

LIJEČITI DEBLJINU I IZBJEĆI SARKOPENIJU – TERAPIJSKI IZAZOV U OSTEOARTRITISU

**Dr. sc. Vlatka Pandžić Jakšić, dr. med.,
specijalist internist, subspecijalist endokrinolog i dijabetolog**

Zavod za endokrinologiju, dijabetes, bolesti metabolizma i kliničku farmakologiju
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb
vpandzic@kdb.hr

Porast učestalosti osteoartritisa zabilježen zadnjih desetljeća u epidemiološkim praćenjima očekivan je s obzirom na produljeni životni vijek i starenje populacije. Taj trend potvrđen je i u istraživanju na više od 2500 skeleta u dobi starijoj od 50 godina tijekom 8 tisućljeća ljudske povijesti – u rasponu od arheoloških ostataka lovaca-skupljača do urbanih stanovnika 21. stoljeća. Osteoartritis koljena bio je više od dvaput češći kod ljudi koji su umirali od druge polovice 20. stoljeća, što nesumnjivo upućuje na dodatne okolišne čimbenike u recentnijem razdoblju (1). Osteoartritis se tako prepoznaje kao bolest neprilagodbe u kojoj genetsko nasljeđe oblikovano u jednom okolišu, u novom postaje neusklađeno i nepovoljno. Ljudski su se preci razvijali kao aktivni lovci-sakupljači s prehranom bogatom vlaknima i niskim udjelom šećera. U posljednjim stoljećima, osobito u industrijskom i postindustrijskom razdoblju, došlo je do naglog prijelaza na sjedilački način života te prehranu bogatu dodanim šećerima i zasićenim mastima. Sposobnost zadržavanja zaliha masnog tkiva u vremenima oskudice, koja je u prošlosti bila evolucijska prednost u preživljavanju, danas se očituje u patološkom prekomjernom nakupljanju masti i epidemiji debljine (2). Rizik za pojavu osteoartritisa u debljini u američkoj kohorti penje se na 60 % i viši je od rizika osoba koje su imale ozljedu koljena. Najviši je u osoba koje su imale normalnu tjelesnu masu s 18 godina, a u kasnijem praćenju debljinu (3). Izdvojiti se može i veliko španjolsko istraživanje na više od 5,5 milijuna stanovnika koje je pokazalo povezanost simptomatskog osteoartritisa i indeksa tjelesne mase (ITM) – tri je puta češći u osoba s debljinom ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i gotovo pet puta češći u osoba s teškom debljinom ($ITM \geq 35 \text{ kg/m}^2$) (2, 4). Iako su podaci o vezi između debljine i osteoartritisa kuka nekonzistentniji, u ovoj velikoj studiji i to je potvrđeno (4). Dvostruko veća učestalost osteoartritisa šaka u debljini – u zglobovima koji nisu opterećeni prekomjernom masom – otvara dodatnu perspektivu na složeni patofiziološki odnos debljine i osteoartritisa (5).

Tradicionalno, osteoartritis se smatrao bolešću degenerativne prirode koja je potaknuta opterećenjem i strukturnim oštećenjem zglobnih sastavnica. Uz

ozljede se u tom kontekstu izdvojila debljina kao uzrok mehaničkog opterećenja te razvoja i progresije osteoartritis (6). Toj biomehaničkoj teoriji pridružuje se, međutim, novije razumijevanje osteoartritis kao kronične upalne bolesti koju posreduju i podržavaju prekomjerna aktivacija upalnih stanica poput makrofaga i visoke razine proupalnih citokina, primjerice interleukina (IL)-1 β , IL-6, IL-17 i faktora nekroze tumora- α (7). Upravo je to dodatni mehanizam koji povezuje debljinu s osteoartritisom, jer nju također prati kronična sustavna upala. Masno tkivo više se ne prepoznaje samo kao pasivno energetsko spremište već endokrini organ koji luči cijeli niz peptidnih posrednika - adipokina, kemokina i citokina. Prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva u debljini dolazi do njegove preraspodjele u ektopične odjeljke (ponajprije visceralne) te istodobno do disfunkcionalnih promjena. Prevladava lučenje proupalnog spektra citokina te se ono povezuje s kataboličkim i upalnim procesima u zglobnim tkivima (7, 8).

Mišićno masno tkivo poseban je odjeljak masnog tkiva koje se nakuplja u debljini i povezuje s patofiziologijom osteoartritis. U studiji koja je analizirala snimke koljena magnetskom rezonancom pokazalo se da količina i promjene mišićnog masnog tkiva u području vastus medialis imaju značajan utjecaj na očuvanje hrskavice (8, 9). Nakupljanje mišićnog masnog tkiva doprinosi kroničnoj upali, oksidativnom stresu i inzulinskoj rezistenciji, što s druge strane neposredno utječe na smanjenje mišićne mase i funkcije odnosno razvoj sarkopenije (10). Osim negativnog metaboličkog utjecaja masnog tkiva, debljina potiče sedentarnost te uzrokuje kronične komorbiditete koji dodatno pogoršavaju sarkopeniju. Sama sarkopenija također interferira s metabolizmom smanjujući ukupnu potrošnju energije te olakšava debljanje. U tom začaranom krugu debljina i sarkopenija međusobno se potiču i pogoršavaju, a njihova sinergistička kombinacija - sarkopenična debljina - nosi kumulativni metabolički rizik. Nakon brojnih neusklađenosti, konsenzus udruženja European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) i European Association for the Study of Obesity (EASO) precizirao je dijagnostičke kriterije za sarkopeničnu debljinu. Ona se definira kao istodobna prisutnost pretilosti te smanjene mišićne mase i/ili funkcije. Dijagnostički postupak započinje probirom u kojem se prepoznaju oba stanja: debljina prema osnovnim antropometrijskim mjeranjima (indeks tjelesne mase ili opseg struka) te istodobno sarkopenija prema kliničkoj sumnji odnosno rezultatima SARC-F upitnika. Dijagnoza se nakon toga postavlja u dva koraka: procjenom mišićne funkcije (najčešće mjerenjem snage stiska šake odnosno testom ustajanja sa stolice) te mjerenjem sastava tijela pomoću denzitometrije ili bioelektrične impedance. Konsenzus preporuča još razvrstavanje sarkopenične debljine u stadij I, bez kliničkih komplikacija, ili u stadij II, s prisutnim metaboličkim, funkcionalnim ili drugim komplikacijama (10). Sarkopenična

debljina izdvaja se kao imunometabolički fenotip s posebnim rizikom za razvoj i progresiju osteoartritis (8). Velika studija utvrdila je veću učestalost radiografskog osteoartritis u ispitanika sa sarkopeničnom nego u onih s nesarkopeničnom debljnom uz ekvivalentnu tjelesnu masu. Sarkopenična debljina bila je češća u bolesnika s obostranim osteoartritisom koljena i u dosta je studija povezana s izraženijom boli. Iako u višegodišnjem praćenju nije potvrđeno da takvi bolesnici imaju više operacija zglobova, komplikacije nakon operativnog liječenja osteoartritis koljena bile su češće, s višim rizikom infekcija, sporijim postoperativnim oporavkom i lošijim funkcionalnim ishodima (11).

U pristupu pacijentu s osteoartritisom preporučeni sustavni probir na sarkopeničnu debljinu samo se nadograđuje na ono što je iz perspektive prevencije i liječenja široko prihvaćeno - važnost smanjenja tjelesne mase i tjelovježbe. Već je na uzorku Framinghamske studije gubitak tjelesne mase za samo 5 kg smanjio rizik za razvoj simptomatskog osteoartritis koljena za 50 % (12). Niz je međusobno slabo usporedivih studija, ali metaanaliza objavljena 2018. ukazala je da kod pacijenata s blagim i umjerenim osteoartritisom koljena i prosječnim ITM od 33,6 do 36,4 kg/m² gubitak tjelesne mase od 5-10 % postiže statistički značajno, ali skromno smanjenje boli, usporedivo s učinkom paracetamola (13). Metaanaliza iz 2021. uključila je bolesnike s osteoartritisom koljena u različitim programima mršavljenja dijetom i vježbanjem koji su većinom postigli 1 do 10 % smanjenja tjelesne mase te one podvrgnute barijatrijskim zahvatima koji su postigli trajnije i značajnije smanjenje tjelesne mase - prosječno 28 %. S padom tjelesne mase za 1 % zamijećeno je linearno poboljšanje boli, funkcije i zakočenosti prema Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) skoru za 2 %. Za klinički značajan boljitak od 20 % nužan bi bio gubitak tjelesne mase od barem 10 %. Tek uz gubitak 25 % tjelesne mase moglo bi se očekivati poboljšanje WOMAC skora od 50 % (13, 14).

Iako ovi rezultati podupiru vrijednost smanjenja tjelesne mase dijetom i tjelovježbom u osteoartritisu, kao i u drugim metaboličkim poremećajima povezanim s debljinom, istodobno pokazuju skromnost i neispunjena očekivanja. U teoriji se debljina čini kao potencijalno promjenjivi rizični čimbenik, ali u praksi vježbanje i dijeta nisu uvijek dovoljni, a ni primjenjivi. Očekivani prosječni uspjeh smanjenja tjelesne mase samo uz promjenu životnih navika manji je od 10 %, a dugoročna održivost još je niža jer dolazi do povrata tjelesne mase. Za konkretnije rezultate potrebno je više, posebice uzimajući u obzir trud, emocionalnu zahtjevnost te stigmatu potencijalnog neuspjeha koju nose promjene životnih navika (13). Mogućnosti liječenja metaboličkih poremećaja danas su znatno napredovale. Barijatrijska kirurgija još uvijek ima najveće i najtrajnije rezultate te postiže prosječno smanjenje tjelesne

mase od 30–32 % u godinu dana, s održavanjem gubitka mase od oko 25 % do 10 godina. Njezina primjena ipak ima ograničenje na osobe s teškom debljinom – ITM ≥ 35 kg/m² s komorbiditetima povezanim s debljinom ili ITM ≥ 40 kg/m² (15). U kliničkoj praksi pojava inkretinskih agonista značila je farmakoterapijsku prekretnicu omogućujući smanjenje energetskeg unosa kroz poboljšavanje sitosti i smanjenje apetita. Agonist GLP-1 receptora (GLP-1 RA) liraglutid postiže smanjenje tjelesne mase do 8 %, a semaglutid do 15 %. Tirzepatid je dvostruki agonist GIP/GLP-1 receptora i njegova se učinkovitost penje na oko 21 %. Nakon prestanka uzimanja inkretinskih agonista izgubljena tjelesna masa postupno se vraća – prema nekim procjenama već oko polovice u prvih godinu dana (15, 16). Za osteoartritis još nema ciljane terapije koja mijenja tijek bolesti pa je entuzijizam oko mogućeg učinka na njegovu metaboličku dimenziju očekivan. Osim pouzdanih izravnih učinaka inkretinskih agonista na smanjenje tjelesne mase, mogući su i neizravni utjecaji kroz imunomodulaciju, antiupalno, analgetsko, antidegradacijsko djelovanje odnosno smanjenje oksidativnog stresa (7). U eksperimentalnoj studiji intraartikularna primjena liraglutida u mišjem modelu osteoartritis smanjila je ekspresiju upalnih medijatora i aktivnost proteolitika (7). Liraglutid u randomiziranoj studiji ispitanika s osteoartritis koljena i ITM > 27 kg/m² ipak nije smanjio bol, što se objašnjava relativno malim postignutim gubitkom tjelesne mase od 4 kg (16). U prospektivnoj multicentričnoj studiji na više od 40 000 osoba u Šangaju ispitivali su se učinci liraglutida i semaglutida na napredovanje osteoartritis koljena u osoba s prekomjernom tjelesnom masom i tipom 2 šećerne bolesti. U GLP-1 RA skupini prosječan gubitak tjelesne mase bio je 7,3 kg, dok je u skupini bez GLP-1 RA iznosio samo 1,7 kg. Operacije koljena u GLP-1 RA skupini bile su značajno rjeđe (1,7 %), a potvrđeno je i simptomatsko poboljšanje prema WOMAC skali. Smanjenje brzine gubitka hrskavice u femorotibijalnom zglobu uputilo je na pretpostavku da bi GLP-1 RA mogli mijenjati tijek bolesti. Uvjerljivi dokazi o učinkovitosti GLP-1 RA objavljeni su 2024. s rezultatima STEP 9 studije koja je ispitivala učinke semaglutida u liječenju debljine i boli uzrokovane osteoartritisom koljena. Rezultati su pokazali značajno veći gubitak tjelesne mase od 13,7 % uz semaglutid, a uz placebo samo 3,2 %. Prema WOMAC skali prosječni pad u intenzitetu boli bio je –41,7 uz semaglutid, a –27,5 bodova uz placebo. Uz semaglutid je također došlo do funkcijskog poboljšanja. Studija je trajala 68 tjedana, prosječna dob bila je 56 godina s 81,6 % žena. Predviđena terapijska doza semaglutida bila je 2,4 mg, a u slučaju nepodnošljivosti 1,7 mg. Malo više od 6 % ispitanika liječenih semaglutidom je odustalo. Rezultati su bili konzistentni u svim intervalima ITM. Pri interpretaciji treba uzeti u obzir da su prosječni uključni ITM od 40,3 kg/m² i bolnost prema WOMAC skali bili viši nego u prethodnim istraživanjima (17).

STEP 9 studija se nije osvrnula na negativne učinke na mišićnu masu i rizik sarkopenije pri primjeni semaglutida (17). To odražava trenutne načine razmišljanja o posljedicama velikih gubitaka tjelesne mase, posebice nakon barijatrijskih zahvata, a sve bliže tomu je i inkretinska terapija. S jedne strane rizik sarkopenije se zanemaruje, a s druge je možda previše zabrinutosti. Raspon gubitaka bezmasne mase (LBM) uz inkretinske agoniste procjenjivao se u različitim studijama od 15 do čak 60 % gubitka tjelesne mase (18). U recentnoj metaanalizi 22 randomizirana istraživanja pokazalo se da je gubitak LBM činio oko 25 % ukupnog gubitka, ali relativni udio LBM ostao je nepromijenjen. Liraglutid se pokazao najpovoljnijim za očuvanje LBM-a, dok semaglutid i tirzepatid postižu veći ukupni gubitak tjelesne mase, ali uz manji kapacitet očuvanja mišićne mase (19). Studije magnetskom rezonancom upućuju da je smanjenje volumena mišića nakon primjene GLP-1 RA u skladu s onim što se očekuje s obzirom na dob, bolest i postignuti gubitak tjelesne mase. Zabilježeno je i smanjenje mišićnog masnog tkiva, što je metabolički povoljno i suprotno od očekivanog tijekom starenja. To sugerira da su promjene u skeletnim mišićima većinom adaptivne, uz očuvanje njihove kvalitete i funkcije (18).

Pozitivni učinci metaboličkog liječenja osteoartrisa ne mogu se vidjeti bez pada tjelesne mase pa se od pacijenta treba očekivati mršavljenje u rasponu od 5 do 10 % već u prvih 3 do 6 mjeseci. Istodobno čuvanje mišićne mase ključno je za funkcionalni oporavak bolesnika s osteoartritisom. Rizik sarkopenije treba posebice uzeti u obzir u osoba starije dobi, s pratećim kroničnim bolestima bubrega, jetre, srčanim zatajivanjem ili šećernom bolesti. Rizican je nagli i brzi gubitak tjelesne mase posebice nakon barijatrijskog zahvata ili uz neuravnotežene jako niskokalorične dijetе odnosno dijetе s niskim udjelom proteina. Nepovoljne su također velike oscilacije tjelesne mase (10). S tim spoznajama u vidu treba uskladiti izbor inkretinskog agonista te redovito pratiti pacijenta procjenom mišićne mase i funkcije (18).

Dok se na obzoru razvijaju nove mogućnosti liječenja debljine uz dodatne farmakološke opcije koje ciljaju oporavak mišićne mase odnosno sarkopenije, temelj uspješnog pristupa bolesnicima s osteoartritisom, kao i drugim metaboličkim poremećajima, ostaje u prilagođenoj tjelovježbi i uravnoteženoj nutritivnoj potpori.

Literatura

1. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(35):9332-9336.
2. Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(11):674-681.

3. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1207-1213.
4. Reyes C, Leyland KM, Peat G, et al. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):1869-1875.
5. Yusuf E, Nelissen RGHH, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):761-765.
6. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ.* 2006;332(7542):639-642. doi:10.1136/bmj.332.7542.639. PMID:16543327.
7. Ryan M, Megyeri S, Nuffer W, Trujillo JM. The potential role of GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis. *Pharmacotherapy.* 2025;45(3):177-186.
8. Sampath SJP, Venkatesan V, Ghosh S, Kotikalapudi N. Obesity, metabolic syndrome, and osteoarthritis—an updated review. *Curr Obes Rep.* 2023;12(3):308-331.
9. Teichtahl AJ, Wluka AE, Wang Y, Wijethilake PN, Strauss BJ, Proietto J, et al. Vastus medialis fat infiltration—a modifiable determinant of knee cartilage loss. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(12):2150-2157.
10. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar M, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts.* 2022;15(3):321-335.
11. Balogun S, Scott D, Aitken D. Association between sarcopenic obesity and knee osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthr Cartil Open.* 2024;6(3):100489.
12. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1992;116(7):535-539.
13. Lim YZ, Wong J, Hussain SM, Estee MM, Zolio L, Page MJ, et al. Recommendations for weight management in osteoarthritis: a systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthr Cartil Open.* 2022;4(4):100298.
14. Panunzi S, Maltese S, De Gaetano A, Capristo E, Bornstein SR, Mingrone G. Comparative efficacy of different weight loss treatments on knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Obes Rev.* 2021;22(8):e13230.
15. Pipek LZ, Moraes WAF, Nobetani RM, Czapkowski A, Mancini MC, Rinaldi AEM, et al. Surgery is associated with better long-term outcomes than pharmacological treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):9521.
16. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Perrini S, Giorgino F. Incretin-based therapies for the treatment of obesity-related diseases. *NPJ Metab Health Dis.* 2024;2(1):31.
17. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmæsæth J, Morville TH, et al; STEP 9 Study Group. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2024;391(17):1573-1583.
18. Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with GLP-1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(Suppl 4):16-27.
19. Karakasis P, Tentolouris A, Kokkinos A, Katsilambros N, Tentolouris N. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: systematic review and network meta-analysis. *Metabolism.* 2025;164:156113.