



## Wpływ zmniejszenia masy ciała na stężenie leptyny i gęstość minerału kostnego u osób z otyłością olbrzymią przed i 6 miesięcy po operacji bariatrycznej

Influence of weight reduction on leptin concentration and bone mineral density in patients with morbid obesity before and 6 months after bariatric surgery

Magdalena Walicka, Ewa Czerwińska, Marek Tałałaj, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

### Streszczenie

**Wstęp:** Wpływ leptyny na metabolizm kostny jest złożony: obwodowo może działać anabolicznie, natomiast ośrodkowo — hamować kościotworzenie. Działanie leptyny na kość nie jest jednoznaczne. Celem niniejszej pracy jest prospektywna ocena zmian stężenia leptyny i gęstości minerału kostnego (BMD) u osób z otyłością olbrzymią przed redukcją i po redukcji masy ciała na skutek operacji bariatrycznej.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 41 pacjentów z otyłością olbrzymią zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej. Przed operacją oraz 6 miesięcy po niej oceniono: BMI, stężenie leptyny, parathormonu (PTH), 25-hydroksy-witaminy D (25(OH)D) w surowicy krwi oraz BMD w kręgosłupie lędźwiowym (LS) i bliższej nasadzie kości udowej (PF).

**Wyniki:** Przed operacją (średni BMI 44,0 kg/m<sup>2</sup>) zaobserwowano podwyższone średnie stężenia leptyny (37,1 ng/ml) i PTH (82,7 pg/ml), natomiast obniżone 25(OH)D (4,3 ng/ml). Średnia BMD mieściła się w zakresie górnej normy populacyjnej. Stwierdzono dodatnią korelację leptyny z BMI, nie wykazano natomiast korelacji między leptyną a BMD, PTH i 25(OH)D. Po operacji (średni BMI 31,8 kg/m<sup>2</sup>) średnie stężenie leptyny w surowicy krwi obniżyło się o 30,6 ng/ml ( $p < 0,001$ ), PTH o 38,9 pg/ml ( $p < 0,001$ ), natomiast 25(OH)D wzrosło o 2,1 ng/ml (NS). Średnia BMD w LS wzrosła o 0,067 g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0,005$ ), w PF obniżyła się o 0,044 g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0,02$ ). Stężenie leptyny nadal dodatnio korelowało z BMI, ale nie z BMD, PTH ani 25(OH)D.

**Wnioski:** Zmniejszenie masy ciała u osób z otyłością olbrzymią w wyniku zabiegu bariatrycznego prowadzi do zmniejszenia stężenia leptyny, zwiększenia BMD w LS, a zmniejszenia w PF. Zmianom tym towarzyszy normalizacja podwyższonego, najprawdopodobniej wtórnie do niedoboru witaminy D, stężenia PTH w surowicy krwi. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (2): 97–102)

**Słowa kluczowe:** otyłość, leptyna, gęstość minerału kostnego, operacja bariatryczna

### Abstract

**Introduction:** Leptin is considered to exert dual effect on bone metabolism: anabolic (through peripheral pathways) and antiosteogenic (through central nervous system). The total leptin's effect on bone is not known. The aim of the study was to examine bone metabolism and leptin concentration in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery (BS).

**Material and methods:** Forty one patients with morbid obesity selected for BS were included in the prospective study. Body mass index (BMI), serum leptin, parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitaminD (25(OH)D) concentrations and bone mineral density (BMD) in the lumbar spine (LS) and proximal femur (PF) were examined before and 6 months after BS.

**Results:** Before operation (mean BMI 44.0 kg/m<sup>2</sup>) mean leptin and PTH concentration was increased (accordingly 37.1 ng/ml and 82.7 pg/ml), mean 25OHD concentration was decreased to 4.3 ng/ml. Mean BMD was within the upper limit of the population reference range. Leptin concentration was positively correlated with BMI. There was no correlation of leptin with BMD (in LS and PF), PTH and 25(OH)D. Following the operation (mean BMI 31.8 kg/m<sup>2</sup>) mean leptin concentration decreased by 30.6 ng/ml ( $p < 0.001$ ), PTH decreased by 38.9 pg/ml ( $p < 0.001$ ), 25(OH)D increased by 2.1 ng/ml (NS). Mean BMD in LS increased by 0.067 g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.005$ ), in PF decreased by 0.044 g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.02$ ). Leptin was positively correlated with BMI but not with BMD (in both sites), PTH, 25(OH)D.

**Conclusions:** Weight loss in patients with morbid obesity after BS leads to decrease in serum leptin, increase in BMD in LS and decrease in PF. These changes are accompanied by regression of hyperparathyroidism, which is probably secondary to vitamin D deficiency.

(*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (2): 97–102)

**Key words:** obesity, leptin, bone mineral density, bariatric surgery

Praca finansowana z tematu badawczego CMKP nr 501-2-3-01-33/06



Dr med. Magdalena Walicka, Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, SPSK im. Prof. W. Orłowskiego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel.: (022) 628 69 50, faks: (022) 622 79 81, e-mail: m\_walicka@wp.pl

## Wstęp

Leptyna, nazywana hormonem sytości, jest dobrze poznany białkiem o masie cząsteczkowej 18 kDa zbudowanym z 167 reszt aminokwasowych, produktem genu *ob* znajdującego się na chromosomie 7q31. Produkowana jest przede wszystkim przez adipocyty. Do jej najważniejszych właściwości należą: zmniejszanie apetytu, zwiększanie wydatku energetycznego. Ponadto leptyna stanowi regulator wielu układów i narządów, w tym również tkanki kostnej.

Udowodniono, że stężenie leptyny w surowicy (zależne przede wszystkim od masy tkanki tłuszczowej w organizmie) odzwierciedla ilość zmagazynowanej energii. Jej stężenie u kobiet jest istotnie wyższe niż u mężczyzn przy tym samym wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*).

Ze względu na hamowanie pobierania pokarmu leptyna stała się nadzieją na wygraną w walce z otyłością. Leczenie tego typu jest jednak skuteczne tylko osób, u których występuje mutacja genu *ob*. U większości otyłych pacjentów stężenie leptyny w surowicy jest wysokie, co stanowi skutek występowania u nich oporności na ten hormon [1].

Działanie leptyny nie sprowadza się wyłącznie do regulacji pobierania pokarmu i utrzymywania równowagi energetycznej ustroju. Obecnie wiadomo, że leptyna jest istotnym czynnikiem metabolicznym i neuroendokrynnym, a także regulatorem przebudowy kości [2]. Wyniki badań doświadczalnych *in vivo* i *in vitro* na hodowlach komórkowych wykazują, że leptyna, działając obwodowo, może hamować powstawanie osteoklastów [3] oraz stymulować różnicowanie osteoblastów [4], natomiast przez jej wpływ na podwzgórze — hamować kościotworzenie [5]. Dane z piśmiennictwa, dotyczące wpływu leptyny na masę kostną u ludzi, są sprzeczne. Opisano zarówno dodatnie, jak i ujemne korelacje między stężeniem leptyny a gęstością mineralu kostnego (BMD, *bone mineral density*).

Duża rozbieżność wyników badań wskazuje na ogromną złożoność problemu. Ponadto istnieją liczne kontrowersje dotyczące wpływu otyłości na tkankę kostną. Dotychczasowe wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że mała masa ciała i obniżenie BMD sprzyjają rozwojowi osteoporozy, co skutkuje zwiększonym ryzykiem złamań kości (zalicza się je do niekorzystnych czynników ryzyka tej choroby). Wysoki BMI natomiast, na podstawie badań populacyjnych, uznano za czynnik ochronny, to jest zmniejszający ryzyko złamań kości z powodu osteoporozy.

Wyniki badań *MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular diseases* (MONICA), przeprowadzonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), wykazują, że w ciągu ostatnich

20 lat wzrosła liczba osób z nadmierną masą ciała, spełniającą kryteria rozpoznania otyłości, co teoretycznie powinno zmniejszać występowanie osteoporozy i złamań kości. Nie jest to jednak zgodne z rzeczywistością, ponieważ liczba złamań osteoporotycznych systematycznie wzrasta [6]. Opublikowana metaanaliza 12 populacyjnych prospektywnych badań, której celem była analiza powiązań między BMI a ryzykiem złamań w relacji do różnych wartości BMD wykazała, że BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> nie obniża ryzyka złamań u kobiet i mężczyzn [6]. Przyczyna tego zjawiska pozostaje niejasna. Badania oceniające homeostazę wapniową u osób z otyłością olbrzymią wykazują, że osoby te mają wtórną nadczynność przytarczyc oraz ogólnoustrojowe niedobory witaminy D [7]. W zaburzeniach tych można dopatrywać się przyczyn osłabienia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i wzrostu ryzyka złamań kości. Czy jest to jednak jedyny czynnik wpływający na masę kostną i ryzyko złamania u pacjentów z otyłością olbrzymią? Jaką rolę może odgrywać leptyna? Dotychczas nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi na pytanie: jak otyłość i towarzyszące jej podwyższone stężenie leptyny wpływają na tkankę kostną?

Celem niniejszej pracy jest prospektywna ocena zmian stężenia leptyny i BMD u osób z otyłością olbrzymią w okresie przed operacją bariatryczną i 6 miesięcy po niej.

## Materiał i metody

Badanie miało charakter prospektywny. Włączono do niego 41 pacjentów (34 kobiety, 7 mężczyzn) z otyłością olbrzymią zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej. Wyłoniono ich z grupy 150 chorych, znajdujących się pod opieką Poradni Chirurgicznego Leczenia Otyłości Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) oraz okresowo kontrolowanych w Poradni Konsultacyjnej Kliniki, w której pracują autorzy niniejszej pracy, po wstępnej ocenie gospodarki wapniowo-fosforanowej u wszystkich pacjentów. Z badania wyłączono osoby, u których stwierdzono: choroby nerek, wątroby, metaboliczne choroby kości, oraz przyjmujących leki wpływające na przebudowę tkanki kostnej (przeciwpadaczkowe, neuroleptyki, glikokortykosteroidy, heparyny drobnocząsteczkowe, hormony tarczycy). U pacjentów włączonych do badania, przed zabiegiem operacyjnym oraz 6 miesięcy po operacji, dokonano oceny:

— stężenia we krwi: leptyny (metoda immunoenzymatyczna, kompetycyjna — EIA, zestawy Firmy PromoKine, odczyty spektrofotometryczne Elx800 BIOTEK Instruments INC), parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*) (metoda elektrochemiluminescencji — ECLIA w systemie Modular E170, zestawy

Firmy Roche Diagnostics), 25(OH)D (metoda immunoenzymatyczna, kompetycyjna — EIA, zestawy Firmy IDS Ltd, odczyty spektrofotometryczne Elx800 BIO-TEK Instruments INC);

- gęstości mineralnej (BMD, *bone mineral density*) kości w kręgosłupie lędźwiowym (LS, *lumbar spine*) (L1–L4) i bliższej nasadzie kości udowej (PF, *proximal femur*) (szyjka kości udowej, krętarz, okolica międzykrętarzowa) za pomocą dwuenergetycznej densytometrii rentgenowskiej (DEXA Hologic Delphi); analizowano opcje: Neck-L (lewa szyjka kości udowej) oraz Total L1–L4, a wyniki wyrażono w wartościach bezwzględnych ( $\text{g/cm}^2$ ). Aparat densytometryczny podlegał codziennej kontroli jakości przy użyciu fantomu systemowego firmy Hologic. Na podstawie wyników pomiarów fantomu ( $x = 1,007 \text{ g/cm}^2$ ,  $SD = 0,003 \text{ g/cm}^2$ ) określono przedziały ufności zmierzonych gęstości kości  $x$  ( $x \pm 0,006 \text{ g/cm}^2$ ) na poziomie ufności 95%. Wartość LSC (*least significant change*, najmniejsza znacząca zmiana) wynosiła 0,85%.

Pacjentów operowano w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej WUM. U 32 osób przeprowadzono zabieg pionowej gastroplastyki (VBG, *banded vertical gastropasty*), natomiast u 9 osób wyłączenie żołądkowe (*Roux-en-Y gastric bypass*).

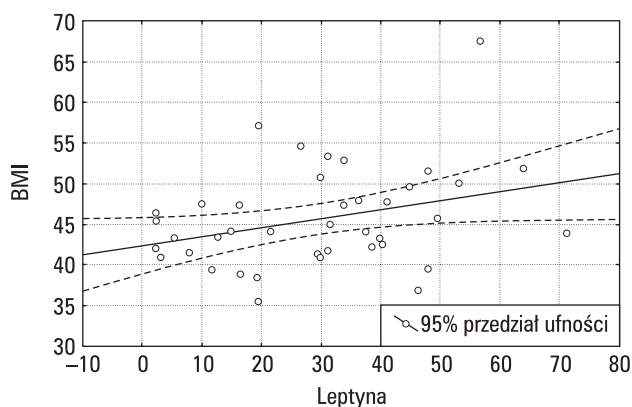
Opracowano podstawowe statystyki opisowe (wartości średnie i odchylenia standardowe), przeprowadzono badanie istotności różnic przy użyciu testu *t*-Studenta, wyliczono korelacje pomiędzy różnymi zmiennymi, przeprowadzono także badanie zgodności rozkładu zmiennych w grupach z rozkładem normalnym (z wykorzystaniem programu Statistica 6.1 nr AXAP306C000410FA). Za znamienność statystyczną przyjęto 95-procentowy przedział ufności ( $p < 0,05$ ).

## Wyniki

### Przed zabiegiem operacyjnym

Średni wiek pacjentów wynosił 35,3 roku ( $\pm 8,6$ ), średni wzrost — 169,7 ( $\pm 9,0$ ) cm, masa ciała — 122,3 ( $\pm 16,3$ ) kg, a BMI — 44,0  $\pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ . Średnie stężenia w surowicy krwi leptyny i PTH były podwyższone i wynosiły odpowiednio: 37,1  $\pm 14,1 \text{ ng/ml}$  (norma dla mężczyzn o prawidłowej masie ciała 3,8  $\pm 1,8 \text{ ng/ml}$ , dla kobiet — 7,4  $\pm 3,7 \text{ ng/ml}$ ) i 82,7  $\pm 56,2 \text{ pg/ml}$  (norma 10–60  $\text{pg/ml}$ ). Średnie stężenie 25(OH)D było natomiast obniżone do 4,3  $\text{ng/ml} \pm 2,7$  (norma 30–60  $\text{ng/ml}$ ). Średnia BMD w PF wynosiła 1,150  $\pm 0,084 \text{ g/cm}^2$ , a w LS 1,043  $\pm 0,103 \text{ g/cm}^2$  i mieściła się w zakresie górnej normy populacyjnej.

Stężenie leptyny istotnie dodatnio korelowało z BMI (ryc. 1). Nie wykazano natomiast korelacji między stężeniem leptyny a BMD w obydwu lokalizacjach, ani między stężeniem PTH i 25(OH)D.



**Rycina 1.** Korelacja między stężeniem leptyny a BMI przed operacją bariatryczną ( $r = 0,3262$ ;  $p = 0,037$ )

**Figure 1.** Correlations of serum leptin with BMI before bariatric surgery ( $r = 0.3262$ ;  $p = 0.037$ )

### Sześć miesięcy po operacji

Średni BMI obniżył się o 12,2  $\pm 3,8 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ) i wynosił 31,8  $\pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ . Średnie stężenie leptyny i PTH w surowicy krwi uległo normalizacji — obniżyło się odpowiednio o 30,6  $\text{ng/ml}$  ( $p < 0,001$ ) i 38,9  $\text{pg/ml}$  ( $p < 0,001$ ), natomiast 25(OH)D wzrosło o 2,1  $\pm 4,9 \text{ ng/ml}$  (NS) i nadal pozostawało w przedziale istotnych niedoborów. Średnia BMD w LS wzrosła o 0,067  $\text{g/cm}^2$  ( $p < 0,005$ ), w PF obniżyła się o 0,044  $\text{g/cm}^2$  ( $p < 0,02$ ) (tab. I).

Stężenie leptyny nadal dodatnio korelowało z BMI (ryc. 2), ale nie z BMD w obydwu lokalizacjach, PTH ani 25(OH)D. Nie wykazano również korelacji między zmianą stężenia leptyny a zmianą BMI.

### Podsumowanie uzyskanych wyników

1. U osób z otyłością olbrzymią wzrasta stężenie leptyny, rozwija się niedobór witaminy D oraz wtórna nadczynność przytarczyc, przy zachowanej prawidłowej BMD w LS i PF.
2. Zmniejszeniu masy ciała towarzyszy obniżenie stężenia leptyny i BMD w PF, natomiast wzrost w LS oraz regresja wtórnej nadczynności przytarczyc.
3. Stwierdzono korelację między leptyną i BMI. Stężenie leptyny nie korelowało z BMD przed i po zabiegu operacyjnym.

## Dyskusja

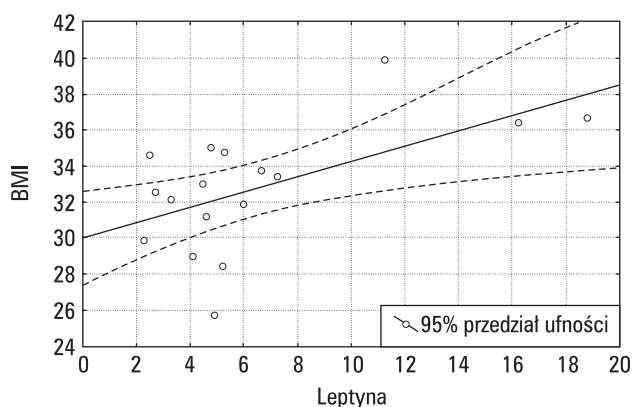
Jak wykazał wynik badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy, osoby z otyłością olbrzymią mają wysokie stężenie leptyny, BMD w górnym zakresie normy populacyjnej, wtórna nadczynność przytarczyc oraz obniżone stężenie 25(OH)D. Z wcześniejszych badań przeprowadzonych przez autorów tego artykułu wynika również, że u osób tych nie stwierdza się zaburzeń

Tabela I. Porównanie badanych parametrów przed zabiegiem operacyjnym i 6 miesięcy po nim

Table I. Comparison of investigated parameters before and 6 months after bariatric surgery

Parametr	Jednostka	Przed operacją	Po operacji	$\Delta$	N	p
BMI	kg/m <sup>2</sup>	44,0 ± 5,0	31,8 ± 4,3	-12,2 ± 3,8	21	< 0,001
BMD LS	g/cm <sup>2</sup>	1,043 ± 0,103	1,111 ± 0,088	0,067 ± 0,091	20	< 0,005
BMD PF	g/cm <sup>2</sup>	1,150 ± 0,084	1,106 ± 0,111	-0,044 ± 0,075	21	< 0,02
PTH	pg/ml	82,7 ± 56,2	43,8 ± 26,8	38,9 ± 57,4	16	< 0,01
25(OH)D	ng/ml	4,3 ± 2,7	6,4 ± 6,0	2,1 ± 4,9	20	NS
Leptyna	ng/ml	37,1 ± 14,1	6,5 ± 4,7	-30,6 ± 12,0	17	< 0,001

BMD (bone mineral density) — gęstość mineralna kości; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; LS (lumbar spine) — kręgosłup lędźwiowy; PF (proximal femur) — bliższa nasada kości udowej; PTH (parathyroid hormone) — parathormon



Rycina 2. Korelacja między stężeniem leptyny a BMI 6 miesięcy po operacji bariatrycznej ( $r = 0,5795$ ;  $p = 0,015$ )

Figure 2. Correlations of serum leptin with BMI 6 months after bariatric surgery ( $r = 0.5795$ ;  $p = 0.015$ )

w zakresie kalcemii oraz kalciurii, a średnie dobowe spożycie wapnia jest niższe od zalecanego (700 mg/d.) [7].

Podobnie jak inni autorzy, u swoich pacjentów z otyłością olbrzymią autorzy niniejszej pracy stwierdzili wysokie stężenia leptyny, dodatnio korelujące z BMI. Nie wykazali oni natomiast korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a BMD w LS i PF ani stężeniem w surowicy PTH i 25(OH)D.

Wyniki badań oceniających korelację pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy a BMD u ludzi są jednak rozbieżne. Część autorów donosi o braku takiej korelacji [8, 9], inni natomiast opisują korelację dodatnią [10, 11], a jeszcze inni — korelację ujemną [12, 13]. Wynik badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy nie wykazał korelacji między stężeniem leptyny a BMD (w g/cm<sup>2</sup>). Rozbieżności w uzyskiwanych przez różnych autorów wynikach mogą być związane z faktem uwzględnienia przez nich (lub nie) względnej masy kostnej (stosunek masy kostnej do masy ciała) lub

odmiennymi metodami oceny BMD, wyrażanej przez jednych badaczy w g/cm<sup>3</sup>, a przez innych w g/cm<sup>2</sup>.

Podwyższone stężenie PTH i obniżone 25(OH)D u osób otyłych autorzy tego artykułu stwierdzili już we wcześniejszych badaniach [7]; jest to również zgodne z obserwacjami innych autorów [14, 15] dotyczącymi osób z otyłością olbrzymią [16]. Prawdopodobną przyczyną wtórnej nadczynności przytarczyc jest niedobór witaminy D. Należy także brać pod uwagę oporność tkanki kostnej na PTH [15].

Uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyniki wykazują, że osoby z otyłością olbrzymią mają prawidłową BMD, która mieści się w górnym zakresie norm referencyjnych dla rasy, płci i wieku.

Wyniki badań dotyczących BMD u osób otyłych (bez uwzględnienia stopnia otyłości) są jednak sprzeczne — opisywano zarówno dużą [17], jak i małą [18] BMD. Należy podkreślić, że badania przeprowadzono przy zastosowaniu różnych technik, w różnych miejscach pomiaru i w różnorodnych grupach pacjentów. Biorąc za podstawę zalecenia WHO, określające technikę pomiaru BMD — DXA oraz miejsce pomiaru BMD — szyjkę kości udowej jako najwłaściwsze do oceny ryzyka złamania, brak jednoznacznych danych o BMD u osób z otyłością olbrzymią może wynikać z trudności technicznych przeprowadzenia takiego badania (zalecane maksymalne obciążenie stołu, na którym kładzie się pacjenta to ok. 130 kg). Interpretację wyników DXA może ponadto utrudniać nakładanie się obrazu obfitej tkanki tłuszczowej na obraz tkanki kostnej. Wynik badania Jensena i wsp. [19] wykazał, że wykonanie densytometrii po obłożeniu szczupłych ochotników warstwą słoniny nie zmienia w sposób statystycznie znamiennej odczytu ich BMD. Jednak niektórzy autorzy donoszą o istnieniu takiego wpływu [20, 21], czego dowodem jest zawyżony wskaźnik zawartości minerału kostnego (BMC, bone mineral content), a zwłaszcza pola przekroju badanej kości (BA, bone area), co z kolei pro-

wadzi do zaniżenia odczytu BMD w tej grupie. U osób redukujących masę ciała Vestergaard i wsp. [22] obserwowali obniżenie BMC i BA. Stwierdzenie korelacji pomiędzy BMI a błędem pomiaru BMC przez Nakata i wsp. [23] wskazuje, że stopień otyłości może być ściśle związany z błędem pomiaru. Dokonując analizy wyników DEXA, wykonywanej na zróżnicowanych pod względem składu masy ciała modelach fantomów, Bolutin i wsp. [24] stwierdzili, że niedokładności odczytu BMD *in vivo* u osób otyłych dotyczą 20–50% badanych pacjentów i wynikają z metodologii badania DXA, które stanowi badanie jednopłaszczyznowe; są one tym większe, im więcej tkanki tłuszczowej znajduje się w badanym obszarze.

W ośrodku autorów niniejszej pracy pomiary densytometryczne wykonywano nie w trybie rutynowym *fast*, lecz w trybie *array*, a komputerowe obrysy kręgów były weryfikowane ręcznie przez jednego, doświadczanego operatora. Nie bez znaczenia jest też fakt, że badana przez autorów tego artykułu grupa osób jest grupą jednolitą, ponieważ opisywano etniczne i geograficzne różnice w BMD, korelacjach BMI i BMD, a także w stężeniach markerów obrotu kostnego [25, 26].

Rozważania nad wpływem nadmiernej masy ciała na wielkość masy kostnej pozwoliły wysnuć wnioski, że z punktu widzenia zmian patofizjologicznych związanych z otyłością może on być korzystny lub nie. Korzystny wpływ wywiera wzrost obciążenia mechanicznego, wyższe stężenie insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin growth factor 1*) oraz wolnych hormonów płciowych [16, 27]. Natomiast niekorzystny wpływ mają: mała aktywność fizyczna, zmniejszona synteza skórna witaminy D i błędy dietetyczne, a także wtórna nadczynność przytarczyc.

Po upływie pół roku od operacji i znamiennej redukcji wyjściowej masy ciała u operowanych pacjentów autorzy niniejszej pracy zaobserwowali obniżenie stężenia leptyny, regresję wtórnej nadczynności przytarczyc i zmniejszenie niedoboru witaminy D.

Obniżenie stężenia leptyny w surowicy po redukcji masy ciała [28] nie stanowi zaskoczenia, ponieważ hormon ten jest produkowany głównie w tkance tłuszczowej, a utrata masy ciała po operacji bariatrycznej dotyczy przede wszystkim tkanki tłuszczowej.

Stężenie PTH po operacji obniżyło się znamienne z 82,7 pg/ml do 43,8 pg/ml (czyli o 53%), a stężenie 25(OH)D wzrosło z 4,3 ng/ml do 6,4 ng/ml (czyli o 49%). Wzrost ten nie był znamienny statystycznie, jednak najprawdopodobniej wystarczający do zmniejszenia wydzielania PTH. Z dalszej obserwacji powyższych pacjentów (choć jest to niewielka grupa 10 osób), dokonanej przez autorów niniejszej pracy, wynika, że po roku od operacji dochodzi do dalszego wzrostu stężenia 25(OH)D i obniżenia stężenia PTH. Przedstawiane

w piśmiennictwie wnioski dotyczące wpływu utraty masy ciała na stężenie 25(OH)D w surowicy są rozbieżne — od wzrostu stężenia, poprzez brak zmian do spadku [7]. Zbieżne z wynikami pracy autorów niniejszego artykułu wnioski dotyczące zmian PTH, 25(OH)D i leptyny po operacji bariatrycznej opublikowali niedawno Olmos i wsp. [28], ale nie zawierały one oceny BMD.

Wśród badaczy panuje jednak zgodność co do tego, że pacjenci po operacji bariatrycznej wymagają monitorowania gospodarki wapniowej [29], za czym powinny iść decyzje terapeutyczne dotyczące ewentualnej suplementacji wapnia i witaminy D u tych osób [7].

W badaniu densytometrycznym po upływie 6 miesięcy od operacji autorzy niniejszej pracy stwierdzili przeciwstawne kierunki zmian w różnych badanych obszarach kośćca: zwiększenie BMD w LS, a obniżenia BMD w PF. W interpretacji tego zjawiska należy brać pod uwagę kilka czynników: zwiększenie ruchliwości pacjentów w miarę redukcji masy ciała, cofanie się wtórnej nadczynności przytarczyc czy ustępowanie omówionych powyżej, wpływających na wynik DXA artektów związanych z nakładaniem się obrazu tkanki tłuszczowej na obraz tkanki kostnej. Podkreślenia wymaga również fakt, że 6-miesięczny okres jest za krótki, aby wyciągnąć ostateczne wnioski odnośnie zmian w zakresie BMD.

Na podstawie piśmiennictwa wiadomo, że redukcja masy ciała może wpływać niekorzystnie na masę kostną [30]. Dotyczy to zarówno pacjentów leczonych operacyjnie, jak i odchudzających się metodami zachowawczymi (zwłaszcza jeśli wielokrotnie podejmowane były próby stosowania diet eliminacyjnych [18]). W pracy Goode i wsp. [31] nie stwierdzono różnic w zakresie masy kostnej pomiędzy kobietami przed menopauzą, po upływie 3 lat od chirurgicznego leczenia otyłości, a grupą kontrolną, podczas gdy zaobserwowano podwyższenie BMD i BMC w obrębie kręgosłupa, a obniżenie BMC w obrębie szyjki kości udowej w podgrupie kobiet po menopauzie (zmiany takie w postaci obniżenia BMD kości korowej a podwyższenia BMD kości beleczkowej są typowe dla nadczynności przytarczyc). Jednak zgodność wyników prac co do kierunku zmian BMD (obniżenie w obrębie szyjki, podwyższenie w zakresie kręgosłupa) nie jest pełna [32].

Po 6 miesiącach od operacji bariatrycznej utrzymywała się stwierdzana przed zabiegiem dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem leptyny a BMI i nadal nie stwierdzano korelacji między stężeniem leptyny a BMD (w żadnej z badanych lokalizacji), stężeniem PTH ani 25(OH)D w surowicy.

Wynik badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy nie może być potwierdzeniem bezpośredniego wpływu leptyny na masę kostną. Jednak zdają sobie oni sprawę z tego, że pojedyncze oznaczenia

w surowicy hormonu takiego jak leptyna, korelowanego z masą kostną (budowaną i podlegającą wpływom wielu czynników przez całe życie pacjenta) nie muszą wykazać długoterminowych zależności pomiędzy leptyną a masą kostną. Kolejne badania interwencyjne u ludzi mogą stworzyć szansę wykazania możliwego regulacyjnego wpływu leptyny (i tkanki tłuszczowej) na metabolizm kostny u człowieka.

## Wnioski

Zmniejszenie masy ciała u osób z otyłością olbrzymią w wyniku zabiegu bariatrycznego prowadzi do zmniejszenia stężenia leptyny, zwiększenia BMD w LS, a zmniejszenia w PF. Zmianom tym towarzyszy normalizacja podwyższonego, najprawdopodobniej wtórnie do niedoboru witaminy D, stężenia PTH w surowicy krwi.

## Piśmiennictwo

1. Czerwińska E, Marciniowska-Suchowierska E. Otyłość. Rola ostatnio odkrytych hormonów w homeostazie energetycznej ustroju. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 1: 865–872.
2. Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Catalan V i wsp. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg* 2008; 18: 1134–1143.
3. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ i wsp. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 200–209.
4. Thomas T, Gori F, Khosla S i wsp. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblast and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630–1638.
5. Ducey P, Amling M, Takeda S i wsp. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay — a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197–207.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C i wsp. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
7. Czerwińska E, Marciniowska-Suchowierska E, Walicka M i wsp. Wpływ operacji bariatrycznej na homeostazę wapnia i biochemiczne markery obrotu kostnego u osób z otyłością olbrzymią. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 130–138.
8. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1896–1903.
9. Iwamoto I, Douchi T, Khosla S i wsp. Relationship between serum leptin and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1060–1064.
10. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T i wsp. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 341–347.
11. Thomas T, Burguera B, Melton LJ i wsp. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114–120.
12. Morberg CM, Tetens I, Black E i wsp. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5795–5800.
13. Sato M, Takeda N, Sarui H i wsp. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5273–5276.
14. Hamoui N, Kim K, Anthonie G i wsp. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 891–897.
15. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5<sup>th</sup> Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 167–172.
16. Hamoui N, Anthonie G, Crookes PF. Calcium metabolism in the morbidly obese. *Obes Surg* 2004; 14: 1–9.
17. Siris ES, Miller PD, Barrett-Conor E i wsp. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815–2822.
18. Bacon L, Stern JS, Keim NL i wsp. Low bone mass in premenopausal chronic dieting obese women. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 966–971.
19. Jensen LB, Quaade F, Sorensen OH. Bone loss accompanying voluntary weight loss in obese humans. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 459–463.
20. Svendsen OL, Hendel HW, Gotfredsen A i wsp. Are soft tissue composition of bone and non-bone pixels in spinal bone mineral measurements by DXA similar? Impact of weight loss. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 72–77.
21. Compston JE, Laskey MA, Croucher PI i wsp. Effect of diet-induced weight loss on total body bone mass. *Clinical Science* 1992; 82: 429–432.
22. Vestergaard P, Borglum J, Heickendorff L i wsp. Artifact in bone mineral measurements during very low calorie diet: short-term effects of growth hormone. *J Clin Densitom* 2000; 3: 63.
23. Nakata Y, Tanaka K, Mizuki T. Body composition measurements by dual-energy x-ray absorptiometry differ between two analysis mode. *J Clin Densitom* 2004; 7: 443–447.
24. Bolotin HH, Sievanen H, Grashuis JL. Patient-specific DXA bone mineral density inaccuracies: quantitative effects of nonuniform extraosseous fat distributions. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1020–1027.
25. Finkelstein JS, Sowers M, Greendale GA. Ethnic variation in bone turnover in pre- and early perimenopausal women: effect of anthropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3051–3056.
26. Castro JP, Joseph LA, Shin JJ i wsp. Differential effect of obesity on bone mineral density in White, Hispanic and African American women: a cross sectional study. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2: 1743–1775.
27. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 688–696.
28. Olmos JM, Vazquez LA, Amado JA i wsp. Mineral metabolism in obese patients following vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2008; 18: 197–203.
29. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2005; 28: 481–484.
30. Rourke K, Brehm BJ, Cassell C i wsp. Effect of weight change on bone mass in female adolescents. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 369–372.
31. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA i wsp. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obesity Res* 2004; 12: 40–47.
32. Fogelholm GM, Sievanen HT, Kukkonen-Harjula TK i wsp. Bone mineral density during reduction, maintenance and regain of body weight in premenopausal, obese women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 199–206.