

# Utjecaj debljine na lokomotorni sustav

## *Impact of Obesity on Musculoskeletal System*

TEA SCHNURRER-LUKE-VRBANIĆ<sup>1</sup>, SRĐAN NOVAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu; <sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju; Klinički bolnički centar Rijeka

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Jedan od glavnih javnozdravstvenih problema epidemijskih razmjera jest debljina, a zbog starenja populacije i sedentarnog načina života bolesti lokomotornog sustava također su u porastu. Sve je više kliničkih i znanstvenih dokaza o povezanosti debljine s bolestima lokomotornog sustava, što dovodi do znatne onesposobljenosti i narušenosti kvalitete života bolesnika. Najviše je dokaza o povezanosti debljine i osteoartrisa (OA), no sve je više dokaza i o njezinoj povezanosti s upalnim reumatskim bolestima, ponajprije reumatoidnim artritismom (RA), ali i sa psorijatičnim artritismom (PsA). S kliničkog stajališta važno je razumijevanje učinka smanjenja prekomjerne tjelesne težine na ishode liječenja navedenih muskuloskeletnih bolesti.

**KLJUČNE RIJEČI:** debljina, lokomotorni sustav, mišićno-koštane bolesti

**SUMMARY** \_\_\_\_ Obesity is a public health problem of epidemic proportions. There is also increasing incidence of musculoskeletal disorders due to the aging of the population and the sedentary lifestyle. Increasing clinical and scientific evidence highlights the correlation between obesity and musculoskeletal disorders, which gives rise to significant disability and impairment of the patient's quality of life. Existing evidence largely emphasises the correlation of obesity and osteoarthritis (OA), but there is also increasing evidence of the association between obesity and inflammatory rheumatic diseases, primarily rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA). From the clinical point of view it is important to understand the effect that weight loss has on the treatment outcomes in patients with musculoskeletal disorders.

**KEY WORDS:** obesity, musculoskeletal system, musculoskeletal disorders.



### UVOD

U današnje vrijeme jedan od glavnih javnozdravstvenih problema epidemijskih razmjera jest debljina te je sve više kliničkih i znanstvenih dokaza o njezinoj povezanosti s drugim medicinskim problemima, bilo da je debljina čimbenik rizika od pojedinih bolesti ili je njihova posljedica. S druge strane, bolesti lokomotornog sustava ili muskuloskeletne bolesti također su u porastu, ponajprije zbog starenja populacije, ali i promjene načina života. One su glavni uzrok kronične boli i invalidnosti u suvremenom svijetu. Postoji znatna međusobna pozitivna povezanost između muskuloskeletnih bolesti i stupnja debljine te je debljina odgovorna za veliku onesposobljenost i narušenost kvalitete života bolesnika s muskuloskeletnim bolestima. Kronična bol i invaliditet povezani s muskuloskeletnim bolestima ne utječu samo na kvalitetu života nego pridonose i sjedilačkom načinu života koji je povezan s različitim teškim komorbiditetima. Spekter muskuloskeletnih bolesti koje su povezane s debljinom širok je (tablica 1.). Najviše dokaza postoji o povezanosti debljine i osteoartrisa (OA), no sve je više dokaza i o njezinoj povezanosti s upalnim reumatskim bolestima, ponajprije reumatoidnim artritismom (RA), ali i sa psorijatičnim artritismom (PsA). S kliničkog stajališta važno je razumijevanje učinka smanjenja prekomjerne tjelesne težine na ishode liječenja muskuloskeletnih bolesti (1).

**TABLICA 1.** Muskuloskeletne bolesti povezane s debljinom

Osteoartritis (koljena, kukova, šaka)
Reumatoidni artritis
Psorijatični artritis
Urični artritis
Križobolja
Bolesti mekih tkiva (sindrom karpalnog kanala, plantarni fascitis i dr.)
Osteoporoza

### Epidemiologija

Debljina je kao kronična bolest povezana s povišenim mortalitetom, a definirana je viškom potkožnoga masnog tkiva u odnosu prema ostaloj tjelesnoj masi te zahvaća gotovo svaki organ i tkivo u tijelu. Povećana je akumulacija povezana s hipertrofijom i hiperplazijom masnih stanica. Epidemiološka istraživanja pokazuju trend porasta prevalencije prekomjerne tjelesne težine i debljine (2).

Incidencija OA i RA, kao i drugih muskuloskeletnih bolesti također je u porastu. S obzirom na raširenost navedenih bolesti, čak i umjereni rizik koji pretilost nosi za pojedinu od tih bolesti znatno pridonosi njihovoj incidenciji. Iako in-

deks tjelesne mase (ITM) ne može mjeriti postotak tjelesne masnoće niti visceralno masno tkivo, smatra se korisnim indikatorom debljine te se njime služimo u većini epidemioloških studija (1).

## Patofiziologija

Poznato je da na bolesti lokomotornog sustava debljina može djelovati mehanički jer je opterećenje zbog tjelesne mase odgovorno za biomehaničke promjene zglobova i izvanzglobnih tkiva. Masno tkivo, pogotovo visceralno, luči adipocitokine koji, osim što su uključeni u brojne metaboličke funkcije, imaju određenu ulogu kao medijatori u upali. Adipokini koji se najčešće povezuju s imunopatogenezom muskuloskeletnih bolesti jesu leptin, adiponektin, visfatin i rezistin (1, 3).

Masno tkivo, tj. masne stanice, ali i druge stanice uključene u strukturu masnog tkiva izlučuju i proupalne citokine kao što su IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ . U debljini dolazi do promjena koncentracije adipokina u serumu, ali i do promjena jačine njihova djelovanja. Koncentracije većine adipokina u debljini uglavnom rastu, a jedino koncentracije adiponektina padaju. Razine leptina u debljini rastu, ali njegov učinak može slabjeti zbog leptinske rezistencije. Na hrskavicu zgloba adipokini mogu djelovati i destruktivno i protektivno te postoje razlike u njihovim učincima u uvjetima *in vitro* i *in vivo*. Adipokine ne izlučuju samo adipociti već i razne stanice u strukturi zgloba kao što su hondrociti, sinovijalni fibroblasti i suphondralni osteoblasti. Najviše podataka o humoralnim učincima adipokina postoji u modelima OA i RA. Iako se razine adipokina u serumu mijenjaju ovisno o ITM-u, više je studija pokazalo da razine adiponektina i leptina u krvi koreliraju s aktivnosti OA i RA, čak i neovisno o indeksu tjelesne mase (1, 4, 5).

## Debljina i osteoartritis

S vremenom, uobičajeno nakon 50. godine života, započinju mišićno-koštani problemi, a jedna od najčešćih kroničnih bolesti lokomotornog sustava jest osteoartritis (OA). OA je najčešći uzrok onesposobljenosti jer bolni zglob postaje znatno ograničenje u aktivnostima dnevnog života i participaciji u društvu. S očekivanim produljenjem životnog vijeka očekuje se sve veći broj ljudi s teškim oblikom OA (6).

Za OA se prije smatralo da je normalna posljedica starenja lokomotornog sustava pa je tako nastao termin degenerativna bolest zgloba. Međutim, danas je poznato da OA nastaje u složenom međudjelovanju brojnih čimbenika te se manifestira morfološkim, biokemijskim, molekularnim i biomehaničkim promjenama i stanica i međustanične tvari u svim tkivima koja čine diartrodialni zglob. Naime, OA se uobičajeno klasificira kao neupalna bolest zgloba zbog od-

sutnosti neutrofila u sinovijalnoj tekućini i zbog nedostatka simptoma sistemske upale. No katkad klinički simptomi osteoartritis govore u prilog razvoju blage upale, iako je ona nižeg intenziteta nego što je to slučaj kod reumatoidnog artritis (3, 6).

Brojne studije potvrdile su prisutnost proupalnih citokina koji su medijatori upale u razvoju osteoartritis zgloba. Medijatori upale stimuliraju hondrocite u otpuštanju enzima koji uzrokuju njihovu degradaciju i apoptozu. Proizvodnju proupalnih citokina također stimuliraju mehanički i oksidativni stres, kao i stanice sinovijalnog tkiva te suphondralni osteoblasti. Mnoge su studije dokazale da su u OA povišene razine serumskih citokina, osobito razine interleukina 6 (IL-6), faktora tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i visokoosjetljivoga C-reaktivnog proteina (CRP) (3).

Postoje i spoznaje da adipocitokini imaju učinak u patogenezi OA pa, primjerice, leptin povećava djelovanje proinflammatoryh citokina u otpuštanju dušičnog oksida i tako djeluje na oštećenje hrskavice (3, 5).

Leptin se može detektirati u sinovijalnoj tekućini pacijenata s OA, a njegove razine koreliraju s ITM-om. Također, nađena je povišena ekspresija leptina u hrskavici ljudi s OA te u osteofitima. Leptin može inducirati ekspresiju brojnih matriksnih metaloproteinaza koje sudjeluju u razgradnji hrskavičnog matriksa. Uloga adiponektina u OA znatno je manje jasna (1, 7).

Debljina – pogotovo visceralna – dio je metaboličkog sindroma zajedno s netolerancijom glukoze, hipertrigliceridemijom, niskim lipoproteinima visoke gustoće (HDL) i arterijskom hipertenzijom. Dva su mehanizma djelovanja debljine i metaboličkog sindroma na razvoj OA. Prvi je mehanizam da povećana tjelesna težina povećava mehanički stres na zglobovima koji su pod njezinim opterećenjem te se zbog višeg indeksa tjelesne mase povećava čvrstoća suphondralne kosti, što uzrokuje probleme u prehrani hrskavice i dovodi do njezine degeneracije. Drugim mehanizmom istodobno pojedini citokini, koji se u debljini pojačano izlučuju, izazivaju OA u zglobovima koji ne nose tjelesnu težinu (OA šaka). Metabolički sindrom, uključujući hiperglikemiju, povezan je s promjenama u matriksu makromolekula hrskavice pa je DM rizični čimbenik za razvoj obostranog OA, a hiperkolesterolemija za razvoj generaliziranog OA. Dakle, pokazalo se da su metabolički sindrom i debljina povezani s kroničnom blagom sistemskom upalom češće prisutnom u žena, uz povišenje serumskih razina proupalnih citokina TNF- $\alpha$ , interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i interleukina 6 (IL-6). Povišene razine navedenih citokina visoko su povezane s aterosklerozom, nealkoholnom masnom bolesti jetre i šećernom bolesti tipa 2 (3). Brojni su rizični čimbenici povezani s nastankom OA. Na neke od njih, kao što su genska predispozicija i ženski spol,

ne možemo utjecati, dok na neke, kao što su zanimanje i radno mjesto, bavljenje sportom, prevencija ozljeda i ostalo, možemo. Među najjačim promjenjivim rizičnim čimbenicima jest debljina. Iako mnoge studije potvrđuju povezanost debljine i OA, najnovija istraživanja bolje definiraju tu povezanost i mogućnost djelovanja na prevenciju bolesti (8). Povezanost debljine i nastanka OA različita je ovisno o anatomske regiji zahvaćenog zgloba te postoje neke različitosti pri zahvaćenosti koljena, šaka ili kukova.

### **Osteoartritis koljena i debljina**

Rezultati Chingfordske studije potvrdili su jaku povezanost između debljine i OA koljena (9, 10). U navedenoj je studiji mjereno više parametara kao što su visina, težina i širina struka, kukova i natkoljenice. Bolesnice su bile podijeljene u tercile ovisno o indeksu tjelesne mase (ITM). U studiju su bile uključene žene u dobi od 45 do 65 godina, kod kojih je nastao OA koljena drugog stupnja ili više, mjereno Kellgren-Lawrenceovom ljestvicom (K-L ljestvica). U usporedbi s bolesnicama najniže tercile, bolesnice najviše tercile imale su radiografski i simptomatski OA (*odds ratio*; OR: 6,17 za radiološki OA; OR: 8,57 za radiološki i simptomatski OA). Na svako povišenje ITM-a za dvije znamenke (što je prosječni ekvivalent povećanja tjelesne mase za 5 kg) vrijednost OR-a za radiološki OA povisila se za 1,36. Međutim, rezultati nisu pokazali da je distribucija masnog tkiva statistički značajna. Druga, prospektivna longitudinalna studija iste populacije bolesnica proučavala je nastanak i razvoj OA kontralateralnog koljena u žena srednje dobi, kod kojih je već potvrđen razvoj OA koljena jedne noge (11). Bolesnice su bile bjelkinje, srednje dobi, s OA koljena drugog stupnja ili više mjereno K-L ljestvicom. Od 67 bolesnica s unilateralom bolesti u njih 20 (34%) razvio se OA kontralateralnog koljena prema radiografskim kriterijima za 24 mjeseca. Samo se u 10% bolesnica razvio OA kontralateralnog koljena za ITM u prvoj tercili, u srednjoj tercili ITM-a od OA je oboljelo 25% bolesnica, a u najvišoj tercili ITM-a njih 47% imalo je OA kontralateralnog koljena. Relativni rizik bio je 4,69 od najniže do najviše tercile debljine. Nadalje, rizik od nastanka kontralateralnog OA koljena povisuje se za 6,5% na svakih dodatnih 5 kilograma tjelesne mase. Bolesnice koje imaju unilateralmi OA u skupini su žena koje imaju povišen rizik od nastanka kontralateralnog OA koljena i taj se rizik povisuje kako se povećava tjelesna masa (11).

U bolesnika s rizikom od nastanka OA ili koji imaju početnu fazu OA koljena gubitak tjelesne mase može djelovati na smanjenje razvoja OA koljena. Multicentrična, opservacijska studija evaluirala je učinak gubitka tjelesne mase na OA koljena mjereći debljinu hrskavice nuklearnom magnetnom rezonancijom (NMR) u 640 odraslih osoba, srednje

dobi 62,9 godina. Njih 398 bilo je ženskog spola. Svi su imali prekomjernu tjelesnu masu s razvijenim blagim do srednje jakim OA koljena (12). U bolesnika koji su tijekom 48 mjeseci smanjili tjelesnu masu za 5% na NMR-u koljena evidentirana je manja progresija razvoja OA koljene hrskavice i degeneracije meniskusa. Učinak je bio bolji u onih koji su smanjili tjelesnu masu za 10% i više.

U starijih bolesnika kombinacija debljine i teške fizičke aktivnosti povezana je s povišenim rizikom od radiološki potvrđenog razvoja OA koljena. U rezultatima Framinghamske studije OA stariji bolesnici, prosječne životne dobi od 70 godina, koji su u gornjoj tercili ITM-a i koji najmanje tri sata na dan rade težak fizički posao imaju veću mogućnost razvoja OA koljena (OR: 13) (13). Manja fizička aktivnost od navedene nije pridružena povišenom riziku od nastanka OA koljena. U drugoj kohorti bolesnika, mlađe životne dobi, srednje vrijednosti 53 godine, praćenju devet godina, incidencija simptomatskog i radiografskog OA koljena nije bila statistički značajno ovisna o težini fizičke aktivnosti (14).

Prevalencija simptomatskog OA koljena među kohortom bolesnika s radiografskim OA koljena u Framinghamskoj studiji OA, praćenih tijekom 20 godina, bila je 26 – 49% u žena i 19 – 49% u muškaraca nakon što je učinjeno izjednačavanje rezultata prema dobi i ITM-u (15).

U ovoj kohorti bolesnika tijekom praćenja povećavala se bol u koljenu u korelaciji s debljinom. Međutim, debljina objašnjava samo dio promjena i problema (10 – 25%), jer u istom razdoblju nije došlo do pogoršanja radiografskog OA. Točni čimbenici odgovorni za povišenje prevalencije simptoma tijekom praćenog perioda ostaju nedovoljno poznati (15).

U drugoj velikoj kohorti bolesnika (MOST) ustanovljeno je da osobe s najvišim ITM-om imaju i najviši rizik od razvoja simptomatskog i radiološkog OA koljena. Dokazano je da opterećenje koje je prisutno u pretilih osoba može dovesti do promjena hrskavice koljena sličnih onima kao u bolesnika s OA, što ide u prilog teoriji da porast tjelesne težine inicira degeneraciju hrskavice prije simptoma OA. Također je poznato da pretile osobe imaju znatno veće suženje zglobnih prostora u medijalnom i lateralnome tibiofemoralnom odjeljku (kompartimentu) nego bolesnici s OA normalne tjelesne težine (1, 16).

Debljina je također povezana s markerima razgradnje hrskavice te su produkti degradacije kolagena tipa 2 povišeni u onih s višim ITM-om. Postoji povezanost strukturalnih promjena koljena i ITM-a nezavisno od lateralnoga tibiofemoralnog kompartimenta. ITM je znatno povezan sa *skorom* oštećenja hrskavice koljena, tako da pretili imaju više teških oštećenja i višu prevalenciju *skora* oštećenja. Međutim, nije dokazana povezanost ITM-a s volumenom hrskavice i njezinim zadebljanjem (1, 16).

### **Osteoarthritis šaka i debljina**

Debljina je rizični faktor od razvoja OA ne samo za zglobove koji nose tjelesno opterećenje nego i za ostale zglobove, pogotovo zglobove šaka. Naime, još 1994. godine Wendy Carman i suradnici opisali su moguću vezu debljine i OA šaka objašnjavajući ju metaboličkim i upalnim sistemskim učinkom (3, 17). Tekumseška studija zdravlja u zajednici (*Tecumseh Community Health Study*) prospektivno je evaluirala rizik od razvoja OA šake. Bolesnici s postavljenom dijagnozom OA šake ili RA isključeni su iz studije. Indeks tjelesne mase mjeren je prema tablicama *Metropolitan Lifea* i debljina je definirana kao indeks viši od 120%. Tijekom razdoblja od 23 godine incidencija nastanka OA šaka, definirana radiološkim kriterijima prema Atlasu standardnih radiograma u artritisu, iznosila je 41%. Debljina je bila povezana s razvojem OA šaka, s relativnim rizikom od 3,12. Povišena stopa incidencije nastala je u adipoznih bolesnika koji prije nisu imali evidentiranu bolest, što potvrđuje hipotezu da je debljina rizični čimbenik za razvoj OA šaka preko upalnoga sistemskog i metaboličkog učinka. Rezultati ove studije također potvrđuju postulat da smanjenje vježbanja zbog boli u zglobu nije jedini razlog zašto je debljina povezana s OA (18).

Nadalje, u velikom istraživanju provedenom u Finskoj nađena je direktna proporcionalnost ITM-a s prevalencijom karpometakarpalnog OA palca u oba spola (OR: 1,29). U kliničkom istraživanju provedenom u Rotterdamu nađeno je da je prekomjerna težina znatno povezana s OA šaka nezavisno od drugih metaboličkih faktora (OR: 1,4). Povezanost OA šaka i debljine tumači se ponajprije humoralnim mehanizmima i djelovanjem adipokina, u prvom redu leptina, na matriksne metaloproteinaze hrskavice (19).

### **Osteoarthritis kuka i debljina**

Iako debljina može izazvati OA koljena i šaka, rezultati su manje dosljedni kad se gleda OA kukova. Poznato je da se debljina više povezuje s bilateralnim OA kuka nego s unilateranim (1).

Studija s podacima iz finskog registra pratila je populaciju u dobi od 30 godina kod koje je u 6% žena i 4% muškaraca evidentiran OA kukova prema kliničkim i radiografskim kriterijima (20). U usporedbi nižeg i višeg ITM-a, incidencija OA povišena je s povišenim ITM-om (OR: 2,8 za obostrani OA kukova). Nadalje, u studiji na osobama samo ženskog spola nađena je statistički značajna korelacija s debljinom (21). U kohorti više od milijun norveških bolesnika (i žena i muškaraca) nađena je znatna povezanost između ITM-a i artroplastike kuka (22).

Ovi su rezultati u suprotnosti s rezultatima studije na više od 1000 studenata medicine muškog spola u dobi od 20 do 39 godina, kod kojih su nađeni povišen ITM i povišen rizik

od nastanka OA koljena, ali ne i OA kukova u praćenju tijekom 36 godina (23).

### **Debljina i reumatoidni artritis**

RA je najčešća upalna bolest zglobova. U imunopatologiju RA uključeni su adipocitokini. Dakle, leptin, adiponektin i visfatin ključni su u povezanosti RA i debljine. Leptin se smatra proupalnim adipokinom iako njegova uloga u animalnim modelima RA nije jasna. Visfatin se u animalnim modelima RA pokazao kao proupalni adipokin te njegova blokada dovodi da poboljšanja artritisa. Adiponektin ima više izoforma i može djelovati kao protuupalni adipokin na sistemskoj razini endotelnih stanica, što objašnjava nisku bazičnu razinu adiponektina u pretilih. Ta niža razina adiponektina koja je uobičajena u pretilih bolesnika s RA vjerojatno je odgovorna za manji proupalni učinak na zglobnim stanicama. Adipokini mogu lokalno stimulirati upalne citokine i obrnuto te su involvirani u progresiju reumatoidnog artritisa neovisno o debljini. Osim adipokina i drugi faktori imaju ulogu u povezanosti RA i debljine pa je tako poznato da disfunkcija regulatornih B-stanica u masnom tkivu može pridonijeti progresiji adipoznog tkiva i pretilosti, kao i razvoju RA (1, 4, 5).

Rezultati studija koje govore o povezanosti RA i debljine kontroverzni su. Dok su dvije europske populacijske studije pokazale povezanost pojavnosti reumatoidnog artritisa s debljinom (OR: 1,6; OR: 3,7), dvije prije provedene američke studije nisu ju dokazale. Razlog toj proturječnosti jest niska prevalencija debljine u studijama provedenima prije više od 15 godina te nedostatak snage tih istraživanja da bi se detektirao srednji rizik od RA povezan s debljinom. Nedavno objavljeno istraživanje Cynthije Crowson i suradnika s klinike Mayo, koje je obuhvatilo 813 bolesnika s RA i 813 kontrola (u svakoj skupini bilo je oko 30% pretilih) s dostupnom detaljnom povijesti bolesti unatrag prosječno 32 godine, pokazalo je da debljina nosi umjeren rizik od razvoja RA. S obzirom na epidemiju debljine i taj umjereni rizik znatno utječe na porast incidencije RA. Metaanaliza Qina i suradnika nalazi da je u usporedbi s osobama normalne tjelesne težine relativni rizik od RA 1,31 u pretilih odnosno 1,15 u onih s prekomjernom tjelesnom težinom. Relativni rizik od RA viši je kod žena, a u recentnom istraživanju Turessona i suradnika pokazano je da je u pretilih muškaraca, ali ne i žena, rizik od RA čak i snižen. Vjerojatno objašnjenje za to jest da ženski hormoni mogu utjecati na učinak debljine na rizik od RA. Zanimljivo je da je u nekoliko studija, između ostalog i u dvije velike kohortne studije, ustanovljeno da je debljina osobito povezana sa seronegativnim RA (negativni reumatski faktori (RF), negativna anticitrulinska protutijela (anti-CCP)) (1, 24).



Više kliničkih studija i metaanaliza pokazalo je da je aktivnost bolesti, najčešće mjerena s DAS28 (engl. *Disease Activity Score in 28 joints*), veća u bolesnika koji su pretili u odnosu prema onima s normalnom tjelesnom težinom. U dvije studije ustanovljeno je da je i funkcionalna onesposobljenost mjerena s HAQ-om (engl. *Health Assessment Questionnaire*) znatno veća u pretilih u usporedbi s bolesnicima s RA normalne tjelesne težine. S druge strane, istraživanja su pokazala da su radiološka oštećenja koja se karakteristično javljaju u bolesnika s RA manja u pretilih bolesnika s RA, i to u onih koji su anti-CCP-pozitivni, dok razlika u radiološkoj progresiji nije utvrđena u anti-CCP/RF-negativnih bolesnika. Taj paradoks manjega radiološkog oštećenja može se tumačiti nižim razinama adiponektina koje su prisutne u pretilih bolesnika s RA (1, 24).

Za kliničku praksu vrlo su važna istraživanja koja evaluiraju utjecaj debljine na terapijski odgovor u RA. Švedski podaci govore da bolesnici s RA i s ITM-om > 25 kg/m<sup>2</sup> koji su liječeni metotreksatom (MTX) imaju 51% manju vjerojatnost da postignu nisku aktivnost bolesti prema DAS28, odnosno 42% manju vjerojatnost da postignu remisiju nakon 6 mjeseci liječenja. Biološka terapija posljednjih je godina postala standard u liječenju bolesnika s RA u kojih se ne postiže remisija primjenom lijekova koji modificiraju bolest (engl. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARD). Više kliničkih istraživanja pokazalo je da preuhranjeni i pretili bolesnici liječeni infliksimabom rjeđe postižu remisiju. Zanimljivo je da negativna povezanost debljine i odgovora na liječenje nije potvrđena kod primjene drugih inhibitora TNF- $\alpha$  kao što su adalimumab i etanercept. Također, djelotvornost blokade IL-6, tj. primjene tocilizumaba, kao i djelotvornost rituksimaba nisu povezane s debljinom (1, 25).

Poznato je da bolesnici s RA imaju povišen kardiovaskularni rizik koji je, između ostaloga, povezan i s debljinom. Zanimljiv je i pomalo paradoksalan utjecaj ITM-a na mortalitet. U nekoliko istraživanja ustanovljeno je da su pretili bolesnici imali niži mortalitet nego oni s normalnom tjelesnom težinom te da je gubitak tjelesne težine prediktor za smrtnost u RA (1).

## Debljina i psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis

Debljina se povezuje sa psorijazom te je češće prisutna u bolesnika sa PsA nego u onih sa samo kožnom psorijazom ili u onih s RA. Nije jasno koliko je debljina etiološki povezana sa psorijatičnim artritismom s obzirom na to da i psorijaza i psorijatični artritis pridonose debljini zbog socijalne izolacije, depresije, fizičke inaktivnosti, visokokalorične prehrane i konzumacije alkohola. U više longitudinalnih populacijskih studija ustanovljeno je da je rizik od pojave PsA viši kod

pretilih bolesnika sa psorijazom. U PsA dosad nije nađena jasna povezanost aktivnosti bolesti i debljine. U populaciji bolesnika sa PsA liječenih TNF-inhibitorima debljina, i to osobito pretilost, povezana je s lošijim odgovorom na sve sintetske DMARD-e i sve TNF-inhibitore (1, 26).

U literaturi nema longitudinalnih podataka o povezanosti ITM-a s razvojem AS-a. U nekoliko kliničkih studija u bolesnika s AS-om ustanovljeno je da je viši ITM povezan s aktivnosti bolesti mjenom BASDAI-jem (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), a u jednom istraživanju nađena je pozitivna korelacija visceralnoga masnog tkiva s BASDAI-jem. Debljina je povezana i s lošijim odgovorom na infliksimab u bolesnika s AS-om (1).

## Debljina i urični artritis

Urični artritis najčešći je artritis induciran kristalima, a posljedica je nakupljanja mononatrijevih uratnih kristala. Debljina je poznati faktor rizika u patogenezi gihta, a serumske razine urične kiseline u pozitivnoj su korelaciji s ITM-om. Opseg visceralnih masnoća najsnažnije pridonosi povišenim razinama urične kiseline i sniženju njezina klirensa. Iako se gubitak tjelesne mase preporučuje u sveobuhvatnom pristupu liječenju uričnog artritisa, učinak smanjenja tjelesne mase na razine urične kiseline nije proučavan (1).

## Debljina i križobolja

Križobolja zbog degenerativnih promjena diskova lumbalne kralježnice ili spinalne stenoze čest je zdravstveni problem koji dovodi do znatnog morbiditeta. Podaci o povezanosti križobolje i debljine pomalo su kontroverzni. Dok su neki stariji podaci upozoravali na povezanost, noviji podaci ne upućuju na jasnu vezu ITM-a i križobolje. Međutim, navodi se da pretili bolesnici češće imaju radikularnu bol i neurološke znakove zbog križobolje u odnosu prema normalno uhranjenima. Spinalna epiduralna lipomatoza koja je povezana s debljinom može uzrokovati suženje spinalnog kanala i kompresiju neuralnih struktura. Retrospektivna studija praćenja išijasa tijekom šest mjeseci upozorila je na lošije ishode kod pretilih bolesnika (1, 27).

## Debljina i izvanzglobni reumatizam

Bolesti mekih tkiva koje se mogu manifestirati bolima u vratu, ramenima, laktovima, šakama, kukovima i stopalima česte su bolesti današnjice. Debljina je jedan od čimbenika rizika od pojave tih bolesti. U prospektivnoj petogodišnjoj studiji debljina pretkazuje pojavu tendinitisa gornjih ekstremiteta povezanu s radnom aktivnosti. Sindrom karpalnog kanala jedna je od najčešćih bolesti mekog tkiva. U velikom istraživanju baze podataka obiteljskih liječnika u Velikoj Britaniji utvrđena je povezanost tog sindroma s de-

bljinom (OR: 2,06). I u nizu drugih istraživanja nađeno je da je debljina nezavisni čimbenik rizika od sindroma karpalnog kanala. Plantarni fascitis česta je patologija mekog tkiva stopala. Debljina je važan faktor rizika od razvoja unilateralnoga plantarnog fascitisa (OR: 5,6). Povezuje se i s kroničnom boli u peti iako ta veza baš i nije potpuno jasna. Debljina je također faktor rizika od trohanteričnog burzitisa, čestog uzroka lateralnih boli kukova u populaciji srednje životne dobi (1, 27).

## Debljina i osteoporoza

Tjelesna težina korelira s mineralnom gustoćom kosti (engl. *Bone mineral density* – BMD) tako što je porast tjelesne težine od 10 kg povezan s oko 1% porasta BMD-a i ta pozitivna korelacija osobito je prisutna u postmenopausalnih žena. Nekoliko mehanizama smatra se odgovornima za objašnjenje učinka tjelesne težine na gustoću kostiju. Masno tkivo glavno je mjesto pretvorbe androgena u estrogen i u muškaraca i u žena. S obzirom na to da estrogen jače utječe na stabilnost koštane mase u žena nego u muškaraca, to objašnjava i bolju korelaciju BMD-a s tjelesnom težinom u postmenopausalnih žena. Drugo objašnjenje odnosi se na dobar utjecaj povećanoga mehaničkog opterećenja na duge kosti koje nose tjelesnu masu, a prisutno je kod težih osoba (1, 28). Smatra se da pretile osobe imaju niži rizik od osteoporoze, između ostalog i zbog toga što visceralno masno tkivo može imati protektivan učinak na BMD putem adiponektina. Postoje, međutim, i istraživanja koja sugeriraju da debljina može ubrzati gubitak koštane mase. Dvije velike populacijske studije pokazale su da je čvrstoća kostiju, koja je prisutna kod težih individuuma, posljedica povećane mišićne mase, a ne masnoće. Rizik od fraktura kod pretilih nije baš jasan i u literaturi se mogu naći kontradiktorni podaci. Neki recentni podaci govore o povišenom riziku od padova u pretilih, a time i povišenom riziku od neke frakture. U recentnom istraživanju (622 pretila i nepretila bolesnika) debljina se nije pokazala protektivnom ni za jednu vrstu fraktura (1, 28, 29).

Postoje dokazi iz longitudinalnih studija da je gubitak tjelesne težine faktor rizika od brzoga gubitka koštane mase u muškaraca i žena, a u jednome drugom istraživanju pokazano je da su preuhranjene žene prilikom gubitka tjelesne težine bile podložnije gubitku koštane mase. Gubitak tjelesne težine zbog restrikcije kalorija znatno pridonosi brzom gubitku koštane mase na važnim mjestima za frakture, dok se to ne može tvrditi za gubitak tjelesne težine zbog vježbanja. Kod kirurških procedura koje uključuju prenosnice dvanaesnika treba imati na umu povišen rizik od osteoporoze s obzirom na to da je dvanaesnik primarno mjesto apsorpcije kalcija (1, 28, 29).

## Korist od gubitka tjelesne mase

Normalna tjelesna težina povezana je sa sniženjem rizika od razvoja bolesti lokomotornog sustava.

Tjelovježba je jedna od terapijskih opcija liječenja debljine, bilo kao samostalni program ili zajedno s dijetom, bilo kao mjera prevencije radi održavanja željene tjelesne mase. Iako može biti teškoća pri smanjenju tjelesne mase samo s tjelovježbom, vježbanje ima dobar učinak na masno tkivo. U studiji koja je trajala 12 tjedana pratile su se promjena sastava tjelesnih struktura i otpornost na inzulin u 52 osobe muškog spola koje su provodile ili dijetni režim ili program vježbanja te su u prosjeku izgubile 7,5 kg. Rezultati su pokazali povećano smanjenje ukupne tjelesne masnoće u grupi koja je provodila program vježbanja i jednako smanjenje trbušne i visceralne debljine te otpornosti na inzulin u obje grupe. Treća grupa bolesnika provodila je program vježbanja uz dijetu koja je nadoknađivala gubitak energije tijekom vježbanja. Ta grupa bolesnika nije izgubila na tjelesnoj masi, ali je došlo do smanjenja trbušne i visceralne masnoće, iako u manjem omjeru nego u ostalim grupama (2, 30).

Dobrobit kombinirane terapije vježbanja i dijetne neupitna je. Naime, tjelesna aktivnost smanjuje gubitak mišićne mase uzrokovan dijetom, što poboljšava tjelesno funkcioniranje i osjetljivost na inzulin te ubrzava metabolizam koji s restrikcijom kalorija dijetom, a bez vježbanja, smanjuje svoje potrebe. U opservacijskim studijama vježbe su važan čimbenik pri održavanju željene tjelesne mase nakon svakoga redukcijskog programa. U metaanalizi 493 studije koje su uključivale aerobne vježbe kratka trajanja (srednja vrijednost 15,6 tjedana), dijetu ili kombinaciju dijetne i aerobnih vježba u umjereno pretilih osoba (srednja vrijednost ITM-a 33,4 kg/m<sup>2</sup>, srednje tjelesne mase 92,7 kg), program dijetne i vježbe zajedno zadržao je gubitak tjelesne mase od 8,9 kg tijekom jedne godine u usporedbi sa 6,6 kg u grupi koja je provodila samo dijetu (2, 31).

Poznato je da vježba kao jedan od nefarmakoloških oblika liječenja u OA smanjuje bol, povećava mišićnu snagu i poboljšava funkciju (6). Međutim, jedan od manje naglašenih efekata vježbanja jest sniženje razine serumskih proupalnih citokina i povišenje razine serumskih protuupalnih citokina. Ne postoji velik broj studija koje evaluiraju protuupalne učinke vježbe u OA (3). Kontinuirano provedena vježba pokazuje antiinflamatorni učinak sniženjem serumskih razina CRP-a, TNF- $\alpha$  i IL-6, a povisuje razine interleukina 10 (IL-10) i antagonista receptora interleukina 1 (IL-1Ra) (3).

Osim već poznatih mehanizama protuupalnog učinka vježbanja pri debljini i metaboličkom sindromu, opisan je još jedan mehanizam koji pokazuje kako vježbanje aktivacijom poprečnoprugastog mišića može sniziti razinu proupalnih citokina. Naime, IL-6 se normalno proizvodi u mišiću tije-

kom aerobnog treninga. Nasuprot djelovanju IL-6 iz masnog tkiva, IL-6 iz mišića kod aerobnog treninga niskog do srednjeg intenziteta izaziva lučenje protuupalnih citokina IL-10 i IL-1Ra s istodobnom inhibicijom proizvodnje TNF- $\alpha$ . Navedeni učinak traje satima nakon vježbanja. Vježba također povećava angiogenezu i prokrvljenost tkiva, smanjujući tako hipoksiju i pridruženu upalu u masnom tkivu. Zaključno, aerobni trening pridonosi unapređenju i očuvanju zdravlja, pokazujući se kao najučinkovitija nefarmakološka metoda pri liječenju metaboličkog sindroma i debljine te kao zaštita od kardiovaskularnih bolesti (3).

Uzevši u obzir nuspojave lijekova, ograničenu učinkovitost operacijskih intervencija u blagom i srednje jakom OA, dugoročnu dobrobit na zdravlje učinkovitog liječenja OA i komplikacije koje su pridružene uz debljinu testirala se hipoteza da postignuće znatnoga gubitka težine dijetalnim programom uz vježbanje smanjuje opterećenje zgloba i upalu te poboljšava klinički ishod više nego samo izolirano vježbanje. Navedenu hipotezu testirali su Messier i sur. (32) u istraživanju u koje su uključili 454 ispitanika povećane tjelesne težine s radiološki dokazanim OA koljena. Bolesnike su randomizirali u tri grupe. Prva je grupa provodila dijetu i vježbanje, druga samo dijetu, a treća je grupa provodila samo vježbanje. Pritom su tijekom 18 mjeseci pratili serumske koncentracije IL-6, mjerili su razinu boli, funkciju i smanjenje tjelesne težine. Najbolje rezultate u svim parametrima postigla je grupa koja je provodila i dijetu i vježbanje. Među navedenim grupama nije bilo statistički značajne

razlike u stupnju strukturalnih promjena, mjereno radiogramima i NMR-om (33).

S obzirom na to da tjelesna masa utječe na aktivnost reumatoidnog artritisa i može djelovati na klinički odgovor određenih lijekova, gubitak tjelesne mase radi boljeg liječenja preuhranjenih i pretilih bolesnika s RA čini se racionalnim iako to područje i nije baš istraživano. Nedavno objavljeno kliničko istraživanje pokazalo je da su pretili pacijenti koji su bili podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji imali znatno smanjenje aktivnosti bolesti te je 68% tih bolesnika postiglo remisiju bolesti nakon 6 mjeseci (34).

## ZAKLJUČAK

Debljina je povezana s brojnim medicinskim problemima, a bolesti lokomotornog sustava u porastu su, ponajprije zbog starenja populacije te sedentarnog načina života. Brojne studije pokazuju znatnu međusobnu povezanost između muskuloskeletnih bolesti i stupnja debljine. Debljina je odgovorna za ograničenja aktivnosti svakodnevnog života i narušenu kvalitetu života bolesnika s muskuloskeletnim bolestima. Spektar muskuloskeletnih bolesti koje su povezane s debljinom širok je. Najviše dokaza postoji o povezanosti debljine i osteoartritisa (OA), ali sve je više dokaza i o povezanosti debljine i upalnih reumatskih bolesti. S kliničkog stajališta važno je razumijevanje učinka smanjenja prekomjerne tjelesne težine na ishode liječenja muskuloskeletnih bolesti.

## LITERATURA

- Novak S. Debljina i lokomotorni sustav. U: Štimac D (ur.). Debljina – klinički pristup. Medicinska naklada; 2017., str. 168–78.
- Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Klinički pristup tjelovježbi u liječenju debljine. U: Štimac D (ur.). Debljina – klinički pristup. Medicinska naklada; 2017., str. 338–51.
- Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Osteoarthritis – i vježbe su lijekovi koji modificiraju bolest? Reumatizam 2015;Suppl 1:46–51.
- Toussiot É, Michel F, Binda D, Dumoulin G. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Life Sci* 2015;140:29–36. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.001.
- Jelčić J. Fatty tissue and bone. *Reumatizam* 2012;59:13–22.
- Doherty M, Abhishek A, Leeb B. Osteoarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ (ur.). EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group; 2015., str. 749–67.
- Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. *Int Orthop* 2015;39(6):1211–7. DOI: 10.1007/s00264-015-2707-9.
- Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997;350:503–9.
- Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331–5.
- Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:565–8.
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 1999;42:17–24.
- Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC i sur. Is Weight Loss Associated with Less Progression of Changes in Knee Articular Cartilage among Obese and Overweight Patients as Assessed with MR Imaging over 48 Months? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology* 2017;284:508–20. DOI: 10.1148/radiol.2017161005.
- McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med* 1999;106:151–7.
- Felson DT, Niu J, Clancy M i sur. Effect of recreational physical activities on the development of knee osteoarthritis in older adults

- of different weights: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 2007;57:6–12.
15. Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y i sur. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med* 2011;155:725–32. DOI: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004.
  16. Richette P, Poitou C, Garnero P i sur. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:139–44. DOI: 10.1136/ard.2010.134015.
  17. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994;139:119–29.
  18. Butler WJ, Hawthorne VM, Mikkelsen WM i sur. Prevalence of radiologically defined osteoarthritis in the finger and wrist joints of adult residents of Tecumseh, Michigan, 1962–65. *J Clin Epidemiol* 1988;41:467–73.
  19. Magnusson K, Slatkowsky-Christensen B, van der Heijde D i sur. Body mass index and progressive hand osteoarthritis: data from the Oslo hand osteoarthritis cohort. *Scand J Rheumatol* 2015;44:331–6. DOI: 10.3109/03009742.2014.994560.
  20. Heliövaara M, Mäkelä M, Impivaara O i sur. Association of overweight, trauma and workload with coxarthrosis. A health survey of 7,217 persons. *Acta Orthop Scand* 1993;64:513–8.
  21. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN i sur. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med* 2003;114:93–8.
  22. Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B i sur. The impact of body mass index on later total hip arthroplasty for primary osteoarthritis: a cohort study in 1.2 million persons. *Arthritis Rheum* 2006;54:802–7.
  23. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA i sur. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med* 1999;107:542–8.
  24. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC i sur.; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:107–12. DOI: 10.1002/acr.21749.
  25. Turesson C, Bergström U, Pikwer M, Nilsson JÅ, Jacobsson LT. A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women. *Rheumatology* 2016;55:307–14. DOI: 10.1093/rheumatology/kev313.
  26. Daïen CI, Sellam J. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open* 2015;1(1):e000012. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000012.
  27. Anandacoomarasamy A, Franssen M, March L. Obesity and the musculoskeletal system. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:71–7.
  28. Maïmoun L, Mura T, Leprieux E i sur. Impact of obesity on bone mass throughout adult life: Influence of gender and severity of obesity. *Bone* 2016;90:23–30. DOI: 10.1016/j.bone.2015.11.020.
  29. Poiana C, Carsote M, Radoi V, Mihai A, Capatina C. Prevalent osteoporotic fractures in 622 obese and non-obese menopausal women. *J Med Life* 2015;8:462–6.
  30. Ross R, Dagnone D, Jones PJ i sur. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92–103.
  31. Miller WC, Kocaja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:941–7.
  32. Messier SP, Mihalko SL, Legault C i sur. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1263–73. DOI: 10.1001/jama.2013.277669.
  33. Hunter DJ, Beavers DP, Eckstein F i sur. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:1090–8. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.034.
  34. Baker JF, Billig E, Michaud K i sur. Weight Loss, the Obesity Paradox, and the Risk of Death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1711–7. DOI: 10.1002/art.39136.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić,  
dr. med.

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka,  
Tome Strižića 3, 51000 Rijeka  
Tel.: 051 407 120; Faks: 051 407 242;  
e-mail: tlukevrb@inet.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

20. 12. 2017./December 20, 2017

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

8. 1. 2018. /January 8, 2018

