

Paweł Abramowicz, Jerzy Konstantynowicz,
Janina D. Piotrowska-Jastrzębska

Received: 04.12.2013

Accepted: 10.12.2013

Published: 31.12.2013

Wpływ otyłości na szkielet i metabolizm kostny w okresie wzrastania i rozwoju

Relationships between fat and bone during growth

Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina D. Piotrowska-Jastrzębska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Paweł Abramowicz, Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofs w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel.: 85 745 06 22, faks: 85 745 06 44, e-mail: pawel.abramowicz@umb.edu.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wraz z narastającą częstością występowania otyłości oraz poznaniem jej poważnych klinicznych aspektów rozpoczęła się dyskusja na temat wpływu tkanki tłuszczowej na układ szkieletowy i metabolizm kostny. Wyniki badań są niejednoznaczne – z jednej strony sugerują, że nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej wywiera ochronny wpływ na kości w różnych okresach życia, z drugiej – że tłuszcz oddziałuje niekorzystnie na stan szkieletu oraz metabolizm kostny zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Te intrygujące rozbieżności częściowo wynikają z różnorodności ideowej i metodologicznej badań. W ostatnich latach przybywa jednak dowodów potwierdzających negatywne oddziaływanie otyłości wieku rozwojowego na akumulację masy szkieletowej (*bone mineral density*, BMD). Otyłość w dzieciństwie może predysponować do złamań oraz przyczynić się do wcześniejszego rozwoju osteoporozy w wieku dorosłym. Kluczową rolę w tych interakcjach mają odgrywać cytokiny i sekrecja przez tkankę tłuszczową licznych czynników hormonalnych. Ponadto wpływ adipocytokin, takich jak leptyna, adiponektyna, rezystyna czy visfatyna, na rosnącą kość (na procesy modelingu i remodelingu) może być wielokierunkowy. Osteodestrukcyjny wpływ otyłości pozostaje, niejako paradoksalnie, w sprzeczności z powszechnie akceptowanym poglądem o ochronnej roli tkanki tłuszczowej, tj. wysokim BMI jako czynnika przeciwdziałającym pomenopauzalnej utracie masy kostnej. Pojawiają się wreszcie dowody, że osiowym mechanizmem niekorzystnego oddziaływania tkanki tłuszczowej na rosnącą kość jest przewlekły minimalny stan zapalny indukowany otyłością. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy i praktyki dotyczących złożonych interakcji tkanka tłuszczowa – kość oraz ukazanie dynamicznie zmieniających się w ostatnich latach poglądów naukowych na temat struktury i masy kostnej oraz metabolizmu kostnego u dzieci z otyłością.

Słowa kluczowe: tkanka tłuszczowa, tkanka kostna, otyłość u dzieci, masa kostna, złamania

Summary

An increasing worldwide obesity epidemics and a number of obesity-related morbidities has brought on the large-scale research into associations between adipose tissue and the skeleton and bone metabolism. The results of relevant published studies, conducted in adults and children, are inconsistent: some reports suggest protective role of body fat on skeletal health, whereas others emphasize a detrimental effect of adiposity on bone mineral density (BMD) and bone turnover. The discrepancies may, at least partly, result from differing methodological approaches across studies. During the last decade, a growing body of evidence has emerged, supporting the view of a negative role of obesity in bone mass accrual during growth. Childhood obesity may lead to fragility fractures and may, therefore, predict early development of osteoporosis in adulthood. The adipokines and hormones secreted by adipocytes are substantially responsible for fat-bone interactions. The effects of adipokines, such as leptin, adiponection, resistin or visfatin, on BMD during growth, bone modelling and remodelling processes appear multidirectional. Although low BMI has become a commonly accepted risk factor of postmenopausal osteoporosis, and high BMI has been perceived to prevent bone loss, several well-designed paediatric studies have clearly shown a paradoxical deleterious impact of obesity and excessive weight gain on bone tissue. Finally, there is significant evidence that

chronic low-grade inflammation induced by obesity is the key mechanism of this negative effect of adiposity on the growing skeleton. The aim of this review is to demonstrate updated knowledge concerning complexity of fat-and-bone interactions, and to highlight important pathogenic and clinical implications of childhood obesity on bone structure, BMD, bone strength and metabolism.

Key words: adipose tissue, skeleton, childhood obesity, bone mass, fractures

SKRÓTY

DXA – densytometria metodą podwójnej absorpcyjometrii rentgenowskiej (*dual-energy X-ray absorptiometry*); **PBM** – szczytowa masa kostna (*peak bone mass*); **FM** – masa tkanki tłuszczowej (*fat mass*); **LM** – masa tkanek beztłuszczowych (*lean mass*); **BA** – rzutowana powierzchnia kości (*bone area*); **aBMD** – powierzchniowa gęstość mineralna kości (*areal BMD*); **BMC** – zawartość minerału kostnego (*bone mineral content*); **BMAD** – rzeczywista gęstość mineralna kości (*bone mineral apparent density*); **vBMD** – wolumetryczna gęstość mineralna kości (*volumetric BMD*); **OPG** – osteoprotegeryny; **RANK** – receptor aktywujący czynnik jądrowy NF- κ B; **RANKL** – ligand receptora RANK.

WPROWADZENIE

Stwierdzenie, że otyłość jest uważana za epidemię końca XX i początku XXI wieku, wydaje się sloganem, lecz ma swoje podstawy i głębokie uzasadnienie. Od 1997 roku WHO uznaje otyłość za najpoważniejszy problem zdrowia publicznego. Szacuje się, że na świecie żyje obecnie ponad miliard osób z nadwagą, a ponad 300 mln spełnia kryteria otyłości. Według raportu International Obesity Task Force (IOTF) 155 mln dzieci wykazuje nadmierny stan odżywienia, z czego ponad 30–45 mln to dzieci otyłe⁽¹⁾. Dane epidemiologiczne poszczególnych krajów odnośnie do częstości występowania otyłości różnią się, natomiast stała pozostaje tendencja narastania tego problemu. W Polsce według różnych danych nadwaga dotyczy 7–18%, a otyłość około 4–5% populacji dziecięcej⁽²⁾, co jest zgodne z wynikami naszego badania, w którym otyłość stwierdziliśmy u 5,4%, a nadwagę u 11,4% badanych dzieci w wieku 7–10 lat⁽³⁾.

Pierwotnie tkanka tłuszczowa była postrzegana jedynie jako miejsce gromadzenia triacyloglicerolu i jego uwalniania w zależności od potrzeb metabolicznych organizmu w procesach lipogenezy i lipolizy. Następnie wyjaśniono jej rolę w konwersji hormonów steroidowych. Dopiero odkrycie w 1994 roku leptyny, a następnie szeregu innych aktywnych substancji zwanych adipocytokinami zmieniło radykalnie pogląd na funkcję tkanki tłuszczowej w homeostazie. Aktualnie wiadomo, że jest ona metabolicznie aktywnym narządem, który na drodze endo-, para- i autokrynnej nie tylko odgrywa ważną rolę w regulacji

równowagi metabolicznej, ale też ma ogromne, niekiedy wręcz zasadnicze, znaczenie w patogenezie szeregu chorób. Czasami bywa określana największym (w sensie masy) narządem wydzielania wewnętrznego. Plejotropowy charakter tkanki tłuszczowej wynika ze zdolności wydzielania licznych hormonów, czynników wzrostowych, enzymów, cytokin, składowych dopełniacza i białek macierzy, wśród których znajdują się m.in.: leptyna, adiponektyna, IL-6, TNF- α , wisfatyna, rezystyna, PAI-1, VEGF, IGF-1, angiotensynogen, wolne kwasy tłuszczowe, hormony płciowe, glikokortykosteroidy⁽⁴⁾. Zaburzenie równowagi w sekrecji pro- i przeciwzapalnych adipocytokin przez nadmiernie rozwiniętą tkankę tłuszczową uważa się za jedną z przyczyn rozwoju zespołu metabolicznego i zdecydowanej większości klinicznych następstw otyłości. Nadwaga i otyłość wiążą się z szeregiem dobrze poznanych konsekwencji zdrowotnych, przebiegających przez dłuższy czas bezobjawowo, ale w znacznej części mających swoją genezę już we wczesnych okresach życia. W większości są to powikłania obciążone dużymi kosztami społecznymi, obniżeniem jakości życia i zwiększoną śmiertelnością⁽⁵⁾. Otyłość dziecięca w sposób niekorzystny wpływa na funkcjonowanie praktycznie każdego układu i narządu, przy czym często są to bardzo poważne schorzenia, w postaci: nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, insulinooporności i/lub cukrzycy, niealkoholowej choroby tłuszczyczeniowej wątroby, a także niedoceniane przez wielu skutki psychospołeczne. Otyłość jest jedną z przyczyn rozwoju chorób układu krążenia i wchodzi w skład zespołu metabolicznego, będącego współistnieniem szeregu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Istnieją oczywiście kontrowersje co do istnienia zespołu metabolicznego jako odrębnej jednostki nozologicznej, brakuje też jasnych kryteriów jego rozpoznawania u dzieci. Niezależnie jednak od przyjętych kryteriów diagnostycznych otyłość pozostaje stałym elementem definicji.

Negatywny wpływ zbyt dużego obciążenia mechanicznego w układzie kostnym u dzieci związany z nadmiernym rozwojem tkanki tłuszczowej jest znany od dawna. Otyłość to udowodniony czynnik ryzyka złuszczenia głowy kości udowej i koślawości kolan u dzieci. Innymi skutkami otyłości w układzie ruchu są: płaskostopie, bóle kostno-stawowe, przedwczesne zmiany zwyrodnieniowe, choroba Blounta czy wreszcie złamania⁽⁶⁾. Ten ostatni aspekt zdrowotny i związane z nim pytanie o rolę tkanki tłuszczowej w regulacji masy szkieletowej i metabolizmu kostnego u dzieci z otyłością stanowią temat niniejszego opracowania.

Badając wpływ procesów wzrostowych na układ kostny u dzieci, należy uwzględnić dwa potencjalne mechanizmy oddziaływania: kontekst biologiczny, tj. wpływ przyrostu masy tłuszczowej i/lub beztłuszczowej na rozmiary, geometrię, zawartość substancji mineralnych i architekturę kości, oraz związek przyczynowo-skutkowy między analizowanymi zmianami a nieprawidłowościami strukturalnymi skutkującymi zwiększonym ryzykiem złamań. Pomimo licznych obserwacji oceniających wpływ otyłości na układ kostny, opartych głównie na badaniach densytometrycznych metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), wciąż nie potrafimy jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy tkanka tłuszczowa ma protekcyjny czy też niekorzystny wpływ na kość, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Dodatkowo w literaturze brakuje dobrze zaplanowanych, prospektywnych badań skupiających się na wpływie nadmiernego otluszczenia na kość w trakcie całego okresu wzrastania i dojrzewania – czasu intensywnego wzrostu i budowania szczytowej masy kostnej (*peak bone mass*, PBM) do etapu wczesnej dorosłości. Masa kostna gromadzona w okresie młodzieńczym może ostatecznie determinować przyszłe ryzyko złamań osteoporotycznych, co jest faktem powszechnie znanym⁽⁷⁾. Natomiast problem złamań w okresie dziecięcym i młodzieńczym oraz powiązań złamań z masą kostną u dzieci z otyłością jest sprawą złożoną i niepozbawioną kontrowersji.

ZNACZENIE DENSYTOMETRII (DXA) W OCENIE UKŁADU KOSTNEGO I PROBLEMY INTERPRETACYJNE U DZIECI Z OTYŁOŚCIĄ

Wykorzystanie metody DXA w populacji pediatrycznej, choć stosowanej od dawna, wymaga pewnego komentarza, w szczególności w kontekście trudności interpretacyjnych wyniku densytometrii u dzieci z otyłością. Dysponujemy kilkoma nieinwazyjnymi metodami oceny tkanki kostnej: wspomniana już DXA, a także pQCT (ilościowa obwodowa tomografia komputerowa, *peripheral quantitative computed tomography*) czy QUS (ilościowa ultrasonografia kostna, *quantitative ultrasound*). Większość tych technik dostarcza informacji przede wszystkim ilościowych (gęstość mineralna kości), aczkolwiek niektóre nowsze pozwalają na pewien wgląd w parametry jakościowe (mikroarchitekturę, grubość kości korowej). Międzynarodowe Towarzystwo Densytometrii Klinicznej (International Society for Clinical Densitometry, ISCD), będące najważniejszym gremium określającym zasady oceny zdrowia szkieletowego, wyraźnie wskazuje na DXA jako metodę z wyboru w kompleksowej ocenie zdrowia kości u dzieci. Wytoczne ISCD z 2007 roku (*ISCD Pediatric Official Positions*)⁽⁸⁻¹⁰⁾ definiują osteoporozę wieku rozwojowego, określają wskazania do wykonywania badań densytometrycznych w stanach fizjologii i patofizjologii, formułują definicję złamań niskoenergetycznych oraz

przedstawiają szczegółowo zasady interpretacji densytometrii w wieku rozwojowym.

Podstawową zasadą DXA jest pomiar osłabienia (atenuacji) energii promieniowania rentgenowskiego podczas przechodzenia przez badany obszar ciała. W celu dokładnego rozróżnienia tkanek miękkich od tkanek zmineralizowanych (kości) wykorzystuje się skanowanie dwiema wiązkami promieniowania o różnych energiach. Pochłanianie energii jest przeliczane na **rzutowaną** powierzchnię kości. Podstawowymi wartościami mierzonymi w densytometrii są: rzutowana powierzchnia kości (*projected bone area*, BA), powierzchniowa gęstość mineralna kości (*areal bone mineral density*, aBMD) i zawartość minerału kostnego (*bone mineral content*, BMC). Pomiary DXA w klinicznej praktyce pediatrycznej wykonuje się standardowo w całym szkielecie i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Badanie tą metodą u dzieci ma szereg ograniczeń, wynikających zarówno z przyczyn metodologicznych, jak i konieczności uwzględnienia czynników zakłócających, które są efektem specyfiki rosnącego organizmu. Podstawowe ograniczenie wynika z faktu, że jest to technika dwuwymiarowa badająca obiekt przestrzenny (trójwymiarowy), jakim jest szkielet w rzucie na powierzchnię płaską. Stąd gęstość mineralna kości zmierzona za pomocą densytometrii nie jest gęstością w rozumieniu fizycznym wyrażaną w g/cm³. DXA mierzy **powierzchniową** gęstość mineralną kości (*areal BMD*), a wynik wyrażony jest w g/cm². Z tej specyfiki metodologicznej wypływa zależność wyniku od rozmiarów badanego obiektu. Atenuacja promieniowania zależy bowiem nie tylko od fizycznej gęstości tkanki, ale także od rozmiarów kości, czyli głębokości penetracji wiązki podczas drogi do detektora (wielkość kości). Dlatego duży obiekt (kość) wydaje się mieć większą gęstość rzutowaną niż mały, pomimo że oba mają taką samą gęstość fizyczną. Konsekwencją interpretacyjną jest więc zaniżanie wyniku BMD u dzieci o drobnej budowie ciała, z mniejszym szkieletem, a zawyżanie u dzieci wysokich, z większymi rozmiarami szkieletu, gdyż wynik badania jest odnoszony do średniej wartości BMD dzieci w danym wieku (Z-score), a zatem dzieci o przeciętnych rozmiarach ciała (i szkieletu). Nieprawidłowa interpretacja wyniku DXA jest najczęstszą przyczyną błędów diagnostycznych u pacjentów pediatrycznych⁽¹¹⁾.

W związku z powyższym w praktyce klinicznej konieczne jest zastosowanie odpowiednich technik korygowania wyników w zależności od rozmiarów ciała i szkieletu⁽¹⁰⁾. Najczęstszą metodą jest obliczanie tzw. rzeczywistej gęstości mineralnej kości (*bone mineral apparent density*, BMAD) lub inaczej – szacowanej wolumetrycznej gęstości mineralnej kości (*volumetric BMD*, vBMD) na podstawie aBMD i rozmiarów kości w ocenianej okolicy. Dla odcinka lędźwiowego rzeczywistą gęstość mineralną kości oblicza się ze wzoru Cartera lub Krögera^(12,13). Wyliczanie BMAD dla całego szkieletu zostało zaproponowane przez Katzman i wsp.⁽¹⁴⁾ Inną prostą formułą matematyczną pozwalającą na uwzględnienie rozmiarów

ciała jest wskaźnik BMC/wzrost, dzięki któremu można korygować wynik DXA w zależności od wzrostu badanej osoby, bez konieczności wglądu w rozmiary samego szkieletu. W badaniach naukowych często wykorzystywane są statystyczne metody regresji lub wieloczynnikowe modele analizy wariancji pozwalające na uwzględnienie w interpretacji uzyskanych wyników BMD i BMC szeregu czynników zakłócających (*confounders*): rzutowana powierzchnia szkieletu, wzrost, masa ciała, faza pokwitania, a także składowe ciała, takie jak masa tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej. Dysponujemy również tzw. modelami funkcjonalnymi, uwzględniającymi wpływ rozmiarów ciała, opartymi na wzajemnych relacjach kości i mięśni, z których najbardziej znany jest model mechanostatu Frosta⁽¹⁵⁾. Umożliwia on ocenę wzajemnych relacji kości, mięśni i wzrostu, przy założeniu, że BMC jest densytometrycznym substytutem masy kostnej, a beztłuszczowa masa (*lean mass*, LM) – masy mięśniowej. Na tej podstawie można określić, czy mamy do czynienia z pierwotnym defektem kostnym, pierwotnym defektem mięśniowym czy wreszcie zaburzeniem o charakterze mieszanym. Inne ograniczenia techniki DXA u dzieci to trudności interpretacyjne wynikające z faktu, że dzieci w tym samym wieku chronologicznym różnią się pod względem stopnia zaawansowania dojrzałości płciowej i dojrzałością kośćca (wiek kostny) oraz rozmiarami szkieletu. Należy też podkreślić, że densytometria nie pozwala na rozróżnienie tego, co wydaje się istotą osteoporozy i złamań kości, czyli mikroarchitektury tkanki kostnej. Pomimo świadomości złożoności problemów interpretacyjnych DXA u dzieci oraz istnienia licznych metod obiektywizacji wyniku nadal brak jest konsensusu co do tego, który z tych modeli jest optymalny. Nie ulega jednak wątpliwości, że w badaniach nad wpływem otyłości na układ kostny u dzieci konieczne jest uwzględnienie wymienionych technik korygujących, może to bowiem uchronić przed wyciągnięciem zbyt uproszczonego, a niekiedy fałszywego wniosku, że otyłość wiąże się ze zwiększoną masą szkieletową, a idąc dalej – z niższym ryzykiem złamań.

KONTROWERSJE WOKÓŁ WPŁYWU OTYŁOŚCI NA SZKIELET U DOROSŁYCH

Do niedawna otyłość uważana była za czynnik ochronny tkanki kostnej i zapobiegający osteoporozie⁽¹⁶⁾. Na drodze zwiększonego obciążenia mechanicznego ma ona stymulować procesy kościotwórcze poprzez hamowanie apoptozy oraz nasilanie różnicowania osteoblastów i osteocytów. Jest to główny mechanizm ochronnej roli otyłości w utracie masy kostnej i rozwoju osteoporozy opisywany u dorosłych⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Z drugiej strony rośnie liczba badań, niestety głównie o charakterze przekrojowym, dowodzących, że masa tłuszczowa ma negatywny wpływ na kość w okresie wzrastania i wiąże się m.in. z obniżoną BMD/BMC⁽²¹⁻²⁴⁾. Brakuje badań prospektywnych, które odpowiadałyby na pytanie, czy w okresie wzrastania

istnieją kluczowe fazy, kiedy nadmierny stan otłuszczenia hamowałby oczekiwany, prawidłowy przyrost masy kostnej. Dysponujemy wreszcie coraz liczniejszymi dowodami na to, że cytokiny i hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową mogą odgrywać ważną rolę w regulacji obrotu kostnego^(16,25). Poznanie czynników wpływających na budowanie masy kostnej w okresie młodzieńszym może pomóc w planowaniu długofalowych strategii optymalizacji PBM, zmniejszających ryzyko wystąpienia osteoporozy w wieku dojrzałym. Niemniej wciąż nie potrafimy stwierdzić, czy mechanizmy regulujące interakcje tkanki tłuszczowej i kostnej obserwowane w okresie dzieciństwa utrzymują się do wieku dorosłego.

W dotychczasowym, tradycyjnym ujęciu, opartym na wynikach niektórych badań dotyczących powiązań otyłości z masą kostną i ryzykiem złamań, nadmierny stopień rozwoju tkanki tłuszczowej wydaje się wywoływać efekt ochronny czy wręcz hamować rozwój osteoporozy⁽¹⁶⁾. Podkreśla się nawet, że stanowiłoby to jedyny korzystny aspekt otyłości. Większa masa ciała, czyli większe rozmiary szkieletu, mają wiązać się bezpośrednio z większą masą kostną, a w konsekwencji z wolniejszą jej utratą związaną z wiekiem. Zależności te obserwowano zarówno u dorosłych, jak i – w niektórych nielicznych badaniach – u dzieci^(18,26). Wśród mechanizmów prowadzących do korzystnego oddziaływania tkanki tłuszczowej na kość wymienia się zwiększone obciążenie mechaniczne wywierane przez tkanki miękkie, regulatorowy wpływ tkanki tłuszczowej na sekrecję hormonów trzustkowych (amyлина, insulina etc.) oraz oddziaływanie hormonów wydzielanych przez komórki tłuszczowe (estrogeny i leptyna) czy zwiększoną konwersję (aromatyzację) androgenów do estrogenów w tkance tłuszczowej. Zwiększone obciążenie mechaniczne ma stymulować procesy kościotwórcze dzięki hamowaniu apoptozy oraz nasilanie różnicowania osteoblastów i osteocytów poprzez szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina⁽¹⁷⁾. Jest to główny mechanizm pozytywnej roli otyłości w zapobieganiu utracie masy kostnej i rozwojowi osteoporozy opisywany w wielu badaniach na dorosłych⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Reid i wsp. wykazali silne korelacje pomiędzy aBMD a masą ciała oraz BMI a masą tkanki tłuszczowej (*fat mass*, FM) i w nieco mniejszym stopniu – tkanki beztłuszczowej (*lean mass*, LM). Co więcej, w szeregu kolejnych badań określili oni pozytywny związek pomiędzy wyjściowym stanem otłuszczenia i jego następczymi zmianami a zmianami w BMD⁽²⁷⁾. Efekt ten – co wykazano również w innych badaniach – może być zależny od płci, wieku oraz ocenianej okolicy szkieletu. W ogromnej większości rozważania te jednak dotyczyły kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym.

Powiązania między czynnikami antropometrycznymi i składem ciała a BMD stanowią przedmiot badań i rozważań natury praktycznej od czasu wprowadzenia densytometrii do ilościowej oceny szkieletu. Nie jest do końca jasne, czy determinantą masy szkieletowej ma być tkanka tłuszczowa (FM) czy też beztłuszczowa (LM).

Wyniki uzyskiwane przez badaczy są niespójne i prezentują różny poziom wiarygodności dowodowej, mimo że niski wskaźnik BMI od dawna stanowi udokumentowany i powszechnie akceptowany czynnik ryzyka osteoporozy u kobiet po menopauzie. Lau i wsp. opisali związek pomiędzy niższą zawartością tkanki tłuszczowej a niższą BMD u pacjentów ze złamaniami kompresyjnymi kręgow⁽²⁸⁾. Wykazano ponadto, że pacjenci ze zwiększoną utratą masy kostnej mieli istotnie niższą masę tkanki tłuszczowej w porównaniu z pacjentami z prawidłowym tempem utraty masy kostnej. Niektóre badania kliniczne – co należy wyraźnie podkreślić – wykazały, że związek pomiędzy obciążeniem mechanicznym (będącym pochodną zarówno masy tłuszczowej, jak i masy mięśni) nie ma charakteru liniowego i w zależności od tego, która ze składowych ciała się zmienia, efekt w postaci zwiększenia lub zmniejszenia BMD/BMC może być bardzo różny, lecz związany przede wszystkim z masą mięśniową⁽²⁹⁾.

Z drugiej strony, na przykład w badaniu Janickiej i wsp.⁽³⁰⁾, wykazano brak ochronnego wpływu tkanki tłuszczowej na utratę masy kostnej u młodych dorosłych. Obserwację tę wspiera grupa chińskich badaczy⁽²⁴⁾, którzy stwierdzili, że pacjenci z większą masą tkanki tłuszczowej stanowili grupę ryzyka rozwoju osteopenii i osteoporozy oraz złamań pozakręgowych, niezależnie od całkowitej masy ciała. Procentowy udział tkanki tłuszczowej w całkowitej masie ciała był w negatywny sposób związany z masą kostną, niezależnie od wieku badanych. Otyłość wiązała się tu także ze zwiększonym ryzykiem złamań kości przedramienia u dzieci, natomiast u osób starszych wywierała protekcyjny wpływ na ryzyko złamań szyjki kości udowej oraz nadgarstka. Tkanka tłuszczowa stanowi przeciętnie nie więcej niż 30% całkowitej masy ciała zdrowego człowieka. W związku z tym udział zwiększenia masy tłuszczowej w zwiększonym obciążeniu mechanicznym wydaje się istotnie ograniczony. Ponadto osteoporoza u osób dorosłych zwykle (poniekąd paradoksalnie) współistnieje z otyłością, w szczególności w niektórych sytuacjach klinicznych, takich jak zespół Cushinga czy cukrzyca typu 2, co dodatkowo komplikuje rozważania na temat wpływu tkanki tłuszczowej na kości. Nie można również pominąć szeregu czynników środowiskowych, takich jak aktywność fizyczna, która zwiększa masę kostną, a jednocześnie wpływa korzystnie na redukcję masy ciała. Wszystkie omówione oddziaływania decydują o tym, że wpływ tkanki tłuszczowej na kość jest niejednoznaczny – zależy od metodologii użytej do oceny obu tkanek, lokalizacji szkieletowej pomiaru BMD, wieku pacjenta, a także jego przynależności etnicznej, czynników środowiskowych i genetycznych, statusu hormonalnego i współistniejących chorób.

PARADOKSALNY WPŁYW TKANKI TŁUSZCZOWEJ NA SZKIELET U DZIECI

Dostępna aktualnie literatura przedmiotu w dużo mniejszym stopniu dotyczy dzieci. Organizm człowieka

w okresie wzrastania i dojrzewania rządzi się innymi prawami i z całą pewnością nie można wyników badań u dorosłych przenosić bezpośrednio, w sposób bezkrytyczny, na populację dziecięcą. Co więcej, sposób wnioskowania o mechanizmach regulacji masy kostnej u dzieci oparty na badaniach osób dorosłych może rodzić szereg błędów, prowadzić do iluzorycznych wniosków i uproszczeń. Szkielet w okresie rozwojowym podlega dużo bardziej skomplikowanym mechanizmom regulacji niż po zakończeniu jego wzrastania – dominują wówczas procesy anaboliczne, ponadto czynniki ryzyka osteoporozy zdefiniowane i powszechnie akceptowane u osób dorosłych oddziałują na rosnącą kość w sposób odmienny – nie tylko poprzez nasilenie procesów resorpcyjnych, ale także – a może nawet w głównej mierze – spowolnienie lub modyfikację procesów anabolicznych. Przede wszystkim niższa masa kostna w tej populacji jest raczej pochodną nieadekwatnej akumulacji masy kostnej niż jej utraty, chociaż i tego ostatniego mechanizmu nie można wykluczyć w okresie rozwojowym. Jednocześnie jest faktem powszechnie znanym, że masa kostna gromadzona w okresie młodzieńczym może determinować przyszłe ryzyko złamań osteoporozy⁽⁷⁾. Niektóre z dotychczasowych badań wskazują, że masa ciała zwiększa mineralizację kości u młodzieży z otyłością⁽³¹⁾, przy czym rozwój masy kostnej ma być najsilniej determinowany przez LM, będącą pewnym surogatem masy mięśniowej. Z kolei według innych publikacji FM stanowi dominujący czynnik pobudzający przyrost masy kostnej w fazie wzrostu⁽³²⁾. W ostatnich latach opublikowano szereg badań wskazujących, że tkanka tłuszczowa może odgrywać negatywną rolę w metabolizmie kostnym w okresie dzieciństwa i młodzieńczym^(21–24,30), w przeciwieństwie do dorosłych; liczba podobnych doniesień stale rośnie. W zdecydowanej większości były to badania przekrojowe, nadal brakuje zatem solidnych badań prospektywnych oceniających zależności między tkanką tłuszczową a kością u dzieci i młodzieży oraz interakcje, jakie zachodzą podczas dynamicznego wzrastania i dojrzewania szkieletu w fazie pokwitania. Nie dysponujemy też badaniami, które próbowałyby udzielić jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy istnieją krytyczne fazy rozwoju człowieka, kiedy nadmierny stan otluszczenia wywierałby negatywny wpływ na osiągnięcie szczytowej masy kostnej. Analizując wpływ zmiany masy ciała i FM na układ kostny w trakcie przechodzenia z dzieciństwa do dorosłości, należy rozpatrywać dwa aspekty. Pierwszy to wpływ rosnącej masy ciała, FM i LM na wymiary, geometrię kości oraz zawartość substancji mineralnych w kośćcu. Drugi aspekt dotyczy pytania, czy opisane zmiany wywołują niekorzystny efekt strukturalny, mogący prowadzić do zwiększonego ryzyka złamań. Szkodliwy wpływ nadmiernego obciążenia szkieletu u dzieci jest dobrze udowodniony na przykładzie zwiększonego ryzyka złuszczenia głowy kości udowej i koślawości kolan.

Dzieci z otyłością przeważały liczebnie w badaniach oceniających częstość złamań w populacji wieku rozwojowego^(21–23). Spostrzeżenia te, głównie autorstwa zespołu Ailsy Goulding z Nowej Zelandii, zostały następnie wzmocnione badaniami podkreślającymi rolę nieprawidłowego wzorca chodu u otyłych, predysponującego do upadków⁽³³⁾. Jeszcze w innym ujęciu dzieci z otyłością wykazywały niższe spożycie wapnia⁽³⁴⁾, co mogło dodatkowo przyczyniać się do niższej masy kostnej i ryzyka złamań. Co ciekawe, otyłość u dzieci z przebyłym złamaniem przedramienia wydaje się zwiększać ryzyko kolejnych złamań⁽²²⁾. W literaturze dostępne są również dowody wskazujące na to, że otyłość dziecięca predysponuje do złamań, ponieważ osoby otyłe mają relatywnie niższą masę kostną w stosunku do rozmiarów ciała⁽³⁵⁾. Zwiększona łamliwość u otyłych dzieci stała się przyczyną wzrostu zainteresowania powiązaniem pomiędzy tkanką tłuszczową i kostną w tym wieku. Weiler i wsp. wykazali, że u dziewcząt procentowa zawartość tkanki tłuszczowej była związana z osiąganiem przez nie niższej PBM⁽³⁶⁾. Zwiększone otłuszczenie we wspomnianym już badaniu Goulding i wsp. wiązało się nie tylko z niższą BMD, ale także z częstszymi złamaniem, przynajmniej w dystalnym odcinku przedramienia⁽²³⁾. W tym kontekście nie można pominąć interesujących wyników niezwykle istotnego badania ALSPAC (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children)⁽³⁷⁾. Był to wieloletni projekt badawczy, do którego w latach 1991–1992 zakwalifikowano ponad 14 tys. ciężarnych kobiet, oceniający stan zdrowia i rozwój ich dzieci. Przekrojowa analiza tej kohorty w wieku 9,9 roku wykazała silny pozytywny związek pomiędzy FM a cechami szkieletu (BMC i BA). Związek ten utrzymywał się również po uwzględnieniu w analizie wysokości ciała oraz LM. Jednak, co ciekawe, w trakcie dalszej obserwacji dziewcząt podczas osiągania kolejnych etapów dojrzewania okazało się, że ten pozytywny wpływ otłuszczenia na masę kostną ulegał osłabieniu, a następnie odwróceniu. Podobnych wniosków nie udało się wyciągnąć na podstawie badań w grupie chłopców, ze względu na zbyt małą liczebność tych, którzy osiągnęli odpowiednio zaawansowany stopień dojrzewania. W innym badaniu Foley i wsp.⁽³⁸⁾ oceniali czynniki, które mogą prowadzić do zaburzenia przyrostu masy kostnej w czasie wzrostu i dojrzewania szkieletu: wysoka LM zwiększała prawdopodobieństwo odchylenia toru wzrastania w stronę wyższej masy kostnej. Z drugiej strony zwiększenie FM wpływało osłabiająco na pozytywny efekt LM, a nawet zwiększało prawdopodobieństwo spowolnienia dynamiki przyrostu masy kostnej.

Opisane interakcje między składowymi ciała i szkieletem w okresie wzrastania odzwierciedlają złożoność zjawisk w biologicznym rozwoju człowieka, ich postrzeganie oraz trudności interpretacyjne. Tkanka tłuszczowa wydaje się mieć pozytywny wpływ na tkankę kostną w okresie przedpokwitaniowym, ale w okresie dojrzewania

i wkrótce po jego zakończeniu nadmiar FM oddziałuje na kość raczej negatywnie^(39,40). Analiza prospektywna Jonesa i wsp. wykazała, że szkodliwy wpływ otyłości na kość w krytycznej fazie intensywnej akumulacji masy kostnej może utrzymywać się przez kolejne lata obserwacji⁽²²⁾. Wszystkie te badania dostarczają dowodów, że zwiększenie zawartości tłuszczu ustrojowego może być niekorzystne dla rosnącego szkieletu, szczególnie w okresie dojrzewania.

W wyżej cytowanych pracach do oceny zależności między kością a tkanką tłuszczową stosowano technikę DXA. Pojawia się zatem problem dotyczący możliwej interakcji grubości tkanki tłuszczowej i jej potencjalnego wpływu na wynik DXA, co ograniczałoby czułość tej metody w ocenie pacjentów z otyłością. Stąd warunkiem prawidłowej analizy wyniku DXA jest odpowiednia optymalizacja wyniku pomiaru pod względem rozmiarów i składu ciała, co omówiono szczegółowo wcześniej. Opublikowana w 2010 roku praca Dimitriego i wsp.⁽²¹⁾ odwołuje się do większości aktualnie obowiązujących metod normalizacji (*adjustments*) wyników DXA w ocenie zależności kość – tkanka tłuszczowa u dzieci z otyłością *versus* dzieci z prawidłową masą ciała. Autorzy wykazali w niej, że niezależnie od wyboru metody korekcji masa kostna po uwzględnieniu rozmiarów ciała była obniżona u dzieci z wcześniejszymi złamaniem w porównaniu z grupą bez złamań, a otyłość była dodatkowym czynnikiem różnicującym. Interpretacja wyniku DXA na podstawie wskaźnika Z-score u dzieci, których rozmiary ciała są nieadekwatnie małe w stosunku do tego wieku, prowadzi do przeszacowania rozpoznania osteoporozy. I odwrotnie – otyłe dzieci, które szybciej osiągają szczytowe tempo wzrastania niż ich szczupli rówieśnicy, wydają się mieć zawyżone BMC i BA w odniesieniu do swojego wieku⁽¹¹⁾. Przyrost aBMD w okresie młodzieńczym może być zatem jedynie wynikiem zmian w rozmiarach kości i niekoniecznie musi świadczyć o wytrzymałości oraz strukturalnej integralności kości. Koresponduje to w sposób wyraźny z wynikami innego dużego badania, będącego częścią The Southampton Women's Survey, w którym wzięło udział ponad 500 dzieci w wieku 6 lat⁽⁴¹⁾. Autorzy oceniali w nim związek pomiędzy masą ciała oraz jej poszczególnymi składowymi (LM i FM) a masą szkieletową, przy czym ilościową ocenę układu kostnego przeprowadzali nie tylko metodą DXA, ale również pQCT. Badaczom udało się wykazać, że większa zawartość tkanki tłuszczowej wiązała się istotnie z niższą wolumetryczną BMD, pomimo że w pomiarze DXA tkanka tłuszczowa korelowała dodatnio z aBMD, BMC oraz rozmiarami szkieletu.

Wraz z pojawieniem się metod oceny poszczególnych kompartmentów tkanki tłuszczowej zwrócono uwagę na możliwy wpływ regionalnego rozmieszczenia tłuszczu na kość. Wiadomo, że masa tłuszczu trzewnego jest silniejszym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

aniżeli całkowita masa tkanki tłuszczowej, co może wynikać z większej syntezy cytokin prozapalnych (i proresorpcyjnych) w trzewnej tkance tłuszczowej. Nieliczne dotychczas badania wskazują na ujemny związek masy tłuszczu trzewnego z BMD (zarówno w całym szkielecie, jak i wybranych lokalizacjach) obserwowany u dorosłych i dzieci⁽⁴²⁾. Co więcej, tłuszcz trzewny i podskórny mogą wywierać odwrotny wpływ na szkielet obwodowy: podskórny wydaje się korzystnie wpływać na wytrzymałość i strukturę kości, natomiast trzewny może pełnić funkcję negatywną. Istnieją jednak też doniesienia wskazujące, że u dzieci tłuszcz podskórny jest negatywnym predyktorem BMC, a niekorzystny związek pomiędzy masą tłuszczu trzewnego i BMC potwierdzono jedynie u dziewcząt⁽⁴³⁾.

ZŁAMANIA A OTYŁOŚĆ OKRESU ROZWOJOWEGO

W kontekście opisanych zależności pomiędzy tkanką kostną i tłuszczową rodzi się pytanie o łamliwość kości u dzieci i młodzieży z otyłością. Powszechnie wiadomo, że złamania – włączając w to również złamania o niskiej energii urazu – mają w tym okresie życia tak wieloczynnikowe podłoże, że praktycznie niemożliwe jest wychwycenie jednego istotnego powiązania przyczynowego, zwłaszcza w badaniach o charakterze przekrojowym. Charakterystyka złamań u dzieci (także u dzieci z otyłością) znacznie różni się od obserwowanej u dorosłych, co wskazuje na heterogenność wytrzymałości kości w zależności od lokalizacji anatomicznej, wynikającą z odmiennych patomechanizmów prowadzących do zwiększenia podatności kości na złamania. U dzieci najczęstszą lokalizację stanowi dystalny odcinek przedramienia ze szczytem przypadającym na fazy dojrzewania III–V według Tannera. Po osiągnięciu PBM liczba złamań gwałtownie maleje⁽⁴⁴⁾. Z kolei u starszych dorosłych złamania osteoporotyczne bliższego odcinka kości udowej i trzonów kręgów wynikają zdecydowanie z nasilonej resorpcji następującej po osiągnięciu PBM. Należy pamiętać, że wytrzymałość mechaniczna kości i podatność na złamanie nie jest wyłączną pochodną masy kostnej (a w tym właśnie aspekcie postrzegana jest zazwyczaj rola otyłości – niezależnie od tego, czy rozpatrujemy jej korzystny czy negatywny wpływ). Wynika ona z dwóch cech: masy oraz jakości tkanki kostnej. Masa kostna z kolei jest pochodną rozmiaru i geometrii kości oraz wolumetrycznej gęstości mineralnej kośćca. Można niezaprzeczalnie stwierdzić, że nie ma złamania bez upadku – w tym kontekście otyłość, jako potwierdzony czynnik ryzyka upadków, może predysponować do zwiększonej łamliwości. Dzieci z otyłością znacznie częściej doznawały upadków, co wiązało się głównie z nieprawidłowościami wzorca chodu⁽³³⁾, chociaż nie można wykluczyć innych przyczyn tej zwiększonej urazowości, takich jak hipowitaminoza D i związane z nią obniżenie napięcia i siły mięśniowej.

ROZWAŻANIA PATOGENETYCZNE NA TEMAT INTERAKCJI TKANKI KOSTNEJ I TŁUSZCZOWEJ – AKTUALNY STAN WIEDZY

Patogenetyczny, negatywny wpływ otyłości na tkankę kostną obejmuje następujące potencjalne mechanizmy:

- regulacja adipo- i osteoblastogenezy w mikrośrodkowisku szpiku kostnego;
- rola diety wysokotłuszczowej w hamowaniu absorpcji wapnia;
- otyłość jako czynnik ryzyka deficytu witaminy D;
- wpływ nieprawidłowego profilu adipocytokin: leptyny i adiponektyny;
- stymulowanie osteoklastogenezy przez cytokiny zapalne.

Ta lista nie wyczerpuje oczywiście wszystkich niekorzystnych oddziaływań pomiędzy tkanką tłuszczową a szkieletem, ponadto ze względu na ramy tego opracowania rozważania patogenetyczne dotyczące tkanki kostnej i tłuszczowej ograniczono do dwóch pierwszych mechanizmów.

Otyłość wiąże się z nieprawidłowym profilem adipocytokin wydzielanych przez nadmiernie rozwiniętą tkankę tłuszczową, głównie jej trzewną frakcję, oraz ze zwiększonym stężeniem leptyny i zmniejszonym adiponektyny – zostało to udowodnione w szeregu publikacji. W tym kontekście uzasadnione jest pytanie o rolę poszczególnych adipocytokin w regulacji metabolizmu kostnego oraz o potencjalne mechanizmy ich oddziaływania.

Leptyna jest niewielkim polipeptydem należącym strukturalnie do rodziny cytokin pokrewnych z IL-6, działającym poprzez receptory leptynowe, znajdujące się głównie w podwzgórze. W efekcie działania leptyny neurony przestają wytwarzać neuropeptyd Y, który jest stymulatorem apetytu. W ten sposób hormon ten zmniejsza apetyt (działanie anorektyczne) oraz pobudza układ współczulny. Receptory leptyny znajdują się nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), ale również w niektórych tkankach obwodowych (np. komórki hematopoetyczne i immunologiczne), co sugeruje, że rola tego polipeptydu nie ogranicza się wyłącznie do udziału w homeostazie energetycznej⁽⁴⁾. Stężenie leptyny jest pochodną równowagi energetycznej oraz ilości tkanki tłuszczowej. Leptyna informuje OUN o zasobach energetycznych organizmu, a jej stężenie we krwi jest proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej. Regulacja sekrecji leptyny częściowo jest mediowana przez insulinę; jej stężenie spada w odpowiedzi na niskie stężenie insuliny i odwrotnie: rośnie w efekcie stymulacji insulinowej. Stężenie leptyny wzrasta w wyniku stymulacji przez glikokortykosteroidy, cytokiny prozapalne. Z kolei hormony tarczycy, hormon wzrostu i stymulacja adrenergiczna prowadzą do obniżenia jej sekrecji. Źródłem leptyny jest głównie podskórna tkanka tłuszczowa, w mniejszym stopniu tłuszcz trzewny. W 2000 roku po raz pierwszy opisano rolę leptyny w regulacji masy kostnej. Zarówno metabolizm adipocytów,

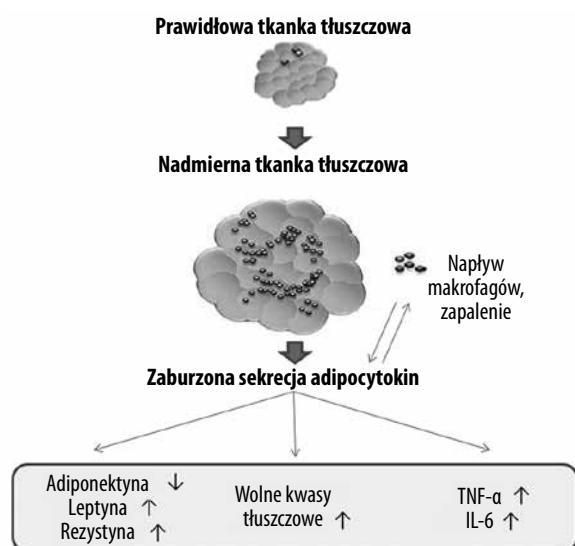
jak i remodeling kostny pozostają pod wpływem czynników hormonalnych, ale także – o czym należy pamiętać – układu nerwowego. Leptyna stanowi przykład adipocytokiny regulującej masę kostną na drodze ośrodkowej z udziałem OUN⁽⁴⁵⁾. Wpływ leptyny na kość może być jednak dwojaki: pozytywny – poprzez działanie obwodowe na osteoblasty i osteoklasty⁽⁴⁶⁾ – oraz negatywny – poprzez regulację centralną i szlaki podwzgórzowe. Na podstawie obserwacji na modelach zwierzęcych wykazano, że nadprodukcja leptyny u otyłych myszy wywierała negatywny wpływ na metabolizm kostny⁽⁴⁵⁾. W opublikowanym niedawno badaniu wskazującym na patogenną rolę adipocytokiny w demineralizacji tkanki kostnej u dzieci z otyłością podkreślono ważne znaczenie osteoprotegeryny (OPG) w tej regulacji⁽⁴⁷⁾. OPG jest fałszywym receptorem wiążącym RANKL (ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy NF- κ B), który z kolei jest cytokiną produkowaną przez osteoblasty, niezbędną w procesie rekrutacji, aktywacji oraz podtrzymania funkcji resorpcyjnej osteoklastów. Szlak RANK/RANKL/OPG stanowi kluczowy układ w regulacji procesów kościotworzenia i resorpcji kostnej. Autorzy tej publikacji stwierdzili, że dzieci z otyłością miały obniżone stężenie OPG, przy czym dodatkowym czynnikiem wpływającym na stopień obniżenia stężenia osteoprotegeryny był wywiad wskazujący na obecność złamań. Niskie stężenie OPG miało odwrotny związek ze stężeniem leptyny, co wtórnie było związane z nasileniem osteoklastogenezy, a w konsekwencji redukcji masy kostnej. Fakt ten wskazuje na bezpośredni negatywny wpływ leptyny na linię komórek osteoblastycznych, pozostając w sprzeczności z większością obserwacji dotyczących opisanego bezpośredniego jej działania. Takie wyjaśnienie roli leptyny pozostaje z kolei zgodne z ciekawym badaniem doświadczalnym, w którym potwierdzono, że bezpośrednie działanie leptyny zależy od jej stężenia – niższe stężenia leptyny wykazywały działanie protekcyjne na utratę masy kostnej, ale wyższe paradoksalnie nasilały resorpcję i hamowały kościotworzenie⁽⁴⁸⁾. Myszy pozbawione aktywności leptyny (*ob/ob*) miały wysoką masę kostną i nasiloną aktywność kościotwórczą, przy czym wysokiej masy kostnej nie można było uzasadnić jedynie większym obciążeniem mechanicznym. Obserwacje te pozwoliły na wysunięcie hipotezy o hamującym wpływie leptyny na aktywność kościotwórczą na drodze pośredniej (ośrodkowej), poprzez nasilenie stymulacji współczulnej. Osteoblasty posiadają bowiem na swej powierzchni receptory adrenergiczne ADR β 2, natomiast badanie na myszach pozbawionych funkcji tych receptorów wykazało, że wyłączenie stymulacji współczulnej prowadziło do nasilenia kościotworzenia⁽⁴⁵⁾. Bezpośredni wpływ leptyny na osteoblasty według większości badań wydaje się jednak dokładnie odwrotny. Wykazuje ona mianowicie efekt pobudzający osteoblastogenezę, ponadto stymuluje oś GH/IGF-1, która także ma działanie anaboliczne na tkankę kostną. Te paradoksalnie sprzeczne mechanizmy działania leptyny na kości

w większości zostały zaobserwowane podczas badań doświadczalnych na modelach zwierzęcych, rodzi się zatem pytanie, jaki jest efekt oddziaływania leptyny na tkankę kostną u ludzi w stanach fizjologii i patologii, w tym otyłości prostej. Rozważając znaczenie wyników cytowanych powyżej doświadczeń dla praktyki klinicznej, należy pamiętać, że nie zawsze można uzyskać u ludzi efekty zgodne z rezultatami eksperymentów na zwierzętach. Nie ulega też wątpliwości, że nie wszystkie wyniki doświadczeń *in vitro* można transponować do modelu *in vivo*. Rola leptyny w regulacji masy kostnej u dzieci z otyłością nie została dotychczas jednoznacznie wyjaśniona. Być może jej efekt „kostny” jest wypadkową różnych mechanizmów już poznanych oraz innych, które nadal czekają na opisanie. **Adiponektyna** jest kolejną adipocytokiną, której rola w regulacji metabolizmu kostnego w ostatnich latach zaczęła być wymieniana obok klasycznych funkcji antyaterogennych i zwiększających insulinowrażliwość. Jest ona polipeptydem wydzielanym wyłącznie przez adipocyty w efekcie aktywacji receptora jądrowego PPAR- γ i osiągającym stosunkowo wysokie, jak na hormony, stężenie (1–30 μ g/ml). Udowodniono silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a BMI oraz masą tkanki tłuszczowej, w szczególności zaś jej frakcją trzewną⁽⁴⁹⁾. Wpływa ona na szereg procesów metabolicznych, szczególnie przemiany glukozy i kwasów tłuszczowych, na drodze pośredniej poprzez regulację insulinowrażliwości. Adiponektyna jest związana z patogenezą cukrzycy typu 2 i wykazuje ochronne działanie na endotelium, a jej niskie stężenie uznawane jest za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zarówno cukrzycy, jak i miażdżycy⁽⁴⁾. Reguluje wydatkowanie energii na drodze ośrodkowej. W podwzgórzu obok receptorów leptyny znajdują się receptory adiponektyny, jednak w przeciwieństwie do leptyny pobudza ona łaknienie i obniża wydatkowanie energii, stąd hipoteza, że obie adipocytokiny tworzą ośrodkowy mechanizm homeostacyjny regulujący zapasy energetyczne. Receptory dla adiponektyny zidentyfikowano również na osteoblastach i osteoklastach, co stało się przyczynkiem do rozważań o bezpośrednim oddziaływaniu tej adipocytokiny na tkankę kostną. Większość dostępnych danych *in vitro* sugeruje, że adiponektyna ma anaboliczny wpływ na osteoblasty i hamujący na osteoklastogenezę, na drodze niezależnej od układu RANK/RANKL/OPG⁽⁵⁰⁾. Szereg badań klinicznych potwierdza negatywną korelację pomiędzy adiponektyną a BMD, także z uwzględnieniem jej wpływu oddzielnie na kość korową oraz beleczkową⁽⁵¹⁾, jednak związek ten wcale nie musi być przyczynowy. Luo i wsp. stwierdzili, że adiponektyna nasila proliferację nie tylko osteoblastów, ale także osteoklastów⁽⁵²⁾. Yamaguchi i wsp. z kolei wykazali hamowanie osteoklastogenezy przez adiponektynę⁽⁵³⁾. Inny potencjalny wpływ adiponektyny na kość miałby wynikać z jej działania przeciwzapalnego⁽⁵⁴⁾. Zwiększona sekrecja leptyny (i/lub obniżona adiponektyny) przez adipocyty może odpowiadać za gromadzenie makrofagów w tkance tłuszczowej.

Adiponektyna, jako cytokina o działaniu przeciwzapalnym, wywiera hamujący wpływ na osteoklastogenezę i związana jest z niższą resorpcją kostną, a w konsekwencji z wyższą masą kostną. Zatem niższe stężenie adiponektyny obserwowane w otyłości w takim ujęciu mogłoby odpowiadać za nasilenie resorpcji kostnej. Adiponektyna może również wpływać na metabolizm kostny pośrednio poprzez zwiększanie insulinooporności, przy czym efekt ten określić można jako korzystny. Niskie stężenie adiponektyny wiąże się ze zwiększoną masą kostną zarówno w modelach zwierzęcych, jak i badaniach na ludziach, chociaż podkreśla się, że związek ten nie musi być przyczynowy⁽⁵⁰⁾. Działanie adiponektyny na tkankę kostną może być bezpośrednie, poprzez wpływ na osteoblasty, i pośrednie – na osteoklasty. Na podstawie dostępnych danych aktualnie trudno jednoznacznie określić, jaka jest jej rola w utrzymaniu równowagi metabolizmu kostnego u dzieci z otyłością prostą, chociaż rośnie liczba dowodów, że adiponektyna może mieć dodatkowy negatywny wpływ na metabolizm kostny.

STAN ZAPALNY A TKANKA KOSTNA W OTYŁOŚCI WIEKU ROZWOJOWEGO

Od momentu odkrycia, że tkanka tłuszczowa jest źródłem cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α), w szeregu badań doświadczalnych, epidemiologicznych i klinicznych ustalono, że otyłość wiąże się z przewlekłą odpowiedzią zapalną, nieprawidłową syntezą cytokin, zwiększeniem stężenia mediatorów ostrej fazy oraz aktywacją zapalnych szlaków sygnałowych, a co więcej – że stanowi to patofizjologiczne podłoże jej powikłań. Nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej (przede wszystkim trzewnej) prowadzi do lokalnej hipoksji i infiltracji makrofagów, będących źródłem miejscowego stanu zapalnego, który z kolei wpływa na nieprawidłową sekrecję adipocytokiny. Adipocytokiny i cytokiny zapalne wydzielane przez



346 Rys. 1. Patogeneza stanu zapalnego w przebiegu otyłości

makrofagi na drodze para- i autokrynej regulacji nasilają stan zapalny w tkance tłuszczowej na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego. To z kolei wpływa na nieprawidłowy systemowy profil adipocytokiny i wywołuje niekorzystny prozapalny efekt na drodze endokrynej. Schematycznie patogenezę zapalenia w otyłości przedstawiono na rys. 1.

W badaniu NHANES (1984–1994) wykazano silny związek pomiędzy stężeniem CRP a wartościami BMI⁽⁵⁵⁾. Zależności te zostały potwierdzone w innym badaniu, w którym dodatkowo potwierdzono związek stopnia otyłości ze stężeniami IL-6 i leptyny⁽⁵⁶⁾. CRP jest czułym systemowym markerem zapalenia i uszkodzenia tkanek, produkowanym niemal wyłącznie przez hepatocyty, głównie w odpowiedzi na IL-6. Podwyższone stężenie CRP jest związane z insulinoopornością i zespołem metabolicznym. Może to wynikać – przynajmniej częściowo – z faktu, że znaczącym źródłem IL-6 w organizmie są właśnie adipocyty. Z drugiej strony cytokiny prozapalne są powodem zwiększonej sekrecji RANKL, prowadzącej nieuchronnie do nasilonej resorpcji kostnej i niższej BMD. Niektóre badania wskazują nawet, że podwyższone stężenie CRP może wiązać się z rozwojem osteoporozy i złamaniamiiskoenergetycznymi⁽⁵⁷⁾.

Stan zapalny indukowany otyłością jest obecnie uznawany za kluczowy czynnik rozwoju insulinooporności, który negatywnie wpływa na zdrowie kostne. Grupa naukowców amerykańskich opublikowała wyniki badania, w którym oceniano powiązania pomiędzy zespołem metabolicznym, towarzyszącą mu insulinoopornością i masą kostną⁽⁵⁸⁾. Badacze stwierdzili, że akumulacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak otyłość, insulinooporność i nieprawidłowy profil lipoprotein, towarzyszy obniżona BMD, przy czym najsilniejszy wpływ wywierała trzewna tkanka tłuszczowa. Otyli mieli nie tylko zwiększone stężenie cytokin prozapalnych, wymienionych wcześniej, ale również nieprawidłowy profil adipocytokiny: leptyny i adiponektyny, które także pośrednio modulują przebieg procesów zapalnych. Podwyższone stężenie leptyny stymuluje odpowiedź zapalną. Zupełnie odwrotny efekt wywołuje adiponektyna – jej działanie przeciwzapalne polega na hamowaniu aktywacji NF- κ B zależnej od TNF- α ⁽⁵⁹⁾. W otyłości podwyższone stężenia cytokin o działaniu prozapalnym (TNF- α , IL-1, IL-6 oraz CRP) stymulują aktywność osteoklastów poprzez szlak RANK/RANKL/OPG, co wykazano w wielu badaniach dotyczących osób dorosłych w przebiegu szeregu przewlekłych chorób zapalnych⁽⁶⁰⁾. Nadal znacznie mniej danych dotyczy populacji dziecięcej. Kilka miesięcy temu na łamach „World Journal of Gastroenterology” opublikowano interesującą pracę na temat roli stanu zapalnego w rozwoju niskiej masy kostnej u dzieci z otyłością i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD), która jest jednym z częstszych powikłań otyłości u dzieci⁽⁶¹⁾. Autorzy publikacji stwierdzili u dzieci z NAFLD

obniżone stężenie adiponektyny oraz niższą BMD/BMC w porównaniu z otyłymi rówieśnikami bez stłuszczenia. W cytowanym badaniu wykazano mianowicie, że obniżenie masy kostnej było tym większe, im bardziej nasilony był stan zapalny, a jako wykładnik przyjęto hs-CRP. Przewlekły stan zapalny towarzyszący otyłości okazał się niezależnym czynnikiem niskiej masy kostnej w badanej populacji. Badanie to może stanowić jeden z argumentów wspierających wciąż niedostatecznie upowszechnioną tezę o udziale zapalenia w zaburzeniach kostnych towarzyszących otyłości.

Stan zapalny jest znanym czynnikiem niskiej BMD w wielu stanach chorobowych. Klinicyści od wielu lat dobrze znają fakt współistnienia przewlekłych chorób zapalnych (choroby autoimmunizacyjne, reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie, nieswoiste zapalenia jelit itd.) i ograniczonej lub uogólnionej osteopenii/osteoporozy^(62,63). Szereg schorzeń przewlekłych i układowych, w których osiowym elementem jest zapalenie, zalicza się – niezależnie od wieku – do usankcjonowanych czynników ryzyka osteoporozy wtórnych. Chociaż pierwotnie uważano, że utrata masy kostnej i stan zapalny są medowane przez pewne niezależne szlaki sygnałowe, obecnie jest jasne, że układ immunologiczny i kostny współdziała szeregiem mechanizmów regulatorowych. W 2000 roku Aron i Choi po raz pierwszy użyli terminu *osteoinmunologia*, w celu opisanego wyników badań dotyczących powiązań pomiędzy zapaleniem a remodelingiem kostnym⁽⁶⁴⁾. Na łamach czasopisma „Nature” stwierdzili oni kluczową rolę w osteoklastogenezie cytokin wydzielanych przez pobudzone limfocyty T: RANKL oraz interferon γ (IFN- γ). W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów cytokiny zapalne i ich receptory uczestniczące w patogenezie zmian destrukcyjnych stawów okazały się kluczowe w regulacji aktywności osteoklastów⁽⁶³⁾. Osteoklasty pozostają pod wpływem szeregu cytokin i czynników hormonalnych – m.in. M-CSF, IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, TNF- α , IFN- γ , ligand CD40, witamina D, PTH i PTHrP, kortykosteroidy, prostaglandyny. Chociaż każdy z wymienionych

czynników może na drodze bezpośredniej lub – częściej – pośredniej regulować aktywność osteoklastów, okazuje się, że w rzeczywistości wszystkie czynniki pobudzające osteoklastogenezę działają poprzez zwiększanie syntezy RANKL i/lub hamowanie OPG⁽⁶⁰⁾. Rola aktywacji osteoklastów poprzez cytokiny zapalne została podkreślona w wyżej wymienionych przewlekłych chorobach zapalnych.

W rozważaniach patogenetycznych dotyczących regulacji procesów uzyskiwania masy kostnej w otyłości zwykle podkreśla się rolę adipocytokin: głównie leptyny i adiponektyny, chociaż – jak opisano powyżej – ich rola nie jest jednoznaczna, zaś efekt kostny zależy wyraźnie od tego, czy rozpatruje się działanie ośrodkowe czy obwodowe adipocytokin. Funkcja tych substancji może być dodatkowo wzmocniona poprzez fakt, że biorą one udział w patofizjologii procesu zapalnego w otyłości, który – jak wskazuje rosnąca liczba badań – może być jednym z ważniejszych czynników odpowiadających za nasiloną resorpcję kostną. Zatem efekt ich działania może być dodatkowo pośredni. Przewaga procesów resorpcyjnych u otyłych dzieci w trakcie dynamicznego rozwoju szkieletu i kształtowania szczytowej masy kostnej może odpowiadać za suboptymalne wykorzystanie potencjału genetycznego, który, jak wiadomo, pozostaje zasadniczym czynnikiem determinującym PBM. W efekcie otyłość w okresie wzrastania, poprzez podtrzymywanie minimalnego, ale przewlekłe oddziałującego stanu zapalnego, może decydować o uzyskaniu niższej szczytowej masy kostnej, a w przyszłości skutkować zwiększonym ryzykiem rozwoju osteoporozy w wieku dojrzałym.

PODSUMOWANIE

W ostatnich dwóch dekadach stało się jasne, że masa ciała jest istotnym czynnikiem determinującym gęstość mineralną kości w populacji dziecięcej i dorosłych, jednakże funkcja masy tkanki tłuszczowej w oddziaływaniu na kość w krytycznych fazach wzrastania szkieletu nadal pozostaje niejasna. Szczytowa masa kostna jest najważniejszą determinantą zdrowia kostnego i ryzyka złamań osteoporozy w późniejszych fazach życia człowieka, zatem oczywista staje się konieczność prospektywnych badań oceniających wpływ czynników hormonalnych i cytokin na budowanie szczytowej masy kostnej w trakcie całego okresu wzrastania i dojrzewania. W mechanizmach oddziaływania adipocytów na osteoblasty i osteoklasty upatruje się osteotropowe działanie adipocytokin (leptyny i adiponektyny), podkreśla się także znaczenie stanu zapalnego związanego z otyłością. Coraz więcej danych wskazuje na to, że ten ostatni czynnik może odgrywać kluczową rolę. Wyjaśnienie funkcji tkanki tłuszczowej w regulacji metabolizmu kostnego u dzieci może stać się wreszcie elementem długofalowych skutecznych strategii prewencyjnych osteoporozy i otyłości.

Do zapamiętania

- Niski wskaźnik BMI jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka osteoporozy pomenopauzalnej, lecz otyłość nie chroni przed osteoporozą.
- Powiązania pomiędzy tkanką kostną a tłuszczową u dzieci różnią się od obserwowanych w populacji dorosłych.
- Większość dowodów dotycząca zagadnienia pochodzi z badań przekrojowych, ograniczonych do wybranych grup wiekowych i wykorzystujących technikę densytometrii (DXA).
- Zastosowanie techniki DXA u dzieci wymaga prawidłowej interpretacji wyniku z uwzględnieniem rozmiarów szkieletu, masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej oraz wieku biologicznego.
- Powiązania w osi tkanka tłuszczowa – kość mogą być zależne od miejsca oceny szkieletu i raczej mogą stanowić funkcję rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie niż całkowitej masy tłuszczu ustrojowego.
- Czynniki hormonalne produkowane przez adipocyty (adipocytokiny) mogą odpowiadać za nieadekwatny przyrost masy kostnej poprzez nasilenie resorpcji i hamowanie kościotworzenia.
- Kluczowym czynnikiem wpływającym niekorzystnie na metabolizm tkanki kostnej może być stan zapalny indukowany otyłością.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. International Obesity Taskforce: Childhood Report. IASO Newsletter 2004; 6: 10–11.
2. Oblacińska A., Wrocławska M., Woinarowska B.: Częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji w wieku szkolnym w Polsce oraz opieka zdrowotna nad uczniami z tym zaburzeniem. *Pediatr. Pol.* 1997; 72: 241–245.
3. Abramowicz P., Białokoz-Kalinowska I., Konstantynowicz J., Piotrowska-Jastrzębska J.: Występowanie nadwagi i otyłości u dzieci w wieku 7–9 lat w zależności od różnych wartości referencyjnych wskaźnika masy ciała (BMI). *Pediatr. Pol.* 2007; 82: 408–413.
4. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010; 316: 129–139.
5. Han J.C., Lawlor D.A., Kimm S.Y.: Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375: 1737–1748.
6. Taylor E.D., Theim K.R., Mirch M.C. i wsp.: Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117: 2167–2174.
7. Bass S., Delmas P.D., Pearce G. i wsp.: The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 795–804.
8. Baim S., Leonard M.B., Bianchi M.L. i wsp.: Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J. Clin. Densitom.* 2008; 11: 6–21.
9. Bishop N., Braillon P., Burnham J. i wsp.: Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J. Clin. Densitom.* 2008; 11: 29–42.
10. Gordon C.M., Bachrach L.K., Carpenter T.O. i wsp.: Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J. Clin. Densitom.* 2008; 11: 43–58.
11. Gafni R.I., Baron J.: Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J. Pediatr.* 2004; 144: 253–257.
12. Carter D.R., Bouxsein M.L., Marcus R.: New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7: 137–145.
13. Kröger H., Vainio P., Nieminen J., Kotaniemi A.: Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone* 1995; 17: 157–159.
14. Katzman D.K., Bachrach L.K., Carter D.R., Marcus R.: Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 1332–1339.
15. Frost H.M.: The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner.* 1987; 2: 73–85.
16. Reid I.R.: Relationships between fat and bone. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 595–606.
17. Bonewald L.F., Johnson M.L.: Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42: 606–615.
18. Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T., Anderson J.J.: Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J. Bone Miner. Res.* 1993; 8: 567–573.
19. Reid I.R., Evans M.C., Ames R.W.: Volumetric bone density of the lumbar spine is related to fat mass but not lean mass in normal postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 1994; 4: 362–367.
20. Reid I.R., Plank L.D., Evans M.C.: Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 779–782.
21. Dimitri P., Wales J., Bishop N.: Fat and bone in children: differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 527–536.
22. Goulding A., Jones I.E., Taylor R.W. i wsp.: More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 2011–2018.
23. Goulding A., Jones I.E., Taylor R.W. i wsp.: Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J. Pediatr.* 2001; 139: 509–515.
24. Hsu Y.H., Venners S.A., Terwedow H.A. i wsp.: Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 146–154.
25. Reid I.R.: Fat and bone. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010; 503: 20–27.
26. Sabatier J.P., Guaydier-Souquières G., Benmalek A., Marcelli C.: Evolution of lumbar bone mineral content during adolescence and adulthood: a longitudinal study in 395 healthy females 10–24 years of age and 206 premenopausal women. *Osteoporos. Int.* 1999; 9: 476–482.
27. Wu F., Ames R., Clearwater J. i wsp.: Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2002; 56: 703–711.
28. Lau E.M., Chan Y.H., Chan M. i wsp.: Vertebral deformity in Chinese men: prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. *Calcif. Tissue Int.* 2000; 66: 47–52.
29. Christensen P., Bartels E.M., Riecke B.F. i wsp.: Improved nutritional status and bone health after diet-induced weight loss in sedentary osteoarthritis patients: a prospective cohort study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 504–509.
30. Janicka A., Wren T.A., Sanchez M.M. i wsp.: Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 143–147.
31. Leonard M.B., Shults J., Wilson B.A. i wsp.: Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 514–523.
32. Clark E.M., Ness A.R., Tobias J.H.: Adipose tissue stimulates bone growth in prepubertal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2534–2541.
33. Hue O., Simoneau M., Marcotte J. i wsp.: Body weight is a strong predictor of postural stability. *Gait Posture* 2007; 26: 32–38.
34. Wojske K.S., Khoury P.R., Claytor R.P. i wsp.: Dietary patterns associated with fat and bone mass in young children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92: 294–303.
35. Rana A.R., Michalsky M.P., Teich S. i wsp.: Childhood obesity: a risk factor for injuries observed at a level-1 trauma center. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44: 1601–1605.
36. Weiler H.A., Janzen L., Green K. i wsp.: Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. *Bone* 2000; 27: 203–207.
37. Clark E.M., Ness A.R., Tobias J.H.; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team: Adipose tissue stimulates bone growth in prepubertal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2534–2541.
38. Foley S., Quinn S., Jones G.: Tracking of bone mass from childhood to adolescence and factors that predict deviation from tracking. *Bone* 2009; 44: 752–757.
39. Nagasaki K., Kikuchi T., Hiura M., Uchiyama M.: Obese Japanese children have low bone mineral density after puberty. *J. Bone Miner. Metab.* 2004; 22: 376–381.
40. Goulding A., Taylor R.W., Grant A.M. i wsp.: Relationship of total body fat mass to bone area in New Zealand five-year-olds. *Calcif. Tissue Int.* 2008; 82: 293–299.
41. Cole Z.A., Harvey N.C., Kim M. i wsp.: Increased fat mass is associated with increased bone size but reduced volumetric density in pre pubertal children. *Bone* 2012; 50: 562–567.
42. Russell M., Mendes N., Miller K.K. i wsp.: Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1247–1255.

43. Afghani A., Goran M.I.: The interrelationships between abdominal adiposity, leptin and bone mineral content in overweight Latino children. *Horm. Res.* 2009; 72: 82–87.
44. Khosla S., Melton L.J. 3rd, Dekutoski M.B. i wsp.: Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA* 2003; 290: 1479–1485.
45. Ducey P., Amling M., Takeda S. i wsp.: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197–207.
46. Holloway W.R., Collier F.M., Aitken C.J. i wsp.: Leptin inhibits osteoclast generation. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17: 200–209.
47. Dimitri P., Wales J.K., Bishop N.: Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone* 2011; 48: 189–196.
48. Martin A., David V., Malaval I. i wsp.: Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. *Endocrinology* 2007; 148: 3419–3425.
49. Schraw T., Wang Z.V., Halberg N. i wsp.: Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology* 2008; 149: 2270–2282.
50. Williams G.A., Wang Y., Callon K.E. i wsp.: *In vitro* and *in vivo* effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 2009; 150: 3603–3610.
51. Napoli N., Pedone C., Pozzilli P. i wsp.: Adiponectin and bone mass density: the InCHIANTI study. *Bone* 2010; 47: 1001–1005.
52. Luo X.H., Guo L.J., Yuan L.Q. i wsp.: Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp. Cell Res.* 2005; 309: 99–109.
53. Yamaguchi N., Kukita T., Li Y.J. i wsp.: Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007; 49: 28–34.
54. Ouchi N., Walsh K.: Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin. Chim. Acta* 2007; 380: 24–30.
55. Ford E.S.: Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971–1977.
56. Aeberli I., Molinari L., Spinaz G. i wsp.: Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 748–755.
57. Ganesan K., Teklehaimanot S., Tran T.H. i wsp.: Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J. Natl Med. Assoc.* 2005; 97: 329–333.
58. Pollock N.K., Bernard P.J., Gutin B. i wsp.: Adolescent obesity, bone mass, and cardiometabolic risk factors. *J. Pediatr.* 2011; 158: 727–734.
59. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp.: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–1301.
60. Khosla S.: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050–5055.
61. Pacifico L., Bezzi M., Lombardo C.V. i wsp.: Adipokines and C-reactive protein in relation to bone mineralization in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 4007–4014.
62. Dubner S.E., Shults J., Baldassano R.N. i wsp.: Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 123–130.
63. Gravalles E.M., Goldring S.R.: Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2143–2151.
64. Arron J.R., Choi Y.: Bone versus immune system. *Nature* 2000; 408: 535–536.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.

4. Zamówienie można złożyć:

- Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
- Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa

Deutsche Bank PBC SA

42 1910 1048 2215 9954 5473 0001

Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.

- Drogą mailową: redakcja@pimr.pl.
- Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
- Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie
www.gazeta.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.

5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.