

# İntervertebral Disk Dejenerasyonunda Obezitenin Rolü

## The Role of Obesity in Intervertebral Disc Degeneration

### ÖZ

Endüstrileşen Batı toplumunda görülme sıklığı gün geçtikçe artan obezite, ülkemizde de başlı başına önemli halk sağlığı sorunlarından biri olup, kardiyovasküler, metabolik, ortopedik, psikiyatrik ve nöroşirurjik hastalıkların gelişiminin yanı sıra sağlık ekonomilerine yük getirmektedir. Obezitenin intervertebral disk dejenerasyonu gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Obezitenin diskte dejenerasyon gelişimine etkisi incelendiğinde ise, aşırı mekanik yüklemenin yanı sıra kronik düşük dereceli enflamasyonun da ayrıntısı tam olarak aydınlatılmayan, biyokimyasal mekanizmalarla ilintili olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede, intervertebral disk dejenerasyonunun patogenezinde ve gelişiminde obezitenin rolünü, mevcut literatür eşliğinde değerlendirip özetleyebilmek amaçlandı.

**Anahtar Sözcükler:** Adipokin, COL9A3 polimorfizmi Trp3 alleli, İntervertebral disk dejenerasyonu, Obezite

### ABSTRACT

Obesity, the prevalence of which is increasing day by day in the industrializing Western society, is one of the important public health issues in our country and brings a burden to the health economy. As well as it plays a role in the development of cardiovascular, metabolic, orthopedic, psychiatric and neurosurgical diseases, and also intervertebral disc degeneration. When the effect of obesity on the development of disc degeneration is examined, it is thought that in addition to excessive mechanical load, chronic low-grade inflammation may also be effective through biochemical mechanisms whose details are not fully elucidated. In this review, it was aimed to evaluate and summarize the role of obesity in the pathogenesis and development of intervertebral disc degeneration in the light of the existing literature.

**Keywords:** Adipokine, COL9A3 polymorphism Trp3 allele, Intervertebral disc degeneration, Obesity

### GİRİŞ

Obezite, dünyada endüstriyel gelişim ile birlikte, batı toplumlarında daha fazla olmak üzere sıklığı gün geçtikçe artan, vücutta adipoz dokunun aşırı birikmesiyle karakterize genotipik ve fenotipik faktörlerin de etkili olduğu karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır. Obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, bazı kanser çeşitleri, obstrüktif uyku apnesi, osteoartrit ve kas-iskelet hastalıklarına sebep olarak mortalite ve morbiditede artışa yol açabilmektedir (14).

Dünya Obezite Federasyonu 2023 yılı raporunda, obezitenin efektif bir şekilde müdahale edilemezse 2035 yılına gelindiğinde, dünya genelinde yaklaşık iki milyar kişinin obeziteden mustarip olabileceği bildirilmiştir (21).

Obezite, aşırı yağ birikimi ile ilgili yağ yüzdesini ölçmek zor olduğundan, aşırı kilo olarak tanımlanıp, kilo kategorisi ve obezite ölçüsü "beden kütle indeksi (BKİ)= ağırlık (kg)/boy

(m<sup>2</sup>)" olarak değerlendirilmektedir. BKİ'nin 25'in üzerinde ölçülmesi ile kişi fazla kilolu, 30'un üzerinde ise obez olarak kabul edilir (16).

İntervertebral disk (İVD) dejenerasyonu (İVDD), diskin mekanik stabilitesi ve amortisör işlevinin kaybıyla sonuçlanan metabolik ve yapısal değişikliklerle karakterize, kronik, karmaşık ve çok faktörlü bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır (17). İVDD, bel ağrısının en önemli sebeplerinden birisidir. Bu fizyopatoloji, kısmen proteoglikanların ve İVD'nin iç kısmında bulunan nükleus pulpozus (NP) içeriğindeki suyun ilerleyici kaybıyla karakterize, kronik bir süreçtir. Bu süreç, klinik olarak bel ve boyun ağrısını tetikleyerek, disk herniasyonu, dejeneratif spondiloz gibi bozukluklar ve spondilolistezis, spinal instabilite ve spinal stenoz gibi çoklu sekonder bozukluklara ilerleyebilir. İVDD'nin olumsuz ve yüksek derecede sosyo-ekonomik etkisine rağmen, etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Üstelik hastalığı tamamen ortadan kaldıracak herhangi bir metot veya spesifik bir tedavi modalitesi de bulunmamaktadır (1,20).

Bu derlemede, İVDD'de obezite ve enflamasyona ilişkin mevcut anlayışa, sistematik bir genel bakış sunarak; özellikle adipokinlerin önemli faktörler olduğu moleküler mekanizmalara da vurgu yapılarak, dejenerasyon ve obezite ilişkisi mevcut literatür eşliğinde açıklanmaya çalışılmıştır.

Diskte dejenerasyon, NP'de proteoglikan ve hidrasyon kaybı, anjiyogenez/neovaskülarizasyon, sinir büyümesi ve katabolik sitokinlerin ekspresyonu ve artan ekstra selüler matriks bozulmasıyla karakterize, genellikle kronik ve geri dönüşü olmayan bir süreçtir. İVDD etiyojisi yaşlanma, genetik, fenotipik ve beslenme faktörlerinin yanı sıra enflamasyona bağlı indüklenen hücresel yaşlanma ve apoptoz süreçleri ile ilişkilidir (10). Ayrıca obezite ile İVDD ilişkisinde, anormal ve aşırı mekanik yüklenme ile beraber, kronik düşük dereceli enflamasyonun da, ayrıntısı tam olarak bilinmeyen değişik biyokimyasal mekanizmalarla etkili olabileceği düşünülmektedir. Enflamatuvar bir çevre ile karakterize obez adipoz doku, pleiotropik etki gösteren sitokin benzeri hormonlar ve adipokinlerin düzensiz üretimi ile de ilişkilidir (19).

Cannata ve ark., obezite ve T2DM ile İVDD arasındaki ilişkiyi değerlendirdiklerinde, dejenerasyonun çok faktörlü bir süreç olduğunu belirtmişlerdir (2). Obezite ve T2DM'nin, İVDD'e doğrudan etkisinin araştırılması; ayrıca enflamasyonun, apoptozun ve matriks hasarının, bu hastalıklarla ilişkisinin tam olarak anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (2). Benzer bir çalışmada özetlenen mevcut kanıtlar, obezitenin, mekanik etkinin ötesinde, İVD'in homeostazı üzerinde adipokinlerin aracılık ettiği, önemli metabolik/enflamatuvar etkiler gösterdiği ve ayrıca; adipokinlerin bu sinyal yollarındaki etkilerini daha iyi anlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (8).

Xu ve ark.'ın meta- analiz çalışmasında; İVDD ve obezite arasındaki ilişkide kilolu olmanın, yaş ve cinsiyete göre daha kuvvetli bir etki ile lomber disk dejenerasyonuna bağlı hasara yol açtığı ileri sürülmektedir (22). Genç erişkinlerde gerçekleştirilmiş olan kohort çalışmasında (15), abdominal obezitenin, genç erkeklerde İVDD ile ilişkili olduğu saptanmış ve artan mekanik yükün, İVDD gelişimini kolaylaştırdığı iddia edilmiştir. Asemptomatik erişkinlerde yapılan bir diğer kesitsel klinik çalışmada ise yüksek BKİ'nin lomber İVDD'nin ciddiyeti ile güçlü bir ilişkisi olduğunun altı çizilmektedir (9).

Ancak daha yüksek BKİ'nin, kümülatif veya tekrarlayan yüklenme etkisi ile İVDD gelişimi üzerinde zararlı etkisi olmadığını bildiren az sayıda çelişkili veriler de literatürde yer almaktadır (18). Okada ve ark., servikal ve torakal bölgedeki İVDD'nin BKİ ile arasında, belirgin bir korelasyon olmadığını raporlamıştır (7).

Bu durum, obezitenin mekanik etkilerinin ötesinde, İVDD gelişimine katkıda bulunan, metabolik ve/veya enflamatuvar etkilerinin de olabileceğini düşündürmüştür (11).

Günümüzde adipoz doku artık yalnızca enerji depolayan bir doku olarak görülmemektedir. Obez olmayanlarda bu dokunun; homeostazi sağlayan adipositler dışında, fibroblastlardan, endotelial hücrelerden ve özellikle mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, B ve T hücreleri ile eozinofiller gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinden oluşan, dinamik bir endokrin organ dokusu olduğundan bahsedilmektedir (4). Adipoz dokunun, endokrin fonksiyonu olarak interlökin-6 ve tümör nekroze edici faktör alfa dâhil olmak üzere, proenflamatuvar sitokin-

lerin salgılanmasını sağlarken, aynı zamanda "adipokinler" olarak da bilinen leptin, adiponektin ve resistin gibi hormonların salınımında da rol oynadığı iyi bilinmektedir. Sonuç olarak bu moleküllerin hem NP hem de annulus fibrozusda spesifik reseptörleri bulunması nedeniyle, doğrudan disk hücrelerine etki ederek İVD üzerinde katabolik etki gösterir (6).

Büyük ölçekli bir klinik meta-analizde ise normal disk dokusuna oranla dejenere disk dokusundaki interlökin-6 seviyelerinin, belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonlarda görüldüğü ve bu yüksekliğin dejenerasyonun derecesi ile de bağlantılı olarak bulunduğu bildirilmiştir (3). Preklinik *in-vitro* çalışmada da dejenere olmuş NP hücrelerinin, adiponektin tedavisi ile tümör nekroze edici faktör alfa üretiminin azaldığı saptanmıştır. Bunun adiponektinin antienflamatuvar etkisi olduğu düşünülmüştür (24).

Kolajen alfa-3(IX) zinciri geni olan COL9A3, İVD'nin ekstra selüler matriks yapısında bulunan kritik bir yapısal protein olan tip IX kolajenin bir bileşenini kodlayan genidir. COL9A3 genindeki polimorfizmler, İVDD patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (5,23). COL9A3 gen polimorfizmlerinin İVDD'ye katkıda bulunduğu mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır, ancak birkaç hipotez öne sürülmüştür. COL9A3 genindeki varyasyonlar, tip IX kolajen moleküllerinin yapısında ve işlevinde değişikliklere yol açabilir. Tip IX kolajen, İVD matriksinin bütünlüğünü ve mekanik özelliklerini korumada çok önemli bir rol oynar. Tip IX kolajenin yapısını veya stabilitesini etkileyen polimorfizmler, diskin yapısal bütünlüğünü tehlikeye atabilir ve diski dejenerasyona daha duyarlı hâle getirebilir.

Tip IX kolajen, matriks homeostazisini korumak için hücre dışı matriksin tip II kolajen ve proteoglikanlar gibi diğer bileşenleriyle etkileşime girer. COL9A3'teki polimorfizmler bu etkileşimleri bozabilir, matriks bileşimi ve devirde dengesizliklere yol açabilir. Düzensiz matriks homeostazisi, İVD'nin bozulmasını hızlandırabilir ve İVDD'ye katkıda bulunabilir. COL9A3 genindeki varyantlar, bireyleri mekanik strese karşı artan duyarlılığa yatkın hâle getirebilir. İVD sürekli mekanik yüklemeye maruz kalır ve diskin yapısal bütünlüğünü tehlikeye atan genetik varyasyonlar, mekanik stresin etkilerini şiddetlendirerek dejenerasyonun hızlanmasına yol açabilir.

Bazı çalışmalar, COL9A3'teki değişikliklerin İVD içindeki enflamatuvar yanıtları etkileyebileceğini öne sürmektedir. Enflamasyon, disk dejenerasyonunun patogenezinde önemli bir rol oynar ve enflamatuvar sinyal yollarını modüle eden genetik polimorfizmler, İVDD'nin gelişimine veya ilerlemesine katkıda bulunabilir. İVDD'de obezite ve COL9A3'ün polimorfizminin incelendiği bir çalışmada, obez bireylerde bu gene ait polimorfizmin mevcudiyeti ve triptofan-3 alleli taşıyanların, lomber İVDD riskini daha yüksek oranlarda taşıdığı vurgulanmıştır (12).

Özetle, yağ dokusu tarafından salgılanan biyoaktif moleküller olan adipokinler ile İVDD arasında bir ilişki vardır. Adipokinler, çeşitli mekanizmalar yoluyla İVD'nin sağlığını etkileyebilir. Leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin, İVD'de enflamatuvar süreçleri modüle etmede rol oynadığı gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü gibi adipokinler, İVD'de neovaskülarizasyon oluşumunu uyarabilir. Aşırı anjiyogenez, diskin normal avasküler ortamını bozarak ve anormal dokuların yeniden yapılanmasını teşvik ederek İVDD'ye katkıda bulunabilir. Adipokinler, İVD'deki ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezini ve degradasyonunu etkileyebilir. Leptinin,

kolajen ve agregan gibi matriks proteinlerinin parçalanmasında rol oynayan enzimler olan matriks metaloproteinazların ekspresyonunu upregülasyon yönünde düzenlediği gösterilmiştir.

Adipokinler sinirlerin ve kan damarlarının normalde avasküler ve anöral İVD'ye doğru büyümesini teşvik edebilir. Bu nörovasküler büyüme, disklerin ağrıya duyarlılığını artırabilir ve dejeneratif değişikliklere daha da katkıda bulunabilir. En az bunlar kadar önemli olan bir diğer bulguda, bazı adipokinlerin, İVD'de hücrel apoptozu teşvik etmede rol oynadığı gösterilmiştir.

Artan apoptoz, disk hücrelerinin kaybına neden olabilir ve disklerin yapısal bütünlüğünü tehlikeye atabilir. Obeziteye sıklıkla dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar eşlik eder. Bu metabolik anormallikler, İVD'de besin tedarikini etkileyerek yapısal bütünlüğü koruma ve hasarı onarma yeteneklerini bozabilir. Ayrıca, obezite, postür ve hareket düzenlerindeki değişiklikler de dahil olmak üzere omurganın biyomekaniğini değiştirebilir. Bu biyomekanik değişiklikler disk dejenerasyonu ve diskte herniasyon riskini artırabilir.

Geçici reseptör potansiyeli vanilloid-3 (TRPV3), duyuşsal algı, sıcaklık regülasyonu ve ağrı hissi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alsa da İVDD ve obezite ile ilişkilendirilen doğrudan bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, TRPV3 de dahil olmak üzere TRPV kanallarının, adipoz doku ve duyuşsal sinir lifleri de dahil olmak üzere vücuttaki çeşitli dokularda eksprese edildiğini belirtmekte fayda var. TRPV kanalları, tümü hem İVDD hem de obezite ile ilgili olan metabolizmanın, adiposit fonksiyonunun ve nörosensör sinyalleme düzenlenmesinde rol oynayabileceğini de unutmamak gerekir. Bazı çalışmalar TRPV kanalları ile yağ dokusu fonksiyonu arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Örneğin TRPV1'in adiposit farklılaşmasında ve termojenezde rol oynadığı gösterilmiştir (13). Obezite bağlamında TRPV3 hakkında daha az şey bilinmesine rağmen, yağ dokusundaki ekspresyonu, bunun adiposit fonksiyonunda veya metabolizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TRPV3'ün obeziteye bağlı İVDD'ye neden olduğuna dair doğrudan bir kanıt olmasa da duyuşsal sinyalleme, metabolizma ve adiposit fonksiyonundaki rolü, bu durumlarda potansiyel olarak bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TRPV3'ün İVDD ve obeziteye spesifik katkılarını açıklığa kavuşturmak ve terapötik bir hedef olarak potansiyelini araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, obezitenin İVDD ile ilişkisi üzerinde durulması gerekmektedir. Obezite ile İVDD'de sadece anormal ve aşırı mekanik yüklemenin değil aynı zamanda kronik düşük dereceli enflamasyonun da ayrıntısı üzerinde durulmalıdır. Adipokinler ve İVDD arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaları tam olarak anlamak ve adipokin sinyal yollarını hedef alan potansiyel terapötik müdahaleleri araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. COL9A3 varyantlarının İVDD'ye katkıda bulunduğu spesifik moleküler yolları aydınlatmak ve disk dejenerasyonunu önlemeye veya tedavi etmeye yönelik potansiyel terapötik hedefleri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu konulara ilişkin, farmakogenomik ve farmakomoleküler çalışmalara odaklanmalı ve farklı ırkların yer alacağı daha geniş ölçekli, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmalardan elde edilecek olan sonuçlara acil ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Andersson GB: Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 354:581-585, 1999
2. Cannata F, Vadalà G, Ambrosio L, Fallucca S, Napoli N, Papalia R, Pozzilli P, Denaro V: Intervertebral disc degeneration: A focus on obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 36: e3224, 2020
3. Deng X, Zhao F, Kang B, Zhang X: Elevated interleukin-6 expression levels are associated with intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med* 11:1425-1432, 2016
4. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB: Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 37:365-371, 2014
5. Jiang L, Wang C, Ye Z, Hu Q: A novel missense COL9A3 variant in a pedigree with multiple lumbar disc herniation. *J Orthop Surg Res* 19:19, 2024
6. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, Cunha C, Gonçalves RM, Barbosa MA: Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *Erratum in: J R Soc Interface* 12: 20150429, 2015
7. Okada E, Matsumoto M, Ichihara D, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Hashimoto T, Ogawa J, Watanabe M, Takahata T: Aging of the cervical spine in healthy volunteers: A 10-year longitudinal magnetic resonance imaging study. *Spine (Phila Pa 1976)* 34:706-712, 2009
8. Ruiz-Fernández C, Francisco V, Pino J, Mera A, González-Gay MA, Gómez R, Lago F, Gualillo O: Molecular relationships among obesity, inflammation and intervertebral disc degeneration: Are adipokines the common link? *Int J Mol Sci* 20:2030, 2019
9. Samartzis D, Karppinen J, Chan D, Luk KD, Cheung KM: The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: A population-based study. *Arthritis Rheum* 64:1488-1496, 2012
10. Sampara P, Banala RR, Vemuri SK, Av GR, Gpv S: Understanding the molecular biology of intervertebral disc degeneration and potential gene therapy strategies for regeneration: A review. *Gene Ther* 25:67-82, 2018
11. Sharma A: The role of adipokines in intervertebral disc degeneration. *Med Sci (Basel)* 6:34, 2018
12. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, Raininko R, Luoma K, Ala-Kokko L, Riihimäki H: COL9A3 gene polymorphism and obesity in intervertebral disc degeneration of the lumbar spine: Evidence of gene-environment interaction. *Spine (Phila Pa 1976)* 27:2691-2696, 2002
13. Sun W, Luo Y, Zhang F, Tang S, Zhu T: Involvement of TRP channels in adipocyte thermogenesis: An update. *Front Cell Dev Biol* 9:686173, 2021
14. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL: The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378:804-814, 2011
15. Takatalo J, Karppinen J, Taimela S, Niinimäki J, Laitinen J, Sequeiros RB, Samartzis D, Korpelainen R, Näyhä S, Remes J, Tervonen O: Association of abdominal obesity with lumbar disc degeneration-a magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 8:e56244, 2013

16. Obezite, lipid metabolizması, hipertansiyon çalışma grubu: Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), 2019
17. Vergroesen PP, Kingma I, Emanuel KS, Hoogendoorn RJ, Welting TJ, van Royen BJ, van Dieën JH, Smit TH: Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: A vicious circle. *Osteoarthritis Cartilage* 23:1057-1070, 2015
18. Videman T, Gibbons LE, Kaprio J, Battié MC: Challenging the cumulative injury model: Positive effects of greater body mass on disc degeneration. *Spine J* 10:26-31, 2010
19. Vieira-Potter VJ: Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cell Microbiol* 16:1484-1492, 2014
20. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, et al.: Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 381:628, 2013
21. World Obesity Atlas 2023. [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World\\_Obesity\\_Atlas\\_2023\\_Report.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf) 25/05/2024 Tarihinde erişildi.
22. Xu X, Li X, Wu W: Association between overweight or obesity and lumbar disk diseases: A meta-analysis. *J Spinal Disord Tech* 28:370-376, 2015
23. Yang X, Lu Y, Zhou H, Jiang HT, Chu L: Integrated proteome sequencing, bulk RNA sequencing and single-cell RNA sequencing to identify potential biomarkers in different grades of intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol* 11:1136777, 2023
24. Yuan B, Huang L, Yan M, Zhang S, Zhang Y, Jin B, Ma Y, Luo Z: Adiponectin downregulates TNF- $\alpha$  expression in degenerated intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 43: E381-E389, 2018