



Impact of the mass-reductive therapy with orlistat on 25-(OH)-D₃ and PTH concentration in sera of obese, menopausal women

Michał Holecki*, Barbara Zahorska-Markiewicz*, Teresa Nieszporek**,
Magdalena Olszanecka-Glinianowicz*, Katarzyna Mizia-Stec*, Agnieszka Żak-Gołąb*,
Piotr Kocelak*, Agata Fryźlewicz-Moska***, Andrzej Więcek**

* Department of Patophysiology, Silesian Medical University, Katowice

** Department of Nephrology, Endocrinology, nad Metabolic Diseases, Silesian Medical University, Katowice

*** Department of Internal and Metabolic Diseases, Silesian Medical University, Katowice

Abstract

Epidemiological studies suggest a protective influence of obesity against postmenopausal bone loss. Lower risk of osteoporotic fractures was described in obese patients. However there were only a few studies which examined the effect of weight reduction on bone metabolism and results of these studies are controversial.

The aim of the study was to evaluate the influence of weight reduction program using Orlistat on bone metabolism in perimenopausal women. Twenty obese women with simple obesity and without concomitant diseases (BMI 37.1 ± 3.0 kg/m², mean age 49.8 ± 4.6 yrs) were enrolled into this study. The control group consisted of 20 healthy women (mean age 53.5 ± 5.4 yrs, BMI 24.1 ± 2.2 kg/m²).

All patients have participated in a 3-month weight reduction therapy that consisted of: a 1000-1200 kcal/day balanced diet (daily calcium consumption about 500mg), Orlistat 3x120mg a day and regular physical exercises. Before the weight reduction therapy and after 10% reduction of body weight, serum concentrations of PTH, 25-(OH)-D₃, total calcium and phosphorus, total cholesterol were assessed. Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA method) of lumbar spine and femoral neck, measuring BMD was performed once, after a 3-month weight reduction therapy using Lunar DPXL. All these measurements were performed only once in control subjects.

After a 3-month weight reduction program in patients treated with Orlistat the mean weight loss was 11.6 ± 5.1 kg which is 12.1 ± 4.78 %. BMI decreased from 37.1 ± 3.0 kg/m² at baseline to 32.6 ± 2.7 kg/m² post-treatment. The body weight reduction resulted in significant decrease of body fat and total cholesterol concentration. In obese subjects serum concentration of 25-(OH)-D₃ was significantly lower and serum concentration of PTH was significantly higher in comparison to healthy controls, both before and after weight reduction therapy.

Serum concentration of PTH, 25-(OH)-D₃, total calcium and phosphorus did not change significantly after therapy with Orlistat.

Conclusion: 3-month weight reduction program using Orlistat did not influence significantly bone metabolism.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 3(56): 240-245)

Key words: obesity, weight reduction, bone turnover, Orlistat



M. Holecki
Department of Pathophysiology Medical University
of Silesia
Medyków Street 18
40-752 Katowice, Poland



Wpływ terapii odchudzającej z zastosowaniem Orlistatu na stężenie 25-(OH)-D₃ i PTH w surowicy u otyłych kobiet w wieku okołomenopauzalnym

Michał Holecki*, Barbara Zahorska-Markiewicz*, Teresa Nieszporek**, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz*, Katarzyna Mizia-Stec*, Agnieszka Żak-Gołąb*, Piotr Kocelak*, Agata Fryźlewicz-Moska***, Andrzej Więcek**

* Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

** Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii ŚAM w Katowicach

*** Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych ŚAM w Katowicach

Streszczenie

Wiele badań wskazuje na ochronny wpływ otyłości na układ kostny, co zmniejsza ryzyko złamań kości u otyłych chorych. Niewiele badań ocenia wpływ terapii odchudzającej na metabolizm tkanki kostnej, w tym stężenia witaminy D₃, 25-(OH)-D₃ oraz parathormonu (PTH) w surowicy. Dodatkowo wyniki tych badań są rozbieżne.

Celem pracy była ocena wpływu terapii odchudzającej z zastosowaniem orlistatu na stężenie 25-(OH)-D₃ i PTH w surowicy krwi. Grupę badaną stanowiło 20 otyłych kobiet (BMI 37,1 ± 3,0 kg/m², wieku 49,8 ± 4,6 lat). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych kobiet (BMI 24,1 ± 2,29 kg/m², wieku 53,5 ± 5,4 lat).

Pacjentki zostały poddane 3 - miesięcznej kuracji odchudzającej obejmującej: dietę 1000-1200 kcal (ze średnią zawartością wapnia około 500 mg), Orlistat 3x120 mg oraz regularną aktywność fizyczną 30-40 minut/dobę.

Przed kuracją i po uzyskaniu 10% redukcji masy ciała, czyli po 3 miesiącach, wykonywano pomiary antropometryczne- masy ciała i wzrostu. W surowicy krwi przed i po kuracji odchudzającej oznaczano stężenia parathormonu (PTH), 25-(OH)-D₃, wapnia całkowitego, fosforanów nieorganicznych. W osoczu oznaczono profil lipidowy przed i po kuracji. Badanie gęstości mineralnej kości metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DEXA) wykonano jednorazowo po zakończeniu kuracji. W grupie kontrolnej powyższe badania wykonano jednorazowo.

W trakcie 3-miesięcznej terapii odchudzającej z zastosowaniem orlistatu zmniejszenie masy ciała wyniosło 11,6 ± 5,06 kg tj. 12,05 ± 4,78 % wyjściowej masy ciała, co pozwoliło na zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI) z 37,1 ± 3,0 kg/m² przed kuracją do 32,6 ± 2,7 kg/m². Po kuracji odchudzającej obserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy oraz zawartości tkanki tłuszczowej.

W grupie otyłych kobiet stężenie witaminy 25-(OH)-D₃ w surowicy było niższe, a parathormonu wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno przed jak i po kuracji odchudzającej. Stężenia PTH, 25-(OH)-D₃, wapnia i fosforanów w surowicy krwi grupy badanej nie zmieniły się istotnie po zmniejszeniu masy ciała.

Wniosek: terapia odchudzająca z zastosowaniem orlistatu nie wpływa istotnie na stężenia PTH i 25-(OH)-D₃ w surowicy u otyłych kobiet.

(Endokrynol Pol 2005; 2(56): 240-245)

Słowa kluczowe: otyłość, terapia odchudzająca, obrót kostny, Orlistat



M. Holecki
Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej
w Katowicach
ul. Medyków 18
40 -752 Katowice
tel./fax (032) 2526091
e-mail: holomed@poczta.onet.pl

Wstęp

W wieku 30-35 lat organizm osiąga szczytową masę kostną, po czym następuje okres inwolucji – powolnego ubytku masy kostnej. Proces ten spowalnia systematyczna aktywność fizyczna oraz prawidłowa dieta, bogata w wapń i niezbędne witaminy. Niemniej jednak, spadek masy kostnej postępuje nieuchronnie. Badania kliniczne wykazały, że wszystkie kobiety począwszy od 35-40 roku życia tracą około 2% masy kostnej rocznie.

W obrębie kręgosłupa utrata masy kostnej utrzymuje się na poziomie około 3% rocznie w ciągu pięciu lat po menopauzie. Masa kostna bliższego odcinka kości udowej maleje o 0,5% rocznie zarówno przed menopauzą jak i po menopauzie [1]. Proces resorpcji kości nasila się w okresie okołomenopauzalnym. Jest to proces złożony, związany głównie z niedoborem estrogenów (przede wszystkim 17β-estradiolu) [2], zmniejszonym wchłanianiem wapnia z przewodu pokarmowego, zmniejszoną syntezą witaminy D w skórze [3] oraz mniejszą aktywno-

ścią enzymatyczna nerek w zakresie α -1 hydroksylacji tej witaminy [4,5]

Wiele badań wskazuje na ochronny wpływ otyłości na kości [6], co przekłada się na mniejsze ryzyko występowania złamań u otyłych chorych [7,8,9]. Nie mniej jednak niewiele badań ocenia wpływ terapii odchudzającej na metabolizm tkanki kostnej, w tym stężenia 25-(OH)-D₃ oraz PTH, a ich wyniki często są rozbieżne.

Leczenie odchudzające pozostaje nadal najczęstszym sposobem walki z otyłością. Orlistat, selektywny inhibitor lipaz zaangażowanych w hydrolizę triglicerydów, ograniczając resorpcję lipidów z przewodu pokarmowego, stał się popularnym lekiem wspomagającym terapię odchudzającą. Orlistat może potencjalnie zmniejszyć resorpcję witaminy D ze światła przewodu pokarmowego, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia tej witaminy w surowicy krwi. Poza tym wiadomo, iż zwiększone stężenie lipidów w świetle przewodu pokarmowego zmniejsza resorpcję witaminy D (kalcytriolu) [10].

Zakładając również, towarzyszącą powyższym zjawiskom, zmniejszoną resorpcję wapnia z przewodu pokarmowego, należy rozważyć możliwość rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc, co potencjalnie nasili resorpcję tkanki kostnej.

Celem badania jest ocena wpływu terapii odchudzającej z użyciem Orlistatu na stężenia witaminy 25-OH-D₃ i PTH w surowicy krwi.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto grupę 20 otyłych kobiet (BMI 37,1 ± 3,0 kg/m², wiek 49,8 ± 4,6 lat). U wszystkich badanych rozpoznano otyłość prostą bez chorób towarzyszących.

Kryterium wykluczenia stanowiło stosowanie jakiegokolwiek farmakoterapii, palenie papierosów i spożywanie alkoholu w ilości powyżej 20-30 g czystego alkoholu tygodniowo.

Chore zostały poddane 3-miesięcznej kuracji odchudzającej obejmującej: dietę 1000-1200 kcal (ze średnią zawartością wapnia około 500 mg), Orlistat 3x120 mg oraz regularną aktywność fizyczną 30-40 minut/dobę.

Przed kuracją i po uzyskaniu 10% redukcji masy ciała (czyli po około 3 miesiącach) wykonywano pomiary antropometryczne - masy ciała i wzrostu oraz badania biochemiczne. Wskaźnik masy ciała BMI wyliczono ze wzoru masa ciała (kg) / [wzrost (m)²]. Pomiar składu ciała wykonano metodą bioimpedancji (Bodystat).

We krwi żyłnej pobranej na czczo w godzinach rannych (8.00 – 9.00) oznaczono stężenia: parathormonu (PTH) metodą elektrochemiluminescencyjną (ECL) przy użyciu zestawów firmy Roche (Francja); 25-(OH)-D₃ metodą radioimmunologiczną (RIA) przy użyciu zestawów firmy Bio Source (Belgia);

wapnia całkowitego, fosforanów nieorganicznych – przy użyciu rutynowych technik spektrofotometrycznych; profilu lipidowego osocza metodą fotometryczną.

Badanie gęstości mineralnej kości metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DEXA) wykonano jednorazowo po 3-miesięcznej kuracji odchudzającej przy użyciu aparatu Lunar DPXL.

Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych kobiet (BMI 24,1 ± 2,29 kg/m², wieku 53,5 ± 5,4 lat). W grupie kontrolnej powyższe oznaczenia wykonano jednorazowo.

Wszystkie oznaczenia wykonano w okresie jesienno-zimowym [październik – grudzień] aby wykluczyć wpływ zmienności sezonowej na oceniane parametry.

Analizy statystycznej otrzymanych wyników dokonano przy użyciu programu komputerowego STATISICA. Do porównania związków pomiędzy ocenianymi zmiennymi użyto analizy macierzy korelacji Pearsona, za istotne statystycznie uznano korelacje z $p < 0,05$.

Wyniki

W trakcie 3-miesięcznej terapii odchudzającej z zastosowaniem orlistatu zmniejszenie masy ciała wyniosło 11,6 ± 5,06 kg tj. 12,05 ± 4,78 % wyjściowej masy ciała, co pozwoliło na zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI) z 37,1 ± 3,0 kg/m² przed kuracją do wartości 32,6 ± 2,7 kg/m² (Tabela 1).

Tabela 1. Wpływ kuracji odchudzającej na zachowanie tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała u 20 otyłych kobiet (wartości średnie ± SD)

	Przed kuracją	Po kuracji
Waga (kg)	95,7 ± 8,7	84,1 ± 7,7 ***
BMI (kg/m ²)	37,1 ± 3,0	32,6 ± 2,7 ***
Zawartość (%) tłuszczu	47,1 ± 3,5	40,9 ± 4,2 **
FFM (%) masa beztłuszczowa	52,4 ± 3,7	59,0 ± 4,6 ***

$p < 0,005$, *** $p < 0,001$

Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz zawartości tkanki tłuszczowej po kuracji odchudzającej (Tabela 2). Stężenie 25-OH-D₃ w grupie kontrolnej było znamienne wyższe w porównaniu z grupą otyłych kobiet, zarówno przed jak i po kuracji odchudzającej. Natomiast stężenie PTH było znamienne wyższe u pacjentek otyłych, zarówno przed jak i po kuracji odchudzającej, w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenia PTH, 25-(OH)-D₃, wapnia i fosforanów w surowicy krwi grupy badanej nie zmieniły się istotnie po redukcji masy ciała. (Tabela 3)

Tabela 2. Profil lipidowy osocza przed i po kuracji u 20 otyłych kobiet (wartości średnie \pm SD)

	Przed kuracją	Po kuracji
Cholesterol (mg%)	232,0 \pm 45,7	200,4 \pm 39,3 *
HDL – cholesterol (mg%)	51,0 \pm 15,4	46,0 \pm 21,6
LDL – cholesterol (mg%)	152,4 \pm 43,8	134,3 \pm 38,1
Triglicerydy (mg%)	129,6 \pm 51,0	107,9 \pm 36,9

* $p < 0,05$ **Tabela 3.** Parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej u 20 otyłych kobiet przed i po kuracji oraz u 20 kobiet z grupy kontrolnej (wartości średnie \pm SD)

	Grupa badana		Grupa kontrolna	Wartości prawidłowe
	Przed kuracją	Po kuracji		
Ca (mmol/l)	2,3 \pm 0,1	2,3 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	2,25 - 2,75
P (mmol/l)	1,0 \pm 0,1	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	0,9 - 1,5
PTH (pg/ml)	57,25 \pm 16,2***	50,3 \pm 17,81*	38,94 \pm 19,02	15 - 65
25-(OH)-D ₃ (ng/ml)	21,54 \pm 8,57***	26,27 \pm 11,42*	37,0 \pm 19,32	10,0 - 50,0

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ w porównaniu z grupą kontrolną

Wyniki wykonanego po terapii odchudzającej badania densytometrycznego gęstości tkanki kostnej (BMD) w obrębie szyjki kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa były prawidłowe i wyniosły odpowiednio: 1,09 g/cm² \pm 0,19 oraz 1,24 g/cm² \pm 0,17.

Przed kuracją odchudzającą stwierdzono istotną ujemną korelację między gęstością tkanki kostnej w obrębie szyjki kości udowej (BMD) a wiekiem ($r = -0,45$; $p < 0,05$), oraz między gęstością tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa (BMD) a stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy ($r = -0,52$; $p < 0,02$).

Po kuracji odchudzającej stwierdzono istotną ujemną korelację między masą ciała a stężeniem witaminy 25-(OH)-D₃ w surowicy ($r = -0,75$; $p = 0,0001$).

Dyskusja

Między masą ciała, a gęstością mineralną tkanki kostnej istnieje dodatnia korelacja [11]. Fakt ten potwierdzają badania, w których udokumentowano zwiększone ryzyko osteoporotycznych złamań u kobiet z małą masą ciała w porównaniu z osobami z większym BMI [12]. Z drugiej strony, istnieją prace prezentujące odmienne wyniki – część wskazuje, iż kobiety z prawidłową masą ciała posiadają większą gęstość tkanki kostnej w porównaniu do kobiet otyłych [13], inne dokumentują brak ochronnego wpływu otyłości na rozwój zmian osteoporotycznych [14].

Generalnie otyłość wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy, co tłumaczone jest między innymi większym wytwarzaniem estrogenów u otyłych kobiet [15]. Ravn i wsp. [7] porównując populację kobiet otyłych ze szczupłymi w podobnym wieku wykazali, że zwiększona masa

ciała jest czynnikiem zmniejszonego ryzyka wystąpienia zmian osteoporotycznych. Istotną zatem wydaje się ocena wpływu terapii odchudzającej na metabolizm tkanki kostnej. Regulacja metabolizmu kostnego oparta jest o wiele mechanizmów, z czego najważniejszą rolę odgrywa układ hormonalny – parathormon, kalcytonina, aktywne metabolity witaminy D. Ich działanie polega na regulacji wchłaniania i eliminacji wapnia w przewodzie pokarmowym, utrzymywaniu stałych stężeń wapnia zjonizowanego w osoczu krwi oraz wpływu na przebudowę tkanki kostnej [16,17,18,19].

W naszym badaniu wykorzystano preparat orlistat, który potencjalnie może wpłynąć na metabolizm kostny, zmniejszając między innymi wchłanianie witaminy D.

W przeprowadzonych dotychczas badaniach z użyciem orlistatu, nie opisywano istotnego obniżenia stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [20,21,22], jedynie zmniejszone stężenie do dolnych granic normy. Jedynie Czerwieńska i wsp. [23] wykazali znamienne obniżenie stężenia 25-OH-D₃ po 16 tygodniowej terapii odchudzającej z użyciem orlistatu.

W naszym badaniu po kuracji odchudzającej zanotowaliśmy nieistotne statystycznie zmniejszenie stężenia PTH i podwyższone stężenie 25-(OH)-D₃ w porównaniu z wartościami przed kuracją. Natomiast w porównaniu z grupą kontrolną, stężenie witaminy 25-(OH)-D₃ było niższe, a parathormonu wyższe w grupie otyłych kobiet zarówno przed jak i po kuracji odchudzającej. Podobne wyniki przedstawili również inni autorzy [24,25]. Swoje obserwacje tłumaczyli zmniejszonymi stężeniami witaminy D u osób otyłych z następowym zmniejszeniem wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym. Zaobserwowano również zwiększone wydalanie wapnia drogą nerek i obniżone stężenie wapnia zjonizowanego co prowadzi do wtórnej nadczynnością przytarczyc [26]. Podwyższone stężenia PTH w surowicy osób otyłych opisali również Andersen, Mosekilde i wsp. [26, 27], którzy zauważyli zależność stężeń PTH od stopnia otyłości. Pozostaje wytłumaczenie małych stężeń witaminy D w surowicy. Zjawisko to może być wynikiem mniejszej ekspozycji na światło osób otyłych (spowodowanej prawdopodobnie mniejszą ich ruchliwością) [25], nadmiernym gromadzeniem 25-(OH)-D₃ w tkance tłuszczowej [28] oraz hamowaniem jej syntezy w hepatocytach poprzez 1,25(OH)₂ - witaminę D [29], której stężenia są podwyższone u otyłych osób [30]. Po raz pierwszy zjawisko to

zaobserwował Lumb i wsp. w 1971 roku [31]. Postulował on, że witamina D zawarta w pożywieniu, po wchłonięciu zostaje gromadzona w tkance tłuszczowej oraz tkance mięśniowej, skąd jest systematycznie uwalniana do krwioobiegu. Podobna tezę wysnuł Worstman i wsp. [32] obserwując, że niskie wartości 25-(OH)-D₃ spowodowane są zmniejszoną jej biodostępnością z powodu odkładania w tkance tłuszczowej. Wykazał on znamienne niższy wzrost stężenia witaminy 25-(OH)-D₃ pod wpływem naświetlania promieniami UV u osób otyłych w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała. Niemniej jednak niektórzy badacze [28] sugerowali, że małe stężenie 25-(OH)-D₃ w surowicy nie zależy od jej produkcji w skórze oraz dystrybucji. Silniejsza korelacja stężenia 25-(OH)-D₃ w surowicy z zawartością tkanki tłuszczowej niż wskaźnikiem masy ciała [25] zdaje się potwierdzać obserwacje Wortsmana i Lumba. Wzrost stężenia witaminy 25-(OH)-D₃ po zmniejszeniu masy ciała może również potwierdzać tę zależność [30]. W naszym badaniu stwierdzono występowanie istotnej ujemnej korelacji między stężeniem 25-(OH)-D₃ w surowicy a masą ciała po kuracji odchudzającej.

Terapię odchudzającą prowadzono w miesiącach jesienno-zimowych [październik-grudzień] co pozwalało na wykluczenie wpływu sezonowych wahań stężenia 25-(OH)-D₃. Jak wiadomo stężenia 25-(OH)-D₃ w surowicy zimą zmniejszają się o około 20%, by latem powrócić do wartości wyjściowych. [33].

Badania densytometryczne wykonane po zakończeniu terapii odchudzającej wykazały prawidłową gęstość tkanki kostnej. W naszym badaniu nie wykonano pomiaru BMD przed i po terapii odchudzającej, ze względu na krótki, 3-miesięczny czas jej trwania. Minimalny okres czasu między dwoma kolejnymi badaniami, pozwalający na wykazanie zmian gęstości tkanki kostnej wynosi około 6 miesięcy.

W prowadzonych dotychczas badaniach wyniki pozostają niespójne. Odnotowano zarówno obniżenie gęstości masy kostnej [34,35] towarzyszącej redukcji masy ciała, jak i brak istotnych jej zmian [36]. Czas terapii odchudzającej powyższych badań przekraczał jednak okres 6 miesięcy. Analizując natomiast wyniki naszych oraz wyniki innych badań, można zauważyć, że gęstość tkanki kostnej kobiet otyłych po kuracji odchudzającej pozostaje wyższa zarówno w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała w odpowiednim wieku – grupa kontrolna, jak również u kobiet przed okresem menopauzy [6].

Reasumując, na podstawie naszych obserwacji można stwierdzić, iż 3-miesięczna terapia odchudzająca z użyciem Orlistatu nie wpływa istotnie na stężenia PTH i 25-(OH)-D₃ w surowicy krwi. Znamienne niższe stężenie 25-(OH)-D₃ oraz znamienne wyższe stężenie PTH w surowicy

w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono zarówno przed jak i po kuracji odchudzającej. Uzyskane wyniki sugerują, że suplementacja preparatów wapnia oraz witaminy D w trakcie kuracji odchudzającej u kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest celowa.

Piśmiennictwo

1. Recker R.R., Lappe J., Davies K., Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1965-1973
2. National Institute of Health: NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *Optimal Calcium Intake JAMA* 1994; 272:1942-1948
3. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2 (8671):1104-1105
4. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT, Daly MA, Campbell JA, Neer RM. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986; 1:377-381.
5. Gallagher JC, RiggsBL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest* 1979; 64: 729-736.
6. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (3):683-6.
7. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14(9): 1622-7.
8. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138(3): 160-9.
9. Cifuentes M, Johnson MA, Lewis RD, Heymsfield SB, Chowdhury HA, Modlesky CM, Shapses S.A. Bone turnover and body weight relationships differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2003; 14(2): 116-22.
10. Shoback D, Marcus R, Bikle D, Strewler G. Metabolizm składników mineralnych i choroby metaboliczne kości. W: *Endokrynologia kliniczna* (Greenspan FS, Gardnem DG, ed) (Lewiński A, red) Wydawnictwo Czelej Sp. Z o.o. Lublin, 2004; 296-363 (rozdział w książce).
11. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relationship between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 160-9.
12. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, Orwoll ES, Genant HK, Cummings SR. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997; 103: 274-80.
13. Murillo-Urbe A, Carranza-Lira S, Martinez-Trejo N, Santos-Gonzalez J. Influence of weight and body fat distribution on bone density in postmenopausal women. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45(3): 225-31.
14. Czerwińska E, Walicka M, Talalaj M, Marcinowska – Suchowierska E, Lisik W, Wierzbicki Z, Rowinski W. Bone mass in women with morbid obesity. *Int J Obes* 2004; T4:4-11.
15. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73 (1): 139-60.
16. Boden SD, Kaplan FS. Calcium homeostasis. *Orthop Clin North Am* 1990; 21: 31-42.
17. Martin TJ, Mosley JM. Calcitonin. In: Avioli LV, Krane SM, Saunders WB (eds) *Metabolic Bone Disease*. Philadelphia, 1990; 131-154.

18. De Luca HF. New concepts of vitamin D function. *Ann New York Acad Sci* 1986; 70: 285-293.
19. Rizzoli R, Ferrari SL, Pizurki L, Caverzasio J, Bonjour JP. Actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *J Endocrin Invest* 1992; 15 (Suppl 6): 51-56.
20. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, Weiss SR, Crockett SE, Kaplan RA, Comstock J, Lucas CP, Lodewick PA, Canovatchel W, Chung J, Hauptman J. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
21. Davidson MH, Hauptman J, DiGiralamo M, DiGirolamo M, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated with for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
22. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
23. Czerwiewska B, Kokot F, Franek E, Irzyniec T, Więcek A. Wpływ leczenia orlistatem na gospodarkę witaminową i hormonalną osób otyłych. - *Med. Metabol.* 2004 T.8 nr 3: 5 Zjazd Polskiego Naukowego Towarzystwa Otyłości i Przemiany Materii, Wisła 15-17.10.2004, streszcz.
24. Ostrowska Z, Żwirska-Korczała K, Buntern B, Pardela M, Drozd M. Assessment of bone metabolism in obese women. *Endocrine regulation* 1998; 32, 177-181.
25. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88, No. 1: 157-161.
26. Andersen T, Mc Nair P, Fogh-Andersen N, Nielsen TT, Hyldstrup L, Transbol I. Increased parathyroid hormone as a consequence of changed complex binding plasma calcium in morbid obesity. *Metabolism* 1986; 35:147-151.
27. Mosekilde L, Melsen I, Hessov I, Christiansen MS, Lund BJ, Sorensen OH. Low serum levels of 1,25 dihydroxyvitamin D and histomorphometric evidence of osteomalacia after jejunostomy bypass for obesity. *Gut* 1980; 2: 624-631.
28. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1998; 43:199-201.
29. Bell NH, Shaw S, Turner RT. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits the hepatic production of 25-(OH)-D in man. *J Clin Invest* 1984; 74:1540-1544.
30. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of vitamin D endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76:37-373.
31. Lumb GA, Mawer EB, Stanbury SW. The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure: a study of physiology of vitamin D in man. *Am J Med* 1971; 50: 421-44.
32. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-693.
33. Storm D, Eslin R, Porter ES, Musgrave K, Vereault D, Patton C, et al. Calcium supplementation prevents the seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3817-3825.
34. Compston JE, Laskey MA, Croucher PI, Coxon A, Kreitzman S. Effect of diet-induced weight loss on total body bone mass. *Clin Sci (Lond)* 1992; 82(4): 429-32.
35. Pritchard JE, Nowson CA, Wark JD. Bone loss accompanying diet-induced or exercise-induced weight loss: a randomised controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 20(6): 513-20.
36. Andersen RE, Wadden TA, Herzog RJ. Changes in bone mineral content in obese dieting women. *Metabolism* 1997; 46(8): 857-61.