



Otyłość a powiązania między osią somatotropinową a tkanką kostną

Obesity and the relationship between somatotrophic axis and bone tissue

Zofia Ostrowska¹, Andrzej Kobielski², Beata Kos-Kudła³, Bogdan Marek³, Dariusz Kajdaniuk³

¹Zakład Biochemii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

²Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Bariatrycznej i Medycyny Ratunkowej, Szpital Specjalistyczny, Zabrze

³Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

Streszczenie

U otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym często obserwuje się większą gęstość mineralną kości w porównaniu z kobietami szczupłymi. Dominuje pogląd, że korzystny wpływ tkanki tłuszczowej na stan kośćca u kobiet po menopauzie może być następstwem zwiększonego obciążenia kości nośnych, może również wynikać z roli tkanki tłuszczowej jako narządu dokrewnego. Istnienie interakcji między osią somatotropinową a tkanką kostną sugeruje, że ujawniające się u otyłych osób zmiany w stężeniach komponentów tej osi mogą mieć znaczenie w modyfikowaniu przebudowy tkanki kostnej po menopauzie. Wykazano, że wydzielanie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*) zmniejsza się z wiekiem i że zmiany te są większe u otyłych osób, zwłaszcza u kobiet, i zależą od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie. Zarówno GH, jak i IGF-I mogą bezpośrednio i pośrednio modulować przebudowę kości, stymulując tworzenie i resorpcję kości. W świetle najnowszych danych ten ostatni efekt jest realizowany przez wpływ na ekspresję osteoprotegeniny (OPG, *osteoprotegenin*) i/lub RANKL (*receptor activator of nuclear factor NF- κ B*), cytokin należących do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów α , które stanowią ważny element procesu kontroli liczby aktywnych osteoklastów przez osteoblasty. (Endokrynol Pol 2009; 60 (4): 302–309)

Słowa kluczowe: otyłość, oś somatotropinowa, stan kośćca, menopauza

Abstract

In postmenopausal obese women often is observed increase bone mineral density in relation to slim women. Dominate the view that positive influence of adipose tissue on state of skeleton in postmenopausal women can be consequence of the boost to load carrying bone, may also result from the role of adipose tissue as endocrine organ. Interaction existence between somatotrophic axis and bone tissue suggests that revealing itself changes of constituents concentration of this axis in obesity individuals may have significance in bone tissue remodeling modification after menopause. It has been demonstrated that GH and IGF-I secretion decrease with age and this changes are major in obesity persons, particularly in women, and they depend on BMI and the percentage of body fat content. GH as well as IGF-I may directly and indirectly modulate bone remodeling, stimulating both bone formation and bone resorption. In the light of latest data this last effect is realized through their influence on expression of OPG and/or RANKL, cytokines belonging to the family of tumor necrosis factor- α , which provide important controlling process element of the numbers of activated osteoclasts through osteoblasts.

(Pol J Endocrinol 2009; 60 (4): 302–309)

Key words: obesity, somatotrophic axis, bone status, menopause

Wstęp

Otyłość jest istotnym problemem zdrowotnym i społecznym. Przyczynia się do powstawania wielu powikłań lub chorób skojarzonych, które stanowią istotne zagrożenie zdrowia i życia. Należą do nich między innymi: cukrzyca typu 2, dyslipidemia, kamica żółciowa, zespół bezdechu sennego, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, choroby układu kostno-stawowego czy niektóre postacie nowotworów [1]. Otyłość w istotny sposób łączy się także z zaburzeniami endokrynologicznymi, zwłaszcza takimi jak: hiperinsulinizm z insulin-

opornością komórkową, zwiększone wytwarzanie testosteronu, przewaga czynnościowa androgenów nad estrogenami, nadczynność osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy, supresja osi podwzgórze-przysadka-tarczycy oraz osi somatotropinowej (hormon wzrostu [GH, *growth hormone*] insulinopodobny czynnik wzrostu I [IGF-I, *insulin-like growth factor I*] białko wiążące insulinopodobne czynniki wzrostowe 3 [IGFBP-3, *insulin-growth factor binding protein 3*] [2, 3]. Zaburzenia te pojawiają się szczególnie często u osób z otyłością trzewną. W otyłości biodrowo-udowej częściej niż w otyłości trzewnej występuje rak piersi i macicy oraz



Dr hab. n. med. Zofia Ostrowska, Zakład Biochemii Klinicznej ŚUM w Zabrzu, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze, tel.: (+48 32) 271 72 10 wew. 335, e-mail: ozdrasiek@wp.pl

powikłania położnicze, bardziej jest obciążony układ kostno-stawowy, zwiększona jest także wrażliwość tkanki tłuszczowej obszarów biodrowo-udowych na estrogeny i progesteron [1–4].

Z drugiej strony, otyłość, z uwagi na zwiększenie obciążenia kości nośnych oraz rolę tkanki tłuszczowej jako gruczołu dokrewnego, jest coraz częściej postrzegana jako czynnik zabezpieczający przed osteoporozą pomenopauzalną [5–8]. Przyjmuje się, że hormonami aktywnie uczestniczącymi w procesie utrzymania gęstości kości u otyłych osób, szczególnie kobiet w okresie pomenopauzalnym, są przede wszystkim: estrogeny [9–11], androgeny (zwłaszcza nadnerczowe) [12, 13], leptyna [14], melatonina [15], a także zmiany w metabolizmie wapnia i witaminy D₃ [16]. U otyłych osób dochodzi do wzrostu stężenia parathormonu (PTH, *parathormone*) oraz obniżenia stężenia 25(OH)D₃ w porównaniu z osobami szczupłymi i zmniejszenia wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym. Anderson i wsp. [17] oraz Mosekilde i wsp. [18] obserwowali dodatnie korelacje między stężeniem parathormonu a stopniem otyłości. Natomiast McCarthy i wsp. [19] sugerują, że nadmiar PTH sprzyja przyrostowi masy ciała przez hamowanie w adipocytach lipolizy stymulowanej przez aminy katecholowe. Nie jest natomiast jednoznacznie wyjaśniony możliwy udział, towarzyszących często otyłości, zmian w stężeniach komponentów osi somatotropinowej w mechanizmie chroniącym otyłą kobietę przed ubytkiem masy kostnej po menopauzie [5, 6, 8].

Czynność osi somatotropinowej w otyłości

U otyłych osób czynność osi somatotropinowej jest zaburzona [2, 3]. Stwierdza się nie tylko zmniejszenie podstawowego wydzielania GH, redukcję okresu półtrwania i zmniejszenie pulsów wydzielniczych, ale także supresję okołodobowych oscylacji tego hormonu [2, 3, 20, 21]. Większość badaczy wskazuje na zmniejszenie średniego dobowego stężenia GH w otyłości i tendencję do tłumienia jego rytmu dobowego [2, 3, 20, 21]. Wydzielanie GH w odpowiedzi na różne stymulatory działające za pośrednictwem podwzgórza i w odpowiedzi na bezpośrednią stymulację somatoliberyną (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) jest zaburzone [2, 3, 21]. Stężenie białka wiążącego hormon wzrostu (GHBP, *growth hormone-binding protein*) jest zwiększone. Stwierdzono ponadto znamienne korelacje pomiędzy GHBP a wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) i procentową zawartością tłuszczu w organizmie [2, 3, 22]. Stężenie IGF-I w krążeniu u otyłych osób jest prawidłowe, obniżone lub podwyższone, pomimo stwierdzonego najczęściej wzrostu frakcji wolnej IGF-I [2, 3, 22–25]. Stężenia białka wiążącego insulinopodobne

czynniki wzrostu 1 (IGFBP-1, *insulin-like growth factor binding protein 1*) i IGFBP-2 są na ogół obniżone [2, 3, 25], prawdopodobnie w wyniku działania insuliny, której wydzielanie jest zwykle zwiększone u osób z nadwagą [2, 3]. Natomiast stężenie IGFBP-3 jest zmniejszone lub prawidłowe [2, 3, 23, 25]. Wiązanie IGF-I ze swoistym receptorem ulega obniżeniu [22]. Charakterystyczna dla otyłości jest więc zarówno zwiększona wrażliwość na GH, jak i zwiększona oporność na działanie IGF-I [2, 3]. Dominuje pogląd, że nieprawidłowa odpowiedź GH w teście z GHRH może być następstwem wpływu zarówno czynników ośrodkowych, jak i obwodowych. Spośród czynników ośrodkowych może wchodzić w grę upośledzenie uwalniania GHRH lub zwiększenie uwalniania somatostatyny (SS, *somatostatin*) z podwzgórza [26, 27]. Sugeruje się, że defekt przysadki, połączony ze zwiększonym uwalnianiem SS może odgrywać zasadniczą rolę w tym mechanizmie [28]. Spośród obwodowych czynników, zwiększona biodostępność IGF-I oraz skojarzone często z otyłością, zwłaszcza olbrzymią typu trzewnego, zmiany w wydzielaniu insuliny i leptyny oraz stężeniach wolnych kwasów tłuszczowych mogą mieć znaczenie w indukowaniu zaburzeń w podstawowym wydzielaniu GH i reaktywności tego hormonu w odpowiedzi na różne stymulatory, zwłaszcza GHRH [26–31]. Po redukcji masy ciała dochodzi do normalizacji stężeń GH, IGF-I i IGFBP-1 [2, 3, 32].

Wpływ menopauzy na czynność osi somatotropinowej

Ujawniające się z wiekiem zmiany stężeń komponentów osi somatotropinowej [33] ulegają modyfikacji u osób otyłych, zwłaszcza u kobiet. Wielu badaczy postuluje, że zmiany te zależą od BMI i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie [2, 3, 27]. Chociaż niektórzy autorzy sugerują, że zmiany te nie wiążą się z BMI [34–36]. Udokumentowano, że podstawowe i średnie dobowe 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 [2, 3, 34]. Poza tym, stężenia IGFBP-1 i IGFBP-3 nie zmieniają się w odpowiedzi na GHRH i przy łącznym podawaniu GHRH i argininy (inhibitor uwalniania SS z podwzgórza). Natomiast stężenie GH wzrasta w odpowiedzi na podanie GHRH zarówno u kobiet w wieku rozrodczym, jak i po menopauzie, przy czym u kobiet przed menopauzą i szczupłych reaktywność na podanie GHRH jest większa niż u kobiet po menopauzie i otyłych [2, 3, 34]. Reaktywne stężenia GH w teście z GHRH i argininą są prawidłowe, niezależnie od wieku i BMI. Fakt, że wlewy argininy przywracają reaktywność na podanie GHRH u kobiet po menopauzie i otyłych sugeruje, że u tych kobiet występuje nad-

reaktywność na SS [34]. Przytoczone wyniki badań [2, 3, 34] oraz dane, wskazujące na cofanie się opisanych zaburzeń czynności osi somatotropinowej u kobiet po menopauzie poddanych terapii estrogenowo-progestagennej, sugerują, że zmiany te są związane z deficytem steroidów płciowych i następstwami tego deficytu [9–11].

Oś somatotropinowa a stan kośćca

Rola GH i IGF-I w regulacji procesu tworzenia tkanki kostnej jest dobrze poznana. Wiadomo, że GH nie tylko promuje wzrost kości na długość, ale warunkuje właściwy skład oraz gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*) [37–47]. Pobudza proliferację i różnicowanie osteoblastów *in vitro*. Zwiększa także syntezę kolagenu typu I, fosfatazy alkalicznej (B-ALP, *bone alkaline phosphatase*) i osteokalcyny (BGP, *bone GLA protein*). Może działać na osteoblasty bezpośrednio — obecność receptorów dla GH stwierdzono w hodowlach komórek linii osteoblastycznej myszy i ludzi [48] — i za pośrednictwem IGF-I [23, 42, 45, 47, 49]. Hormon wzrostu zapoczątkowuje prawdopodobnie różnicowanie komórek prekursorowych w osteoblasty, a w okresie późniejszym działa na różnicujące się osteoblasty przez IGF-I oraz zmiany w stężeniach IGFBPs [46, 50].

Insulinopodobny czynnik wzrostu I, podobnie jak GH, pobudza proliferację i różnicowanie osteoblastów *in vitro*. Zwiększa ponadto syntezę kolagenu i białek niekolagenowych macierzy kostnej. Poza tym zmniejsza degradację kolagenu w kościach oraz zapobiega apoptozie [23, 45, 51, 52]. W badaniach *in vivo* stwierdzono, że niedobór IGF-I, u myszy z deficytem IGF-I oraz u osób z rzadko występującą mutacją w egzonie 5 genu *IGF-I*, prowadzi do upośledzenia wzrostu i ekstremalnego obniżenia BMD [53, 54]. Zwiększenie lokalnego wytwarzania IGF-I w tkankach u transgenicznych myszy prowadzi do wzrostu tworzenia tkanki kostnej oraz zwiększenia objętości kości zbitiej i gąbczastej [55, 56]. Dane te wskazują, że IGF-I jest ważnym czynnikiem anabolicznym, warunkującym wzrost kości na długość, zapewniającym utrzymanie właściwej masy kostnej.

Z drugiej strony rola GH i IGF-I w mechanizmie regulacji osteoklastycznej resorpcji kości nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Wykazano, że GH *in vitro* stymuluje resorpcję kości, wpływając bezpośrednio i pośrednio na różnicowanie osteoklastów oraz aktywując dojrzałe osteoklasty, prawdopodobnie przez pobudzenie lokalnego wytwarzania IGF-I i IGF-II przez osteoblasty [38, 42]. Stwierdzono bowiem ekspresję receptorów typu I dla IGF (IGFR-I, *insulin-like growth factor receptor-I*) w dojrzałych osteoklastach królików i w ludzkich preosteoklastach [40, 41], jak również wzrost tworzenia komórek linii osteoklastycznej w hodowlach szpiku kostnego myszy [38].

Hormon wzrostu i IGF-I, oprócz bezpośredniego wpływu na osteoklasty za pośrednictwem swoistych receptorów (odpowiednio GHR i IGFR-I), mogą także modyfikować resorpcję kości pośrednio, stymulując uwalnianie parakrynych mediatorów, takich jak: interleukina-1 (IL, *interleukin 1*) i IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [43, 46]. Wzrost ich wytwarzania prowadzi do pobudzenia osteoklastogenezy i ujemnego bilansu kostnego.

Oś somatotropinowa a osteoporoza pomenopauzalna

Badania dotyczące zależności między komponentami osi somatotropinowej a BMD i obrotem kostnym u kobiet (uwzględniające wiek i różnice w masie ciała) są nieliczne, a ich wyniki niejednoznaczne. Wiadomo, że z wiekiem wydzielanie GH obniża się sukcesywnie; zmniejsza się również wytwarzanie IGF-I [34, 57–59]. Może to prowadzić do nasilenia związanej z wiekiem przewagi procesów resorpcji nad kościotworzeniem i do ujawniającego się w okresie późniejszym ubytku masy kostnej. Przyjmuje się, że związana z wiekiem dysfunkcja osi somatotropinowej może mieć znaczenie w rozwoju osteoporozy u kobiet po menopauzie [33, 60–62]. Niektórzy autorzy, prowadząc badania u kobiet po menopauzie w wieku do 60 lat, wykazali istnienie znamiennej, niezależnej od wieku, dodatniej korelacji między BMD mierzoną w zakresie kręgosłupa lędźwiowego L₂–L₄ a stężeniami IGF-I i IGFBP-3. Nie stwierdzili natomiast zależności między swoistymi markerami kostnymi, takimi jak: BGP, B-ALP, dezoksyperydydynolina (DPD, *desoxypyridoxine*) czy końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha a kolagenu typu I (NTx) a komponentami osi somatotropinowej [62]. U kobiet po menopauzie bez osteoporozy stężenia IGF-I były na ogół niezmiennione lub obniżone, IGFBP-3 i BGP niezmiennione, a B-ALP, DPD i NTx zwiększone w porównaniu z kobietami przed menopauzą [62–64]. Natomiast u kobiet po menopauzie z osteoporozą stwierdzano zwykle istotne obniżenie stężeń IGF-I i IGFBP-3, przy zwiększonym stężeniu B-ALP oraz obniżonych stężeniach DPD i NTx w stosunku do kobiet po menopauzie bez osteoporozy [62, 63, 65, 66]. W niektórych pracach wykazano, że profile stężenia IGF-I i IGFBP-3 we krwi u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób z niedoborem hormonu wzrostu (GHD) [67]. Z kolei u kobiet w wieku powyżej 60. roku życia obserwowano tendencję do zmniejszania się korelacji między BMD a komponentami osi somatotropinowej, przy ujawniającej się istotnej zależności z markerami kostnymi, zwłaszcza B-ALP i NTx [68]. Większość badań przeprowadzono jednak w grupach kobiet po menopauzie, charakteryzujących

się większym przedziałem wiekowym, zwykle 45–70 lub nawet 90 lat. Badania te wykazały istnienie słabej korelacji między IGF-I i/lub IGFBP-3 a BMD oraz średniej lub wysokiej z markerami kostnymi. Istnieją sugestie, że kierunek tych korelacji i ich nasilenie zależą od czasu, jaki upłynął od menopauzy [69].

Analizując wyniki oznaczeń stężenia IGF-I i IGFBP-3 w krążeniu u kobiet po menopauzie, należy mieć na uwadze fakt, że odzwierciedlają one w znacznym stopniu endogenny status GH [23, 58, 59]. Po menopauzie zmniejsza się wydzielanie GH, a amplituda i częstotliwość pulsów wydzielniczych tego hormonu korelują znamienne ze stężeniem estrogenów. U kobiet po menopauzie z osteoporozą upośledzona jest odpowiedź GH na podanie argininy i hipoglikemię poinsulinową. Z drugiej strony, chociaż wszystkie kobiety po menopauzie mają deficyt estrogenów, to tylko u niektórych z nich dochodzi do rozwoju osteoporozy. Można zatem sądzić, że nieprawidłowa czynność osi somatotropinowej może być ważnym czynnikiem, który współdziałając głównie z estrogenami, ale również z innymi hormonami, takimi jak PTH, dehydroepiandrosteron (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) czy melatonina oraz niektórymi cytokinami, determinuje indywidualną podatność na osteoporozę [23, 49, 59–61].

Podawanie rhGH i rhIGF-I kobietom po menopauzie z osteopenią lub osteoporozą i osobom w podeszłym wieku wywołuje na ogół niewielki wzrost BMD, mierzonej w zakresie L_2-L_4 [70, 71], oraz zależny od dawki i czasu podawania, korelujący z IGF-I znaczny wzrost markerów resorpcji w moczu [70–72]. Dane te wskazują, że GH pobudza resorpcję kości prawdopodobnie przez zwiększenie systemowego i/lub lokalnie wytwarzanego IGF-I [71]. Wpływ GH na obrót kostny, zwłaszcza na tworzenie tkanki kostnej u zdrowych kobiet w podeszłym wieku ulega osłabieniu w obecności estrogenów. Można to tłumaczyć wywołaną przez estrogeny opornością na stymulowaną przez GH produkcję IGF-I lub antagonizmem w działaniu GH i estrogenów na tkanki obwodowe [72]. Zdaniem niektórych badaczy fakt, że IGF-I, podawany kobietom w starszym wieku, powoduje aktywację zarówno kościotworzenia, jak i resorpcji kości, i że efekt tego działania jest słabszy w odniesieniu do resorpcji [61, 73, 74], pozwala przypuszczać, że IGF-I wybiórczo pobudza aktywność osteoblastów [73, 74]. Natomiast autorzy, którzy nie wykazali wpływu krótkotrwałego podawania małych dawek IGF-I na stężenia markerów resorpcji u kobiet w starszym wieku, sugerują, że zarówno GH, jak i IGF-I wpływają pobudzająco na osteoklasty, ale że GH realizuje to działanie także niezależnie od IGF-I [75]. Z kolei w akromegalii, charakteryzującej się nadmiernym wytwarzaniem systemowego GH i IGF-I, obserwuje się wzrost obrotu kostnego, korelujący ze stężeniami tych

hormonów we krwi. Stąd sugestia o możliwym bezpośrednim oddziaływaniu GH i IGF-I zarówno na osteoblasty, jak i osteoklasty [46]. Normalizacji stężeń GH i IGF-I, po farmakologicznym lub operacyjnym leczeniu akromegalii, towarzyszy redukcja stężeń markerów obrotu kostnego [46].

Wpływ otyłości na powiązania między komponentami osi somatotropinowej i tkanką kostną

W nielicznych jak dotąd badaniach u otyłych kobiet po menopauzie wykazano, co prawda, że wartości BMD korelowały dodatnio ze średnimi dobowymi stężeniami GH i IGF-I oraz ujemnie ze wskaźnikiem IGF-I/IGF-FBP-3, jednakże wartości współczynników korelacji u otyłych kobiet były tylko nieznacznie wyższe w porównaniu z wartościami uzyskanymi w odniesieniu do relacji BMD z GH i IGF-I u kobiet szczupłych, a niższe w przypadku relacji BMD ze wskaźnikiem IGF-I/IGF-FBP-3 [76–78]. Nasuwa się więc przypuszczenie, że obserwowane zmiany w BMD u pomenopauzalnych otyłych kobiet nie są raczej związane z występującymi u tych kobiet zmianami średnich dobowych stężeń GH, IGF-I i/lub IGF-FBP-3. Tym bardziej, że supresji osi somatotropinowej u otyłych kobiet po menopauzie towarzyszy istotny wzrost (a nie zmniejszenie) BMD w porównaniu z kobietami nieotyłymi w okresie pomenopauzalnym.

Okazało się natomiast, że zmiany w stężeniach i wzajemnych relacjach między GH, IGF-I i/lub IGF-FBP-3 u otyłych kobiet mogą korzystnie wpływać na obrót kostny po menopauzie [76–78]. Średnie dobowe stężenia GH, IGF-I i IGF-FBP-3 korelowały bowiem znamienne i dodatnio ze średnimi dobowymi stężeniami BGP i/lub karboksyterminalnego usieciowanego telopeptydu łańcucha a kolagenu typu I (CTx) u tych kobiet, a wartości współczynników korelacji były na ogół wyższe niż u kobiet szczupłych w wieku pomenopauzalnym. Uzyskane wyniki sugerują, że nie tyle supresja okołodobowych oscylacji GH i IGF-I u otyłych kobiet po menopauzie, co dysproporcja między ich okołodobowymi stężeniami może powodować przesunięcie równowagi procesów obrotu kostnego na niekorzyść resorpcji.

Oś somatotropinowa a system RANKL/RANK/OPG

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że GH i/lub IGF-I w zależności od dawki i czasu podawania mogą wpływać bezpośrednio i pośrednio na przebudowę kości, aktywując zarówno tworzenie tkanki kostnej, jak i jej resorpcję. Ten ostatni efekt jest najprawdopodobniej realizowany za pośrednictwem systemu

RANKL/RANK/OPG. Dowodzą tego wyniki badań *in vitro* i *in vivo* u zwierząt doświadczalnych i u ludzi.

Badania *in vitro* wskazują, że GH, podawany w dawkach 0,1–25 mg/l/dobę zwiększa stężenie mRNA OPG w hodowlach ludzkich komórek linii osteoblastycznej [79]. U kobiet po menopauzie wykazano wzrost stężenia OPG w surowicy, przy niezmienionym stężeniu RANKL [80–82], co sugeruje, że OPG może znajdować się pod regulacyjnym wpływem zależnych od wieku czynników osteotropowych, w tym hormonów osi somatotropinowej [80, 81]. Jednakże znamienne korelacje między wiekiem a OPG stwierdzano głównie u kobiet po menopauzie, zwłaszcza po 60. roku życia [36, 82, 83]. Przyjmuje się, że wzrost stężenia OPG w krążeniu może wynikać ze związanych z wiekiem zaburzeń mechanizmu regulacyjnego obrotu metabolicznego tkanki kostnej albo może być kompensacyjny do wzrostu osteoklastycznej resorpcji kości [83]. Zatem OPG, uwalniana podczas wzrostu resorpcji z macierzy kostnej i/lub bezpośrednio z osteoblastów, może osłabiać aktywność osteoklastów i kompensować wzrost resorpcji kości, wiążąc RANKL i blokując aktywację RANK [45, 47]. Jednak OPG nie wydaje się markerem obrotu kostnego, ponieważ stężenie OPG w surowicy jest prawidłowe u pacjentów z akromegalią i u chorych z niedoborem hormonu wzrostu (GHD, *growth hormone deficient*) [46]. Niektórzy badacze nie wykazali ponadto zmian w stężeniu OPG podczas substytucji GH u kobiet z GHD i u kobiet w podeszłym wieku [46, 50, 84]. Chociaż inni autorzy uzyskali wzrost stężenia OPG w surowicy podczas substytucji GH w mieszanej populacji pacjentów z GHD, korelował on ujemnie ze zmianami w obrocie kostnym [46].

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 efekt ten zależy od zastosowanej dawki i czasu obserwacji [46, 50, 84]. Rubin i wsp. [84] wykazali, że IGF-I w dawce 50 mg/l nie wpływa na stabilność mRNA OPG w hodowlach mysich komórek zrębu szpiku linii ST2. Natomiast w dawce 100 mg/l wywołuje około 37-procentową supresję mRNA OPG w 24-godzinnej hodowli tych komórek, a w hodowli 48-godzinnej redukuje sekrecję OPG o około 42%. Insulinopodobny czynnik wzrostu I w dawce 100 mg/l zwiększa także ekspresję mRNA RANKL w hodowlach mysich komórek zrębu szpiku linii ST2, aż do około 353% [84]. Przeciwnie, w innych badaniach wykazano, że IGF-I zwiększa *in vitro* ekspresję OPG w mysich komórkach zrębu szpiku [43]. W badaniach klinicznych stwierdzono, że podawanie IGF-I, w dawce 30 µg/kg/dobę, przez rok kobietom w starszym wieku wywołuje znamienne wzrost stężenia IGF-I w surowicy oraz 20-procentową redukcję stężenia OPG w krążeniu [50, 84].

Wyniki badań własnych u otyłych kobiet po menopauzie wskazują, że zależne od okołodobowej sekrecji komponentów osi somatotropinowej zmiany równowagi procesów obrotu kostnego mogą być związane ze zmianami relacji OPG/RANKL [76–78]. Wykazano, że supresji okołodobowych oscylacji GH oraz zmniejszeniu średnich dobowych stężeń IGF-I i IGFBP-3 oraz markerów kostnych u otyłych kobiet po menopauzie towarzyszy obniżenie średniodobowych stężeń OPG i RANKL oraz wzrost wskaźnika OPG/RANKL. Poza tym stwierdzono ujemną korelację pomiędzy średnimi dobowymi stężeniami OPG a GH, IGF-I i wskaźnikiem OPG/RANKL a dodatnią z RANKL. W porównaniu z kobietami z należną masą ciała, wykazano ponadto tendencję do:

- wzrostu zależności pomiędzy okołodobowymi stężeniami GH a OPG;
- osłabienia korelacji pomiędzy okołodobowymi stężeniami IGF-I i IGFBP-3 a RANKL i wskaźnikiem OPG/RANKL, przy niezmienionej zależności pomiędzy średnimi dobowymi stężeniami GH a RANKL i wskaźnikiem OPG/RANKL [76–78].

Wyniki nielicznych badań *in vivo* dotyczące powiązań między GH i/lub IGF-I a cytokinami systemu RANKL/RANK/OPG w stanach fizjologii i patologii u ludzi są niejednoznaczne. Rozbieżności odnośnie wpływu podawanie GH i IGF-I na stężenia OPG i/lub RANKL można tłumaczyć tym, że:

- stężenia IGF-I w krążeniu są wyższe u pacjentek leczonych IGF-I w porównaniu z chorymi leczonymi GH [84];
- występują różnice w stężeniach frakcji wolnej IGF-I, jako że GH znacząco zwiększa stężenie IGFBP-3 w krążeniu [46];
- reaktywność na podanie GH lub IGF-I zależy od badanej populacji, jest na przykład różna u kobiet po menopauzie i z GHD [46, 84]. Poza tym na powiązania między hormonami osi somatotropinowej a OPG i/lub RANKL oraz wskaźnikiem OPG/RANKL u kobiet mogą mieć wpływ: wiek, stężenia steroidów płciowych, tempo obrotu kostnego, gęstość kości i otyłość. Czynniki te mogą wzajemnie na siebie oddziaływać [5–7, 45, 76–78, 83].

Należy podkreślić, że wyniki badań dotyczące związków między wymienionymi czynnikami nie są jednoznaczne. Niektórzy autorzy nie wykazali na przykład zależności między stężeniami estradiolu, testosteronu i OPG w surowicy krwi zdrowych kobiet [85]. Inni stwierdzili odwrotną, znamienne korelację między OPG a estradiolem [82, 86]. Niejednoznaczność tych obserwacji wynika prawdopodobnie z zależności OPG od wieku [82, 83, 85]. Sugeruje się również, że tkanka kostna może być bardziej lub mniej wrażliwa na niedobór estrogenów. Wykazano, że kobiety po menopauzie

z podobnymi stężeniami estrogenów mogą się różnić obrotem kostnym [83]. Kobiety po menopauzie z osteoporozą charakteryzują się nasiloną resorpcją i kompensacyjnym wzrostem stężenia OPG w porównaniu z kobietami bez osteoporozy. Niektórzy badacze nie stwierdzili jednak zależności między OPG a markerami obrotu kostnego i BMD u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną [83, 85, 87]. Natomiast inni wykazali znamiennej korelację między OPG a markerami kościotworzenia i resorpcji, przy braku korelacji z BMD [86].

Wiadomo, że z wiekiem zmieniają się u kobiet nie tylko stężenia steroidów płciowych. Zmienia się również wydzielanie hormonów kalciotropowych i melatoniny, co wpływa na przebudowę tkanki kostnej [15, 16, 33, 61]. Poza tym u kobiet w wieku pomenopauzalnym częściej występuje otyłość niż w okresie rozrodczym [1]. Z kolei otyłość u kobiet po menopauzie jest skojarzona często ze zwiększonym wytwarzaniem estrogenów oraz androgenów nadnerczowych (zwłaszcza DHEA), hiperleptynią, zwiększonym wydzielaniem melatoniny i zmianami w metabolizmie wapnia i witaminy D₃ [9–16]. Udokumentowano, że wymienione zaburzenia mogą korzystnie wpływać na tkankę kostną otyłych kobiet po menopauzie, a istotną rolę w tym mechanizmie odgrywają, jak się wydaje, OPG i/lub RANKL [45, 47]. Fuzja OPG z RANKL uniemożliwia interakcję RANKL z RANK, a w konsekwencji hamuje proces dojrzewania osteoklastów na jego wczesnym etapie. U otyłych kobiet obserwuje się mniejsze stężenie w surowicy OPG w porównaniu ze szczupłymi, a po redukcji masy ciała stężenie to ulega dalszemu zmniejszeniu [88, 89]. Dlatego nie wydaje się, aby większa masa mineralna kości u otyłych kobiet była związana ze zwiększonym stężeniem OPG.

Podsumowanie

Dane z piśmiennictwa oraz wyniki badań własnych wskazują, że hormony osi somatotropinowej (niezależnie od tego, czy hamują ekspresję OPG, czy zwiększają ekspresję RANKL, czy też wpływają równocześnie na ekspresję obu tych cytokin w osteoblastach i komórkach zrębu szpiku) mogą bezpośrednio i/lub pośrednio zmieniać relację OPG/RANKL w mikrośrodowisku szpiku kostnego i kości, prowadząc do zwiększenia puli aktywnych osteoklastów, a tym samym do zwiększenia resorpcji kości. Natomiast w przypadku dysfunkcji w zakresie wydzielania hormonów osi somatotropinowej efekty są zwykle przeciwne. Masa ciała wydaje się istotnym modulatorem powiązań między czynnością osi somatotropinowej, systemem RANKL/RANK/OPG a obrotem metabolicznym tkanki kostnej. Obserwowana u otyłych kobiet po menopauzie supresja stężeń komponentów osi somatotropinowej, zwłaszcza GH

i IGF-I, a przede wszystkim ujawniające się w następstwie otyłości zmiany w relacji pomiędzy tymi hormonami mogą być istotnym czynnikiem współuczestniczącym w regulacji przebudowy kości po menopauzie. Efekt ten jest najprawdopodobniej realizowany przez indukowanie zmian w stężeniach OPG i RANKL, co prowadzi do zwiększenia wskaźnika OPG/sRANKL i w ostatecznym efekcie do ograniczenia resorpcji kości.

Piśmiennictwo

1. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Otyłość — zespół metaboliczny. PZWL, Warszawa 2007.
2. Pasqali R, Vicennati V. Obesity and hormonal abnormalities. W: Björntrop P (red.). International textbook of obesity. John Wiley & Sons Ltd, Chichester 2001; 225–239.
3. Perello M, Spinedi E. Neuroendocrine aspects of obesity. *Medicina* 2004; 64: 257–264.
4. Han TS, Lean ME. Anthropometric indices of obesity and regional distribution of fat depots. W: Björntrop P (red.). International textbook of obesity. John Wiley & Sons Ltd, Chichester 2001; 51–65.
5. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat. Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 35–43.
6. Reid IR. Obesity and osteoporosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006; 67: 125–129.
7. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P i wsp. Osteoporosis and body composition. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 42–47.
8. Da Silva HG, Mendonca LM, Conceicao FL i wsp. Influence of obesity on bone in postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 943–949.
9. Riggs BL. The mechanism of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000; 106: 1203–1204.
10. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res.* 2002; 57: 385–409.
11. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 688–696.
12. Adachi M, Takayanagi R. Role of androgens and DHEA in bone metabolism. *Clin Calcium* 2006; 16: 61–66.
13. Ostrowska Z, Marek B, Kos-Kudła B i wsp. Okolodobowe oscylacje DHEAS, IGF-I i IL-6 a obrót kostny u otyłych kobiet w wieku pomenopauzalnym. *Materiały Zjazdowe* 2004; 32–33.
14. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Szapska B i wsp. Wpływ leptyny na tkankę kostną. *Endokrynol Otyl Zab Przem Mat* 2008; 4: 121–127.
15. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Świętochowska E i wsp. Przebudowa kości, system RANKL/RANK/OPG a melatonina. *Ann Acad Med Siles* 2008; 62: 79–84.
16. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Wigęcek A i wsp. Otyłość a metabolizm kości. *Endokrynol Pol* 2008; 59: 218–223.
17. 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.
18. Mosekilde L, Melson I, Hessov I i wsp. Low serum levels of 1,25 dihydroxyvitamin D and histomorphometric evidence of osteomalacia after jejunoileostomy bypass for obesity. *Gut* 1980; 2: 624–631.
19. 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.
20. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK i wsp. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 51–59.
21. Scacchi M, Pincelli AL, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 260–271.
22. Hochberg Z, Hertz P, Colin V i wsp. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism* 1992; 41: 106–112.
23. Leibel A, Muzes G, Feher J. The insulin-like growth factor system: IGFs, IGF-binding proteins and IGFBP-proteases. *Acta Physiol Hung* 2005; 92: 97–107.
24. Frystyk J, Vestbo E, Skjaerbaek C i wsp. Free insulin like growth factors in human obesity. *Metabolism* 1995; 44: 37–44.
25. Nam SY, Lee EJ, Kim KR i wsp. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor I (IGF-I), and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int. J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 355–359.

26. De Marinis L, Mancini A, Valle D i wsp. Evaluation of pre- and postprandial growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH response in subjects with persistent body weight normalization after biliopancreatic diversion. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1011–1018.
27. Maccario M, Grottole S, Procopio M i wsp. The GH/IGF-I axis in obesity: influence of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 96–99.
28. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN i wsp. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med* 1984; 311: 1403–1407.
29. De Marinis L, Bianchi A, Mancini A i wsp. Growth hormone secretion and leptin in morbid obesity before and after biliopancreatic diversion: relationship with insulin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 174–180.
30. Maccario M, Tassone F, Grottole S i wsp. Neuroendocrine and metabolic determinations of the adaptation of GH/IGF-I axis to obesity. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002; 63: 140–144.
31. Mingrone G, de Gaetano A, Greco AV i wsp. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 1997; 40: 599–605.
32. Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A i wsp. Massive weight loss restores 24-hour GH release profiles and serum IGF-I levels in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 80–85.
33. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol* 2007; 211: 173–180.
34. Bernardi F, Petraglia F, Seppala M i wsp. 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.
35. Mercuri M, Petraglia F, Genazzani AD i wsp. Hormonal treatments modulate pulsatile plasma growth hormone, gonadotrophin and osteocalcin levels in postmenopausal women. *Maturitas* 1993; 17: 51–62.
36. Landing-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G i wsp. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking, habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin. Endocrinol.* 1994; 41: 351–357.
37. Chen MM, Yeh JK, Aloia JF i wsp. Effect of ovariectomy on cancellous bone in the hypophysectomized rat. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1334–1342.
38. Hill PA, Reynolds JJ, Meikle MC. Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and -II stimulation of osteoclast formation and function. *Endocrinology* 1995; 136: 124–131.
39. Schmidt IU, Dobing H, Turner RT. Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats. *Endocrinology* 1995; 136: 5127–5134.
40. Fiorelli G, Formigli L, Zecchi OS i wsp. Characterization and function of the receptor for IGF-I in human preosteoclastic cells. *Bone* 1996; 18: 269–276.
41. Hou P, Sato T, Hofstetter W i wsp. Identification and characterization of the insulin-like growth factor I receptor in mature rabbit osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 534–540.
42. Guicheux J, Heymann D, Rousselle AV i wsp. Growth hormone stimulatory effect on osteoclastic resorption are partly mediated by insulin-like growth factor I: an *in vitro* study. *Bone* 1998; 22: 25–31.
43. Gorny G, Shaw A, Oursler MJ. IL-6, LIF, and TNF-alpha regulation of GM-CSF inhibition of osteoclastogenesis *in vitro*. *Exp Cell Res* 2004; 294: 149–158.
44. Mukherjee A, Murray RD, Shalet SM. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. *Horm Res* 2004; 62: 35–41.
45. Kamiński A, Ubrynowska-Tyszkiewicz I, Dziedzic-Gocławska A. Metabolizm kostny. W: Badurski JE (red.). Choroby metaboliczne kości. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2005; 18–60.
46. Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption *in vivo* and *in vitro*. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 327–332.
47. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 385–396.
48. Nilsson A, Swolin D, Enebrack S i wsp. Expression of functional growth hormone receptors in cultured human osteoblast-like cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3483–3488.
49. Monzavi R, Cohen P. IGFs and IGFFBPs: role in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 433–447.
50. Minuto F, Palermo C, Arvigo M i wsp. The IGF system and bone. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (supl. 8): 8–10.
51. Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991; 263: 30–48.
52. Neubergh M, Buckbinder L, Sizinger B i wsp. p53/IgF-I receptor axis in the regulation of programmed cell death. *Endocrine* 1997; 7: 107–109.
53. Bike D, Majumdar S, Laib A i wsp. The skeletal structure of IGF-I deficient mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1320–1330.
54. Camacho-Hubner C, Woods KA, Miraki-Moud F i wsp. Effects of recombinant hIGF-I therapy on the GH/IGF-I system of a patients with a partial IGF-I gen deletion. *Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1611–1650.
55. Jiang J, Gronowicz G, Ledgard F i wsp. Phenotypic characterization of transgenic mice with bone directed overexpression of IGF-I. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 157–160.
56. Zhao G, Monier-Faugere MC, Langub MC i wsp. Targeted overexpression of insulin-like growth factor I to osteoblasts of transgenic mice: increased trabecular bone volume without increased osteoblast proliferation. *Endocrinology* 2000; 141: 2674–2682.
57. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N i wsp. The IGF-I system component concentrations that decrease with ageing are lower in obesity in relationship to body mass index and body fat. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 91–96.
58. Matsumo A. Growth hormone. *J Neurosurg* 2007; 106: 940–941.
59. Wajnrajch MP. Physiological and pathological growth hormone secretion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 325–338.
60. Warenaik-Szymankiewicz A, Słopień R, Męczekalski B. Menopauza i jej wpływ na osteoporozę. *Twój Magazyn Med — Osteoporoza II* 2001; 8: 16–21.
61. Mizunuma H. Postmenopausal osteoporosis. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 490–494.
62. Kim JG, Shin CS, Choi YM i wsp. The relationship among circulating insulin-like growth factor components, biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women under the age of 60. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 301–307.
63. Ravn P, Overgaard K, Spencer EM i wsp. Insulin-like growth factor I and II in healthy women with and without osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 313–319.
64. Nasu M, Sugimoto T, Chihira M i wsp. Effects of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGF-binding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 608–616.
65. Celiker R, Arslan S. Comparison of serum insulin-like growth factor-I and growth hormone levels in osteoporotic postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2000; 19: 205–208.
66. Gamero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 898–899.
67. Marek B, Kajdaniuk D, Borgiel-Marek H i wsp. Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych. *Post Nauk Med* 2000; 13: 29–34.
68. Seck T, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G i wsp. Low serum concentrations of insulin-like growth factor I are associated with femoral bone loss in a population-based sample of postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 55: 101–106.
69. Lombardi G, Tauchmanova L, de Somma C i wsp. Somatopause: dimetabolic and bone effects. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 36–42.
70. Marcus R, Butterfield G, Holloway L i wsp. Effects of short-term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 519–529.
71. Tauchmanova L, Di Somma C, Rusciano A i wsp. The role for growth hormone in linking arthritis, osteoporosis, and body composition. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 35–41.
72. Holloway L, Butterfield G, Hintz RL i wsp. Effects of recombinant human growth hormone on metabolic indices, body composition, and bone turnover in healthy elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 470–479.
73. Ebeling RR, Jones JD, O'Fallon WM i wsp. Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I on bone turnover in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1384–1387.
74. Grinspoon SK, Baum HB, Petersen S i wsp. Effects of rhIGF-I administration on bone turnover during short term fasting. *J Clin Invest* 1995; 96: 900–906.
75. Ghiron LJ, Thompson JL, Holloway L i wsp. Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1844–1852.
76. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Glogowska-Szeląg J i wsp. IGF-I, bone metabolism and OPG/RANKL system in postmenopausal women with extreme obesity (abstract). *Eur J Clin Invest* 2005; 35, supl. 2: 69.
77. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Marek B i wsp. Okołodobowe oscylacje insulinopodobnego czynnika wzrostu-I, osteoprotegeryny i jej rozpuszczonego ligandu sRANKL a metabolizm kostny u otyłych kobiet po menopauzie (streszczenie). *Ortop Traumat Rehab* 2005; 7 (supl. 1): 178–179.
78. 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.
79. Mrak E, Villa I, Lanzani R i wsp. Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J Endocrinol* 2007; 192: 639–645.
80. Yano K, Tsuda E, Washida N i wsp. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 518–527.

81. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 631–637.
82. Kudlacek S, Schneider B, Wolszczuk W i wsp. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681–686.
83. Sobańska I, Odrowąż-Sypniewska G, Kuligowska M. Wpływ płci i wieku na stężenie osteoprotegeryny we krwi. *Wiad Lek* 2007; 60: 281–285.
84. Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L i wsp. IG-F-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.
85. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ i wsp. Correlates of osteoprotegerin in women and men. *Osteoporos Int* 2002; 13: 394–399.
86. Indirisan OS, Franzson L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2005; 16: 417–423.
87. Grigorie D, Neacsu E, Marinescu M i wsp. Circulating osteoprotegerin and leptin levels in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Rom J Intern Med* 2003; 41: 409–415.
88. 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. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 7–10.
89. 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.