

DEBLJINA I MUSKULOSKELETNE BOLESTI: VIŠE OD OPTEREĆENJA ZGLOBA



Iva Žagar

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju,
Klinički bolnički centar Zagreb
e-mail: iva.zagar@yahoo.com

Pretilost i s njom povezani metabolički sindromi povezani su s brojnim reumatskim bolestima; upalnim, degenerativnim i metaboličkim. Debljina ima dvojak ulogu u reumatskim bolestima; biomehaničko opterećenje, ali i razvoj upale kroz endokrinu aktivnost masnog tkiva i lučenje adipokina (leptin, rezistin i visfatin). Mehaničko opterećenje je samo djelomično odgovorno za biomehaničke promjene zglobova, jer se visceralno masno tkivo sastoji od adipocita, preadipocita, ali i imunoloških stanica poput T stanica, eozinofila, B regulacijskih stanica i makrofaga. Adipokini koji se najčešće povezuju s imunopatogenezom muskuloskeletnih bolesti jesu leptin, adiponektin, visfatin i rezistin. Kod pretilosti je povišena aktivacija T pomoćnih stanica 1 (Th1) i Th17 te aktivacija B i T regulatornih stanica, dok je razina Th2 stanica snižena, a povećano je lučenje proupalnih citokina kao što su IL-1, IL-6 i TNF- α . Debljina utječe na težinu kliničke slike, te može promijeniti terapijski odgovor bolesnika oboljelih od reumatskih bolesti. Koncentracije većine adipokina u debljini uglavnom rastu, a oni djeluju na hrskavicu zgloba i destruktivno i protektivno. 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. Rezultati istraživanja pokazuju da razine adiponektina i leptina u krvi koreliraju s aktivnosti OA i RA neovisno o indeksu tjelesne mase. U razvoju osteoartrisa upravo je debljina glavni sistemski rizični čimbenik, što zbog biohemaničkog opterećenja, ali i upalnih citokina izlučenih iz masnog tkiva. U prilog činjenici da je debljina više od samog opterećenja zgloba govori to da je značajan rizični čimbenik i za osteoartritis šaka. Povezanost OA šaka i debljine tumači se ponajprije humoralnim mehanizmima i djelovanjem adipokina, u prvom redu leptina, na matriksne metaloproteinaze hrskavice. Reumatoidni artritis (RA) najčešća je sistemska upalna reumatska bolest. RA i debljina su usko negativno povezane, upravo zbog adipocitokina (leptina, adiponektina i visfatina) koji su ključni u povezanosti RA i debljine. Masno tkivo kao aktivni endokrini organ luči upalne medijatore (adipokine); TNF α , IL6, leptin i rezistin koji pojačavaju sistemska upala, intenzitet sinovitisa te pojačavaju aktivnost RA. Adipokini mogu lokalno stimulirati upalne citokine te su involvirani u progresiju RA neovisno o debljini. (1) Disfunkcija regulatornih B-stanica u masnom tkivu može pridonijeti progresiji adipoznog tkiva i pretilosti, kao i razvoju RA. Pretili osobe često imaju izraženije simptome RA u smislu jačih bolova, izraženije jutarnje ukočenosti te umora. Indeksi aktivnosti bolesti kao što je DAS 28 mogu biti značajno

viši čak i bez strukturnog oštećenja zgloba. Funkcionalna onesposobljenost mjerena HAQ-om (engl. *Health Assessment Questionnaire*) znatno je veća u pretilih u usporedbi s bolesnicima s RA normalne tjelesne težine. Učinkovitost medikamentozne terapije (sintetskih DMARD-ova i biološke terapije) može biti značajno smanjena u pretilih osoba. Cilj kojem težimo u liječenju RA - remisija se teže postiže i održava. RA je neovisni rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti, a debljina taj rizik još dodatno povećava. Iako je RA sistemska bolest, višak kilograma i biomehanički dodatno opterećuje zglobove, povećavajući bol i funkcionalna ograničenja. Smanjenje tjelesne mase već za 5-10% može smanjiti upalu, poboljšati odgovor na liječenje i kvalitetu života. 27% bolesnika oboljelih od psorijatičnog artritisa / psorijatične bolesti ima metabolički sindrom, a njih 45% je pretilo. Etiologija te poveznice nije u potpunosti jasna, ali kao mogući čimbenici navode se socijalna izolacija, depresija, fizička inaktivnost, visokokalorična prehrana i konzumacija alkohola. U populaciji bolesnika sa PsA liječenih TNF-inhibitorima debljina, i to osobito pretilost, povezana je s lošijim odgovorom na sve sintetske DMARD-ove i sve TNF-inhibitore (2,3). U literaturi nema longitudinalnih podataka o povezanosti debljine i ankilozantnog spondilitisa. U nekoliko kliničkih studija u bolesnika s AS-om ustanovljeno je da je viši BMI povezan s aktivnosti bolesti mjerenom 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). Urični artritis je metabolička bolest koja nastaje zbog taloženja kristala mononatrijevih uratnih kristala u zglobovima i posljedičnog artritisa. 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 je jedna od rizičnih čimbenika za bolesti iz skupine izvanzglobnog reumatizma, te je često povezana s bolovima u peti kao posljedicom plantarnog fasciitisa, te petnog trna. U nizu istraživanja nađeno je da je debljina nezavisni čimbenik rizika i za razvoj sindroma karpalnog kanala. Tjelovježba je neizostavan dio liječenja debljine. Vježbanje ima analgetski učinak, povećava mišićnu snagu i poboljšava funkciju. Vježbanje snizuje razinu serumskih proupalnih citokina. Kontinuirano provođena vježba pokazuje antiinflamatorni učinak sniženjem serumskih razina CRP-a, TNF- α i IL-6, a povisuje razine interleukina 10 (IL-10) i antagonista receptora interleukina 1 (IL-1Ra). Brojne studije pokazuju znatnu međusobnu povezanost između muskuloskeletnih bolesti i stupnja debljine. Najviše dokaza postoji o povezanosti debljine i osteoartritisa (OA), ali zbog debljine kao stanja kronične upale sve je više dokaza o utjecaju debljine i na upalne reumatske bolesti. Zaključno, debljina značajno povećava rizik od razvoja bolesti lokomotornog sustava, prvenstveno kroz mehaničko opterećenje ali i upalni učinak posredovan citokinima iz masnog tkiva. Kontrola tjelesne mase i pravilna fizička aktivnost su ključni u očuvanju mišićno-koštanog zdravlja, te boljoj kontroli i liječenju upalnih reumatskih bolesti.

Ključne riječi

debljina, muskuloskeletne bolesti, osteoartritis

**OBESITY AND MUSCULOSKELETAL DISEASES:
MORE THAN JOINT BURDEN**

School of medicine Zagreb, Clinic for rheumatic diseases and rehabilitation, Clinical hospital Center Zagreb

Obesity and related metabolic syndromes are associated with numerous rheumatic diseases; inflammatory, degenerative and metabolic. Obesity has a dual role in rheumatic diseases; biomechanical load, but also the development of inflammation through the endocrine activity of adipose tissue and the secretion of adipokines (leptin, resistin and visfatin). Mechanical load is only partly responsible for biomechanical changes in joints, because visceral fat tissue consists of adipocytes, preadipocytes, but also immune cells such as T cells, eosinophils, B regulatory cells and macrophages. The adipokines that are associated with the immunopathogenesis of musculoskeletal diseases are leptin, adiponectin, visfatin and resistin. In obese patients increased is activation of T helper cells 1 (Th1) and Th17, and activation of B regulatory cells, T regulatory cells and Th2 cells is decreased. Secretion of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF- α is increased. Obesity affects the severity of the clinical picture and can change the therapeutic response of patients with rheumatic diseases. The concentrations of most adipokines generally increase in obesity, and they have both destructive and protective effects on joint cartilage. Adipokines are not only secreted by adipocytes, but also by various cells in the joint structure, such as chondrocytes, synovial fibroblasts and subchondral osteoblasts. The most data on the humoral effects of adipokines exist in models of OA and RA. Research results show that blood levels of adiponectin and leptin correlate with the activity of OA and RA, regardless of body mass index. Obesity is the main systemic risk factor in the development of osteoarthritis, due to the biochemical burden but also to inflammatory cytokines secreted from adipose tissue. The fact that obesity is more than just a burden on the joint is supported by the fact that it is also a significant risk factor for hand osteoarthritis. The association between hand OA and obesity is primarily explained by humoral mechanisms and the action of adipokines, primarily leptin, on cartilage matrix metalloproteinases. RA is an independent risk factor for cardiovascular disease, and obesity further increases this risk. Although RA is a systemic disease, excess weight also places additional biomechanical strain on the joints, increasing pain and functional limitations. A 5-10% reduction in body weight can reduce inflammation, improve response to treatment, and improve quality of life. 27% of patients with psoriatic arthritis/psoriatic disease have metabolic syndrome, and 45% of them are obese. The etiology of this association is not fully understood, but social isolation, depression, physical inactivity, high-calorie diet, and alcohol consumption have been suggested as possible factors. In the population of patients with PsA treated with TNF inhibitors, obesity, especially obesity, is associated with a poorer response to all synthetic DMARDs and all TNF inhibitors (2,3). There are no longitudinal

data in the literature on the association between obesity and ankylosing spondylitis. In several clinical studies in AS patients, it was established that a higher BMI is associated with disease activity measured by BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), and in one study, a positive correlation of visceral fat tissue with BASDAI was found. Obesity is also associated with a worse response to infliximab in patients with AS (1). Gout is a metabolic disease that results from the deposition of monosodium urate crystals in the joints and the resulting arthritis. Obesity is a known risk factor in the pathogenesis of gout, and serum uric acid levels are positively correlated with BMI. Visceral fat mass is the most important contributor to elevated uric acid levels and decreased uric acid clearance. Although weight loss is recommended as a comprehensive approach to the treatment of gout, the effect of weight loss on uric acid levels has not been studied (1). Obesity is a risk factor for extra-articular rheumatic diseases and is often associated with heel pain due to plantar fasciitis and heel spurs. Several studies have found that obesity is an independent risk factor for carpal tunnel syndrome. Exercise is an essential part of obesity treatment. Exercise has an analgesic effect, increases muscle strength and improves function. Exercise lowers serum pro-inflammatory cytokines. Continuous exercise shows anti-inflammatory effects by reducing serum levels of CRP, TNF- α and IL-6, and increases levels of interleukin 10 (IL-10) and interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra). Numerous studies show a significant correlation between musculoskeletal diseases and the degree of obesity. In conclusion, obesity significantly increases the risk of developing diseases of the musculoskeletal system, primarily through mechanical stress but also through the inflammatory effect mediated by cytokines from adipose tissue. Body weight control and proper physical activity are key in maintaining musculoskeletal health, and in better controlling and treating inflammatory rheumatic diseases.

Keywords

obesity, musculoskeletal, diseases, osteoarthritis

References

1. Novak S. Debljina i lokomotorni sustav. U: Štimac D (ur.). Debljina - klinički pristup. Medicinska naklada; 2017., str. 168-78.
2. Schnurrer-Luke-Vrbanić T., Novak S. Utjecaj debljine na lokomotorni sustav. Mediscus_2018_01 (5)
3. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Klinički pristup tjelovježbi u liječenju debljine. U: Štimac D (ur.). Debljina - klinički pristup. Medicinska naklada; 2017., str. 338-51.
4. 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.
5. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Osteoarthritis - i vježbe su lijekovi koji modificiraju bolest? Reumatizam 2015;Suppl 1:46-51.