

Vztah hormonů tukové tkáně a ghrelinu ke kostnímu metabolismu

I. Žofková

Endokrinologický ústav Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: Tělesný tuk ovlivňuje skelet mechanickou zátěží, ale také prostřednictvím hormonů leptinu, adiponektinu, TNF- α a IL-6, resistinu a visfatinu, které uvolňuje do oběhu. Některé z těchto adipocytokinů mají na kost účinek převážně anabolický, zatímco jiné resorpční. Nejvíce pozornosti bylo věnováno leptinu, jehož základní funkcí je regulace příjmu potravy a zajištění přežití organismu při hladovění. Příímý osteotropní efekt hormonu (modulovaný leptin-senzitivními hypothalamickými centry a neurohormony) lze teoreticky vysvětlit aktivací novotvorby kosti. Patrně nejcitlivějším systémem regulujícím kostní remodelaci je okruh β -adrenergní. Zatímco aktivací β -1-adrenergních receptorů zvyšuje leptin novotvorbu kosti, aktivací β -2-adrenergních receptorů lokalizovaných v hypothalamu i přímo v kosti zvyšuje její resorpci. U člověka převládá efekt osteoanabolický. U prepubertálních dívek leptin uvolněný do oběhu v okamžiku dosažení kritické hodnoty objemu tuku aktivuje syntézu GnRH a indukuje nástup puberty s následným urychlením nárůstu kostní hmoty. Nízká hladina leptinu u dívek s anorexií má za následek amenoreu, která může zpomalit nárůst kostní hmoty a vést k osteopenii. Adipocytokinem s negativním osteotropním účinkem je adiponektin. Nízká produkce tohoto hormonu částečně vysvětluje nižší výskyt osteoporózy u obézních. V článku je diskutován osteotropní význam leptin-senzitivních neurohormonálních mechanismů a dalších hormonů vztahujících se k tukové tkáni. Klinický význam zmíněných hormonů pro integritu skeletu nebyl zatím verifikován.

Klíčová slova: tuková tkáň – kost – leptin – adiponektin – β -adrenergní systém – ghrelin – pubertální skelet

Relationships of hormones of adipose tissue and ghrelin to bone metabolism

Summary: Body adipose tissue influences bone metabolism through mechanical load, as well as via hormones released into circulation. Such hormones are adipocytokines – leptin, adiponectin, TNF- α , IL-6, resistin and visfatin. Some of them exert an osteoanabolic effect, while the others activate bone resorption. An increasingly discussed adipocytokine is leptin, which fundamental role is regulation of food intake ensuring survival of the organism during starvation. Leptin also stimulates osteoblasts and activates bone formation. The direct osteotropic effect of leptin is modulated by interaction with hypothalamic centers and neurohormones. Apparently, the most important leptin sensitive pathway involved in bone regulation is the beta-adrenergic system. While activation of β -1-adrenergic receptors by leptin enhances bone formation, activation of β -2-adrenergic receptors in hypothalamus and in the skeleton increases bone resorption. In humans, an anabolic effect on the skeleton prevails. In pubertal girls, leptin extensively released into circulation at the moment when adipose tissue reaches a critical volume, stimulates synthesis of GnRH and induces puberty, which is followed by striking increases in bone mass. Low leptin levels in anorexia nervosa are associated with amenorrhoea, which slows down increase of bone mass and may induce osteopenia. Important adipocytokine with an unambiguous negative effect on bone is adiponectin. Decreased production of this hormone explains in part the lower prevalence of osteoporosis in obese persons. In this article, the osteotropic importance of leptin-sensitive neurohormonal mechanisms and other hormones related to adipose tissue are discussed. Clinical importance of the above mentioned hormones to integrity of the skeleton has not yet been verified.

Key words: adipose tissue – bone – leptin – adiponectin – β -adrenergic system – ghrelin – pubertal bone

Úvod

Kostní metabolismus je řízen faktory vnějšími (fyzická aktivita a výživa) a faktory vnitřními (hormony a geny) [7,17]. Podle teorie svalově-kostní jednotky je signál fyzické zátěže prostřednictvím svalové hmoty a síly přenášen ke kostnímu mechanostatu, který odpovídá zvýšením modelace kostní hmoty [43]. Stav výživy ovlivňuje kostní remodelaci prostřednictvím inzulínu a IGF-I a také tukovou tkání, jejíž osteotropní efekt je realizován nejen mechanickou náloží,

ale (nezávisle na tělesné hmotnosti) i humorálně. V posledních letech byla objevena řada signálních molekul produkovaných tukovou tkání, jejichž fyziologický význam přesahuje obecné metabolické aspekty organismu. Tuk je tak chápán jako endokrinní orgán, jehož hormony modulují funkci mnoha systémů včetně skeletu [21].

Leptin

Nejvíce studovaným hormonem tukové tkáně je leptin, jehož základním poslá-

ním je přenos informace o stavu energetických zásob k mozgovým strukturám regulujícím příjem potravy. Při zvýšeném kalorickém příjmu nárůst tukové hmoty a vzestup hladiny leptinu tlumí další příjem potravy a současně zvyšuje energetický výdej. Naopak v případě déletrvajícího hladovění nízká produkce leptinu chuť k jídlu stimuluje, a pomáhá tak k přežití organismu za podmínek energetického deficitu. Leptin reguluje i další důležité funkce včetně krevního tlaku, imunit-

ního a neuroendokrinního systému (mj. také syntézu pro-opiomelankortinu a TRH), funkce β -buňky pankreatu, adipocytů a svalové a kostní tkáně [4].

Leptin uvolněný z periferní tukové tkáně do oběhu stimuluje novotvorbu kosti přímo aktivací specifických receptorů na osteoblastech a tento přímý efekt je modulován prostřednictvím leptin-senzitivních neurohumorálních okruhů. Dalším zdrojem leptinu je adipocyt kostní dřeni a z adipocytu vyžrávající osteoblast [13]. Modelace kosti je tedy leptinem aktivována cestou endokrinní, autokrinní a parakrinní [40]. Při velmi vysoké adipozitě kostní dřeni však může tento lokální leptin indukovat apoptózu stromálních buněk a novotvorbu kosti inhibovat. Někteří autoři se domnívají, že by tak bylo možno částečně vysvětlit vznik osteoporózy u obézních diabetiků 2. typu [38].

Nepřímý efekt cirkulujícího leptinu na skelet spočívá v modulaci leptin-senzitivních neurohormonů produkovaných v hypothalamických centrech. Neurohormony tlumenými leptinem jsou orexinogenní neuropeptidy (neuropeptid Y, melanin koncentrující hormon, orexiny a „agouty-related“ peptid). Leptinem stimulované jsou anorexinogenní peptidy (MSH, kokainem a amfetaminem regulovaný transkript a CRH) [18]. Vliv těchto faktorů na skelet u člověka nebyl zatím intenzivněji studován. Leptin však stimuluje také sekreci tyreotropinu, jehož inhibiční vliv na aktivovanou kostní resorpci při hypoestrinismu byl prokázán experimentálními i klinickými studiemi [34,44].

Nejvýznamnějším hypothalamickým mediátorem leptinu ovlivňujícím skelet je β -adrenergní systém. Leptin stimuluje β -1-adrenergní receptory a touto cestou aktivuje osu somatotropin-IGF-I. Anabolické působení IGF-I na kortikální kost by mohlo být jedním z mnoha mechanismů vysvětlujících pozitivní osteotropní efekt leptinu. Leptin však stimuluje také β -2-adrenergní receptory, které aktivují osteoklas-

tickou resorpci a nezávisle na tělesné hmotnosti snižují novotvorbu kosti trabekulární [5,16].

Funkční β -adrenergní systém je však lokalizován i na osteoblastech. Leptin tak prostřednictvím β -2-adrenergních receptorů může ovlivnit remodelaci kosti i přímo na tkáňové úrovni. Útlumem centrální i kostní β -2-adrenergní aktivity lze vysvětlit zpomalení úbytku kostní hmoty a nižší riziko fraktur při podávání antagonistů β -2-adrenergních receptorů [33].

Do centrální regulace kostního metabolismu jsou zapojeny i další neurohormony citlivé na leptin. Baldock et al [2] v experimentu na myších pozorovali, že ablace genu pro neuropeptid Y má na skelet anabolický efekt. Neuropeptid Y tlumí především tvorbu kortikální kosti. Leptin, který expresi neuropeptidu Y v hypothalamu potlačuje, blokuje negativní účinek neurohormonu na skelet. V případě útlumu neuropeptidu Y a za podmínky převahy β -1-adrenergní aktivity nad aktivitou β -2-adrenergního systému dochází k nárůstu periostu a k celkovému zvětšení rozměrů kosti, a tedy k její vyšší odolnosti na fyzickou zátěž [16].

Pro úplnost lze zmínit další potenciální osteo-neuromediátory – dopamin, serotonin, CGRP (calcitonin gene-related peptide), substanci P a vazoaktivní intestinální peptid a kabinoidy, z nichž některé se vážou na funkční receptory osteoblastů [11,25]. Systém CART (cocaine-amphetamine related transcript) je permisivním faktorem vývoje trabekulární kosti, jehož nedostatečnost může být do určité míry kompenzována leptinem [3]. Diskutuje se i o pozitivním osteotropním vlivu melatoninu a jeho derivátu bromomelatoninu, který in vitro potlačuje osteoklastickou aktivitu [39]. Klinické studie s tímto zaměřením zatím nebyly prováděny.

Přes kontroverzní mechanismy, jimiž leptin moduluje kostní metabolismus, je výsledný efekt hormonu na skelet převážně pozitivní. Nezastupitelnou roli má leptin při nastartování puber-

tálního růstu kosti u dívek, u nichž hladina leptinu v cirkulaci prudce stoupá v okamžiku dosažení kritické hodnoty objemu tukové tkáně. Leptin aktivuje expresi genu KiSS-1 a kisspeptinu-1, které stimuluje neurony produkující GnRH, a zvyšuje tak aktivitu osy adenohipofýza-gonády [29]. Leptin tedy stimuluje růst pubertální kosti přímo i nepřímo aktivací sexuelních hormonů. Nedostatečná aktivace kissneuronů při extrémních výkyvech energetické bilance má za následek poruchy nejen fertility, ale i integrity skeletu [9]. Funkční vztah mezi energetickou homeostázou, leptinem a produkcí je účelným mechanismem znemožňujícím otěhotnění v období, kdy nejsou zajištěny dostatečné energetické zásoby pro růst plodu [20]. Na druhé straně déletrvající hypothalamická amenorea v adolescenci je vysoce závažným problémem, jehož důsledkem je útlum vývoje vrcholu kostní hmoty a vývoj osteoporózy později po menopauze. Nezvratnému poškození fertility i skeletu u amenoreických dívek lze předejít navozením pulzatilní sekrece LH a ovulačního cyklu podáním rekombinantního leptinu [14]. Lidským modelem zpomaleného vývoje kostní hmoty v pubertě a adolescenci v důsledku nízkých hladin leptinu je idiopatická skolióza páteře u dívek, u nichž hladiny leptinu v séru korelovaly s hodnotou kostní hmoty (BMC/BMD), a to i po adjustaci na věk a menstruační cyklus [35].

Účinek leptinu na skelet může být tedy anabolický i proresorpční a závisí na interakci přímého osteotropního působení s aktivací β -1- nebo β -2-adrenergních receptorů a dalších neurohormonů. Jak dokládají klinické studie u starších jedinců obou pohlaví, leptin v krvi pozitivně koreluje s ukazatelem kostní remodelace (kostní izoenzym alkalické fosfatázy) [37]. Pozitivní vztah leptinu ke skeletu dokládají i asociační molekulárně genetické studie. Gen pro leptinový receptor (polymorfismus Gln223Arg) byl asociován s frakturami obratlových těl u postmenopauzálních

žen [12] a s kostní densitou u mužů a pubertálních chlapců [22,36]. Zcela mimořádný význam má leptin pro nárust vrcholu kostní hmoty u pubertálních dívek.

Adiponektin

Významným cytokinem produkovaným tukovou tkání je adiponektin. Hladina hormonu výrazně klesá u obezity a stoupá při protrahovaném hladovění a ztrátě tělesné hmotnosti. Mezi adipozitou a adiponektinem je tedy (na rozdíl od leptinu) vztah inverzní. Adiponektin má klíčový význam v regulaci metabolismu glukózy a tuků. Tlumí produkci glukózy a zvyšuje citlivost tkání na inzulin. Tělesnou hmotnost snižuje aktivací termogeneze. Nedostatek adiponektinu vede k inzulinové rezistenci, dyslipidemii, aktivaci zánětu a vzniku aterosklerózy [1].

Také adiponektin má osteotropní efekt. Zrychluje remodelaci kosti, a jak dokládají klinické studie, skelet ovlivňuje jednoznačně negativně. U skupiny více než 200 čínských mužů byla zjištěna pozitivní korelace mezi cirkulujícím adiponektinem a parametry kostní remodelace (isoALP a NTX) a byl prokázán nezávislý predikční význam cirkulujícího hormonu pro kostní densitu [32]. K podobným výsledkům u mužů kavkazského původu dospěli i Gonelli et al [15]. Negativní vztah adiponektinu ke skeletu byl nalezen také u žen. Studie na menším souboru starších žen ukázala inverzní korelaci mezi sérovým adiponektinem a celotělovou hodnotou kostní hmoty nebo densitou krčku femoru. V této studii (nezávisle na BMI, tukové hmotě, hladinách leptinu a inzulinu) bylo 30,7% variability volumetrické hodnoty kostní denzity vysvětleno hladinou adiponektinu [42]. Negativní vztah mezi adiponektinem a kostní densitou byl zaznamenán také u obézních žen, které podstoupily bypass žaludku a u nichž se spolu s poklesem tělesné hmotnosti a vzestupem hladiny adiponektinu významně snížila celková kostní denzita. I v této studii vzestup hladin adiponektinu koreloval

s poklesem kostní denzity nezávisle na změnách tělesné hmotnosti [8].

Podobně jako leptin moduluje také adiponektin metabolismus rostoucího skeletu. Transgenní myši s vysokými hladinami adiponektinu v krvi měly v období růstu nižší obsah minerálů ve femorech a v lumbální páteři v porovnání s normálním kmenem [10]. Negativní korelace mezi adiponektinem a kostní densitou byla pozorována i u mláďat potkanů [24]. K podobným výsledkům dospěly také klinické studie. Nezávislá negativní korelace mezi hladinou adiponektinu a kostní densitou páteře a kyčle byla zaznamenána u zdravých adolescentních dívek i u dívek s anorexią nervosa (u nichž hladiny adiponektinu byly vyšší) [28]. Adiponektin má tedy negativní vztah nejen ke kostním parametrům v dospělosti, ale i u rostoucího organismu. Lze přepokládat, že je jedním z mechanismů podílejících se na nedostatečném nárustu kostní hmoty u dívek s mentální anorexií. Deficit produkce adiponektinu naopak může vysvětlit nízký výskyt osteoporózy a fraktur u obézních.

Další adipocytokiny modulující metabolismus skeletu

Jak ukázaly studie in vitro, tuková tkáň může modulovat kostní metabolismus i prostřednictvím resistinu a visfatinu. Resistin zvyšuje produkci glukózy, snižuje citlivost tkání na inzulin a při nadprodukci vede k obezitě, která má sama o sobě osteoprotektivní efekt [1]. Působením přímo v kosti však resistin zvyšuje počet diferencovaných osteoklastů a stimuluje kostní resorpci. Molekula resistinu je exprimována nejen tukovou tkání, ale i preosteoklasty a preosteoblasty [41]. Resistin, podobně jako leptin, tedy kostní metabolismus moduluje i autokrinním a parakrinním mechanismem. Klinické studie zabývající se studiem osteotropního efektu resistinu jsou jen ojedinělé a mnohdy přinášejí protichůdné výsledky. Zatímco u souboru asijských mužů byla prokázána negativní korelace mezi kostní densitou

lumbální páteře a sérovými hladinami resistinu [3], jiná studie na srovnatelném souboru tento vztah nepotvrdila [32].

Visfatin je produkován tukem i netukovými tkáněmi. Zdá se, že má určitý inzulinomimetický efekt, ale glykoregulační význam hormonu není úplně jasný [1]. Vztah hladin visfatinu ke kostní densitě se zatím nepodařilo prokázat [32]. Klinický osteotropní význam resistinu a visfatinu bude patrně v budoucnu ověřován.

Ghrelín

Významnou molekulou z hlediska vztahu energetické homeostázy a skeletu je ghrelín. Hormon není produkován tukem, ale převážně tkáněmi žaludku a duodena. Stimulací příjmu potravy však nárust tuku zvyšuje, a kost tak nepřímo ovlivňuje mechanickou náloží a prostřednictvím adipocytokinů. Pozitivní vliv ghreluinu na kost by mohl být částečně vysvětlen také aktivací osy somatotropin-IGF-I [6]. Míra vlivu této aktivity nebyla definována, nicméně průkaz prediktivního významu ghreluinu pro kostní hmotu lumbální páteře u normálních adolescentních dívek nezávisle na objemu tukové tkáně a hladinách somatotropinu význam osy somatotropin-IGF-I zpochybňuje [27].

Přestože mechanismus účinku ghreluinu na skelet není přesně znám, některé klinické studie přinášejí zprávy o pozitivním vztahu sérových hladin hormonu ke kostní densitě. Pozitivní korelace mezi cirkulujícím ghrelinem a kostní densitou kyčle byla pozorována u mladých žen [26] i u starších mužů [15]. Naopak u postmenopauzálních žen a u mladších dospělých mužů se vztah ghreluinu ke kostní hmotě potvrdit nepodařilo [19,31]. Lze předpokládat, že vztah ghreluinu ke skeletu bude méně významný také u dívek s mentální anorexií, jejichž organismus neodpovídá dostatečně citlivě ani na velmi vysoké koncentrace hormonu [23]. Ghrelín může příznivě ovlivnit některé formy kachexie (nádo-

rové nebo při anorexia nervosa), ale otázka možnosti jeho využití v prevenci a léčbě některých forem osteoporózy zůstává zatím nezodpovězená.

Závěrečné poznámky

Funkční vztah mezi tukovou tkání a skeletem není dán pouze přímým působením tělesné hmotnosti na kost, ale také osteotropním efektem humorálních faktorů produkovaných tukovou tkání. Adipocytokiny modulují metabolismus skeletu přímo na tkáňové úrovni (leptin, adiponektin) a nepřímo aktivací hypothalamických neurohumorálních center (leptin). Nejvýznamnější z těchto center je β -adrenergní systém. Zatímco stimulace β -1-adrenergních receptorů leptinem má na kost efekt anabolický, β -2-adrenergní aktivace stimuluje osteoklastickou resorpci. Pověšný efekt leptinu na lidský skelet je však převážně protektivní. Naopak adiponektin je z tohoto hlediska faktorem jednoznačně rizikovým.

Poznatky o osteotropním efektu hormonů tukové tkáně byly získány převážně experimentálními a klinickými korelačními studiemi. Jejich strategický význam v prevenci a léčbě osteoporózy potvrdí intervenční studie sledující vliv molekul tukové tkáně na skelet u deficitních jedinců.

Poděkování

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NS/9831-4.

Literatura

1. Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 182–197.
2. Baldock PA, Allison S, McDonald MM et al. Hypothalamic regulation of cortical bone mass: opposing activity of Y2 receptor and leptin pathways. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1600–1607.
3. Bartell SM, Isaacs CM, Baile CA et al. CART deficiency increases body weight but does not alter bone strength. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 146–153.
4. Bjørbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305–331.
5. Bonnet N, Pierroz DD, Ferrari SL. Adrenergic control of bone remodeling and its

implications for the treatment of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 94–104.

6. Bronský J, Kotaska K, Průša R. Ghrelin – structure, function and clinical applications. *Česk Fyziol* 2004; 53: 80–85.
7. Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Rheumatol Port* 2007; 32: 103–110.
8. Carrasco F, Ruz M, Rojas P et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 41–46.
9. Castellano JM, Roa J, Luque RM et al. Kiss-1/kisspeptins and the metabolic control of reproduction: physiologic roles and putative pathophysiological implications. *Peptides* 2009; 30: 139–145.
10. Ealey KN, Kaludjerovic J, Archer MC et al. Adiponectin is a negative regulator of bone mineral and bone strength in growing mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 1546–1553.
11. Eleftheriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 231–236.
12. Fairbrother UL, Tankó LB, Halley AJ et al. Leptin receptor genotype at Gln223Arg is associated with body composition, BMD, and vertebral fracture in postmenopausal Danish women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 544–550.
13. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (Suppl 5): S192–S203.
14. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135: 163–178.
15. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K et al. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int* 2008; 83: 55–60.
16. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 905–912.
17. Holmen SL, Zylstra CR, Mukherjee A et al. Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition. *J Biol Chem* 2005; 280: 21162–21168.
18. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 379–388.
19. Jürimäe J, Jürimäe T, Leppik A et al. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 618–623.
20. Kaplowitz PB. Link between body fat and timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121 (Suppl 3): S208–S217.

21. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525–546.
22. Koh JM, Kim DJ, Hong JS et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms Pvu II and Xba I influence association between leptin receptor gene polymorphism (Gln223Arg) and bone mineral density in young men. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 777–783.
23. Kršek M, Rosická M, Haluzík M et al. The changes in serum ghrelin levels and their relationship to IGF-I, its binding proteins and leptin in women patients with anorexia nervosa. *Vnitř Lék* 2002; 48: 948–951.
24. Lac G, Cavalie H, Ebal E et al. Effects of a high fat diet on bone of growing rats. Correlations between visceral fat, adiponectin and bone mass density. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 16.
25. Lerner UH, Persson E. Osteotropic effects by the neuropeptides calcitonin gene-related peptide, substance P and vasoactive intestinal peptide. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 154–165.
26. Makovey J, Naganathan V, Seidel M et al. Gender differences in plasma ghrelin and its relations to body composition and bone – an opposite-sex twin study. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2007; 66: 530–537.
27. Misra M, Miller KK, Kuo K et al. Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E347–E356.
28. Misra M, Miller KK, Cord J et al. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2046–2052.
29. Morelli A, Marini M, Mancina R et al. Sex steroids and leptin regulates the „first Kiss“ (Kiss 1/G-protein-coupled receptor 54 system) in human gonadotropin-releasing-hormone-secreting neuroblasts. *J Sex Med* 2008; 5: 1097–1113.
30. Matkovic V, Ilich J, Skugor M et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239–3245.
31. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 131–138.
32. Peng XD, Xie H, Zhao Q et al. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta* 2008; 387: 31–35.

33. Pierroz DD, Boussein ML, Rizzoli R et al. Combined treatment with a beta-blocker and intermittent PTH improves bone mass and microarchitecture in ovariectomized mice. *Bone* 2006; 39: 260–267.

34. Popovic V, Duntas LH. Leptin, TRH and ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise. *Horm Metab Res* 2005; 37: 533–537.

35. Qui Y, Sun X, Qui X et al. Decreased circulating leptin levels and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007; 32: 2703–2710.

36. Richert L, Chevalley T, Manen D et al. Bone mass in prepubertal boys is associated with a Gln223Arg amino acid substitution in the leptin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4380–4386.

37. Scario JK, Garry PJ, Montoya GD et al. Serum leptin levels, bone mineral den-

sity and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 281–286.

38. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349–3354.

39. Suzuki N, Somei M, Kitamura K et al. Novel bromomelatonin derivatives suppress osteoclastic activity and increase osteoblastic activity: implications for the treatment of bone diseases. *J Pineal Res* 2008; 44: 326–334.

40. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 295–300.

41. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006; 99: 824–834.

42. Zoico E, Zamboni M, Di Francesco V et al. Relation between adiponectin and bone mineral density in elderly postmenopausal women: role of body composition, leptin, insulin resistance, and dehydroepiandrosterone sulfate. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 297–302.

43. Žofková I. Hormonal aspects of the muscle-bone unit. *Physiol Res* 2008; 57 (Suppl 1): S159–S169.

44. Žofková I, Hill M. Biochemical markers of bone remodeling correlate negatively with circulating TSH in postmenopausal women. *Endocr Regul* 2008; 42: 121–127.

prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.
www.endo.cz
e-mail: izofkova@endo.cz

Doručeno do redakce: 10. 12. 2008
Přijato po recenzi: 29. 1. 2009

www.kardiologickarevue.cz