



Otyłość a metabolizm kości

Obesity and bone metabolism

Michał Holecki¹, Barbara Zahorska-Markiewicz¹, Andrzej Więcek²,
Teresa Nieszporek², Agnieszka Żak-Gołąb¹

¹Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Streszczenie

Zarówno tkanka kostna, jak i tkanka tłuszczowa zmieniają stale swój rozmiar, kształt oraz dystrybucję podczas całego życia osobniczego. Wszystkie zmiany odbywają się dzięki złożonym mechanizmom regulacyjnym opierającym się na czynnikach genetycznych, aktywności układu nerwowego i humoralnego. Obecnie przyjmuje się powszechnie, że otyłość wywiera ochronny wpływ na tkankę kostną. Z drugiej jednak strony, istnieją prace prezentujące odmienne wyniki — brak ochronnego wpływu otyłości na rozwój zmian osteoporotycznych. Celem niniejszej pracy było przedstawienie złożoności problemu i omówienie powiązań między tkanką tłuszczową a metabolizmem kości. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (3): 218–223)

Słowa kluczowe: otyłość, ryzyko złamania, PTH, witamina D, osteoprotegeryna, adipocytokiny

Abstract

Both bone and adipose tissue change their size, shape and distribution during the whole human being's life. Many factors, including genetic factors, hormones and activity of nervous system are responsible for these changes. It is generally accepted that obesity has a protective effect on bone tissue. On the other hand some authors present an opposite results — the lack of beneficial effect of obesity on development of osteoporosis fractures. The aim of this article was to present and discuss the relations between adipose tissue and bone metabolism. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (3): 218–223)

Key words: obesity, fracture risk, PTH, vitamin D, osteoprotegerin, adipocytokines

Wstęp

Zależności między otyłością a tkanką kostną mogą wynikać z kilku przyczyn. Po pierwsze komórka tłuszczowa oraz osteoblast wywodzą się z tej samej komórki macierzystej [1]; po drugie zarówno uwarunkowania środowiskowe, jak i genetyczne istotnie wpływają na rozwój schorzeń obydwu tych tkanek [2]; po trzecie proces starzenia wpływa zarówno na zmiany w metabolizmie tkanki kostnej, jak i na stłuszczenie szpiku kostnego i częstsze występowanie otyłości [2]; wreszcie po czwarte zarówno komórki kości, jak i komórki tłuszczowe podlegają sygnałom regulacyjnym płynącym z podwzgórza i współczulnego układu nerwowego [1].

Obecnie przyjmuje się powszechnie, że otyłość wywiera ochronny wpływ na tkankę kostną [3]. Obserwowano dodatnią korelację między wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) a zawartością minerału tkanki kostnej/gęstością mineralną kości (BMC, *bone mineral content*/BMD, *bone mineral density*). Ryzyko złamań oste-

oporotycznych wzrasta proporcjonalnie do zmniejszania się BMD [4]. Powyższe obserwacje dotyczą zarówno kobiet, mężczyzn, jak i dzieci [5, 6].

Z drugiej strony, istnieją prace prezentujące odmienne wyniki — brak ochronnego wpływu otyłości na rozwój zmian osteoporotycznych [7]. Poza tym, autorzy tych doniesień obserwowali zwiększone ryzyko złamań u dzieci z większą zawartością tkanki tłuszczowej [8]. Inni autorzy dowodzą, że okres menopauzy wiąże się zarówno ze zwiększonym tempem ubytku masy kostnej, jak i ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej [1].

Celem niniejszej pracy było przedstawienie złożoności problemu i omówienie powiązań między tkanką tłuszczową a metabolizmem kości.

Otyłość a ryzyko złamań

Proporcjonalnie do zmniejszania się BMD zwiększa się ryzyko złamań osteoporotycznych [4, 9]. Również z tego względu otyłość uważa się za czynnik zmniejszający



Dr med. Michał Holecki, Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel./faks: (032) 252 60 91, e-mail: holomed@poczta.onet.pl

ryzyko wystąpienia osteoporozy. U kobiet otyłych istnieje mniejsze ryzyko złamań osteoporotycznych w porównaniu z kobietami o mniejszej masie ciała, co udokumentowano w wielu badaniach [10, 11]. Ravn i wsp. [12], porównując populacje kobiet otyłych ze szczupłymi w podobnym wieku, wykazali, że zwiększona masa ciała jest czynnikiem zmniejszonego ryzyka wystąpienia zmian osteoporotycznych.

Większą BMD oraz zmniejszone ryzyko występowania osteoporozy u otyłych kobiet tłumaczy się między innymi większym wytwarzaniem estrogenów oraz mniejszym stężeniem globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globuline*) w surowicy, a tym samym wyższym stężeniem wolnych hormonów płciowych w tej grupie badanych [13, 14]. Z drugiej strony, osoby otyłe są predysponowane do występowania zaburzeń homeostazy wapniowo-fosforanowej i obrotu kostnego, co wynika z małej aktywności fizycznej, niewłaściwej diety i niedostatecznej ekspozycji na promienie UV. Powyższe fakty są poparte badaniami, w których autorzy prezentowali odmienne wyniki — część z nich wskazuje, że kobiety z prawidłową masą ciała posiadają większą gęstość mineralną tkanki kostnej w porównaniu z kobietami otyłymi, inne natomiast dokumentują brak ochronnego wpływu otyłości na rozwój zmian osteoporotycznych [7, 15]. O'Dae i wsp. [16] opisali obniżenie stężenia estrogenów, towarzyszące 20-procentowemu ubytkowi masy ciała. Ponadto publikowana niedawno przez De Laeta i wsp. [17] metaanaliza uzależnia ochronny wpływ otyłości na układ kostny nie tylko od wartości wskaźnika BMI, ale również od wieku jaki mu towarzyszy, podważając jednocześnie ochronny wpływ tkanki tłuszczowej na ubytek masy kostnej. U osób młodych obniżony BMI wiąże się z większą sprawnością fizyczną i w związku z tym z mniejszym ryzykiem złamań, podczas gdy to samo BMI w podeszłym wieku znacznie zwiększa ryzyko złamań osteoporotycznych. Podsumowując należy zaznaczyć, że ochronny wpływ otyłości na układ kostny nie jest jednoznaczny.

Otyłość a hormony kalcitropowe

Regulacja metabolizmu kostnego opiera się na wielu mechanizmach, z czego najważniejszą rolę odgrywa układ hormonalny — parathormon (PTH, *parathormone*), kalcytonina, aktywne metabolity witaminy D. Ich działanie polega na regulacji wchłaniania i eliminacji wapnia w przewodzie pokarmowym, utrzymaniu stałych stężeń wapnia zjonizowanego w osoczu krwi oraz wpływie na przebudowę tkanki kostnej. W przeprowadzonych dotychczas badaniach własnych autorzy niniejszej pracy obserwowali większe stężenia PTH i mniejsze stężenia 25-(OH)-D3 u osób otyłych w po-

równaniu z osobami szczupłymi [18, 19]. Podobne wyniki przedstawili również inni autorzy [20], którzy swoje obserwacje tłumaczyli zmniejszonymi stężeniami witaminy D u osób otyłych, z następowym zmniejszeniem wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym, prowadzącym do obniżonego stężenia wapnia zjonizowanego, w efekcie czego dochodzi do wtórnej nadczynności przytarczyc. Podwyższone stężenia PTH w surowicy osób otyłych opisali również Andersen i wsp. [21] oraz Mosekilde i wsp. [22], którzy zauważyli zależność stężeń PTH od stopnia otyłości. Dodatkowo ciekawą hipotezę postawił McCarthy [23], który postulował, że nadmiar PTH sprzyja przyrostowi masy ciała przez hamowanie w komórkach tłuszczowych lipolizy stymulowanej przez aminy katecholowe. Uwzględniając powyższą obserwację, można myśleć o mechanizmie błędnego koła, w którym otyłość jest czynnikiem sprawczym wysokich stężeń PTH, podczas gdy PTH nasila przyrost tkanki tłuszczowej. Można zatem wysnuć hipotezę, że PTH jest predykcyjnym czynnikiem otyłości [24].

Należy również wyjaśnić przyczynę niskich stężeń witaminy D w surowicy. Najpewniej zjawisko to wynika: po pierwsze — z mniejszej ekspozycji na światło osób otyłych (mniejsza aktywność fizyczna); po drugie — z nadmiernego magazynowania 25-(OH)-D3 w tkance tłuszczowej [25] oraz po trzecie — z hamowania syntezy 25-(OH)-D3 w hepatocytach przez 1,25-(OH)-D3, której stężenia u osób otyłych są podwyższone [26]. Po raz pierwszy zjawisko to zostało zaobserwowane w 1971 roku przez Lumba i wsp. [27], którzy postulowali, że witamina D zawarta w pożywieniu, po wchłonięciu zostaje zmagazynowana w tkance tłuszczowej oraz tkance mięśniowej, skąd jest systematycznie uwalniana do krwioobiegu. Worstman i wsp. [28] (podtrzymując teorię Lumba) zaproponowali, że niskie stężenia 25-(OH)-D3 spowodowane są jej zmniejszoną biodostępnością z powodu odkładania w tkance tłuszczowej. Dodatkowo autorzy ci wykazali, że u osób otyłych dochodzi do istotnie mniejszego wzrostu stężenia witaminy 25-(OH)-D3 pod wpływem naświetlania promieniami UV w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. Niemniej jednak niektórzy badacze sugerowali, że niskie stężenie 25-(OH)-D3 w surowicy nie zależy od jej wytwarzania w skórze oraz dystrybucji [25]. Wzrost stężenia witaminy 25-(OH)-D3 w surowicy po zmniejszeniu masy ciała [29] oraz silniejsza korelacja stężenia 25-(OH)-D3 w surowicy z zawartością tkanki tłuszczowej niż BMI [20] zdaje się potwierdzać obserwacje Wortsmana i Lumba. Wydaje się, że ze względu na uwarunkowania metaboliczne (zwiększoną nerkową utratę wapnia, zmniejszoną absorpcję z przewodu pokarmowego) otyli chorzy mogą wymagać większych dawek wapnia oraz suplementacji witaminy D, co zapobiegnie wtórnej nadczynności przytarczyc.

Tkanka tłuszczowa a gęstość mineralna kości

W badaniach analizujących korelację masy kostnej z masą ciała wykazano, że wzrost masy ciała wiąże się zarówno ze zwiększoną masą tkanki kostnej, jak i zmniejszoną jej utratą z wiekiem — powyższe obserwacje dotyczą zarówno kobiet, mężczyzn, jak i dzieci [30–32].

Nie wyjaśniono natomiast jednoznacznie czy to tłuszczowa (FBM, *fat body mass*) czy beztłuszczowa masa ciała (LBM, *lean body mass*) determinuje kształtowanie się masy kości, ponieważ w różnych pracach stosowano różne metody pomiaru, a wyniki badań były rozbieżne. W badaniu Khosla [33], który uwzględnił wiek oraz wzrost, zarówno FBM, jak i LBM, wpływały na kształtowanie się BMC u kobiet pre- i postmenopauzalnych. Beztłuszczowa masa ciała miała dominujący wpływ na BMC odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz kości przedramienia zarówno u kobiet pre-, jak i postmenopauzalnych, podczas gdy wpływ tłuszczowej masy ciała na BMC szyjki kości udowej dotyczył tylko kobiet w wieku premenopauzalnym. Natomiast FBM i LBM równorzędnie wpływały na BMC szyjki kości udowej u kobiet postmenopauzalnych. Wynika z tego, że zarówno LBM, jak i FBM istotnie wpływają na kształtowanie się tkanki kostnej, a ich bezpośredni efekt determinują metoda pomiaru, region badanych części szkieletu oraz okres życia kobiet [33].

W nielicznych badaniach wykazano, że tkanka tłuszczowa jako składnik masy ciała i bezpośredni wskaźnik otyłości ma ochronny wpływ na tkankę kostną, zmniejszając ryzyko wystąpienia osteoporozy [34, 35]. Wreszcie w swoim badaniu Riis i wsp. [36] wykazali, że osoby z tak zwanej grupy *fast bone losers* charakteryzowały się mniejszą ilością tkanki tłuszczowej w porównaniu z osobami z prawidłowym tempem ubytku masy kostnej.

Również i w tym przypadku prezentowane są sprzeczne poglądy. Autorzy donoszą, że nadmiar tkanki tłuszczowej nie wykazuje ochronnego wpływu na ubytek masy kości [17, 37]. Poza tym wykazano, że tkanka tłuszczowa ujemnie koreluje z masą tkanki kostnej i wywiera na nią szkodliwy wpływ [38]. Hsu i wsp. [39] opisali większe ryzyko wystąpienia osteopenii, osteoporozy oraz złamań pozakręgosłupowych u osób z wyższą zawartością tkanki tłuszczowej niezależnie od masy ciała.

Autorzy dalszych prac uwzględnili pochodzenie etniczne badanych grup. Castro i wsp. [40] zaobserwowali, że otyłość wiązała się z większą BMD u białych kobiet i mniejszą w populacji Afroamerykanek. Afgani i Goran [41] zaobserwowali odwrotną zależność między tkanką tłuszczową podskórną i BMC u kobiet po-

chodzenia kaukaskiego, czego nie wykazali w grupie Afroamerykanek. Z drugiej jednak strony wyżej wymienieni autorzy opisali odwrotną korelację między trzewną tkanką tłuszczową a BMC u Afroamerykanek, ale nie u białych kobiet pochodzenia kaukaskiego.

Jeszcze inne badania dotyczyły powiązań między otyłością a ryzykiem złamań w zależności od wieku pacjentów. Wearing i wsp. [42] donosili, że otyłość wiązała się z większym ryzykiem złamań kości przedramienia u dzieci, ale chroniła przed złamaniami szyjki kości udowej i nadgarstka w podeszłym wieku.

Otyłość a osteoprotegeryna

Osteoprotegeryna (OPG, *osteoprotegerin*) jest białkiem należącym do rodziny czynników martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) [43]. Biologicznym efektem działania OPG na komórki kostne jest hamowanie końcowego etapu różnicowania osteoklastów [44], hamowanie aktywności dojrzałych osteoklastów [45] oraz indukcja ich apoptozy [46]. Dodatkowo, OPG antagonizuje proresorpcyjny wpływ 1,25- (OH)-D₃ i PTH [47].

Ligand RANK (RANKL, *receptor activator of nuclear factor NFκB ligand*) lub czynnik różnicowania osteoklastów (ODF, *osteoclast differentiation factor*) wytwarzany jest przez linię komórek osteoblastycznych i odpowiada za aktywację procesu tworzenia dojrzałych osteoklastów — ich różnicowanie, fuzję, funkcjonowanie oraz przeżywalność [47, 48]. Swoje zadanie realizuje, łącząc się ze swoistym receptorem — RANK — umiejscowionym na powierzchni komórek docelowych — osteoklastów. Efekt interakcji RANKL/RANK skutkuje uwolnieniem kaskady sygnałowej wewnątrz dojrzewającego osteoklasta, a to prowadzi do powstania w pełni aktywnej komórki kościogubnej [47].

Osteoprotegeryna funkcjonuje jako receptor „wabikowy” (*decoy receptor*) dla RANKL. Fuzja OPG–RANKL uniemożliwia interakcję RANKL z RANK, co w konsekwencji hamuje proces dojrzewania osteoklastów na jego wczesnym etapie [43].

W badaniach własnych [49, 50] autorzy niniejszej pracy zaobserwowali znamienne mniejsze stężenia OPG w surowicy u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami szczupłymi, poza tym stężenie OPG zmniejszyło się po redukcji masy ciała. Wcześniejsze przypuszczenia autorów niniejszej pracy, że większa masa mineralna kości może się wiązać z większym stężeniem OPG, nie potwierdziły się. Ponadto, nie stwierdzili oni zależności między BMD a stężeniem OPG w surowicy zarówno u kobiet otyłych, jak i w grupie kontrolnej. Poza tym autorzy niniejszego artykułu nie potrafili jednoznacznie zinterpretować powyższych obserwacji. Być może większe stężenia PTH w surowicy jakie obserwuje się u osób otyłych wywierało działanie supresyjne na

produkcję OPG, za czym przemawia obserwacja Seck i wsp. [51], którzy opisali odwrotną korelację pomiędzy stężeniem PTH a ekspresją OPG w tkance kostnej.

Z drugiej jednak strony otyłość wiąże się z większym stężeniem estrogenów w surowicy, które stymulują produkcję OPG [43]. Z pewnością istnieją inne czynniki odpowiedzialne za metabolizm kości (poza cytokinami, lekami czy interakcjami hormonalnymi), jak dieta czy aktywność fizyczna, których wpływu na uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyniki nie można wykluczyć.

Nie mniej jednak, biorąc pod uwagę ustaloną osteoprotekcyjną rolę OPG, wyniki uzyskane przez autorów niniejszego artykułu mogą zaskakiwać.

Produkty tkanki tłuszczowej a metabolizm kości

Uwzględniając, że tkanka tłuszczowa jest układem wydzielania wewnętrznego, łatwo wyobrazić sobie liczbę możliwych powiązań między hormonami i adipocytokinami wytwarzanymi przez tkankę tłuszczową, a komórkami tkanki kostnej. Poniżej przedstawiono wybrane interakcje między produktami tkanki tłuszczowej a komórkami tkanki kostnej.

Aromataza jest hormonem produkowanym nie tylko przez gonady, ale również przez adipocyty. Ukierunkowuje ona przemiany hormonów płciowych na estrogeny (utyliczując androstendion i testosteron), przez co pozagonadalna synteza estrogenów w tkance tłuszczowej jest dominującym źródłem tych hormonów u kobiet pomenopauzalnych. Ponadto udowodniono, że wysokie stężenia estrogenów w komórkach mezenchymalnych szpiku kostnego bezpośrednio stymulują kościotworzenie i hamują różnicowanie komórek mezenchymalnych w kierunku adipocytów [52].

Leptyna jest dobrze poznaną cytokiną wytwarzaną przez adipocyty, zmniejszającą apetyt i zwiększającą wydatek energetyczny organizmu. Dodatkowo jest ważnym regulatorem przebudowy kości [53]. Wpływ leptyny na metabolizm kości jest dwukierunkowy, opisano zarówno ujemne, jak i dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a BMD u ludzi [54, 55]. W badaniach *in vitro* obserwowano bezpośredni wpływ leptyny na różnicowanie komórek mezenchymalnych szpiku w kierunku osteoblastów oraz hamowanie różnicowania w kierunku adipocytów [56]. W badaniach *in vivo* postuluje się, że podanie leptyny obwodowo nasila kościotworzenie [57] oraz hamuje resorpcję kości [58]. Natomiast, oddziałując poprzez ośrodkowy układ nerwowy (układ współczulny, Transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą [CART, *cocaine-and amphetamine-regulated transcript*]), leptyna hamuje kościotworzenie [59].

Adiponektyna w przeciwieństwie do leptyny wykazuje niższe stężenia u osób otyłych i jej stężenie wzra-

sta po redukcji masy ciała [60, 61]. Badania przeprowadzone *in vivo* i *in vitro* sugerują ochronny wpływ adiponektyny na tkankę kostną — cytokina ta hamuje syntezę osteoklastów i aktywuje syntezę osteoblastów, przyczyniając się w ten sposób do zwiększenia masy tkanki kostnej [62, 63].

Stężenie **rezystyny** w surowicy krwi zwiększa się proporcjonalnie do stopnia otyłości. Badania Thommensen i wsp. [64] wykazały, że rezystyna aktywuje zarówno proliferację osteoblastów, jak i różnicowanie osteoklastów, wpływając tym samym na remodeling kostny. Nie mniej jednak inni badacze ujawnili odwrotną korelację pomiędzy stężeniami rezystyny a gęstością mineralną tkanki kostnej [65].

Krążącą **interleukinę 6** (IL-6, *interleukin 6*) w 1/3 wywodzącą się z tkanki tłuszczowej powszechnie uważa się za czynnik nasilający resorpcję kostną [66]. Wykazano jednak, że IL-6 stymuluje proliferację i różnicowanie osteoblastów [67], a myszy pozbawione genu dla IL-6 pozostają zdrowe, nie wykazując zmian w obrębie tkanki kostnej [68]. Wskazywać to może, że IL-6 nie jest czynnikiem niezbędnym do utrzymania homeostazy kostnej.

Otyłość a metabolizm kości — kontrowersje

Dotychczas brakuje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy otyłość jest czynnikiem ochronnym dla tkanki kostnej. Duża rozbieżność wyników badań wskazuje na olbrzymią złożoność problemu. Ponadto istnieją liczne kontrowersje dotyczące ochronnego wpływu otyłości na tkankę kostną.

Doniesienia „pro”:

- kobiety otyłe w wieku okołomenopauzalnym charakteryzują się większą BMD w porównaniu z osobami szczupłymi [69];
- ocena wskaźników obrotu kostnego sugeruje wolniejsze tempo metabolizmu kości w tej grupie chorych [69];
- terapia odchudzająca w okresie 3-miesięcznym nie wpływa istotnie na metabolizm kości, a gęstość mineralna kości nawet po redukcji masy ciała jest większa w porównaniu z grupą kontrolną [70];
- tkanka tłuszczowa stanowi „płaszcz ochronny” w przypadku upadku;
- większa masa ciała wiąże się z większym grawitacyjnym obciążeniem tkanki kostnej, co stymuluje kościotworzenie.

Doniesienia „kontra”:

- cytokiny prozapalne upośledzają kościotworzenie,
- wolne kwasy tłuszczowe stymulują resorpcję kostną [2];
- leptyna hamuje kościotworzenie, oddziałując przez współczulny układ nerwowy;
- hiperglikemia upośledza kościotworzenie [71];

- aktywacja szlaku jądrowego receptora δ (PPR δ , *peroxisome proliferator-activated receptor δ*) hamuje kościotworzenie i nasila resorpcję kości [72];
- niższe stężenie OPG nasila obrót kostny.

Podsumowanie

Zarówno tkanka kostna, jak i tkanka tłuszczowa zmieniają ciągle swój rozmiar, kształt oraz dystrybucję podczas całego życia osobniczego. Wszystkie zmiany odbywają się w wyniku złożonych mechanizmów regulacyjnych opierających się na czynnikach genetycznych, aktywności układu nerwowego i humoralnego. Przedstawione powyżej wyniki badań są rozbieżne i nie pozwalają jednoznacznie wnioskować. Można jedynie bezpiecznie stwierdzić, że tkanka tłuszczowa wywiera własny wpływ na procesy przebudowy kości i przyczynia się do wzrostu masy tkanki kostnej. Uwzględniając złożoność wzajemnych powiązań, należy jedynie zaznaczyć, że potrzebne są dalsze badania dotyczące przebiegu procesów obrotu kostnego u osób otyłych.

Piśmiennictwo

1. Zhao LJ, Jiang H, Papiasian CJ i wsp. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 17–29.
2. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 35–43.
3. 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: 683–686.
4. Lauritzen JB. Hip fractures: incidence, risk factors, energy absorption, and prevention. *Bone* 1996; 18: 65–75.
5. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT i wsp. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1141–1146.
6. Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Benmalek A i wsp. Evolution of lumbar bone mineral content during adolescence and adulthood: a longitudinal study in 395 healthy females 10–24 years of age and 206 premenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9: 476–482.
7. Czerwińska E, Walicka M, Talalaj M i wsp. Bone mass in women with morbid obesity. *Int J Obes* 2004; 4: 4–11.
8. Goulding A, Jones IE, Taylor RW i wsp. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001; 139: 509–515.
9. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312: 1254–1259.
10. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 160–169.
11. Cifuentes M, Johnson MA, Lewis RD i wsp. Bone turnover and body weight relationships differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2003; 14: 116–122.
12. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH i wsp. 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: 1622–1627.
13. Haffner SM, Katz MS, Stern Dunn JF. Relationship of sex hormone binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in biethnic population. *Int J Obesity* 1989; 13: 1–9.
14. Anderson DC. Sex hormone binding globulin. *Clin Endocrinol* 1974; 3: 69–96.
15. Murillo-Urabe A, Carranza-Lira S, Martinez-Trejo N i wsp. Influence of weight and body fat distribution on bone density in postmenopausal women. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 225–231.
16. O'Dea JPK, Wieland RG, Hallberg MC i wsp. Effect of dietary weight loss on sex steroid binding, sex steroids, and gonadotropins in obese postmenopausal women. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 1004–1008.
17. De Laet C, Kanis JA, Odén A i wsp. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330–1338.
18. Holeccki M, Zahorska-Markiewicz B, Nieszporek T i wsp. Selected parameters of bone turnover in obese perimenopausal women. *Ann Acad Med Siles* 2006; 60: 186–191.
19. Holeccki M, Zahorska-Markiewicz B, Nieszporek T i wsp. Impact of the mass-reductive therapy with orlistat on 25-(OH)-D3 and PTH concentration in sera of obese, menopausal women. *Endokrynol Pol — Pol J Endocrinol* 2005; 3: 240–245.
20. Arunabh S, Pollack S, Yeh J i wsp. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–161.
21. Andersen T, Mc Nair P, Fogh-Andersen N i wsp. Increased parathyroid hormone as a consequence of changed complex binding plasma calcium in morbid obesity. *Metabolism* 1986; 35: 147–151.
22. Mosekilde L, Melsen I, Hessov I i wsp. Low serum levels of 1,25 dihydroxyvitamin D and histomorphometric evidence of osteomalacia after jejunostomy bypass for obesity. *Gut* 1980; 2: 624–631.
23. McCarthy M, Thomas C. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis — implication for the impact of calcium, vitamin D and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003; 61: 535–542.
24. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 167–172.
25. Liel Y, Ulmer E, Shary J i wsp. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1998; 43: 199–201.
26. 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.
27. 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: 421–444.
28. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC i wsp. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–693.
29. Bell NH, Epstein S, Greene A i wsp. Evidence for alteration of vitamin D endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370–373.
30. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT i wsp. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567–573.
31. Reid IR, Ames R, Evans MC i wsp. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 45–51.
32. Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Benmalek A i wsp. Evolution of lumbar bone mineral content during adolescence and adulthood: a longitudinal study in 395 healthy females 10–24 years of age and 206 premenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9: 476–482.
33. Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL i wsp. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 857–863.
34. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 779–782.
35. Douchi T, Yamamoto S, Oki T i wsp. Relationship between body fat distribution and bone mineral density in premenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 722–725.
36. Riis BJ, Rødbro P, Christiansen C. The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 318–322.
37. Janicka A, Wren TA, Sanchez MM i wsp. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 143–147.
38. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY i wsp. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1640–1646.
39. Hsu YH, Venners SA, Herwedow HA i wsp. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 146–154.
40. 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. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2: 9.
41. Afghani A, Goran MI. Racial differences in the association of subcutaneous and visceral fat on bone mineral content in prepubertal children. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 383–388.
42. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM i wsp. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev* 2006; 7: 239–250.
43. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000; 11: 905–913.
44. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N i wsp. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1989; 39: 1329–1337.
45. Known BS, Wang S, Udagawa N i wsp. TR1, a new member of the tumor necrosis factor receptor family, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone formation. *FASEB J* 1998; 12: 845–854.

46. Akatsu T, Murakami T, Nishikawa M i wsp. Osteoclastogenesis inhibitory factor suppresses osteoclast survival by interfering in the interaction of stromal cells with osteoclast. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250: 229–234.
47. Fuller K, Wong B, Fox S i wsp. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast mediated activation of bone resorption in osteoclast. *J Exp Med* 1998; 188: 997–1001.
48. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR i wsp. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3540–3545.
49. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J i wsp. Osteoprotegerin — does it play a protective role in the pathogenesis of bone loss in obese perimenopausal women. *Pol J Endocrinol* 2007; 58: 7–10.
50. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J i wsp. The influence of weight loss on serum osteoprotegerin concentration in obese perimenopausal women. *Obesity* 2007; 15: 1925–1929.
51. Seck T, Diel I, Bismar H i wsp. Serum parathyroid hormone, but not menopausal status, is associated with the expression of osteoprotegerin and RANKL mRNA in human bone samples. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 199–205.
52. Okazaki R, Inoue D, Shibata M i wsp. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology* 2002; 143: 2349–2356.
53. Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K i wsp. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 3258–3263.
54. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG i wsp. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 546–551.
55. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA i wsp. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1884–1887.
56. Thomas T, Gori F, Khosla S i wsp. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630–1638.
57. Cornish J, Callon KE, Bava U i wsp. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002; 175: 405–415.
58. Martin A, de Vittoris R, David V i wsp. Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *Endocrinology* 2005; 146: 3652–3659.
59. Ducy 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.
60. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–1935.
61. Lenchik L, Register TC, Hsu FC i wsp. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003; 33: 646–651.
62. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A i wsp. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004; 35: 842–849.
63. Jürimäe J, Rembel K, Jürimäe T i wsp. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* 2005; 37: 297–302.
64. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M i wsp. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006; 99: 824–834.
65. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ i wsp. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 131–138.
66. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone* 1992; 13 (supl. 1): S3–S6.
67. Taguchi Y, Yamamoto M, Yamate T i wsp. Interleukin-6-type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoblastic lineage. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 559–574.
68. Franchimont N, Wertz S, Malaise M. Interleukin-6: an osteotropic factor influencing bone formation? *Bone* 2005; 37: 601–606.
69. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Nieszporek T i wsp. Selected parameters of bone turnover in obese perimenopausal women. *Ann Acad Med Siles* 2006; 60: 186–191.
70. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Nieszporek T i wsp. The Influence of weight reduction during a 3-month therapy with Orlistat on bone metabolism in obese perimenopausal women. *Ann Acad Med Siles* 2006; 60: 273–277.
71. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P i wsp. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1196–1200.
72. Aubin JE. Bone stem cells. *J Cell Biochem* 1998; (supl. 30–31): 73–85.