

## **UTJECAJ DEBLJINE NA RIZIK OD OSTEOPOROTSKIH PRIJELOMA**

### **INFLUENCE OF OBESITY ON FRACTURE RISK IN OSTEOPOROSIS**

JOZO JELČIĆ\*

**Deskriptori:** Debljina – komplikacije, patofiziologija; Osteoporoza – komplikacije; Koštani prijelomi – etiologija; Indeks tjelesne mase; Gustoća kosti; Procjena rizika

**Sažetak.** Skelet je dio lokomotornog sustava koji ima statičku i dinamičku biomehaničku funkciju. Na ove funkcije skeleta utječu koštana masa, oblik i struktura kosti, koji determiniraju i čvrstoću kosti, važan čimbenik rizika od prijeloma. Oni su većim dijelom genski određeni. Povezani su s oblikom, strukturom i masom tijela. Ovaj je odnos također genski determiniran. Promjene mase, strukture i oblika tijela biomehaničkim i humoralnim mehanizmima uzrokuju promjene mase, oblika i strukture kosti. Pri tome dolazi i do promjena neuro-muskularnog sustava koje utječu na rizik od pada i čvrstoću kosti. Sve dok su promjene tjelesne težine i strukture tijela unutar fiziološkog raspona, rizik od prijeloma značajnije se ne mijenja. Mršavost povećava rizik od prijeloma. U debljini se razvijaju patofiziološki procesi, od kojih bi neki mogli djelovati negativno na rizik od prijeloma. Rezultati ispitivanja utjecaja debljine na rizik od prijeloma su kontradiktorni. Na današnjem stupnju znanja može se zaključiti da debljina vjerojatno ne štiti od prijeloma.

**Descriptors:** Obesity – complications, physiopathology; Osteoporosis – complications; Fractures, bone – etiology; Body mass index; Bone density; Risk assessment

**Summary.** The skeleton is part of the locomotor system which has a static and a dynamic biomechanical function. Bone mass, bone shape and bone structure influence these skeleton functions and also determine bone strength, an important determinant of fracture risk. They are mostly genetically determined and linked with body shape, structure and weight. This relationship is also genetically determined. Changes in body weight, structure and shape through biomechanical and humoral mechanisms cause changes in the bone mass, shape and structure. These processes also lead to changes in neuromuscular system to occur which influence the risk of fall and bone strength. As long as the changes in body weight and body structure are within the physiological range, the fracture risk does not change significantly. Low body weight increases the risk of fracture. In obesity pathophysiological processes develop, some of which could negatively influence the fracture risk. The results of studying the influence of obesity on fracture risk have been contradictory. Based on the current knowledge, we may conclude that obesity probably does not protect from fracture.

Liječ Vjesn 2010;132:298–302

Koštani je sustav dio lokomotornog sustava. Njegova masa i oblik većim su dijelom genski određeni (oko 80%), a genski i funkcionalno povezani su s tjelesnom masom i strukturom tijela.<sup>1–5</sup> Promjene indeksa tjelesne mase (engl. body mass index = BMI) i strukture tijela utječu na koštanu masu i geometriju kosti, a preko njih bi mogle utjecati i na rizik od prijeloma kosti. Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja promjene BMI koje su unutar gornje polovine raspona normalnog BMI vjerojatno ne utječu značajno na rizik od prijeloma.<sup>6</sup> Nedvojbeno je utvrđeno da mršavost (BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>) značajno povećava rizik od prijeloma.<sup>6–8</sup> Međutim, rezultati ispitivanja utjecaja debljine na rizik od prijeloma su kontradiktorni. Ranije studije pokazale su pozitivnu povezanost BMI-ja i BMD-a (engl. bone mineral density = mineralna gustoća kgsti), na osnovi čega je prevladavalo mišljenje da debljina »štiti« od prijeloma.<sup>9–13</sup> Osim toga, deblji sloj potkožnoga masnog tkiva na bokovima smanjuje snagu udarca i time rizik od prijeloma kuka.<sup>14</sup> Pojačana je i konverzija androgena u estrogene, što također može povoljno djelovati na koštanu masu. Neke su studije su potvrdile negativnu povezanost BMI-ja i rizika od prijeloma.<sup>15–18</sup> Međutim, rezultati nekih novijih studija su iznenadili. U njima je debljina bila povezana s povećanim rizikom od prijeloma,

osobito u djece.<sup>19–24</sup> Kasnija istraživanja utjecaja strukture tijela na BMD pokazala su da pojedini segmenti tijela, kao što su masno tkivo i mišići djeluju na koštanu masu i geometriju kosti, neovisno o BMI-ju. Ovim je otvoreno novo veliko područje istraživanja ne samo odnosa ukupne mase tijela i BMD-a nego i složene mreže odnosa masnog tkiva, mišića i kosti. Budući da se pri promjenama tjelesne mase najčešće mijenja i struktura tijela, važno je ustanoviti mehanizme kojima promjene strukture tijela utječu ne samo na BMD nego i na druge varijable važne za čvrstoću kosti, kao što su geometrija i kvaliteta kosti.

#### **Utjecaj strukture tijela na BMD i rizik od prijeloma**

Struktura tijela pokazuje spolni dimorfizam. Ona se mijenja s promjenama životne dobi. Utvrđeno je da struktura

\* Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. J. Jelčić, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: jozo.jelcic@zg.htnet.hr

Primljeno 22. veljače 2010., prihvaćeno 3. rujna 2010.

tijela neovisno o BMI-ju utječe na BMD i rizik od prijeloma. Postoje različiti modeli strukture tijela i metode za njezinu procjenu. Trokomponentni model strukture tijela uključuje mast, koštani mineral i mršavu masu.<sup>25</sup> Pod terminom mršava masa razumijeva se mišićna masa. Međutim, *in vivo* tehnikama ne mjeri se direktno strukutra tijela, pa ni mišićna masa, nego se ona procjenjuje na osnovi mjerenja tjelesnih obilježja. Mršava masa mjerena densitometrijski uključuje i tjelesnu vodu.<sup>26</sup> U djece, adolescenata, mladih žena, premenopausalnih, perimenopausalnih i postmenopausalnih žena bez osteoporoze te u starijih muškaraca mršava tjelesna masa pozitivno je povezana s BMD-om.<sup>27</sup> U adolescenata obaju spolova, postmenopausalnih žena i žena u seniju, a manje u starijih muškaraca, ukupna masna masa ima dominantan pozitivan utjecaj na BMD.<sup>28</sup>

Oko 90% ukupne tjelesne mase čine mast i mišići. Masno tkivo i mišići aktivna su komponenta strukture tijela koja humoralnim i biomehaničkim mehanizmima djeluje na kost. U debljini se povećava ukupna masna masa, a mijenja se i strukutra tijela. Pokreću se patofiziološki procesi koji su specifično povezani s povećanom ukupnom masnom masom, promjenama raspodjele masti i mišićne mase.<sup>29</sup> Pod jednakim BMI-jem mogu se kriti potpuno različite strukture tijela koje mogu različito utjecati na kost. Zato korištenje samo BMI-ja u procjeni utjecaja debljine na kost, a bez procjene strukture tijela, može uzrokovati kontradiktorne rezultate. Ustanovljeno je da ukupna masna masa, mršava masa i distribucija masti utječu na koštanu masu i geometriju kosti neovisno o BMI-ju. Nađena je negativna povezanost masne mase i BMD-a, neovisna o BMI-ju.<sup>30,31</sup> Pri tome je utvrđeno daje važna i distribucija masti. Povećan omjer visceralne masti i supkutane masti utječe pozitivno na BMD slabinske kralježnice, neovisno o BMI-ju.<sup>32</sup>

Skelet ima statičku i dinamičku biomehaničku funkciju. Za ostvarenje ovih funkcija važni su koštana masa, oblik i struktura kosti. Međutim, za ispunjenje bilo koje od ovih funkcija osnovni preduvjet je održavanje integriteta kosti, koji je ugrožen stalnim djelovanjem sila tlaka kojima tijelo tlači kosti, sila vlakna kojima mišići pokreću kosti i traumatskih sila iz vanjske sredine. Rizik prijeloma kosti određen je čvrstoćom kosti, rizikom od pada i djelovanjem traumatskih sila.

Čvrstoća kosti karakterizirana koštanom masom, geometrijom i strukturom kosti, omogućuje da kost izdrži ove nepovoljne utjecaje i zadrži svoj integritet.<sup>33</sup> Učestalo djelovanje neke sile na kost u dužem periodu utječe na koštanu pregradnju, a preko nje na promjene koštane mase, oblika i strukture kosti. Na taj način kost se prilagođava specifičnim funkcionalnim zahtjevima uz održavanje integriteta kosti. Prilikom promjena tjelesne mase funkcija kosti, njezina čvrstoća i rizik prijeloma tendiraju da se održe u genetski određenim okvirima sve dok su promjene tjelesne mase unutar fiziološkog raspona. Ako promjene tjelesne mase i opterećenja kosti prijeđu fiziološke granice, može doći do narušavanja integriteta kosti i porasta rizika od prijeloma. Pri porastu tjelesne mase povećava se opterećenje kosti, što bi moglo povećati rizik od prijeloma. Međutim, pri tome se povećavaju koštana masa i promjer kosti (zahvaljujući subperiostalnoj apoziciji), što za posljedicu ima vraćanje rizika od prijeloma na razinu prije povećanja tjelesne mase. Za sada se ne zna koliko je povećanje BMD-a adekvatno da održi čvrstoću kosti nepromijenjenom pri porastu BMI-ja. Ovaj je odnos očito nelinearan, jer i mali porast BMD-a omogućuje održavanje čvrstoće kosti pri znatno većem porastu BMI-ja. S druge strane povećana masna masa hu-

moralnim mehanizmom može uzrokovati čak i smanjenje BMD-a. Ovo usklađivanje koštane mase, oblika, a vjerojatno i strukture kosti, s promjenama tjelesne mase izgleda da uspješno održava nepromijenjenim rizik od prijeloma kosti samo pri promjenama tjelesne mase u rasponu BMI-ja između 22 i 25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>6</sup> De Laet i sur. ustanovili su da je krivulja povezanosti BMI-ja i rizika od prijeloma nelinearna. Niska tjelesna masa povezana je s nižom koštanom masom i većim rizikom od prijeloma. Međutim, u debljini rizik od prijeloma ponovno lagano raste, ako se korigira za utjecaj BMD-a. BMI je pozitivno povezan s rizikom kompresivnih prijeloma trupova kralježaka u postmenopausalnih bolesnica s osteoporozom.<sup>34</sup> Na rizik od kompresivnih prijeloma trupova kralježaka jače utječe omjer tjelesna težina/BMC i tjelesna težina/BMD nego sam BMD u bolesnica s osteoporozom.<sup>35</sup> Kaniš i sur. nisu ustanovili povezanost debljine i povećanog rizika od prijeloma, premda nisu ustanovili ni »zaštitni« utjecaj debljine na rizik od prijeloma.<sup>36</sup>

### Genska poveznica tjelesne mase, distribucije masti, mišićne mase, geometrije kosti i koštane mase

Odnos tjelesne mase, oblika i strukture tijela i koštane mase, oblika i strukture kosti genski je zadan, a modificiran je vanjskim čimbenicima, dobi i spolom. Mnogi su geni zajednički za BMI, distribuciju masti i BMD. Pretraživanjem genoma utvrđene su kromosomske regije i genski polimorfizmi koji povezuju BMI, ukupnu masnu masu i BMD.<sup>37-43</sup> Između mršave tjelesne mase i geometrije vrata bedrene kosti te mišićne mase i BMD-a ustanovljena je također genska povezanost.<sup>44-40</sup>

### Mehanizmi djelovanja mišića i masnog tkiva na kost

Masno tkivo i mišići na kost djeluju biomehaničkim i humoralnim mehanizmima. Mišići na kosti djeluju biomehaničkim mehanizmom. Do sada je detaljnije ispitivan utjecaj mišića na koštanu masu i geometriju kosti, dok nedostaju informacije o njihovom utjecaju na kvalitetu kosti. Mišićna aktivnost djeluje kao mehanički stres na osteoblaste uzrokujući njihovo istežanje i aktivaciju. Moguće je da se osjet mehaničke sile odvija preko osteocita uronjenih u mrežu koštanog matriksa. Još nisu poznati detalji ove transformacije biomehaničke sile u kemijski stimulus kojim se aktiviraju osteoblasti, ali se zna da je u intracelularno signaliziranje uključena aktivacija ERK1/2 (engl. extracellular signal regulated kinase = kinaza regulirana izvanstaničnim signalom) i p38-MAPK (mitogen-activated protein kinase = proteinska kinaza aktivirana mitogenom) signalnih putova. Wnt koreceptor LRP5 (engl. LDL-receptor related protein = protein srodan LDL-receptorom) ključni je u regulaciji diferencijacije i aktivnosti osteoblasta, pa tako i mehaničke aktivacije osteoblasta.<sup>47,48</sup> Mehaničko opterećenje stimulira BMP5 (engl. bone morphogenetic protein = koštani morfogenetski protein) u osteoblastima i preko njih funkciju osteoblasta i izgradnju koštanog tkiva.<sup>49</sup> Mehanička sila djeluje ponajprije na subperiostalno modeliranje kortikalne kosti. GOOD studija je pokazala da je u mladih muškaraca tjelesna aktivnost potrebna za porast promjera kortikalne kosti i trabekularnog vBMD-a (engl. volumetric BMD = zapreminski BMD), ali da ne djeluje na kortikalni vBMD.<sup>45</sup>

Masno tkivo na kost djeluje biomehaničkim i humoralnim mehanizmima.<sup>50</sup> Humoralni mehanizam je kompleksan. U debljini dolazi do promjena sekrecije citokina koje izlučuje masno tkivo (adipokini) i drugih endokrino-metabo-

ličkih poremećaja koji utječu na funkciju koštanih stanica i košanu pregradnju. S druge strane, zadnjih je godina ustanovljeno da i kosti imaju endokrinu funkciju. Osteoblasti izlučuju hormon osteokalcin preko kojeg kost može djelovati povratno na masno tkivo, odnosno metabolizam energije.

Masno je tkivo žlijezda s unutarnjim lučenjem. Osim metaboličke funkcije adipociti imaju i endokrinu funkciju. Masne stanice izlučuju velik broj adipokina s parakrinim i autokrinim djelovanjem, a uz to i nekoliko hormona kao što su: leptin, adiponektin, rezistin, apelin, visfatin i hemerin. Nakupljanje nepotrošene energije u masnom tkivu, u količini većoj od genski programirane, uzrokuje poremećaj endokrine funkcije masnih stanica s promjenama koncentracije adipokina u krvi.<sup>51-53</sup> U debljini rastu koncentracije svih adipokina u plazmi osim adiponektina čija se razina u plazmi snižava. U plazmi je snižena i koncentracija grelina, hormona koji izlučuju oksintične stanice želuca. Do sada je najdetaljnije ispitano djelovanje leptina na kost. Međutim, rezultati su kontradiktorni, a ovisе o tome jesu li ispitivanja provedena u *in vivo* ili *in vitro* uvjetima, na ljudima ili eksperimentalnim životinjama. Leptin na kost djeluje perifernim i centralnim mehanizmom. Pod utjecajem leptina i estrogena matične mezenhimalne stanice diferenciraju se u osteoblaste, dok je diferencijacija u adipocite inhibirana.<sup>54</sup> Centralno djeluje na razini hipotalamusa na simpatički autonomni živčani sustav i CART (engl. cocaine- and amphetamine-regulated transcript = prijepis reguliran kokainom i amfetaminom) sjedne strane i na os hormon rasta-IGF-1 (insulin-like growth factor = čimbenik rasta sličan hormonu rasta) s druge strane. Simpatički živčani sustav je medijator djelovanja leptina na periferiji preko  $\beta$ -receptora. Preko njega leptin inhibira formiranje nove kosti.<sup>55</sup> S druge strane, stimulacijom osi hormon rasta-IGF-1 i inhibicijom NPY (engl. neuropeptide Y = neuropeptid Y) stimulira formiranje nove kosti.<sup>56-57</sup> Rezultati *in vivo* ispitivanja na ljudima su kontradiktorni. Ukupan rezultat složenog djelovanja leptina na kost u ljudi još nije moguće sagledati, pogotovu ako se uzme u obzir njegovo djelovanje na košanu masu, oblik kosti i kvalitetu kosti. Adiponektin je adipokin koji poboljšava osjetljivost inzulinskih receptora. Njegova je koncentracija u plazmi u negativnoj korelaciji s košanom masom.<sup>58</sup> On povećava formiranje osteoklasta indirektno stimulacijom RANKL-a (engl. receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand = ligand receptora aktivatora nuklearnog čimbenika kapa B) i inhibiciju produkcije osteoprotegerina u osteoblastima preko MAPK signalnog puta.<sup>59</sup> Njegova razina u plazmi u debljini je snižena, što bi moglo djelovati pozitivno na košanu masu. Grelin je hormon koji stimulira proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta i inhibira njihovu apoptozu.<sup>60</sup> Ustanovljeno je da grelin stimulira osteoblaste preko ERK1/2 MAPK i MAPK/PI3K (engl. phosphatidylinositol 3-kinase = fosfatidilinozitol 3-kinaza) putova.<sup>61</sup> Njegova razina u plazmi u debljini također je snižena, što bi moglo djelovati negativno na košanu masu. Apelin je hormon masnog tkiva koji utječe na vazodilataciju ovisno o NO iz endotelnih stanica. Stimulira proliferaciju i inhibira apoptozu mišjih osteoblasta posredstvom JNK (engl. c-Jun N-terminal kinase = N-terminalni dio c-Jun kinaze) i PI3-K/Akt signalnih putova.<sup>62</sup> Malen je broj ispitivanja djelovanja rezistina na kost. Ustanovljena je negativna povezanost razine rezistina u plazmi i BMD-a slabinske kralježnice.<sup>64</sup> Nije nađena povezanost njegove koncentracije u plazmi i BMD-a u muškaraca. Međutim, ustanovljeno je da su polimorfizmi gena za rezistin povezani s mišićnom masom, ma-

snom masom i volumenom kortikalne kosti.<sup>63</sup> Visfatin *in vitro* stimulira proliferaciju osteoblasta i izlučivanje kolagena tipa I, dok smanjuje izlučivanje osteokalcina.<sup>65</sup> Njegova razina u plazmi u debljini je povišena. Apelin, čija je razina u plazmi u debljini također povišena, djeluje stimulatивно na funkciju osteoblasta.<sup>66</sup>

### Utjecaj ostalih endokrino-metaboličkih poremećaja u debljini na kost

Debljina je povezana s razvojem endokrino-metaboličkih poremećaja koji također mogu djelovati na kost.<sup>67</sup> Zbog brojnosti ovih poremećaja koji imaju suprotne učinke na kost za sada nije moguće procijeniti njihov ukupni utjecaj na rizik od prijeloma. Cesta komplikacija debljine je inzulinska rezistencija praćena pojačanim izlučivanjem inzulina, koji preko receptora IGF-1 može djelovati anabolički na kost. Ustanovljeno je da stimulacija receptora IGF-1 stimulira diferencijaciju osteoprogenitornih stanica.<sup>68</sup> U muškaraca se u debljini često javlja hipergonadotropni hipogonadizam koji bi mogao uzrokovati pojačan gubitak koštane mase.<sup>69</sup> S druge strane, u oba spola pojačana je konverzija androgena u estrogene u masnom tkivu, što bi moglo djelovati pozitivno na košanu masu. Visceralna debljina je povezana s niskom razinom SHBG-a (engl. sex hormone-binding globulin = globulin koji veže spolne hormone), koji je neovisan regulator serumskih biljega koštane pregradnje i BMD-a.<sup>70</sup> Visoka razina SHBG-a u serumu mladih muškaraca pozitivan je prediktor veličine kortikalne kosti, ali ne i kortikalnog i trabekularnog vBMD-a, što sugerira da povišena razina SHBG-a u njih rezultira povećanom periostalnom apozicijom kosti.<sup>71</sup> U starijih žena SHBG je negativan prediktor aBMD-a i rizika od prijeloma.<sup>72</sup> Prekomjerno nakupljanje masti u visceralnome masnom tkivu inhibira sekreciju hormona rasta, neovisno o BMI-ju, što bi moglo negativno utjecati i na mišićnu i na košanu masu.<sup>73</sup> U debljini je snižena koncentracija 25(OH)D3 u plazmi zbog njegove sekvestracije u masnom tkivu, što može imati negativan učinak na košanu masu.

Novija istraživanja pokazala su da i kost ima sekretornu aktivnost. Osteoblasti izlučuju osteokalcin koji pokazuje karakteristike hormona i ostvaruje povratni utjecaj kosti na masno tkivo, periferna tkiva i  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočić gušterače. On stimulira izlučivanje adiponektina iz masnih stanica, koji djeluje povoljno na funkciju inzulinskih receptora, a čiji je povratni učinak na košanu masu negativan.<sup>74</sup>

### Utjecaj debljine na rizik od pada

Osim na kost, masno tkivo djeluje i na neuromuskularnu funkciju, koja je važna za održavanje ravnoteže i utječe na rizik od pada i prijeloma. Još nisu poznati svi detalji utjecaja debljine na neuromuskularnu funkciju i rizik od pada. Debljina može djelovati negativno na mišićnu strukturu, mišićnu masu i snagu, premda zbog pojačanog napreznaja mišića može uzrokovati i porast mišićne mase. U nekih osoba razvija se sarkopenija.<sup>75,76</sup> Terminom »sarkopenična debljina« (SD) označava se debljina sa smanjenom mišićnom masom. Procjene prevalencije sarkopenične debljine razlikuju se ovisno o kriterijima za određivanje sarkopenije i variraju od 3 do 12%.<sup>77</sup> U ovih bolesnika povišena je koncentracija proinflammatoryh citokina koje u krv izlučuje visceralno masno tkivo kao što su IL-6, C-reaktivni protein, antagonist receptora IL-1i solubilni receptor IL-6 koji bi mogli imati važnu ulogu u patogenezi SD.<sup>78</sup> S druge strane i poprečno prugasti mišići izlučuju neke citokine (miokine)

kao što su IL-6, IL-8, IL-15, FGF-21 i visfatin koji bi mogli djelovati na masno tkivo, a možda lokalno i na kost.<sup>79-80</sup> Hipogonadizam i snižena razina hormona rasta u debljini negativno utječu na mišićnu masu.<sup>82-84</sup> Slabija pokretljivost u debljini također, uzrokuje smanjenje mišićne mase. Smanjena bioraspodjeljivost 25(OH)D<sub>3</sub> također bi mogla uzrokovati slabljenje mišićne funkcije. U debljini je često prisutna inzulinska rezistencija. S obzirom na to da inzulin djeluje snažno anabolički na metabolizam proteina u poprečno-prugastim mišićima, njegova slabija aktivnost u inzulinskoj rezistenciji može uzrokovati i razvoj sarkopenije.<sup>85</sup> Tijekom mršavljenja i različitih dijeta siromašnih proteinima također dolazi do katabolizma proteina i smanjenja mišićne mase.<sup>86</sup> Svi ovi mehanizmi u debljini mogu uzrokovati povećan rizik od pada, što kao posljedicu može imati porast rizika od prijeloma.

### Zaključak

Debljina vjerojatno ne štiti od prijeloma. Potrebna su daljnja istraživanja patofizioloških mehanizama kojima promjene strukture tijela u debljini utječu na koštanu masu, geometriju i strukturu kosti, neuromuskularnu funkciju i rizik od pada.

### LITERATURA

- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Ebert S. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987;80:706-10.
- Kelly PJ, Morrison NA, Sambrook PN, Nguyen TV, Eisman JA. Genetic influences on bone density and fracture. *Eur J Endocrinol* 1995;133:265-71.
- Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA. Bone mass, lean mass and fat mass: same genes or same environments? *Am J Epidemiol* 1998;147:3-16.
- Szule P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men – the MEMOS study. *J Bone Miner Res* 2005;20(5):721-9.
- Slemenda CW, Hui SL, Williams CJ *et al*. Bone mass and anthropometric measurements in adult females. *Bone Miner* 1990;11:101-9.
- De Laet C, Kanis JA, Oden A *et al*. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1330-8.
- van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001;12(8):630-8.
- National Institutes of Health. Osteoporosis. Cause, treatment, prevention. NIH Publication Bethesda 1986;86-2226.
- Holbrook TL, Barrett-Connor E. The association of lifetime weight and weight control patterns with bone mineral density in an adult community. *Bone Miner* 1993;20(2):141-9.
- Pesonen J, Sirola J, Tuppurainen M *et al*. High bone mineral density among perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1890-906.
- Wu S, Lei SF, Chen XD, Tan LJ *et al*. The contributions of lean tissue mass and fat mass to bone geometric adaptation at the femoral neck in Chinese overweight adults. *Ann Hum Biol* 2007;34(3):344-53.
- Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, Maggi S. Osteoporosis and body composition. *J Endocrinol Invest* 2007;30(6 Suppl):42-7.
- Pocock N, Eisman J, Gwinn T *et al*. Muscle strength, physical fitness, and weight but not age predict femoral neck bone mass. *J Bone Miner Res* 1989;4(3):441-8.
- Robinovitch SN, McMahon TA, Hayes WC. Force attenuation in trochanteric soft tissues during impact from a fall. *J Orthop Res* 1995;13(6):956-62.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-7.
- Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-Kiukkaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index – a population-based study. *Bone* 2006 Aug;39(2):385-91.
- Lau EM, Chan YH, Chan M *et al*. Vertebral deformity in Chinese men: Prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. *Calcif Tissue Int* 2000;66:47-52.
- Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int* 2009;20(3):363-70.
- Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *Bone Miner Res* 1998; 13(1): 143-8.
- Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(10):2011-8.
- Goulding A, Jones JE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001; 139(4):509-15.
- Jones IE, Williams SM, Goulding A. Associations of birth weight and length, childhood size, and smoking with bone fractures during growth: evidence from a birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2004;159(4): 343-50.
- Goulding A, Grant AM, Williams SM. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(12):2090-6.
- Finkelstein EA, Chen H, Prabhu M, Trogon JG, Corso PS. The relationship between obesity and injuries among U.S. adults. *Am J Health Promot* 2007;21(5):460-8.
- Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):612-7.
- Woodrow G. Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(1):8-14.
- Salamone LM, Glynn N, Black D *et al*. Body composition and bone mineral density in premenopausal and early perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995;10(11):1762-8.
- Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:779-82.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(2):129-39.
- Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA *et al*. 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(1): 146-54.
- Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5): 1640-6.
- Douchi T, Yamamoto S, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Nagata Y. Relationship between body fat distribution and bone mineral density in premenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol* 2000;95(5):722-5.
- Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1049-56.
- Pirro M, Fabbri G, Leli C *et al*. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab*. 2010;28(1):88-93.
- Jelčić J, Delija A, Kuster D *et al*. Coefficient of body weight/BMC correlates with risk of vertebral fracture better than BMD and BMC in patients with osteoporosis. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Florence May 5-8 2010. *Osteoporos Int* 2010;21(1):P190.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(4):385-97.
- Tang ZH, Xiao P, Lei SF *et al*. A bivariate whole-genome linkage scan suggests several shared genomic regions for obesity and osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2751-7.
- Bustamante M, Nogues X, Mellibovsky L *et al*. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with bone mineral density and body mass index in Spanish postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2007;157(5):677-84.
- Huang QY, Shen H, Deng HY *et al*. Linkage and association of the CA repeat polymorphism of the IL6 gene, obesity-related phenotypes, and bone mineral density (BMD) in two independent Caucasian populations. *J Hum Genet* 2003;48(8):430-7.
- Pistilli EE, Gordish-Dressman H, Seip RL *et al*. Resistin polymorphisms are associated with muscle, bone, and fat phenotypes in white men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(2):392-402.
- Zhao LJ, Guo YF, Xiong DH, Xiao P, Recker RR, Deng HW. Is a gene important for bone resorption a candidate for obesity? An association and linkage study on the RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) gene in a large Caucasian sample. *Hum Genet* 2006;120(4): 561-70.
- Guerardel A, Tanko LB, Boutin P, Christiansen C, Froguel P. Obesity susceptibility CART gene polymorphism contributes to bone remodeling in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17(1):156-7.
- Van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:333-57.

44. Deng FY, Xiao P, Lei SF *i sur.* Bivariate whole genome linkage analysis for femoral neck geometric parameters and total body lean mass. *J Bone Miner Res* 2007;22(6):808–16.
45. Lorentzon M, Eriksson AL, Nilsson S, Mellstrom D, Ohlsson C. Association between physical activity and BMD in young men is modulated by catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 2007;22(8):1165–72.
46. Reich MS, Jarvis JP, Silva MJ, Cheverud JM. Genetic relationships between obesity and osteoporosis in LGXSM recombinant inbred mice. *Genet Res.* 2008;90(5):433–44.
47. Sawakami K, Robling AG, Ai M *i sur.* The Wnt co-receptor LRP5 is essential for skeletal mechanotransduction but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. *J Biol Chem* 2006;281(33):23698–711.
48. Simmons CA, Mattis S, Thornton AJ, Chen S, Wang CY, Mooney DJ. Cyclic strain enhances matrix mineralization by adult human mesenchymal stem cells via the extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) signaling pathway. *J Biomech* 2003;36(8):1087–96.
49. Ho AM, Marker PC, Peng H, Quintero AJ, Kingsley DM, Huard J. Dominant negative Bmp5 mutation reveals key role of BMPs in skeletal response to mechanical stimulation. *BMC Dev Biol* 2008;8:35.
50. Zhao LJ, Jiang H, Papsian CJ *i sur.* Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008;23(1):17–29.
51. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA *i sur.* Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(3):343–68.
52. Korner J, Woods SC, Woodworth KA. Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity. *Am J Med* 2009;122(4Suppl 1):S12–8.
53. Lieben L, Callewaert F, Bouillon R. Bone and metabolism: a complex crosstalk. *Horm Res* 2009;71(Suppl 1):134–8.
54. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630–38.
55. Ducy P, Amling M, Takeda S *i sur.* Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
56. Baldock PA, Allison S, McDonald MM *i sur.* Hypothalamic regulation of cortical bone mass: opposing activity of Y2 receptor and leptin pathways. *J Bone Miner Res* 2006;21(10):1600–7.
57. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int* 2008;19(7):905–12.
58. Richards JB, Valdes AM, Burling K, Perks UC, Spector TD. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1517–23.
59. Luo XH, Guo LJ, Xie H *i sur.* Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006;21(10):1648–56.
60. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H *i sur.* Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2005;20(5):790–8.
61. Delhanty PJ, van der Eerden BC, van der Velde M *i sur.* 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(1):37–47.
62. Tang SY, Xie H, Yuan LQ *i sur.* Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides* 2007;28(3):708–18.
63. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ *i sur.* The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(2):131–8.
64. Pistilli EE, Gordish-Dressman H, Seip RL *i sur.* Resistin polymorphisms are associated with muscle, bone, and fat phenotypes in white men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(2):392–402.
65. Xie H, Tang SY, Luo XH *i sur.* Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007;80(3):201–10.
66. Tang SY, Xie H, Yuan LQ *i sur.* Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides* 2007;28(3):708–18.
67. Jelčić J, Koršić M. Debljina kao medicinski i javnozdravstveni problem. *Liječ Vjesn* 2009;131(9–10):279–85.
68. Jia D, Heersche JN. Insulin-like growth factor-1 and -2 stimulate osteoprogenitor proliferation and differentiation and adipocyte formation in cell populations derived from adult rat bone. *Bone* 2000;27:785–94.
69. Buvat J, Maggi M, Gooren L *i sur.* Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *Sex Med.* 2010;7(4 Pt 2):1627–56.
70. Valimaki VV, Alfthan H, Ivaska KK *i sur.* Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3785–9.
71. Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellstrom D, Ohlsson C. Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1334–41.
72. Ooms ME, Lips P, Roos JC *i sur.* Vitamin D status and sex hormone binding globulin: Determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1177–84.
73. Makimura H, Stanley T, Mun D, You SM, Grinspoon S. The Effects of Central Adiposity on Growth Hormone Response to GHRH-Arginine Stimulation Testing in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4254–60.
74. Lee NK, Sowa H, Hinoi E *i sur.* Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell* 2007;130:456–69.
75. Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D *i sur.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755–63.
76. Newman AB, Kupelian V, Visser M *i sur.* Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1602–9.
77. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, V'sser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(6):693–700.
78. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN *i sur.* Sarcopenia, obesity, and inflammation – results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:428–34.
79. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88(4):1379–406.
80. Krzywick-Walker SM, Ocon-Grove OM, Maddineni SR, Hendricks 3rd GL, Ramachandran R. Is visfatin an adipokine or myokine? Evidence for greater visfatin expression in skeletal muscle than visceral fat in chickens. *Endocrinology* 2008;149:1543–50.
81. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett* 2008;582(27):3805–10.
82. Waters DL, Quails CR, Dorin RI *i sur.* Altered growth hormone, Cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:536–41.
83. Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS *i sur.* Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4139–46.
84. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH *i sur.* The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol* 2005;63:152–60.
85. Guillet C, Boirie Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab* 2005;31(Spec No 2):S20–25S26.
86. Castaneda C, Charnley JM, Evans WJ, Crim MC. Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. *Am J Clin Nutr* 1995;62:30–9.