

Received: 2008.07.17
Accepted: 2009.02.03
Published: 2009.02.11

Menopauza, otyłość a stan kośćca

Menopause, obesity, and bone status

Zofia Ostrowska

Zakład Biochemii Klinicznej w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Dotychczasowe badania wskazują, że otyłość nie jest czynnikiem ryzyka osteoporozy. Zwiększenie masy tłuszczu ustrojowego, może mieć znaczenie zapobiegawcze przed utratą masy kostnej po menopauzie. Przyjmuje się, że korzystny wpływ tkanki tłuszczowej na stan kośćca u kobiet po menopauzie może być następstwem zwiększonego obciążenia kości nośnych, prowadzącego do wzrostu anabolizmu kostnego. Może być również związany z występującymi często u tych kobiet zmianami w wytwarzaniu niektórych czynników osteotropowych, głównie hormonów, takich jak: estrogeny, androgeny, hormony kalciotropowe, hormony osi somatotropinowej, leptyna czy melatonina. Antyresorpcyjne działanie wymienionych hormonów na kość w znacznym stopniu dokonuje się za pośrednictwem systemu RANKL/RANK/OPG (ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego- κ B/receptor aktywatora czynnika jądrowego- κ B/osteoprotegeryna). Działanie takie może być realizowane przez bezpośredni wpływ na ekspresję OPG i/lub RANKL w osteoblastach i komórkach zrębu szpiku i/lub pośrednio, poprzez cytokiny, w tym głównie: interleukiny 1 i 6, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), czynnik stymulujący kolonie makrofagów (M-CSF) i transformujący czynnik wzrostu β (TNF- β).

Słowa kluczowe:

menopauza • otyłość • hormony • tkanka kostna • OPG • RANKL

Summary

Recent studies indicate that obesity is not a risk factor of osteoporosis. On the contrary, increased adipose tissue mass may have a protective effect against osteoporosis. This suggests that the positive influence of adipose tissue on bone tissue may be a consequence of the boost in load on the bone tissue, leading to increased bone anabolism. It may also be connected with changes frequently occurring in postmenopausal women in the formation of some osteotropic factors, mainly hormones such as estrogens, androgens, calcitropic hormones, somatotrophin axis hormones, leptin, and melatonin. The antiresorption effects of the above hormones on the bone are to a considerable extent executed through the RANKL/RANK/OPG system (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/receptor activator of nuclear factor- κ B/osteoprotegerin), the principal signaling pathway through which osteoblasts regulate the rate of the activated osteoclast pool. This effect may be achieved through a direct effect on the expressions OPG and/or RANKL in osteoblasts and marrow stroma cells and/or indirectly through cytokines, mainly interleukins (IL)-1 and -6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), and tumor necrosis factor- β (TNF- β).

Key words:

menopause • obesity • hormones • bone tissue • OPG • RANKL

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=879269
Word count:	3836
Tables:	–
Figures:	–
References:	97

Adres autorki: dr hab. n. med. Zofia Ostrowska, Zakład Biochemii Klinicznej w Zabrzu ŚUM, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze;
e-mail: ozdrasiek@wp.pl

WSTĘP

Postępujący z wiekiem, albo związany z toczącymi się procesami patologicznymi ubytek masy kostnej może prowadzić do osteoporozy. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), osteoporozę określa się jako układową chorobę szkieletu, charakteryzującą się małą masą kości, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną jej łamliwością i podatnością na złamania [54,95]. Natomiast pomiar gęstości kości (BMD), zgodnie z kategoriami diagnostycznymi WHO, został uznany za kryterium decydujący o rozpoznaniu lub wykluczeniu osteoporozy [15]. Nie jest on jednak obecnie wykonywany w celu diagnostyki, a służy do oceny bezwzględnej ryzyka złamania. Wyniki wielu badań z ostatnich lat nasunęły bowiem konieczność zmiany stanowiska wobec osteoporozy, jej definicji, rozpoznania, celu i leczenia. Biorąc pod uwagę wieloczynnikowy charakter łamliwości kości w osteoporozie nie diagnozuje się obecnie „osteoporozy”, ale całkowite, indywidualne, dziesięcioletnie zagrożenie złamaniem (10 year population risk, RB-10) [16]. Uwzględnia ono niezależne i samowystarczające czynniki ryzyka, którymi są: zaawansowany wiek, uprzednio przebyte złamania, złamania biodra u rodziców, niski wskaźnik masy ciała (BMI), niską masę kostną, leczenie glikokortykosteroidami, reumatoidalne zapalenie stawów, nikotynizm i nadużywanie alkoholu [16].

Wiadomo jednak, że oprócz wymienionych czynników, także choroby nerek, układu pokarmowego, układu krwiotwórczego, niektórych gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz wszystkie stany prowadzące do długotrwałego unieruchomienia mogą w znacznym stopniu wpływać na obniżenie masy kostnej oraz pojawienie się osteoporozy wtórnej [16,24,32,43]. Zbyt intensywny wysiłek fizyczny wpływa również niekorzystnie na gęstość tkanki kostnej [43].

Natomiast odpowiednio duże spożycie wapnia oraz uprawianie sportu w młodym wieku, przyczynia się do zwiększenia szczytowej masy kostnej, a w starszym wieku zapewnia utrzymanie odpowiednio dużej masy kostnej, co w sposób znaczący zmniejsza ryzyko osteoporozy [43,81]. Wykazano również, że otyłość, głównie ze względu na zwiększenie obciążenia kości nośnych oraz rolę tkanki tłuszczowej jako gruczołu dokrewnego, może korzystnie wpływać na stan kośćca po menopauzie [17,29,73,77,86].

MENOPAUA A TKANKA KOSTNA

Dowody łączące niedobór estrogenów z przyspieszoną utratą masy kostnej po menopauzie są jednoznaczne [3,32,46,93]. Wiadomo, że u kobiet, w miarę wygasania czynności jajników i zbliżania się do menopauzy, docho-

dzi do stopniowego obniżania się stężenia estrogenów we krwi [11]. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają wyłącznie z nadnerczowego androstendionu, który za pośrednictwem obwodowej aromatyzacji, ulega przemianie w estron. Pozagruczołowa konwersja androstendionu odbywa się głównie w tkance tłuszczowej, zachodzi też jednak w kościach, mięśniach i innych tkankach. W następstwie niedoboru estrogenów i wtórnie zmniejszonej syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, zmniejsza się aktywność osteoblastów. Deficyt estrogenów nasila ponadto resorpcję kości, co znajduje odbicie we wzroście stężenia wapnia i fosforu nieorganicznego w surowicy i moczu, hydroksyproliny (HYP) i pirydynoliny (PYD) w moczu, a także produktów degradacji kolagenu w surowicy. W późniejszym okresie dochodzi do zwiększenia kościotworzenia, objawiającego się wzrostem frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej (BALP), osteokalcyny (BGP) i karboksyterminalnego peptydu prokolagenu typu I (PICP) w surowicy. Nasilenie kościotworzenia nie kompensuje jednak procesów kościogubnych [32,93]. Dochodzi zatem do zmniejszenia masy i gęstości kości. Ujawniająca się w następstwie niedoboru estrogenów względna hiperkalcemia, powoduje zahamowanie wydzielania parathormonu (PTH), co prowadzi do supresji wytwarzania $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i zmniejszenia wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym, przyczyniając się do ujemnego bilansu wapniowego [93]. W okresie około- i pomenopauzalnym zmniejsza się także wytwarzanie nadnerczowych androgenów, zwłaszcza dehydroepiandrosteronu (DHEA) i jego siarczanu (DHEAS), co dodatkowo przyczynia się do zwiększenia obrotu kostnego, wzrostu liczby osteoklastów i utraty masy kostnej [1,11,71]. W miarę postępu procesu starzenia i obniżania się stężenia estrogenów we krwi, zmniejsza się również stężenie kalcytoniny, co także przyspiesza utratę masy kostnej [93].

OTYŁOŚĆ A MENOPAUA

Powszechnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa pełni istotną rolę w metabolizmie hormonów płciowych, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym. Jest miejscem ich wychwytu, magazynowania, wzajemnych przemian i uwalniania. Stężenia steroidów płciowych w krążeniu są uznanymi wyznacznikami lokalnej dystrybucji tkanki tłuszczowej [49,70,88,90]. W okresie okołomenopauzalnym obserwuje się wzrost dystrybucji tkanki tłuszczowej, z wyraźnym jej depozytem w okolicy tułowiowo-brzuszej. Zbiega się on na zwykłe ze zwiększonym wytwarzaniem androgenów [11]. Natomiast gromadzenie się tkanki tłuszczowej w obszarze pośladkowo-udowym wydaje się wiązać ze zwiększonym wytwarzaniem estrogenów (wzrost obwodowej aromatyzacji androstendionu do estronu) oraz z wpływem progesteronu. Charakterystyczne dla kobiet po menopauzie z otyłością trzewną (brzuszną) obniżenie stężenia glo-

buliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) prowadzi do wzrostu stężenia wolnego testosteronu, ten z kolei stymuluje receptory androgenowe w tkance tłuszczowej trzewnej, nasilając powstawanie otyłości typu trzewnego oraz insulinooporności [26,88,90]. Zmiany te korelują ujemnie z klirensiem insuliny w wątrobie. Towarzyszące hiperandrogenizacji niskie stężenie SHBG zostało uznane za niezależny czynnik prowadzący do rozwoju otyłości trzewnej i cukrzycy typu 2 [88]. Wśród czynników istotnie zwiększających masę ciała i wywołujących otyłość typu trzewnego u kobiet po menopauzie należy również wymienić zmniejszenie aktywności ruchowej oraz obniżenie poziomu podstawowej przemiany materii [84]. Poza tym, okoliczności menopauzalne zaburzenia psychiczne mogą sprzyjać wzrostowi apetytu i rozładowaniu stresów przez zwiększenie spożycia pokarmów [7].

OTYŁOŚĆ A TKANKA KOSTNA

Badania kliniczne u kobiet wskazują, że otyłość może korzystnie wpływać na tkankę kostną, zwłaszcza po menopauzie [13,17,29,33,68,73,77,86]. U otyłych kobiet rzadko dochodzi do rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej [17,33,73,77,86]. Jedynie otyłe kobiety, które jednocześnie chorują na ciężkie schorzenia zwiększające obrót kostny, charakteryzują się zmniejszoną masą kostną [17,73]. Natomiast zdrowe otyłe kobiety w okresie pomenopauzalnym charakteryzują się wyższą gęstością mineralną kości (BMD) mierzoną w zakresie kręgosłupa lędźwiowego L₂–L₄, bliższej nasady kości udowej oraz kości promieniowej, niż kobiety szczupłe w porównywalnym wieku [17,18,19,33,53,73,77]. Większość autorów wskazuje na istnienie dodatniej korelacji między wskaźnikiem masy ciała (BMI) a BMD mierzoną w zakresie L₂–L₄ i bliższej nasady kości udowej [17,33,73]. Niektóre wyniki badań wykazały jednak, że u otyłych kobiet wraz z zaawansowaniem procesu menopauzy, BMD obniża się jedynie w kości promieniowej [17,33]. W innych pracach nie stwierdzono różnic w wartościach BMD kości przedramienia u różniących się pod względem masy ciała kobiet w okresie pomenopauzalnym [33,73]. Stąd sugestia, że zabezpieczenie przed utratą masy kostnej u otyłych kobiet po menopauzie występuje w kręgosłupie lędźwiowym i bliższej nasadzie kości udowej, a nie w kości promieniowej [17,33,73]. Ma to najprawdopodobniej związek ze zwiększonym w otyłości mechanicznym obciążeniem kręgosłupa i kości kończyn dolnych. Obciążenie to działa podobnie jak zwiększona aktywność fizyczna i trening [50,73].

U otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym stwierdzono ponadto zmiany tempa obrotu metabolicznego tkanki kostnej w porównaniu z kobietami szczupłymi w podobnym wieku. Jednak wyniki tych badań nie zawsze są jednoznaczne. Autorzy, prowadzący badania w latach 80 ub.w., na podstawie wyników oznaczeń stężenia markerów kostnych (BGP, PICP lub karboksyterminalnego telopeptydu kolagenu typu I – ICTP w surowicy oraz wapnia całkowitego, HYP, PYD lub dezoksyperydynoliny – DPD w moczu) i/lub wyników pomiarów BMD sugerują, że u otyłych kobiet występuje prawdopodobnie nasilenie kościotworzenia i zmniejszenie resorpcji kości, albo oba te procesy jednocześnie. Może to, ich zdaniem, prowadzić do zmniejszenia obrotu kostnego, a w konsekwencji do zwiększenia masy kostnej [18,53,74]. Jednakże, późniejsze badania,

z wykorzystaniem oznaczeń nowej generacji wysoce swoistych markerów kostnych, w tym produktów usieciowania kolagenu (nie tylko w moczu, ale także w surowicy krwi) wykazały, że wraz ze wzrostem stopnia otyłości występuje raczej tendencja do hamowania, a nie do aktywacji kościotworzenia, przy istotnie zmniejszonej resorpcji kości [13, 68, 73]. Najnowsze badania, prowadzone w aspekcie chronobiologicznym [37,57,60,64,66] potwierdzają powyższe spostrzeżenia. Wykazano nie tylko obniżenie średnich dobowych stężeń BGP i C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha α 1 kolagenu typu I (CTX) u otyłych kobiet po menopauzie w porównaniu z kobietami szczupłymi, ale także zaburzenia chronoorganizacji w postaci obniżenia amplitudy ich rytmów dobowych. Stwierdzono ponadto ujemną korelację między BMD a obrotem kostnym u kobiet w okresie pomenopauzalnym, przy czym uległa ona pewnemu rozszynchronizowaniu u otyłych kobiet w porównaniu do kobiet szczupłych [37,57,60,64,66]. Może to być związane z występującymi często u otyłych kobiet po menopauzie zmianami w wytwarzaniu niektórych czynników osteotropowych, głównie hormonów, takich jak: estrogeny, androgeny (zwłaszcza nadnerczowe), hormony kalciotropowe, hormony osi somatotropinowej, leptyna (LP) czy melatonina (MEL) [66,70,73,77] oraz cytokin (w tym głównie: IL-1, IL-6), czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), czynnika stymulującego kolonie makrofagów (M-CSF) oraz transformującego czynnika wzrostu β (TNF- β) [17,20,33], działających na poziomie szkieletu poprzez osteoblasty, komórki macierzy kostnej i inne komórki tkanki kostnej [25,34].

WPLYW WYBRANYCH HORMONÓW NA STAN KOŚĆCA U OTYŁYCH KOBIEC PO MENOPAUIE

Estrogeny

Ponieważ u kobiet po menopauzie wraz ze wzrostem masy ciała, zwłaszcza procentowej zawartości tłuszczu w organizmie, zwiększa się ilość potencjalnego źródła estrogenów oraz zmniejsza się obrót kostny, a zwiększa BMD, można przypuszczać, że jest to główna składowa prawdopodobnego mechanizmu odpowiedzialnego za wystąpienie opisanych przez wielu autorów zmian w tkance kostnej [13,17,18,37,53,68,73]. Wiadomo, że u pomenopauzalnych otyłych kobiet wytwarzanie androgenów nadnerczowych jest zwiększone. Większa jest zatem liczba prekursorów niezbędnych do konwersji obwodowej, a co za tym idzie – jest zwiększone wytwarzanie estrogenów [70,73]. W wielu pracach wykazano, że między 50 i 60 rokiem życia wzrasta u otyłych kobiet (2–3-krotnie) aktywność aromatazy w tkankach. Stąd wzrost krążących we krwi estrogenów, który na poziomie komórkowym objawia się przede wszystkim ograniczeniem aktywności resorpcyjnej osteoklastów [73]. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że estrogeny mogą działać na tkankę kostną bezpośrednio (poprzez swoiste receptory) [85], jak i pośrednio (głównie poprzez hormony kalciotropowe: PTH, kalcytoninę i witaminę D₃, a także poprzez cytokiny) [76]. Antyresorpcyjne działanie estrogenów na kość w znacznym stopniu dokonuje się za pośrednictwem systemu RANKL/RANK/OPG (ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego- κ B/receptor aktywatora czynnika jądrowego- κ B/osteoprotegeryna) – zasadniczego szlaku sygnałowego, poprzez który osteoblasty regulują wielkość puli aktywnych osteoklastów [25,34,56,75,76]. Dotychczasowe

badania wykazały, że estradiol za pośrednictwem receptora estrogenowego α , może bezpośrednio stymulować ekspresję OPG w osteoblastach [28,79]. Może również pośrednio modyfikować relację OPG/RANKL, działając hamująco na wytwarzanie cytokin proresorpcyjnych, takich jak: IL-1, IL-6, TNF- α , M-CSF i prostaglandyna E_2 (PGE_2) oraz pobudzająco na wytwarzanie TGF- β i insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) [75,76]. Czynniki te mogą modulować ekspresję mRNA OPG i/lub mRNA RANKL pełniąc funkcję pośrednich mediatorów. Niektóre z nich są także wydzielane przez tkankę tłuszczową [82].

Androgeny

Wraz ze wzrostem stopnia otyłości u kobiet po menopauzie obserwuje się wzrost stężenia krążących we krwi androgenów, zwłaszcza nadnerczowych (w tym głównie DHEA i DHEAS). Może to dodatkowo zmniejszać obrót kostny, liczbę osteoklastów i ubytek masy kostnej [33,67]. Wykazano zależność między masą ciała i BMI a okołodobowymi stężeniami DHEAS i obrotem kostnym u otyłych kobiet po menopauzie [67]. Istnieją sugestie, że wpływ DHEA może być realizowany poprzez anaboliczny (pobudzenie wytwarzania IGF-I) i/lub antyosteolityczny mechanizm (hamowanie wytwarzania IL-6) [67]. W oddziaływaniu tym istotną rolę wydają się odgrywać OPG i RANKL. Badania *in vitro* z użyciem izolowanych osteoblastów myszy wykazały, że DHEA w stężeniu $\geq 0,01 \mu\text{M}$, zwłaszcza w zakresie stężeń $0,1-1 \mu\text{M}$, zwiększa nie tylko zdolność przeżycia osteoblastów, ale powoduje przesunięcie na rzecz OPG, relacji OPG/RANKL w tych komórkach [92]. Badania przeprowadzone na hodowlach izolowanych osteoklastów (z udziałem izolowanych osteoblastów i bez ich obecności) dowodzą, że DHEA hamuje osteoklastyczną resorpcję kości wyłącznie w obecności osteoblastów, co pośrednio wskazuje na udział układu OPG/RANKL w tym mechanizmie. Stwierdzono również, że testosteron, za pośrednictwem swoistych receptorów, hamuje stymulowane przez PTH różnicowanie osteoklastów w hodowlach komórek kostnych myszy [12]. Zwiększa także bezpośrednio relację OPG/RANKL zarówno w hodowlach komórek kostnych, jak i komórkach linii osteoblastycznej MC3T3-E1 myszy; stymulując ekspresję mRNA OPG. Nie wpływa natomiast na ekspresję mRNA RANKL w tych komórkach. W badaniach *in vivo* wykazano jednak, że testosteron, w przeciwieństwie do 17β -estradiolu, zmniejsza stężenie OPG w krążeniu. Te przeciwstawne efekty działania testosteronu i 17β -estradiolu na wytwarzanie OPG mogą po części tłumaczyć dlaczego testosteron słabiej niż 17β -estradiol hamuje resorpcję kości *in vivo* u ludzi [36].

Hormony kalciotropowe

Wykazano, że otyłości u kobiet w wieku pomenopauzalnym często towarzyszy obniżenie stężenia wapnia zjonizowanego w krążeniu, zmniejszenie stężenia $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i wzrost $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oraz korelujący z masą ciała wzrost stężenia PTH [2,29,70,96]. Dane te wskazują, że u otyłych kobiet po menopauzie może występować wtórna nadczynność przytarczyc, zwiększona reabsorpcja nerkowa wapnia i wzrost krążącej $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [2,29,70]. Wiadomo, że PTH i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, działając na receptory osteoblastów i komórek zrębu szpiku, mogą pośrednio pobudzać resorpcję kości. Zwiększają syntezę i uwalnianie cytokin

proresorpcyjnych: IL-1, IL-6 i M-CSF, stymulują ekspresję genu kodującego RANKL w osteoblastach i komórkach zrębu szpiku, mogą także hamować apoptozę osteoklastów [25,34]. Poza tym PTH hamuje [44], a jony Ca^{2+} uwalniane w miejscach resorpcji oraz $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pobudzają ekspresję genu OPG [25,27,34]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, działając na receptory osteoblastów i komórek zrębu szpiku, może ponadto zwiększać, a PTH (w zależności od dawki czasu i sposobu podawania) pobudzać lub hamować kościotworzenie [25,34]. Anaboliczny wpływ na tkankę kostną u ludzi obserwowano w przebiegu nieznacznie nasilonej nadczynności przytarczyc [34]. Stosując w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, skojarzoną z wapniem i witaminą D_3 terapię PTH, stwierdzono zwiększenie masy kostnej i gęstości kości gąbczastej oraz zmniejszenie ryzyka złamań. W leczeniu osteoporozy, wywołanej przewleklą steroidoterapią, skojarzone z estrogenami stosowanie PTH również prowadzi do wzrostu gęstości kości gąbczastej [34,70]. W świetle powyższych danych wydaje się, że zmiany w homeostazie witaminy D_3 i wapnia mogą mieć pewne znaczenie w mechanizmie zabezpieczającym otyłą kobietę przed ubytkiem masy kostnej po menopauzie.

Hormony osi somatotropinowej

Ujawniające się z wiekiem zmiany w stężeniach komponentów osi somatotropinowej [11] ulegają modyfikacji u osób otyłych, zwłaszcza u kobiet; zmiany te zależą od BMI i masy tłuszczu ustrojowego [45,70]. Podstawowe stężenia GH i IGF-I są wyższe u kobiet w wieku rozrodczym, niż po menopauzie, natomiast stężenia IGF-II, IGFBP-1 i IGFBP-3 nie różnią się znacząco [5,70]. Stężenie IGFBP-1 jest na ogół wyższe u szczupłych kobiet w porównaniu z otyłymi, natomiast stężenie IGFBP-3 nie ulega zmianie lub jest zwiększone. U kobiet w wieku rozrodczym z należytą masą ciała reakcja w teście z GHRH jest bardziej nasiloną niż u kobiet po menopauzie i otyłych [5,70]. Bernardi i wsp. [5] wykazali, że dożylnie wlewy argininy, przywracają prawidłową odpowiedź GH na podanie GHRH u kobiet po menopauzie, niezależnie od BMI.

Ponieważ GH i IGF-I odgrywają istotną rolę w regulacji przebudowy kości, można sądzić, że wykazana u otyłych kobiet supresja osi somatotropinowej oraz zaburzenia w relacji między jej komponentami, mogą wpływać na stan kości po menopauzie [51,55,87,91]. Wiadomo, że GH nie tylko promuje wzrost kości na długość, ale odgrywa istotną rolę w regulacji przebudowy kości [52,55,87,91]. Pobudza proliferację i różnicowanie osteoblastów *in vitro*. Zwiększa także syntezę kolagenu typu I, B-ALP i BGP [55]. Może działać na osteoblasty bezpośrednio (poprzez swoje receptory) [55] i za pośrednictwem IGF-I [51]. Natomiast mechanizm działania GH na osteoklasty nie jest jednoznacznie wyjaśniony. Badania *in vivo* u zdrowych kobiet po menopauzie i w wieku podeszłym oraz z niedoborem lub nadmiernym wytwarzaniem GH sugerują, że GH i IGF-I mogą działać pobudzająco na osteoklasty, jednakże w działaniu tym wydaje się przeważać efekt wywierany przez GH niezależnie od IGF-I [51,91]. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno GH, jak i IGF-I mogą bezpośrednio modyfikować funkcję i aktywność osteoklastów [51, 91], mogą także pośrednio modulować resorpcję kości, stymulując uwalnianie parakrynych mediatorów (cytokin), które odgrywają istotną rolę w regulacji osteoklastycznej resorpcji kości [21].

W nielicznych jak dotąd badaniach u otyłych kobiet po menopauzie wykazano co prawda, że BMD koreluje dodatnio ze średnimi dobowymi stężeniami GH i IGF-I oraz ujemnie ze wskaźnikiem IGF-I/IGFBP-3, jednakże wartości współczynników korelacji u otyłych kobiet są tylko nieznacznie wyższe w porównaniu do wartości uzyskanych dla relacji BMD z GH i IGF-I u kobiet szczupłych, a niższe – w przypadku relacji BMD ze wskaźnikiem IGF-I/IGFBP-3 [37,57,60]. Okazało się natomiast, że zmiany w okołodobowym metabolizmie kostnym, u otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym, są ściśle związane ze zmianami okołodobowej sekrecji GH i IGF-I i zależą od równowagi między OPG i RANKL [37,57,60].

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że ludzki IGF-I, może modulować resorpcję kości regulując ekspresję OPG i/lub RANKL w komórkach zrębu szpiku i że zależy to od zastosowanej dawki i czasu obserwacji [51,78,91]. Rubin i wsp. [78] wykazali, że IGF-I w dawce 50 µg/l nie wpływa na stabilność mRNA OPG w hodowlach komórek zrębu szpiku linii ST2 myszy. Natomiast w dawce 100 µg/l, IGF-I wywołuje około 37% supresję mRNA OPG po 24 godz., a po 48 godz. redukuje sekrecję OPG o około 42%. IGF-I, w dawce 100 µg/l zwiększa także ekspresję mRNA RANKL w hodowlach komórek zrębu szpiku linii ST2 myszy, aż do około 353% [78]. W innych badaniach wykazano, że IGF-I zwiększa *in vitro* ekspresję OPG w mysich komórkach zrębu szpiku [21]. Z kolei GH podawany w dawkach 0,1–25 µg/l/dobę zwiększa stężenie mRNA OPG w hodowlach ludzkich komórek linii osteoblastycznej [52].

Wyniki badań *in vivo* dotyczące powiązań między GH i/lub IGF-I a cytokinami systemu RANKL/RANK/OPG w stanach fizjologii i patologii u ludzi nie zawsze są jednoznaczne. U kobiet po menopauzie wykazano wzrost stężenia OPG w surowicy, przy niezmiennym stężeniu RANKL [8,39,97]. Jednakże znamienne korelacje między wiekiem a OPG stwierdzano głównie u kobiet po menopauzie, zwłaszcza po 60 roku życia [39,83]. Przyjmuje się, że obserwowany wzrost stężenia OPG może wynikać ze związanych z wiekiem zaburzeń mechanizmu regulacyjnego obrotu metabolicznego tkanki kostnej, lub też może być odpowiedzią kompensującą nasilony obrót kostny [83]. Z kolei u pacjentów z akromegalią i osób z niedoborem GH stężenie OPG w krążeniu jest prawidłowe [91]. Wykazano ponadto, że małe dawki ludzkiego rekombinowanego (rh) GH, podawane kobietom po menopauzie w wieku podeszłym, tylko w niewielkim stopniu zwiększają stężenie IGF-I w surowicy krwi [51,78]. Nie zmieniają także istotnie stężenia OPG w krążeniu. Natomiast podawanie rhIGF-I w dawce 30 µg/kg/dobę, przez okres 1 roku kobietom w starszym wieku, wywołuje znamienne wzrost stężenia IGF-I w surowicy oraz 20% redukcję stężenia OPG w krążeniu [51,78]. W niektórych badaniach podczas substytucji GH u osób z niedoborem GH nie wykazano zmian w stężeniu OPG w krążeniu [91], podczas gdy w innych uzyskano wzrost stężenia tej cytokiny w surowicy krwi, korelujący ujemnie ze zmianami w obrocie kostnym [52,83].

Leptyna

W badaniach u ludzi wykazano, że leptyna (LP), hormon wytwarzany głównie przez komórki białej tkanki tłuszczowej, może działać ochronnie na tkankę kostną, powodując

zwiększenie objętości i gęstości kości w okresie szczytowej masy kostnej [64]. Wiele prac badawczych wskazuje na korzystny, zależny od BMI i masy tłuszczu ustrojowego, wpływ LP na tkankę kostną u kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym. Wykazano dodatnią korelację między LP a BMD oraz ujemną z markerami kostnymi, zwłaszcza resorpcji [6,64,73,89]. Stąd sugestia, że wpływ LP może być realizowany przez antyresorpcyjny mechanizm [6,64,89]. Niektórzy badacze wykazali jednak tylko nieznaczną, pozytywną korelację między LP a BMD [22,23,31,48,72] i istotną, ujemną z markerami kostnymi u kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym [22,23,48,72]. Inni stwierdzili znamienne dodatnią korelację między LP i BMD tylko u kobiet po menopauzie [69,77], jeszcze inni zarówno u kobiet w okresie przed-, jak i pomenopauzalnym [89]. U otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym, wykazano silniejszą korelację między LP a BMD i markerami resorpcji, niż u szczupłych kobiet po menopauzie [10,64]. Może być to związane z opornością na działanie LP w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [10]. U osób z należną masą ciała zachodzi prawidłowa zależność między stężeniami LP we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), natomiast u osób otyłych występuje dysproporcja między wysokim stężeniem LP we krwi i tylko nieznacznie podwyższonym jej stężeniem w PMR [10,14,80].

Mechanizm antyresorpcyjnego działania LP na poziomie molekularnym nie jest jednoznacznie wyjaśniony. Badania *in vitro* wskazują, że LP może regulować proces resorpcji kości, wpływając na ekspresję OPG [30,47,94] i/lub RANKL [42,94]. Whitfield i wsp. [94] wykazali, że LP może hamować powstawanie osteoklastów poprzez stymulację ekspresji OPG i hamowanie ekspresji RANKL. Natomiast Holloway i wsp. [30] oraz Martin i wsp. [47] stwierdzili, że LP *in vitro* niweluje uzyskany po dodaniu czynników proresorpcyjnych wzrost ekspresji genu RANKL poprzez indukowanie równoważnego wzrostu ekspresji OPG. Z kolei Lamghari i wsp. [42], podając LP do hodowli komórek linii osteoblastycznej MC3T3-E1, uzyskali zależny od dawki wzrost ekspresji mRNA RANKL, nie stwierdzili natomiast zmian w ekspresji mRNA OPG. W badaniach u otyłych kobiet po menopauzie wykazano istnienie ujemnej korelacji między okołodobowymi oscylacjami LP a RANKL i dodatniej ze wskaźnikiem OPG/RANKL [64]. Mimo iż przedstawione wyniki badań nie są jednoznaczne można sądzić, że LP (niezależnie czy zwiększa ekspresję OPG czy hamuje ekspresję RANKL, czy też wpływa na ekspresję obu tych cytokin), może wpływać korzystnie na relację OPG/RANKL w mikrośrodowisku szpiku kostnego i kości, prowadząc do zmniejszenia puli aktywnych osteoklastów, a tym samym do ograniczenia resorpcji.

Melatonina

Badania ostatnich lat wskazują, że MEL – hormon syntetyzowany głównie przez szyszynkę, odgrywający istotną rolę w regulacji syntezy i uwalniania wielu osteotropowych hormonów i cytokin [4], może wpływać na tkankę kostną [9,66]. Wykazano, że warunki oświetlenia, usunięcie szyszynki i długotrwałe podawanie MEL modyfikują okołodobowy metabolizm tkanki kostnej u szczurów i że w mechanizmie tym istotną rolę odgrywają zmiany w stężeniach MEL endogennej [59,61,63]. Badania u szczurów z usuniętymi jajnikami [40,41,61,65] oraz nieliczne

badania u kobiet po menopauzie [35,58,62,66] wskazują, że oprócz ujawniającego się z wiekiem niedoboru steroidów płciowych oraz zmian w stężeniach wielu innych, dobrze poznanych osteotropowych hormonów i cytokin, także niedobór MEL może mieć znaczenie w indukowaniu osteoporozy pomenopauzalnej. Podawanie tego hormonu trzebionym samicom i samcom szczurów prowadzi do zwiększenia BMD oraz supresji markerów kostnych, zwłaszcza resorpcji [40,41,61,63,66]. Zażywanie MEL przez kobiety w celu łagodzenia dolegliwości okresu klimakterium (w dawce 75 mg) wywołuje wyraźne zwiększenie BMD [9,66]. Wykazano ponadto, że nadmierne wytwarzanie tego hormonu (co stwierdza się w przypadku otyłości) [58,62,66], może korzystnie wpływać na tkankę kostną po menopauzie.

Niektórzy autorzy, na podstawie badań u zwierząt doświadczalnych i u ludzi (*in vivo* i *in vitro*) sugerują, że MEL może wpływać zarówno na procesy kościotworzenia, jak i resorpcji kości bezpośrednio i/lub pośrednio [4,9,66]. W pośrednim oddziaływaniu MEL na komórki kostne istotną rolę wydają się odgrywać steroidy płciowe i nadnerczowe, hormony kalciotropowe, osi somatotropinowej i tarczycy, LP oraz PGE2 [63,66]. Inni autorzy, na podstawie badań *in vitro* i *in vivo* u myszy i królików, wskazują, że MEL wpływa głównie na resorpcję kości, a nie na proces jej tworzenia, i że jest to realizowane nie bezpośrednio, a pośrednio [38]. W mechanizmie antyresorpcyjnego oddziaływania MEL główną rolę prawdopodobnie odgrywają OPG i RANKL [38,66]. Badania Koyama i wsp. [38] wskazują, że MEL w dawkach 5–500 μ M zmniejsza (w zależności od dawki) ekspresję mRNA RANKL w mysich komórkach linii osteoblastycznej MC3T3-E1 oraz zwiększa ekspresję mRNA OPG. Stąd koncepcja, że MEL przez wpływ na ekspresję OPG i/lub RANKL w osteoblastach i komórkach zrębu szpiku może regulować wielkość puli aktywnych osteoklastów, a tym samym resorpcję kości [38]. Nieliczne jak dotąd badania u ludzi, dotyczące oceny zależności między MEL, markerami resorpcji a OPG i RANKL u otyłych kobiet po menopauzie potwierdzają powyższą koncepcję [66]. W badaniach tych wykazano,

że otyłości u kobiet po menopauzie towarzyszy zwiększenie okołodobowej sekrecji MEL, i że zmiany te są skojarzone ze wzrostem BMD, ograniczeniem resorpcji kości, supresją okołodobowych oscylacji OPG i RANKL oraz wzrostem wskaźnika OPG/RANKL. To, że zmiany w okołodobowym wydzielaniu MEL korelują dodatnio z BMD i wskaźnikiem OPG/RANKL, a ujemnie z RANKL wskazuje, że zwiększone wydzielanie MEL, u otyłych kobiet po menopauzie, może korzystnie wpływać na tkankę kostną. Jest to najprawdopodobniej realizowane przez hamowanie resorpcji kości za pośrednictwem RANKL [66].

PODSUMOWANIE

Dane z piśmiennictwa oraz wyniki badań własnych wskazują, że korzystny wpływ otyłości na stan kośćca u kobiet po menopauzie może wynikać zarówno ze zwiększonego obciążenia kości nośnych, prowadzącego do wzrostu anabolizmu kostnego [17,73,77], jak i z roli tkanki tłuszczowej jako gruczołu dokrewnego [73,77]. Przyjmuje się, że estrogeny i androgeny, a zwłaszcza DHEA odgrywają ważną rolę w tym mechanizmie [33,73,77]. Także leptyna jest uważana za istotny mediator ochronnego wpływu tkanki tłuszczowej na tkankę kostną [64,73,77]. Istnieją sugestie, że towarzyszące otyłości zmiany w czynności wydzielniczej szyszynki [58,62,66], stężeniach hormonów kalciotropowych [29,70] oraz stężeniach komponentów osi somatotropinowej [37,57,60,73], mogą również mieć znaczenie w utrzymaniu gęstości kości u otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym.

W świetle najnowszych danych antyresorpcyjne działanie wymienionych hormonów może być realizowane przez ich bezpośredni wpływ na ekspresję OPG i/lub RANKL w osteoblastach i komórkach zrębu szpiku [17,25,34,73]. Może również wynikać z pośredniego, hamującego wpływu tych hormonów na wytwarzanie cytokin proresorpcyjnych, takich jak: IL-1, IL-6, TNF- α , M-CSF czy PGE2 oraz pobudzającego na TGF- β czy IGF-I. Czynniki te poprzez modulowanie ekspresji OPG i/lub RANKL mogą pełnić rolę pośrednich mediatorów [25,34].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adachi M., Takayanagi R.: Role of androgens and DHEA in bone metabolism. *Clin. Calcium*, 2006; 16: 61–66
- [2] Arunabh S., Pollack S., Yeh J., Aloia J.F.: Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 157–161
- [3] Balasch J.: Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum. Reprod. Update*, 2003; 9: 207–222
- [4] Barrenetxe J., Delagrangé P., Martínez J.A.: Physiological and metabolic functions of melatonin. *J. Physiol. Biochem.*, 2004; 60: 61–72
- [5] Bernardi F., Petraglia F., Seppala M., Spinetti A., Bertolini S., Ferdeghini M., Genazzani A.R.: Somatotrophic axis and body weight in pre-menopausal and post-menopausal women: evidence for a neuroendocrine derangement in absence of changes of insulin-like growth factor binding protein concentrations. *Human Reprod.*, 1998; 13: 279–284
- [6] Blain H., Vuillemin A., Guillemin F., Durant R., Hanesse B., Talancé N., Doucet B., Jeandel C.: Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 1030–1035
- [7] Bray G.A.: Office management of obesity. Curtis Center, Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2004
- [8] Browner W.S., Lui L.Y., Cummings S.R.: Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 631–637
- [9] Cardinali D.P., Ladizesky M.G., Boggio V., Cutrera R.A., Mautalen C.: Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *J. Pineal Res.*, 2003; 34: 81–87
- [10] Caro J.F., Kolaczyński J.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Opendanova I., Goldman W.H., Lynn R.B., Zhang P.L., Sinha M.K., Considine R.V.: Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 1996; 348: 159–161
- [11] Chahal H.S., Drake W.M.: The endocrine system and ageing. *J. Pathol.*, 2007; 211: 173–180
- [12] Chen Q., Kaji H., Kanatani T., Sugimoto T., Chihara K.: Testosterone increases osteoprotegerin mRNA expression in mouse osteoblast cells. *Horm. Metab. Res.*, 2004; 36: 674–678
- [13] Cifuentes M., Johnson M.A., Lewis R.D., Johnson M.A., Lewis R.D., Heymsfield S.B., Chowdhury H.A., Modlesky C.M., Shapses S.A.: Bone turnover and body weight relationship differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2003; 14: 116–122

- [14] Couce M.E., Green D., Brunetto A., Achim C., Lloyd R.V., Burguera B.: Limited brain access for leptin in obesity. *Pituitary*, 2001; 4: 101–110
- [15] Czerwiński E.: Współczesne techniki obrazowania osteoporozy. *Twój Magazyn Med. – Osteoporoza II*, 2005; 8: 7–16
- [16] Czerwiński E., Badurski J.E., Marciniowska-Suchowierska E., Osieleń J.: Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortop. Traumatol. Rehabil.*, 2007; 9: 337–356
- [17] Da Silva H.G., Mendonca L.M., Conceição F.L., Zahar S.E., Farias M.L.: Influence of obesity on bone density in postmenopausal women. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 2007; 51: 943–949
- [18] Dawson-Hughes B., Shipp C., Sadowski L., Dallal G.: Bone density of the radius, spine and hip in relation to percent ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.*, 1987; 40: 310–314
- [19] Douchi T., Yamamoto S., Oki T., Maruta K., Kuwahata R., Yamasaki I., Nagata Y.: Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas*, 2000; 34: 261–266
- [20] Franchimont N., Wertz S., Malaise M.: Interleukin-6: an osteotropic factor influencing bone formation? *Bone*, 2005; 37: 601–606
- [21] Gorny G., Shaw A., Oursler M.J.: IL-6, LIF, and TNF- α regulation of GM-CSF inhibition of osteoclastogenesis *in vitro*. *Exp. Cell Res.*, 2004; 294: 149–158
- [22] Goudling A., Taylor R.W.: Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.*, 1998; 63: 456–458
- [23] Grigorie D., Neacsu E., Marinescu M., Popa O.: Circulating osteoprotegerin and leptin in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Rom. J. Intern. Med.*, 2003; 41: 409–415
- [24] Gronholz M.J.: Prevention, diagnosis, and management of osteoporosis-related fracture: a multifactorial osteopathic approach. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 2008; 108: 575–585
- [25] Hadjidakis D.J., Androulakis I.I.: Bone remodeling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006; 1092: 385–396
- [26] Haffner S.M., Katz M.S., Stern M.P., Dunn J.F.: Relationship of sex hormone binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in biethnic population. *Int. J. Obes.*, 1989; 13: 1–9
- [27] Hofbauer L.C., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., Riggs B.L., Khosla S.: Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2 and cytokines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 250: 776–781
- [28] Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R., Lacey D.L., Spelsberg T.C., Riggs B.L.: Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*, 1999; 140: 4367–4370
- [29] Holecki M., Zahorska-Markiewicz B., Więcek A., Nieszporek T., Żak-Gołąb A.: Otyłość a metabolizm kości. *Endokrynol. Pol.*, 2008; 59: 218–223
- [30] Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers D.E., Hodge J.M., Malakellis M., Gough T.J., Collier G.R., Nicholson G.C.: Leptin inhibits osteoclast generation. *J. Bone Miner. Res.*, 2002; 17: 200–209
- [31] Iwamoto I., Douchi T., Kosha S., Murakami M., Fujino T., Nagata Y.: Relationship between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2000; 79: 1060–1064
- [32] Jakob F., Seefried L., Ebert R.: Pathophysiology of bone metabolism. *Internist*, 2008; 49: 1159–1169
- [33] Jędrzejuk D., Milewicz A.: Otyłość a osteoporoza. *Terapia*, 2001; 11: 34–37
- [34] Kamiński A., Ubrynowska-Tyszkiewicz I., Dziedzic-Goćławska A. *Metabolizm kostny. W: Choroby metaboliczne kości. Red.: J.E. Badurski. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2005; 18–60*
- [35] Karasek M.: Znaczenie melatoniny u kobiet w wieku menopauzalnym. *Przegląd Menopauzalny*, 2003; 7: 10–14
- [36] Khosla S., Arrighi H.M., Melton L.J., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Dunstan C., Riggs B.L.: Correlation of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos. Int.*, 2002; 13: 394–399
- [37] Kobielski A.: Czynność osi somatotropinowej, system OPG/sRANKL a gęstość mineralna kości i metabolizm kostny u otyłych kobiet po menopauzie. *Rozprawa doktorska, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze, 2008*
- [38] Koyama H., Nakade O., Takada Y., Kaku T., Lau K.H.: Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *J. Bone Miner. Res.*, 2002; 17: 1219–1229
- [39] Kudlacek S., Schneider B., Wołoszczuk W., Pietschmann P., Willvonseder R.: Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone*, 2003; 32: 681–686
- [40] Ladizesky M.G., Boggio V., Alborno L.E., Castrillón P.O., Mautalen C., Cardinali D.P.: Melatonin increases estradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. *J. Pineal Res.*, 2003; 34: 143–151
- [41] Ladizesky M.G., Cutrera R.A., Boggio V., Somoza J., Centrella J.M., Mautalen C., Cardinali D.P.: Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sci.*, 2001; 70: 557–565
- [42] Lamghari M., Tavares L., Camba N., Barbosa M.A.: Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts. *J. Cell Biochem.*, 2006; 98: 1123–1129
- [43] Lane N.E.: Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: S3–S11
- [44] Ma Y.L., Cain R.L., Halladay D.I., Halladay D.L., Yang X., Zeng Q., Miles R.R., Chandrasekhar S., Martin T.J., Onyia J.E.: Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) *in vivo* is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*, 2001; 142: 4047–4054
- [45] Maccario M., Grotoli S., Procopio M., Oleandri S.E., Rossetto R., Guana C., Arvat E., Ghigo E.: The GH/IGF-I axis in obesity: influence of neuroendocrine and metabolic factors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24(Suppl.2): S96–S99
- [46] Manolagas S.C., Kousteni S., Jilka R.L.: Sex steroids and bone. *Recent Prog. Horm. Res.*, 2002; 57: 385–409
- [47] Martin A., Vittoris R., David V., Moraes R., Begeot M., Lafage-Proust M.H., Alexandre C., Vico L., Thomas T.: Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *Endocrinology*, 2005; 146: 3652–3659
- [48] Martini G., Valenti R., Giovani S., Franci B., Campagna S., Nuti R.: Influence of insulin-like growth factor-I and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone*, 2001; 28: 113–117
- [49] Mattsson C., Olsson T.: Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. *Curr. Med. Chem.*, 2007; 14: 2918–2924
- [50] Milliken L.A., Going S.B., Houtkooper L.B., Flint-Wagner H.G., Figueroa A., Metcalfe L.L., Blew R.M., Sharp S.C., Lohman T.G.: Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Calcif. Tissue Int.*, 2003; 72: 478–484
- [51] Minuto F., Palermo C., Arvigo M., Barrea A.M.: The IGF system and bone. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005; 28(Suppl.8): 8–10
- [52] Mrak E., Villa I., Lanza R., Losa M., Guidobono F., Rubinacci A.: Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J. Endocrinol.*, 2007; 192: 639–645
- [53] Nagant de Deuxchaines C., Devogelaer J.P.: Endocrinological status of postmenopausal osteoporosis. *Clin. Rheumatol. Dis.*, 1986; 12: 559–635
- [54] National Osteoporosis Foundation: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos. Int.*, 1998; 8
- [55] Nilsson A., Swolin D., Enerback S., Ohlsson C.: Expression of functional growth hormone receptors in cultured human osteoblast-like cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 3483–3488
- [56] Nilsson S., Makela S., Treuter E., Tujague M., Thomsen J., Andersson G., Enmark E., Pettersson K., Warner M., Gustafsson J.A.: Mechanisms of estrogen action. *Physiol. Rev.*, 2001; 81: 1535–1556
- [57] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Głogowska-Szeląg J., Marek B., Kajdaniuk D., Świętochowska E., Siemińska L., Nowak M.: IGF-I, bone metabolism and OPG/RANKL system in postmenopausal women with extreme obesity. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005; 35: 69
- [58] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Marek B.: Assessment of the relationship between melatonin secretion and bone tissue metabolism in obese pre- and postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2001; 12: 38–39
- [59] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D.: Influence of lighting conditions on daily rhythmicity of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process. *Endocr. Regul.*, 2003; 37: 163–174

- [60] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D., Głogowska-Szeląg J., Kobielski A., Szapska B., Świętochowska E., Wołkowska K., Górski J.: Okołodobowe oscylacje insulinopodobnego czynnika wzrostu-I, osteoprotegeryny i jej rozpuszczalnego ligandu sRANKL a metabolizm kostny u otyłych kobiet po menopauzie (streszczenie). *Ortop. Traumat. Rehab.*, 2005; 7: 178–179
- [61] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D., Staszewicz P., Szapska B., Strzelczyk J.: The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2002; 23(Suppl.1): 104–109
- [62] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Marek B., Świętochowska E., Górski J.: Assessment of the relationship between circadian variations of salivary melatonin levels and type I collagen metabolism in postmenopausal obese women. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2001; 22: 121–127
- [63] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Nowak M., Świętochowska E., Marek B., Górski J., Kajdaniuk D., Wołkowska K.: The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocr. Regul.*, 2003; 37: 211–224
- [64] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Szapska B., Marek B., Kajdaniuk D., Ordon M., Wołkowska-Pokrywa K.: Wpływ leptyny na tkankę kostną. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.*, 2008; 4: 121–127
- [65] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Świętochowska E., Marek B., Kajdaniuk D., Górski J.: Assessment of the relationship between dynamic pattern of nighttime levels of melatonin and chosen biochemical markers of bone metabolism in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2001; 22: 129–136
- [66] Ostrowska Z., Kos-Kudła B., Świętochowska E., Wołkowska K., Górski J., Szapska B., Ordon M.: Przebudowa kości, system RANKL/RANKL/OPG a melatonina. *Ann. Acad. Med. Siles.*, 2008; 62: 79–84
- [67] Ostrowska Z., Marek B., Kos-Kudła B., Kajdaniuk D., Świętochowska E., Górski J., Głogowska-Szeląg J., Szapska B., Wołkowska K.: Okołodobowe oscylacje DHEAS, IGF-I i IL-6 a obrót kostny u otyłych kobiet w wieku pomenopauzalnym. *Materiały Zjazdowe*, 2004; 32–33
- [68] Papakitsou E.F., Margioris A.N., Dretakis K.E., Trovas G., Zoras U., Lyrakis G., Dretakis E.K., Stergiopoulos K.: Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*, 2004; 47: 185–193
- [69] Pasco J.A., Henry M.J., Kotowicz M.A., Collier G.R., Ball M.J., Ugoni A.M., Nicholson G.C.: Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 1884–1887
- [70] Perello M., Spinedi E.: Neuroendocrine aspects of obesity. *Medicina*, 2004; 64: 257–264
- [71] Perrini S., Laviola L., Natalicchio A., Giorgino F.: Associated hormonal declines in aging: DHEAS. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005; 28(Suppl.3): 85–93
- [72] Rauch F., Blum W.F., Klein K., Alolio B., Schönau E.: Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif. Tissue Int.*, 1998; 63: 453–455
- [73] Reid I.R.: Obesity and osteoporosis. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2006; 67: 125–129
- [74] Ribot C., Tremollieres F., Pouilles J.M., Boneu M., Germain F., Louvet J.P.: Obesity and postmenopausal bone loss: the influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. *Bone*, 1988; 8: 327–331
- [75] Rickard D.L., Subramaniam M., Spelsberg T.C.: Molecular and cellular mechanism of estrogen action on the skeleton. *J. Cell Biochem.*, 1999; 32, 33: 123–132
- [76] Riggs B.L.: The mechanism of estrogen regulation of bone resorption. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 1203–1204
- [77] Rosen C.J., Bouxsein M.L.: Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2006; 2: 35–43
- [78] Rubin J., Ackert-Bicknell C.L., Zhu L., Fan X., Murphy T.C., Nanes M.S., Marcus R., Holloway L., Beamer W.G., Rosen C.J.: IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator nuclear factor-kappa B ligand *in vitro* and OPG *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 4273–4279
- [79] Saika M., Inoue D., Kido S., Matsumoto T.: 17 β -estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor- α . *Endocrinology* 2001, 142, 2205–2212
- [80] Schwartz M.W., Peskind E., Raskind M., Boyko E.J., Porte D.: Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat. Med.*, 1996; 2: 589–593
- [81] Siegrist M.: Role of physical activity in the prevention of osteoporosis. *Med. Monatsschr. Pharm.*, 2008; 31: 259–264
- [82] Siemińska L., Czarnecka D., Marek B., Kos-Kudła B., Kajdaniuk D., Strzyżewski A.: Znaczenie adipocytokiny w rozwoju powikłań otyłości. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2003; 109: 321–327
- [83] Sobańska I., Odrowąż-Sypniewska G., Kuligowska M.: Wpływ płci i wieku na stężenie osteoprotegeryny we krwi. *Wiad. Lek.*, 2007; 60: 281–285
- [84] Sørensen M.B., Rosenfalck A.M., Højgaard L., Ottesen B.: Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes. Res.*, 2001; 9: 622–626
- [85] Syed F., Khosla S.: Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 328: 688–696
- [86] Takeda S.: Effect of obesity on bone metabolism. *Clin. Calcium.*, 2008; 18: 632–637
- [87] Tauchmanova L., Di Somma C., Rusciano A., Lombardi G., Colao A.: The role for growth hormone in linking arthritis, osteoporosis, and body composition. *J. Endocrinol. Invest.*, 2007; 30, 35–41
- [88] Tchernof A., Després J.P.: Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm. Metab. Res.*, 2000; 32: 526–536
- [89] Thomas T., Burguera B., Melton L.J., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Riggs B.L., Khosla S.: Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density. *Bone*, 2001; 29: 114–120
- [90] Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K., Poehlman E.T.: Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 226–231
- [91] Ueland T.: GH/IGF-I and bone resorption *in vivo* and *in vitro*. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005; 152: 327–332
- [92] Wang Y.D., Wang L., Li D.J., Wang W.J.: Dehydroepiandrosterone inhibited the bone resorption through the upregulation of OPG/RANKL. *Cell Mol. Immunol.*, 2006; 3: 41–45
- [93] Warenik-Szymankiewicz A., Słopień R., Męczekalski B.: Menopauza i jej wpływ na osteoporozę. *Twój Magazyn Med. – Osteoporoza II*, 2001; 8: 16–21
- [94] Whitfield J.F., Morley P., Willick G.E.: The control of bone growth by parathyroid hormone, leptin and statins. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, 2002; 12: 23–51
- [95] WHO Study Group.: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1994; 843: 1–129
- [96] Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 690–693
- [97] Yano K., Tsuda E., Washida N., Kobayashi F., Goto M., Harada A., Ikeda K., Higashio K., Yamada Y.: Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Bone Mineral Res.*, 1999; 14: 518–527

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.