

EFFECT OF ALCOHOL ON BONE FRAGILITY

UTICAJ ALKOHOLA NA FRAGILNOST KOSTI

Miloš Štulić^{1,2}, Đorđe Ćulafić^{1,2}, Danijela Đonić³

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za gastroenterohepatologiju, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju „Niko Miljanić“, Beograd, Srbija

Correspondence: drstulic@gmail.com

Abstract

Excessive alcohol consumption is a risk factor for over 200 different diseases, including changes in bone remodeling. It is known that 30% of alcoholics who do not have liver cirrhosis have osteoporosis, and that 36% of them have radiologically proven pathological fractures of the spinal vertebrae. This publication presents an overview of modern literature on the mechanisms of alcohol's effects on bone, depending on the type and amount of alcohol. Various cellular and molecular mechanisms are considered responsible for the osteotoxicity of alcohol, including a direct effect on osteoblasts and osteoclasts, as well as altered osteo-adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. The effect of alcohol on bone is regulated by Wnt and mTOR pathways. In addition, systemic changes such as hormone homeostasis, oxidative stress, but also altered parathyroid hormone (PTH) - vitamin D and growth hormone - insulin-like growth hormone (IGF) axes have indirect effects on bone cells. Long-term excessive alcohol consumption reduces the absorption of nutrients, testosterone synthesis and the ability of stem cells to differentiate into cells of the osteogenic lineage, which results in a decrease in the activity and level of osteoblastic differentiation while simultaneously increasing osteoclastogenesis. However, particularly controversial are the data of numerous studies that confirm that light to moderate alcohol consumption has a positive effect on bone structure, and that the primary mechanism leading to improvement in bone mineral density is suppression of bone resorption. What still remains unclear is the more precise determination of the amount and type of alcoholic drink that has a benefit on bones, and when toxicity begins to manifest itself, with a consequent decrease in bone mineral density. Therefore, it is necessary to carry out further tests in order to start therapy in a timely manner and prevent pathological bone fractures.

Keywords:

alcohol,
bone fragility,
bone remodeling

Sažetak

Prekomerna konzumacija alkohola predstavlja faktor rizika za preko 200 različitih oboljenja, uključujući i promene u koštanom remodelovanju. Poznato je da 30% osoba zavisnih od alkohola bez ciroze jetre ima osteoporozu, a da 36% njih ima radiološki dokazane patološke frakture kičmenih pršljenova. U ovoj publikaciji je predstavljen pregled savremene literature o mehanizmima dejstva alkohola na kost, u zavisnosti od vrste i količine alkohola. Za osteotoksičnost alkohola odgovornim se smatraju različiti ćelijski i molekularni mehanizmi, uključujući i direktan efekat na osteoblaste i osteoklaste, kao i na izmenjenu osteoadipogenu diferencijaciju mezenhimalnih matičnih ćelija koštane srži. Uticaj alkohola na kosti je regulisan Wnt i mTOR putevima. Osim toga, sistemske promene, kao što su homeostaza hormona, oksidativni stres, ali i izmenjene osovine paratiroidni hormon (PTH)–vitamin D i hormon rasta–insulinu sličan faktor rasta (IGF) imaju indirektno efekte na koštane ćelije. Dugotrajno prekomerno konzumiranje alkohola smanjuje apsorpciju hranljivih materija, sintezu testosterona i sposobnost matičnih ćelija da se diferenciraju u ćelije osteogene loze, što za posledicu ima smanjenje aktivnosti i nivoa osteoblastne diferencijacije, uz istovremeno povećanje osteoklastogeneze. Međutim, kontroverzni su podaci brojnih studija koje potvrđuju da laka do umerena konzumacija alkohola ima pozitivan efekat na strukturu kosti, a da je primarni mehanizam koji dovodi do poboljšanja mineralne koštane gustine supresija resorpcije kosti. Ono što i dalje ostaje nejasno je preciznije određivanje količine i vrste alkoholnog pića koje imaju benefit na kosti, a kada počinje da se ispoljava toksičnost, sa posledičnim smanjivanjem mineralne koštane gustine. Stoga je potrebno sprovesti dalja ispitivanja radi blagovremenog započinjanja terapije, kako bi se sprečile patološke frakture kostiju.

Ključne reči:

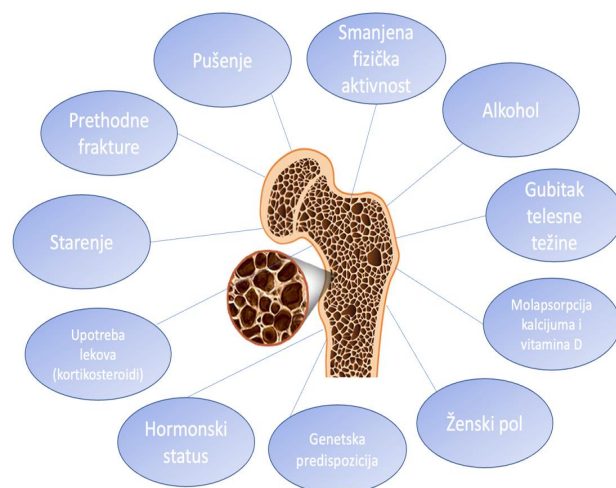
alkohol,
fragilnost kostiju,
remodelovanje
kosti

Uvod

Poremećaj usled zloupotrebe alkohola predstavlja smanjenu sposobnost zaustavljanja ili kontrole upotrebe alkohola, uprkos negativnim društvenim, profesionalnim ili zdravstvenim posledicama. Na osnovu prisustva simptoma definisanih u Dijagnostičkom i statističkom priručniku o mentalnim poremećajima mogu se definisati prisustvo i težina poremećaja. U zavisnosti od prisustva nekog od 11 definisanih kriterijuma, poremećaj zloupotrebe alkohola se može klasifikovati kao laki (2 - 3 kriterijuma), umereni (4 - 5 kriterijuma) i teški (6 ili više kriterijuma) (1). Povremeno opijanje i učestalo prekomerno konzumiranje alkohola povećavaju rizik za razvoj alkoholizma. Opijanje se definiše kao ispijanje alkohola u toj meri da se postigne koncentracija u krvi od 0,08% (0,08 g/dL), što je u proseku 4 - 5 alkoholnih pića popijenih za 2 sata. Prekomerno konzumiranje alkohola za muškarce predstavlja ispijanje 5 ili više alkoholnih pića bilo kog dana ili 15 ili više tokom nedelje, a za žene 4 ili više alkoholnih pića bilo kog dana ili 8 ili više tokom nedelje (1). Količina alkohola (etanola) u definiciji standardnog pića se razlikuje, pa tako u Velikoj Britaniji iznosi svega 8 g, dok je najveća u Austriji gde iznosi 20 g. U Srbiji standardno piće ima 13 g etanola, što predstavlja oko 350 ml 5% piva ili 150 ml vina koje sadrži 12% alkohola (2). Zavisnost od alkohola može se definisati ukoliko ne postoji mogućnost odupiranja konzumaciji alkohola unazad godinu dana ili ukoliko se u poslednja 3 meseca svakodnevno ili gotovo svakodnevno konzumira alkohol (1). Prema skorašnjim podacima, 2,4 milijarde ljudi (1,5 milijarde muškaraca i 900 miliona žena) širom sveta konzumira alkohol, od čega skoro 40% ima epizode prekomerne konzumacije, što na globalnom nivou predstavlja treći vodeći uzrok prerane

smrtnosti, sa preko 3 miliona smrtnih ishoda u populaciji između 15 i 49 godina (3,4). Zloupotreba alkohola predstavlja faktor rizika za preko 200 različitih oboljenja, uključujući i promene na skeletu (4,5). Smanjenje koštane mase i pogoršanje mikroarhitekture kosti dovodi do osteoporoze i povećanog rizika za nastanak preloma kostiju (6). Utvrđeno je da relativni rizik (RR) za prelom kuka raste u zavisnosti od količine alkohola, pa tako ljudi koji piju 3 alkoholna pića svakodnevno imaju RR 1,33, dok sa četvrtim pićem RR raste na 1,59 (7). Starenjem dolazi do određenih promena u skeletu, a kako bi se održao što bolji kvalitet života i kako bi se prevenirali nastanak osteoporoze i povećana fragilnost kostiju moraju se prepoznati svi potencijalni faktori rizika radi što bolje prevencije (**slika 1**) (7,8).

Sa produžavanjem životne dobi osteoporoza postaje jedan od glavnih zdravstvenih problema, s obzirom na to da značajno može da utiče na kvalitet života. Da se



Slika 1. Shematski prikaz faktora rizika za nastanak osteoporoze (9)

suočavamo sa rastućim problemom najbolje govori činjenica da je na globalnom nivou 1990. godine bilo između 1,3 i 1,7 miliona patoloških fraktura kuka, dok je projekcija za 2025. godinu preko 3 miliona (10). Posebnu pažnju privlači činjenica da 30% osoba zavisnih od alkohola bez ciroze jetre ima osteoporozu, a da 36% njih ima radiološki dokazane patološke frakture kičmenih pršljenova (11). Iako nije precizno definisano koliko dugo je potrebno konzumirati alkohol da bi se razvila osteoporoza, jasno je da promene koje mogu uticati na koštani metabolizam nastaju vrlo brzo. Ipak, na fragilnost kostiju utiču i mnogi drugi parametri. Interesantan je podatak da dvogodišnja apstinencija od alkohola dovodi do poboljšanja koštane gustine (12). S druge strane, posebno su kontroverzni rezultati studija koji dokazuju da lako do umereno konzumiranje alkohola može dovesti do poboljšanja koštane gustine (13). Prema zvaničnom američkom dijetetskom vodiču, dozvoljena količina alkohola je do 2 pića za muškarce i jedno za žene, u danima kada se konzumira alkohol (14). Pored količine alkohola, od posebnog značaja su način ispijanja i vrsta alkoholnog pića. Osim toga, umerena konzumacija alkohola predstavlja vezu sa kulturološkim i verskim nasleđem određenih populacija, što je povezano sa određenim zdravstvenim prednostima (15). Primer takve ishrane je mediteranska dijeta koja je sveprisutna kod nas, a karakteriše je konzumacija alkohola tokom obroka, što predstavlja krucijalnu razliku u odnosu na savremene obrasce opijanja (16).

U cilju što boljeg razumevanja savremenih stavova o uticaju alkohola na kost, u ovom preglednom članku će biti prezentovani dostupni podaci iz literature o mehanizmima delovanja alkohola na kost, u zavisnosti od vrste i količine alkohola.

Mehanizmi delovanja alkohola na kost

Različiti ćelijski i molekularni mehanizmi se smatraju odgovornim za uticaj alkohola na koštano tkivo, uključujući i direktan efekat na osteoblaste i osteoklaste, kao i na izmenjenu osteoadipogenu diferencijaciju mezenhimalnih matičnih ćelija koštane srži (17). Uticaj alkohola na kosti je regulisan Wnt (engl. *Wingless/Integrated signalling pathway*) i mTOR (engl. *Mammalian Target of Rapamycin*) putevima (18). Osim toga, sistemske promene kao što su homeostaza hormona (19), oksidativni stres (20), ali i izmenjene osovine paratireoidni hormon (PTH)–vitamin D (21) i hormon rasta–insulinu sličan faktor rasta (IGF) imaju indirektno efekte na koštane ćelije (22).

Wnt put

Wnt signalni put je otkriven osamdesetih godina prošlog veka i, osim uloge u karcinogenezi, povezuje se i sa brojnim drugim bolestima i stanjima kao što su: gubitak kose, poremećaj pigmentacije, zarastanje rana, neurodegenerativne bolesti, uredno funkcionisanje jetre, hronična opstruktivna bolest pluća, razvoj i obnavljanje epitela tankog creva uz promociju diferencijacije Panetovih ćelija u bazi kripti (23). Njegova suštinska uloga u formiranju

kosti poslednjih godina je detaljno ispitivana (24). Ovaj put se aktivira povezivanjem odgovarajućeg Wnt sa koreceptorskim kompleksima kao što su proteini 5 i 6 povezani sa lipoproteinskim receptorom (LRP5 i LRP6) (25). Kod osoba zavisnih od alkohola proliferacija, diferencijacija i apoptoza osteoblasta i osteoklasta regulisane su Wnt- β kateninskim putem. Beta katenin deluje na ciljanu transkripciju gena preko akumulacije u citoplazmi i translokacije u jedro. Ova modulacija Wnt signalnog puta dovodi do povećane diferencijacije mezenhimalnih matičnih ćelija koštane srži u pravcu adipocita (26). Uočeni odnos sugerise da etanol može da inhibira Wnt- β kateninski put, dok u isto vreme aktivira adipogenetičke gene i receptor C aktiviran proliferatorom peroksizoma (PPAR- α) u matičnim ćelijama koštane srži. Nivo sklerostina, koji luče osteociti i koji inhibira Wnt- β kateninski put, značajno je veći kod osoba koje prekomerno konzumiraju alkohol (27), što se dovodi u vezu sa smanjenom sintezom kostiju i povećanom resorpcijom kosti. Ovaj efekat može biti moduliran antagonizmom vezivanja LRP5 i LRP6, a samim tim i promenama u Wnt signalnom putu (28).

PI3K/AKT/mTOR put

Hronična konzumacija alkohola ne samo da ima toksični efekat na osteoblaste i osteoklaste već ima i štetne efekte na multipotentne progenitorne mezenhimalne matične ćelije koštane srži (engl. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* - BMMSC) koje imaju i kapacitet za diferencijaciju u osteoblaste i adipocite (29). Osim toga, efekti hronične konzumacije alkohola na diferencijaciju BMMSC prema adipocitima dovode do povećane akumulacije masti u koštanoj srži i, samim tim, doprinose gubitku koštane mase i osteopenije (17). In vitro ispitivanja su pokazala da u alkoholom indukovanoj diferencijaciji BMMSC lože može biti uključeno nekoliko molekularnih puteva, uključujući, pored Wnt, i mTOR put, koji pripada PI3K familiji protein kinaza i predstavlja primarni put pokrenut nutrientima (30), a interakcije sa drugim proteinima regulišu proliferaciju različitih tipova ćelija, kao i diferencijaciju i transkripciju. Dokazano je da mTOR igra važnu ulogu u kontroli diferencijacije mezenhimalnih matičnih ćelija prema adipocitima i to povećavanjem ekspresije adipogenetičkog gena PPAR- α i inhibicijom osteogenetskog transkripcionog faktora Runx2 (engl. *Runt-related transcription factor 2*) (31). Osim toga, mTOR može da igra važnu ulogu u osteoklastogenezi. Inhibicija mTOR može da promoviše apoptozu i u isto vreme suprimira diferencijaciju osteoklasta. Uloga mTOR puta u osteoklastogenezi, ipak, nije u potpunosti razjašnjena, te zahteva dalje proučavanje (32). Da bi se procenilo da li se efekti hronične konzumacije alkohola na lozu BMMSC javljaju putem mTOR signalnog puta sprovedene su *in vivo* i *in vitro* studije. Uz kontrolisanu primenu etanola, proučavana je diferencijacija ćelija kroz PI3K/AKT/mTOR signalni put (17). Utvrđeno je da visoke doze etanola, uz rast nivoa adipogenih gena PPAR- α i lipoprotein-lipaze (LPL), suprimiraju osteogenu i podstiču adipogenu diferencijaciju BMMSC. Analiza mikroarhitekture kosti pokazala je da je mineralna gustina kosti (engl.

Bone mineral density - BMD) značajno niža kod ljudi koji konzumiraju veću količinu alkohola, dok je istovremeno u ćelijama koštane srži bio povećan broj adipocita (18). Ovi efekti etanola na BMMSC nastali su uglavnom mTOR signalnim putem i uključivali su povišene nivoe PI3K/AKT/P70S6K. Slični rezultati su dobijeni *Western blot* analizom koja je takođe ukazala na smanjenu osteogenu i povećanu adipogenu diferencijaciju (18).

Hormonski status - estrogen

Estrogen sprečava gubitak koštane mase i kod muškaraca i kod žena (19). Eksperimentalnim studijama je dokazano da mlade žene koje prekomerno konzumiraju alkohol imaju snižene nivoe estradiola (E2) u serumu. Osim toga, utvrđeno je da je alkohol dehidrogenaza (ADH), enzim koji metaboliše alkohol visoko ekspresiran u osteoblastima, te da može potisnuti ćelijske efekte alkoholom indukovaniog remodelovanja kostiju (33). Inhibitorni efekat estogena kod prekomernog konzumiranja alkohola ostvaruje se preko dva izoformna estrogenska receptora, ERa i ERb (34). Osim toga, dokazano je da estradiol i njegov receptor značajno inhibiraju alkoholom indukovani gubitak kosti direktno kroz osteoklastogenezu putem aktivacije receptora aktiviranog nuklearnog faktora kapa-β/ receptora aktiviranog nuklearnog faktora kapa-β liganda/ osteoprotegerinskog (RANK/RANKL/OPG) sistema (35). Međutim, lako do umereno konzumiranje alkohola blago povećava nivo cirkulišućeg estrogena kod žena u postmenopauzi, što za posledicu ima smanjivanje propadanja kosti (36).

Ćelijski i molekularni medijator delovanja E2 u alkoholom indukovanom gubitku kosti uključuje fosforilaciju molekula povezanih sa mitogenom aktiviranom protein (MAP) kinazom, uključujući stimulaciju MAP kinaze regulisane ekstracelularnim matriksom (engl. *Extracellular Signal-regulated Kinases* - ERK) i njenog cilja STAT3, koji je fosforilisan nakon ekspresije RANKL mRNK u osteoblastima (33). Ispitivanje, rađeno na miševima, pokazalo je da E2 može aktivirati ERK u osteocitima na kratak period tokom 12 - 48 h, dok acetaldehid, kao glavni nusprodukt metabolizma alkohola, pokreće stvaranja slobodnih radikala kiseonika i indukuje RANKL mRNK preko ERK u osteoblastima. Poznato je da estrogen ima antioksidativni efekat na koštane ćelije, te je neophodno dalje ispitivanje njegove uloge u signalnim putevima (37).

Oksidativni stres

Genetskim ispitivanjima je dokazano da reaktivni kiseonički radikali (engl. *reactive oxygen species* - ROS) deluju kao regulator efekta hronične izloženosti alkoholu u inhibiciji formiranja kostiju (38). Produkcija ROS može doprineti oštećenju plazma membranskih lipida i nukleinskih kiselina, tako da se alkoholom indukovano oštećenje kosti može objasniti povećanom intracelularnom proizvodnjom ROS (39). Ispitivanja, rađena na miševima, pokazala su da hronična konzumacija alkohola ubrzava generisanje ROS kroz povećanu ekspresiju nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. *Nicotinamide Adenine*

Dinucleotide Phosphate - NADPH) oksidaze (NOX) u osteoblastima (40). Familija plazma membranskih NOX enzima (NOX 1, 2 i 4) identifikovana je u osteoblastima *in vitro*, pri čemu je NOX4 okarakterisan kao glavni podtip za stvaranje superoksida u ovim ćelijama. Nakon izlaganja alkoholu, ekspresija mRNK sva tri navedena člana NOX porodice značajno je povećana u osteoblastima. Smatra se da je NOX4 najodgovorniji za regulisanje ćelijske proliferacije i apoptoze (41). *In vitro* je dokazano da, nakon izlaganja alkoholu, dolazi do povećanja nivoa NOX1 i NOX2, što može stimulisati aktivnost i sprečiti apoptozu osteoklasta (40), dok NOX4 ima ulogu u diferencijaciji prekursora adipocita (42). Konačno, oksidativni stres dovodi do neuravnoteženog odnosa između proizvodnje ROS i biološkog kapaciteta za detoksikaciju ROS, što doprinosi smanjenom formiranju kosti (39).

Ispitivanje osteoblasta pacova pokazalo je da alkoholom indukovani oksidativni stres podstiče aktivaciju puta starenja i povećava proizvodnju RANKL mRNK (43). Nasuprot tome, proizvodnja NOX je bila blokirana od strane E2 i N-acetil-cisteina (NAC) u ishrani, za koji se odrađuje zna da je u mogućnosti da blokira oksidativni stres, što bi konačno moglo da preokrene efekat alkohola na ekspresiju RANKL mRNK (44). Osim toga, tretman difenileneiodoniumom, specifičnim inhibitorom NOX, efikasno zaustavlja indukciju RANKL mRNK u osteoblastima (43).

PTH-vitamin D zavisna osovina

Prekomerna konzumacija alkohola dovodi do hormonskog disbalansa, što posledično utiče na poremećaj koštanog metabolizma. Ove promene mogu nastati usled sekundarne interferencije sa regulacijom kalcijuma i homeostazom minerala kostiju preko ose PTH-vitamin D (45). Poznato je da alkohol dovodi do prolaznog i reverzibilnog sniženja sekrecije PTH, te da izostaje uobičajeni odgovor negativne povratne sprege na niske vrednosti vitamina D (46). Takođe, dokazano je da davanje intermitentnog PTH poboljšava smanjenu mineralizaciju kostiju koja je kod prekomernog konzumiranja alkohola regulisana Wnt signalnim putem, ali ne uspeva da spreči povećanu adipoznost koštane srži (21, 47). Stimulacija metabolizma vitamina D može biti regulisana nivoom receptora vitamina D (VDR) na osteoblastima, pozitivno utičući na mineralizaciju koštanog matriksa i diferencijaciju ćelija (48). Osim toga, nedostatak vitamina D promovira RANKL regulisanu osteoklastogenezu i indukciju osteoprotegerina, dok suplementacija vitamina D smanjuje odnos RANKL/OPG, utičući na poboljšanje mineralne koštane gustine (49).

Osovina hormon rasta-insulinu sličan faktor rasta

Poznato je da su sinteza gonadotropnog hormona (GH), kao i koncentracija IGF1 u serumu značajno smanjene usled prekomernog konzumiranja alkohola (50). *In vitro* je dokazano da tretman osteoblasta i hondrocita hormonom rasta dovodi do ubrzane diferencijacije i proliferacije ćelija, a da stimulatívni mehanizam može biti regulisan sintezom i sekrecijom IGF1 (51). Stoga prekomerno konzumiranje alkohola narušava osovину GH-IGF1,

dovodeći do neravnoteže između osteogeneze i adipogeneze (18). Bioaktivnost IGF1 je direktno povezana sa njegovim visokim afinitetom za vezivanje proteina za IGF1 (engl. *insulin-like growth factor binding protein 1* - IGFBP1). Utvrđeno je da hronična prekomerna konzumacija alkohola ne samo da inhibira biološku aktivnost IGF1 već i povećava proizvodnju IGFBP1 (52). Mehanizam ovog recipročnog odnosa može se delimično objasniti i rezistencijom na IGF1. Osim toga, akutni unos alkohola smanjuje aktivnost IGF1 u stimulaciji fosforilacije treonina ribozomnog proteina C6 kinaze 1 (S6K-1/ Thr389; S6K-1/ Thr421), a ovaj defekt može biti posredovan mTOR signalnim putem (53, 54).

Uticaj lakog do umerenog konzumiranja alkohola na kosti

Brojne studije potvrđuju da laka do umerena konzumacija alkohola ima pozitivan efekat na remodelovanje kosti, a da je primarni mehanizam koji dovodi do poboljšanja mineralne koštane gustine supresija resorpcije kosti (55). Kod žena, lako do umereno konzumiranje alkohola povećava koncentraciju estrogena u cirkulaciji i obrnuto je srazmerno sa markerom koštane resorpcije NTX:Cr (engl. *N-telopeptides of type 1 collagen*). Osim toga, dolazi i do smanjenja koncentracije PTH, ali i osteokalcina i C-terminalnog telopeptida (CTx), što direktno utiče na smanjenje remodelovanja. Takođe, mala koncentracija alkohola može uticati na povećanje produkcije kalcitonina, što posledično inhibira resorpciju kosti (56, 57).

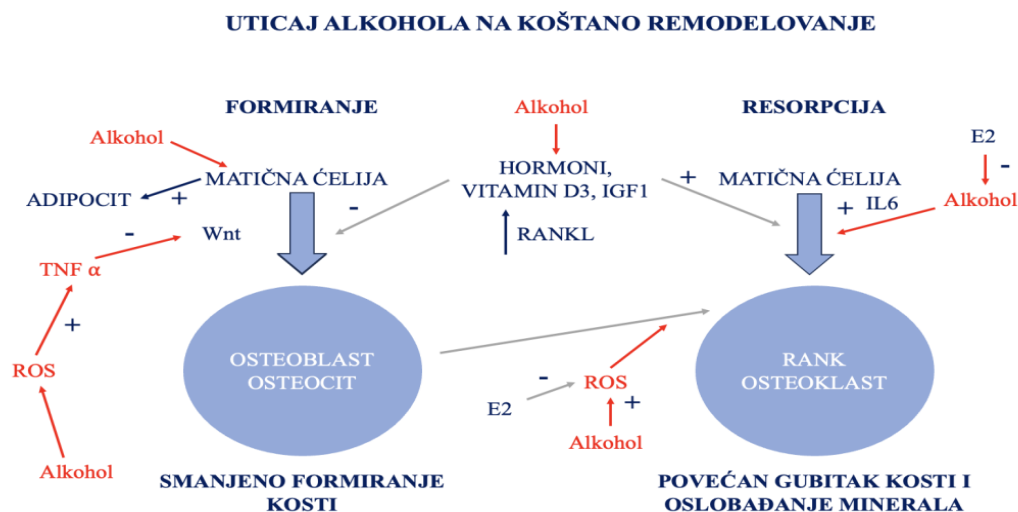
Prethodno smo objasnili da povećan nivo oksidativnog stresa negativno utiče na mineralnu koštanu gustinu. Proinflamatorni citokini iz familije interleukina (IL) i tumor nekrotizirajući faktor α -1 (TNF- α -1) dovode do povećane ekspresije RANKL, što posledično promovira diferencijaciju osteoklasta. Osim toga, kontinuirana niskostepena upala može povećati apoptozu osteoblasta (58). Stoga posebnu pažnju privlači ispitivanje značaja flavanoida koji se u najvećoj koncentraciji nalaze u crnom vinu (nekoliko puta više u poređenju sa belim vinom), s obzirom na

njihovo poznato antioksidativno dejstvo. Sve je više dokaza da upravo bezalkoholna frakcija alkoholnih pića može imati važnu ulogu u poboljšanju zdravlja kostiju. Osim flavanoida, crno vino obiluje resveratrolom, koji ima fitoestrogena svojstva i može poslužiti kao prirodna alternativa konvencionalnoj hormonskoj terapiji, pokazujući efekte slične estrogenu na metabolizam kostiju (59). Pored toga, druga fenolna jedinjenja (fenolne kiseline), sadržana u pivu, imaju antioksidativno dejstvo i dovode do smanjivanja sekrecije proinflamatornih medijatora. Takođe, silicijum iz slada koji se nalazi u vinu, ali i u pivu, igra ulogu u rastu i mineralizaciji kostiju i regeneraciji vezivnog tkiva. Sve to dovodi do smanjivanja diferencijacije i aktivnosti osteoklasta, uz istovremenu proliferaciju osteoblasta (60, 61).

Podaci iz literature ukazuju da lako do umereno konzumiranje alkohola dovodi do poboljšanja mineralne koštane gustine i smanjivanja rizika od preloma kako muškaraca, tako i žena (62, 63). Ostaje kontroverzan podatak da efekat na kosti dva do tri alkoholna pića dnevno zavisi od starosti i pola, hormonskog statusa i vrste alkoholnog pića. Žene u postmenopauzi, koje su konzumirale 11 - 29 g alkohola dnevno imale su veće vrednosti BMD na trohanteru u poređenju sa onima koje nisu pile ili su konzumirale više od 30 g dnevno (64).

Uticaj prekomernog konzumiranja alkohola na kosti

Prekomerni unos alkohola može umanjiti apsorpciju hranljivih materija, uključujući i malapsorpciju kalcijuma iz digestivnog trakta, što dovodi do smanjenja nivoa cirkulišućeg kalcijuma u serumu. Muškarci koji su zavisni od alkohola mogu imati suprimiranu sintezu testosterona, hormona koji stimuliše nastanak osteoblasta (65). Dugotrajno prekomerno konzumiranje alkohola smanjuje sposobnost matičnih ćelija da se diferenciraju u ćelije osteogene loze (66). Direktnim mehanizmom delovanja, zloupotreba alkohola smanjuje aktivnost i nivo osteoblastne diferencijacije, uz istovremeno povećanje osteoklastogeneze. Dolazi do intenziviranja apoptoze ili odumiranja



Slika 2. Shematski prikaz različitih mehanizama uticaja alkohola na kosti (69)

E2 – estradiol, IL-6 - interleukin 6, RANK - receptor aktiviranog nuklearnog faktora kapa- β , RANKL - receptor aktiviranog nuklearnog faktora kapa - β liganda, TNF α - tumor nekrotizirajući faktor alfa, ROS - *reactive oxygen species*, Wnt - *Wingless/Integrated signalling pathway*

osteocita, uz posledičnu aktivaciju osteoklasta, što sve korelira sa smanjivanjem mineralne koštane gustine (67). Osim toga, prekomerno konzumiranje alkohola inhibira obnavljanje kosti na mestima preloma (68). Ipak, da se radi o reverzibilnom ili delimično reverzibilnom procesu potvrđuju patohistološke analize biopsija kosti osoba koje su zavisne od alkohola, sa sniženim vrednostima osteokalcina, koje ukazuju na redukciju mineralne koštane gustine i ponovljene biopsije nakon uspostavljene stabilne apstinencije koje idu u prilog povlačenju prethodno verifikovanih promena (12). Na **slici 2** shematski je prikazan uticaj alkohola na kosti.

Zaključak

Brojnim studijama je dokazano da alkohol različitim patogenetskim mehanizmima ima veliki uticaj na remodelovanje kosti. Konzumacija jedne čaše alkoholnog pića za žene i dve za muškarce dovodi do poboljšanja BMD, dok prekomerno konzumiranje alkohola utiče na slabljenje kosti i može prouzrokovati patološke frakture. Ono što i dalje ostaje nejasno je preciznije određivanje količine i vrste alkoholnog pića koja ima benefit na kosti, a kada počinje da se ispoljava toksičnost, sa posledičnim smanjivanjem BMD. Iz tog razloga je ovu populaciju potrebno precizno pratiti i ispitivati u zavisnosti od vrste i količine alkoholnog pića, kao i dužine konzumacije, da bi se blagovremeno postavila dijagnoza osteopenije ili osteoporoze i započela terapija, kako ne bi došlo do patoloških fraktura kostiju.

Zahvalnica

Studija je podržana od strane Fonda za nauku Republike Srbije (program IDEJE, grant br. 7749444, BoFraM grupa) i Ministarstva obrazovanja i nauke Republike Srbije (grant br. 200110 i 451-03-1524/2023-04/18).

Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, Inc. 2013.
2. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*. 2016; 111(7):1293-8.
3. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10152):1015-35.
4. Seitz HK, Neuman MG. The History of Alcoholic Liver Disease: From an Unrecognized Disease to One of the Most Frequent Diseases in Hepatology. *J Clin Med*. 2021; 10(4):858.
5. Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *Q J Med*. 1986; 59(229):497-511.
6. Sánchez-Riera L, Carnahan E, Vos T, Veerman L, Norman R, Lim SS, et al. The global burden attributable to low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(9):1635-45.
7. Godos J, Giampieri F, Chisari E, Micek A, Paladino N, Forbes-Hernández TY, et al. Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(3):1515.
8. Jin J. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures. *JAMA*. 2018; 319(24):2566.
9. Doosti-Irani A, Ghafari M, Cheraghi Z. The High Prevalence of Osteoporosis as a Preventable Disease: The Need for Greater Attention to Prevention Programs in Iran. *Iran J Public Health*. 2018; 47(8):1220-1.
10. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2011; 22(5):1277-88.
11. Peris P, Guañabens N, Parés A, Pons F, del Río L, Monegal A, et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int*. 1995; 57(2):111-4.
12. Peris P, Parés A, Guañabens N, Del Río L, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence. *J Bone Miner Res*. 1994; 9(10):1607-12.
13. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, Barba G, Bellentani S, Bucci M, et al. Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(6):487-504.
14. Phillips JA. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. *Workplace Health Saf*. 2021; 69(8):395.
15. de Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Badimon L, Bejko D, Alkerwi A, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26(6):443-67.
16. Vieira BA, Luft VC, Schmidt MI, Chambless LE, Chor D, Barreto SM, et al. Timing and Type of Alcohol Consumption and the Metabolic Syndrome - ELSA-Brasil. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0163044.
17. Liu Y, Kou X, Chen C, Yu W, Su Y, Kim Y, et al. Chronic High Dose Alcohol Induces Osteopenia via Activation of mTOR Signaling in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*. 2016; 34(8):2157-68.
18. Luo Z, Liu Y, Liu Y, Chen H, Shi S, Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of alcohol-induced osteopenia. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(24):4443-53.
19. Turner RT, Sibonga JD. Effects of alcohol use and estrogen on bone. *Alcohol Res Health*. 2001; 25(4):276-81.
20. Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest*. 2000; 106(7):887-95.
21. Howe KS, Iwaniec UT, Turner RT. The effects of low dose parathyroid hormone on lumbar vertebrae in a rat model for chronic alcohol abuse. *Osteoporos Int*. 2011; 22(4):1175-81.
22. Wezeman FH, Gong Z. Bone marrow triglyceride accumulation and hormonal changes during long-term alcohol intake in male and female rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25(10):1515-22.
23. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1):3.
24. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A Simple Nutrient with Complex Actions on Bone in the Adult Skeleton. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40(4):657-71.
25. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*. 2008; 42(4):606-15.
26. Chen JR, Lazarenko OP, Shankar K, Blackburn ML, Badger TM, Ronis MJ. A role for ethanol-induced oxidative stress in controlling lineage commitment of mesenchymal stromal cells through inhibition of Wnt/ β -catenin signaling. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(5):1117-27.
27. Smith C, Gasparetto M, Jordan C, Pollyea DA, Vasiliou V. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 815:349-59.
28. Ronis MJJ, Mercer K, Chen JR. Effects of nutrition and alcohol consumption on bone loss. *Curr Osteoporos Rep*. 2011; 9(2):53-9.
29. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells*. 2001; 19(3):180-92.
30. Yang H, Rudge DG, Koos JD, Vaidialingam B, Yang HJ, Pavletich NP. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*. 2013; 497(7448):217-23.
31. Martin SK, Fitter S, Dutta AK, Matthews MP, Walkley CR, Hall

- MN, et al. Brief report: the differential roles of mTORC1 and mTORC2 in mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells*. 2015; 33(4):1359-65.
32. Dai Q, Xie F, Han Y, Ma X, Zhou S, Jiang L, et al. Inactivation of Regulatory-associated Protein of mTOR (Raptor)/Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) Signaling in Osteoclasts Increases Bone Mass by Inhibiting Osteoclast Differentiation in Mice. *J Biol Chem*. 2017; 292(1):196-204.
33. Chen JR, Haley RL, Hidestrand M, Shankar K, Liu X, Lumpkin CK, et al. Estradiol protects against ethanol-induced bone loss by inhibiting up-regulation of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in osteoblasts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 319(3):1182-90.
34. Monroe DG, Getz BJ, Johnsen SA, Riggs BL, Khosla S, Spelsberg TC. Estrogen receptor isoform-specific regulation of endogenous gene expression in human osteoblastic cell lines expressing either ERalpha or ERbeta. *J Cell Biochem*. 2003; 90(2):315-26.
35. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 328(3):688-96.
36. Turner RT. Skeletal Response to Alcohol. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2000; 24(11):1693-701.
37. Bai XC, Lu D, Liu AL, Zhang ZM, Li XM, Zou ZP, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblast. *J Biol Chem*. 2005; 280(17):17497-506.
38. Himes R, Wezeman FH, Callaci JJ. Identification of novel bone-specific molecular targets of binge alcohol and ibandronate by transcriptome analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008; 32(7):1167-80.
39. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med*. 2007; 43(4):477-503.
40. Chen JR, Shankar K, Nagarajan S, Badger TM, Ronis MJ. Protective effects of estradiol on ethanol-induced bone loss involve inhibition of reactive oxygen species generation in osteoblasts and downstream activation of the extracellular signal-regulated kinase/signal transducer and activator of transcription 3/receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand signaling cascade. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324(1):50-9.
41. Serrander L, Cartier L, Bedard K, Banfi B, Lardy B, Plastre O, et al. NOX4 activity is determined by mRNA levels and reveals a unique pattern of ROS generation. *Biochem J*. 2007; 406(1):105-14.
42. Schröder K, Wandzioch K, Helmcke I, Brandes RP. Nox4 acts as a switch between differentiation and proliferation in preadipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(2):239-45.
43. Chen JR, Lazarenko OP, Shankar K, Blackburn ML, Lumpkin CK, Badger TM, et al. Inhibition of NADPH oxidases prevents chronic ethanol-induced bone loss in female rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 336(3):734-42.
44. Shankar K, Liu X, Singhal R, Chen JR, Nagarajan S, Badger TM, et al. Chronic ethanol consumption leads to disruption of vitamin D3 homeostasis associated with induction of renal 1,25 dihydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24A1). *Endocrinology*. 2008; 149(4):1748-56.
45. Duggal S, Simpson ME, Keiver K. Effect of chronic ethanol consumption on the response of parathyroid hormone to hypocalcemia in the pregnant rat. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(1):104-12.
46. Diez-Ruiz A, Garcia-Saura PL, Garcia-Ruiz P, Gonzalez-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fuchs D. Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers and Cytokines in Alcohol-Induced Cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 2010; 45(5):427-30.
47. Lombardi G, Di Somma C, Rubino M, Faggiano A, Vuolo L, Guerra E, et al. The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(7):18-22.
48. Kizilgul M, Ozcelik O, Delibasi T. Bone health and vitamin D status in alcoholic liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2016; 35(4):253-9.
49. Anderson PH, Sawyer RK, Moore AJ, May BK, O'Loughlin PD, Morris HA. Vitamin D depletion induces RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone loss in a rodent model. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(11):1789-97.
50. Maddalozzo GF, Turner RT, Edwards CHT, Howe KS, Widrick JJ, Rosen CJ, et al. Alcohol alters whole body composition, inhibits bone formation, and increases bone marrow adiposity in rats. *Osteoporos Int*. 2009; 20(9):1529-38.
51. Menagh PJ, Turner RT, Jump DB, Wong CP, Lowry MB, Yakar S, et al. Growth hormone regulates the balance between bone formation and bone marrow adiposity. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(4):757-68.
52. Lang CH, Vary TC, Frost RA. Acute in vivo elevation of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 decreases plasma free IGF-I and muscle protein synthesis. *Endocrinology*. 2003; 144(9):3922-33.
53. Kumar V, Frost RA, Lang CH. Alcohol impairs insulin and IGF-I stimulation of S6K1 but not 4E-BP1 in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283(5):E917-28.
54. Ronis MJ, Wands JR, Badger TM, de la Monte SM, Lang CH, Calissendorff J. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(8):1269-85.
55. Jugdaohsingh R, O'Connell MA, Sripanyakorn S, Powell JJ. Moderate alcohol consumption and increased bone mineral density: potential ethanol and non-ethanol mechanisms. *Proc Nutr Soc*. 2006; 65(3):291-310.
56. Marrone JA, Maddalozzo GF, Branscum AJ, Hardin K, Cialdella-Kam L, Philbrick KA, et al. Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *Menopause*. 2012; 19(9):974-9.
57. Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Mander A, Davidson SL, Thompson RP, Powell JJ. Moderate ingestion of alcohol is associated with acute ethanol-induced suppression of circulating CTX in a PTH-independent fashion. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(8):1380-8.
58. Filaire E, Toumi H. Reactive oxygen species and exercise on bone metabolism: friend or enemy? *Joint Bone Spine*. 2012; 79(4):341-6.
59. Kutleša Z, Budimir Mršić D. Wine and bone health: a review. *J Bone Miner Metab*. 2016; 34(1):11-22.
60. Wannenmacher J, Gastl M, Becker T. Phenolic Substances in Beer: Structural Diversity, Reactive Potential and Relevance for Brewing Process and Beer Quality. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018; 17(4):953-88.
61. Trius-Soler M, Vilas-Franquesa A, Tresserra-Rimbau A, Sasot G, Storniole CE, Estruch R, et al. Effects of the Non-Alcoholic Fraction of Beer on Abdominal Fat, Osteoporosis, and Body Hydration in Women. *Molecules*. 2020; 25(17):3910.
62. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med*. 2008; 121(5):406-18.
63. Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporos Int*. 2015; 26(2):531-42.
64. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidémiologie de l'Ostéoporose*. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(8):773-80.
65. Haber PS, Kortt NC. Alcohol use disorder and the gut. *Addiction*. 2021; 116(3):658-67.
66. Cui Q, Wang Y, Saleh KJ, Wang GJ, Balian G. Alcohol-induced adipogenesis in a cloned bone-marrow stem cell. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88(3):148-54.
67. Maurel DB, Jaffre C, Rochefort GY, Aveline PC, Boisseau N, Uzbekov R, et al. Low bone accrual is associated with osteocyte apoptosis in alcohol-induced osteopenia. *Bone*. 2011; 49(3):543-52.
68. Chakkalakal DA. Alcohol-Induced Bone Loss and Deficient Bone Repair: Alcoholism: Clinical & Experimental Research. 2005; 29(12):2077-90.
69. Ronis M. Alcohol overuse: cutting to the bone. *Res Outreach*. 2018; 105:48-51.