10:00 AM - 4:00 PM
 David Scott, Monash University

Wnioski

- Starsi mężczyźni z otyłością, niezależnie od zastosowanej definicji, nie wykazują zmniejszonego ryzyka złamań w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała.
- Analiza upadków i poziomów gonadotropin, oprócz ustalonych klinicznych czynników ryzyka złamań, może przyczynić się do poprawy przewidywania złamań u otyłych starszych mężczyzn.

7

Nutrition in Clinical Care

Influence of adipose tissue mass on bone mass in an overweight or obese population: systematic review and meta-analysis

Eimear Dolan*, Paul A. Swinton*, Craig Sale, Aoife Healy, and John O'Reilly

Masa tkanki tłuszczowej a BMD - metaanaliza

- Metaanaliza 16 badań
- 2587 pacjentów: 1411 kobiet i 1176 mężczyzn
- 3 grupy wiekowe:
 - < 25 lat (n= 713)
 - 25–55 years (n= 618)
 - > 55 years (n=1256)

Dolan E | *Wp.* Nutr Rev. 2017 Oct 1;75(10):868-870

8

Masa (bezwzględna) tkanki tłuszczowej a BMD - metaanaliza

Moderator variable	Correlation estimate (95%CI)	Between-outcome variance σ^2 (total variance, %)	Between-study variance τ^2 (total variance, %)	OE _{adj}
BMD site				
Total body	0.26* (0.13 to 0.38)	0.009 (13.7)	0.043 (65.2)	241.3 ₄₂
Lumbar spine	0.23* (0.10 to 0.35)			
Total femur	0.27* (0.12 to 0.40)			
Femoral neck	0.22* (0.06 to 0.36)			
Age in years				
< 25	0.25* (0.06 to 0.43)	0.008 (10.8)	0.049 (69.6)	220.1 ₄₃
25–55	0.26* (0.07 to 0.44)			
> 55	0.21 (-0.04 to 0.44)			
BMI class				
Overweight	0.26* (0.13 to 0.38)	0.009 (13.5)	0.042 (65.4)	228.1 ₄₂
Obese	0.25* (0.11 to 0.38)			
Sex				
Men	0.11 (-0.02 to 0.23)	0.003 (5.3)	0.033 (67.1)	158.4 ₄₄
Women	0.37* (0.26 to 0.47)			

Abbreviations: BMI, body mass index; OE_{adj}, residual heterogeneity test statistic. *P < 0.05.

WYNIKI

- Dodatnia korelacja pomiędzy masą tkanki tłuszczowej oraz BMD we wszystkich lokalizacjach
- Silny dodatni związek pomiędzy BMD a masą tkanki tłuszczowej u kobiet (R = 0.37)

Dolan E | *Wp.* Nutr Rev. 2017 Oct 1;75(10):868-870

9

Masa (względna) tkanki tłuszczowej a BMD - metaanaliza

Moderator variable	Correlation estimate (95%CI)	Between-outcome variance σ^2 (total variance, %)	Between-study variance τ^2 (total variance, %)	OE _{adj}
Site				
Total body	-0.13 (-0.32 to 0.07)	0.027 (27.2)	0.060 (60.7)	203.8 ₃₉
Lumbar spine	-0.08 (-0.28 to 0.12)			
Total femur	-0.20 (-0.39 to 0.01)			
Femoral neck	-0.19 (-0.44 to 0.09)			
Age in years				
< 25	-0.28* (-0.45 to -0.08)	0.024 (35.9)	0.0315 (46.5)	140.9 ₃₆
25–55	0.12 (-0.11 to 0.34)			
> 55	-0.21 (-0.44 to 0.06)			
BMI class				
Overweight	-0.08 (-0.27 to 0.11)	0.024 (25.0)	0.060 (62.5)	209.9 ₃₇
Obese	-0.20* (-0.38 to -0.01)			
Sex				
Men	-0.37* (-0.57 to -0.12)	0.023 (25.5)	0.055 (61.3)	166.3 ₃₂
Women	0.03 (-0.19 to 0.25)			

Abbreviations: BMI, body mass index; OE_{adj}, residual heterogeneity test statistic. *P < 0.05.

WYNIKI

- Silna ujemna korelacja pomiędzy względną masą tkanki tłuszczowej a BMD u mężczyzn (R = -0.37)
- Wyraźnie zaznaczona korelacja u osób < 25 lat (R = -0.28)

Dolan E | *Wp.* Nutr Rev. 2017 Oct 1;75(10):868-870

10

Masa tkanki tłuszczowej a BMD - metaanaliza

WNIOSKI

- Wyższa masa tkanki tłuszczowej, a więc ciężar ciała wiąże się z większymi wartościami BMD.
- Wyższa względna masa tkanki tłuszczowej w populacjach z nadwagą lub otyłością jest ujemnie skorelowana z masą kością, co najprawdopodobniej ma miejsce gdy towarzyszy jej niższa beztłuszczowa masa ciała.
- Redukcja masy ciała powinna wiązać się z odpowiednio dobraną dietą (odpowiednia zawartość białka) oraz aktywnością fizyczną (stymulacja kościotworzenia).
- BMI posiada istotne wady.

Dolan E | *Wp.* Nutr Rev. 2017 Oct 1;75(10):868-870

11

ASBMR 2020

Role of the Gut Microbiome in Bone Metabolism in Severe Obesity and After Sleeve Gastrectomy

Karin Wu, University of California, San Francisco, Kathryn McCauley, University of California, San Francisco, Susan Lynch, University of California, San Francisco, Anne Schaller, University of California, San Francisco

Wstęp

- rękawowa resekcja żołądka to jedna z częstszych procedur bariatrycznych
- prowadzi do trwałej utraty wagi i zmniejsza nasilenie chorób współistniejących z otyłością
- jednakże upośledza pasaż pokarmu i może wywoływać nieprawidłowości w metabolizmie kości.
- Jednym z niezbadanych potencjalnych czynników przyczyniających się do negatywnych skutków dla szkieletu jest mikrobiom jelitowy, który wpływa na metabolizm kości i ulega zmianom po operacji bariatrycznej.

Kalrowski | *Wp.* Operacyjne leczenie otyłości – co powinni wiedzieć interniści i lekarze rodzinii
 Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/ogolnolaczenie/artykuly/32505,operacyjne-leczenie-otylosci-co-powinni-wiedzac-internisci-i-lekarze-rodzinni, data dostępu z dnia 30.12.2020

12

Role of the Gut Microbiome in Bone Metabolism in Severe Obesity and After Sleeve Gastrectomy

Karin Wu, University of California, San Francisco,
 Kathryn McCauley, University of California, San Francisco,
 Susan Lynch, University of California, San Francisco,
 Anne Schafer, University of California, San Francisco

Metody

- Grupa 22 otyłych dorosłych poddano ocenie stanu układu kostnego i pobrano od nich próbki kału przed operacją
- 6 miesięcy po gastrektomii rękawowej 15 osób oddało kał do badania
- Probki kału poddano sekwencjonowaniu genów 16S rRNA w celu oceny różnorodności flory bakteryjnej
- Oceniano zmienność alfa i beta flory bakteryjnej (α - β -diversity), a także względną liczebność taksonów bakteryjnych
- Dane dotyczące zmienności bakteryjnej korelowano z BMD, stężeniami markerów kostnych pacjentów oraz IGF-1

13

Role of the Gut Microbiome in Bone Metabolism in Severe Obesity and After Sleeve Gastrectomy

Karin Wu, University of California, San Francisco,
 Kathryn McCauley, University of California, San Francisco,
 Susan Lynch, University of California, San Francisco,
 Anne Schafer, University of California, San Francisco

Analiza danych

Do oceny zależności między mikroflorą kałową a markerami obrotu kostnego w surowicy (BTM) lub gęstością mineralną kości (aBMD) zastosowano liniowe modele efektów mieszanych i analizę PERMANOVA.

Przeprowadzono komputerową analizę zmian czynnościowych bakterii (PipHilin)

Wyniki

Początek badania	N=22	Δ po 6m od zabiegu	N=15	Wartość p
Wiek (lata)	50 ± 12	Waga (kg)	-28 ± 11	<0.001
Odsetek kobiet, n (%)	18 (82)	BMI (kg/m ²)	-10 ± 3	<0.001
Odsetek kobiet PM, n (%)	9 (50)	CTX (%)	+229 (91,321)	<0.001
Rasa biała, n (%)	14 (64)	PINP (%)	+ 68 (49,126)	<0.001
Rasa czarna, n (%)	7 (32)	BMD szyjki k. udowej	- 4,4 ± 4,7	0.003
Waga (kg)	122 ± 22	BMD całego biodra	- 5,2 ± 2,8	<0.001
BMI (kg/m ²)	46 ± 7	BMD odcinka L kręgosłupa	- 0,3 ± 3,5	0,7

Srednia \pm SD lub mediana

14

Role of the Gut Microbiome in Bone Metabolism in Severe Obesity and After Sleeve Gastrectomy

Karin Wu, University of California, San Francisco,
 Kathryn McCauley, University of California, San Francisco,
 Susan Lynch, University of California, San Francisco,
 Anne Schafer, University of California, San Francisco

Podsumowanie wyników i wnioski

- Skład drobnoustrojów jelitowych zmienił się wraz z poziomami BTM
- Sześć miesięcy po gastrektomii rękawowej zmiany składu mikrobiologicznego były skorelowane ze zmianami P1NP
- Pacjenci z większym wzrostem różnorodności drobnoustrojów mieli mniejsze spadki BMD szyjki kości udowej
- Odkrycia te sugerują, że zmiany mikrobiomu jelitowego wywołane gastrektomią rękawową mogą wpływać na układ kostny
- Możliwym mechanizmem jest wpływ drobnoustrojów na produkcję IGF-1 i maślanu

Różnorodność flory przewodu pokarmowego w zależności od BMD

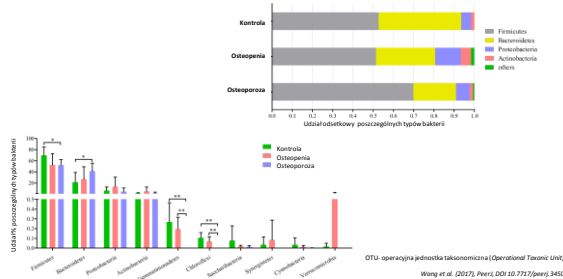
Grupa	Typ	Klasa	Rząd	Rodzina	Rodzaj	Gatunek	OTU
Kontrola (NC)	8	14	20	41	134	218	282
Osteopenia (ON)	21	33	56	88	195	296	378
Osteoporoza (OP)	23	35	58	92	219	335	455
Ogółem	25	38	63	99	235	367	507

OTU- operacyjna jednostka taksonomiczna (Operational Taxomic Unit)
 Wong et al. (2017), *PeerJ*, DOI 10.7717/peerj.3450

15

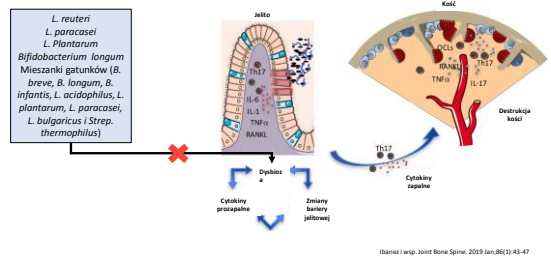
16

Różnorodność flory przewodu pokarmowego w zależności od BMD



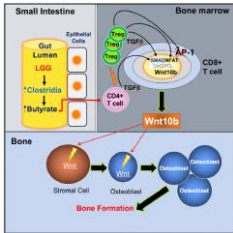
17

Wpływ mikroflory jelitowej na resorpcję kości



18

Wpływ probiotyków na kościotworzenie

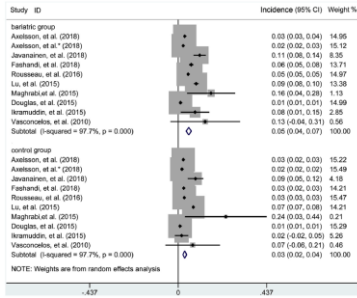


Proponowany patomechanizm

- Bakterie probiotyczne np. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) zwiększają masę kości u myszy poprzez stymulację produkcji maślanu
- LGG lub maślan powoduje wzrost puli komórek Treg w jelicie i szpiku kostnym
- Komórki Treg powodują stymulację komórek CD8+ oraz wzrost ekspresji i produkcji liganda Wnt10b
- Pobudzenie szlaku Wnt w osteoblastach nasilone kościotworzenie

Tyagi et al., 2018, Immunology 49, 1–16 December 18, 2018

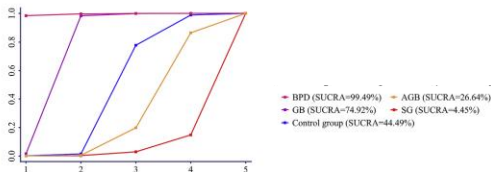
19



- Częstość złamań wynosiła 3% (95% CI 2–4%) u pacjentów po interwencjach niechirurgicznych (leczenie farmakologiczne, zmiana stylu życia i kontrola diety)
- Częstość złamań wynosiła 5% (95% CI 4–7%) u osób, które przeszły operację bariatryczną

21

Wartości SUCRA różnych procedur bariatrycznych w odniesieniu do pooperacyjnego ryzyka złamań u pacjentów z otyłością



Procedury bariatryczne	Prawdopodobieństwa zwiększenia ryzyka
wyłączenie żółciowo-trzustkowe (BPD)	99,49%
by-pass żołądkowy (GB)	74,92%
Interwencja niezabiegowa - kontrola	44,49%
Opaska żołądkowa (AGB)	26,64%
Gastrektomia rękawowa (SG)	4,45%

23

Review

Comparative risk of fracture for bariatric procedures in patients with obesity: A systematic review and Bayesian network meta-analysis

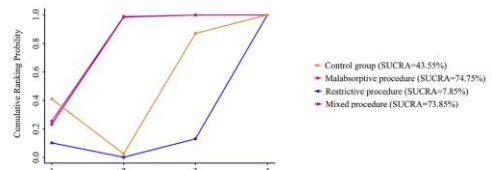
Qingyu Zhang, Jinlei Dong, Dongsheng Zhou, Fanxiao Liu*

Department of Orthopedics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, No.324, Road Jing Wu Wei Qi, Area, 250021, Shandong, China

- Analizą objęto 12 badań opublikowanych w latach 2010-2019, obejmujących 159916 uczestników z otyłością
- Oceniano ryzyko złamań związane z zabiegami bariatrycznymi w porównaniu z postępowaniem zachowawczym
- Autorzy przeprowadzili też analizę klasyfikującą SUCRA (ang. *the surface under the cumulative ranking curve*). Oceniane było prawdopodobieństwo znalezienia się na określonych pozycjach w rankingi szeregującym różne procedury i typy terapii bariatrycznych od najlepszej do najgorszej pod względem ryzyka złamań.

20

Wartości SUCRA różnych typów postępowania bariatrycznego w odniesieniu do pooperacyjnego ryzyka złamań u pacjentów z otyłością



Typ postępowania bariatrycznego	Prawdopodobieństwa zwiększenia ryzyka
Z. redukujące wchłanianie	74,75%
Z. mieszane	73,85%
Metody niechirurgiczne	43,55%
Z. Restrykcyjne	7,85%

22

OBES SURG

DOI 10.1007/s11695-015-1928-8

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Relationship Between Bariatric Surgery and Bone Mineral Density: a Meta-analysis

Byung-Joon Ko¹, Seung-Kwon Myung^{2,3,4}, Kyung-Hwan Cho⁵, Yong-Gyu Park⁶, Sin-Gom Kim⁷, Do-Hoon Kim⁸, Seon-Mee Kim⁹

Podsumowanie wyników

1. U pacjentów poddanych zabiegom bariatrycznym gęstość szczyki kości udowej była mniejsza niż w niechirurgicznej grupie kontrolnej (średnia różnica [MD] $-0,05$ g/cm²; 95% CI, od $-0,07$ do $-0,02$; $p = 0,001$).
2. Nie stwierdzono różnicy w gęstości kości między dwiema grupami w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

24

Podsumowanie

1. Ciężar ciała jest ważnym determinantem gęstości kości i ryzyka złamań; tkanka tłuszczowa jest kluczowym ale nie jedynym składnikiem tej zależności.
2. Tkanka tłuszczowa i kość są powiązane, a ta zależność jest wieloczynnikowa.
3. Większa masa ciała wydaje się chronić przed osteoporozą, ale zależy to od stopnia, typu otyłości oraz płci.
4. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej zwłaszcza w połączeniu z sarkopenią wydaje się wywierać działanie niekorzystne, zwiększając ryzyko złamań.

25

Podsumowanie cd.

5. Istotną rolę w metabolizmie kostnym, w szczególności w przypadku redukcji masy ciała u osób otyłych odgrywa mikroflora przewodu pokarmowego.
6. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku.

26