

Měkké tkáně, hormony a skelet

I. Žofková

Endokrinologický ústav Praha, ředitelka RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Souhrn: Mechanická nálož aktivuje remodelaci kosti a zvyšuje její pevnost. Fyzická zátěž má tedy mimořádný význam pro kostní zdraví. Objem svalové hmoty i její kontrakce jsou v těsném vztahu ke kostní denzitě u mužů i žen, přestože u mužů je tento vztah těsnější. Svalově-kostní jednotka tvoří vývojový funkční celek, jehož obě komponenty jsou pod společnou kontrolou systému somatotropin-IGF-1, androgenů a D hormonu. Tyto endokrinní systémy prostřednictvím svalově-kostní jednotky hrají významnou roli ve vývoji kosti i její stabilitě v dospělosti. Proto deficit kteréhokoli z těchto systémů, podobně jako omezená fyzická aktivita (především v dětství), mohou negativně ovlivnit kostní denzitu i kvalitu. Kost je také pod kontrolou tukové tkáně, která moduluje kostní metabolismus mechanicky, ale především prostřednictvím adipocytokinů (leptin, adiponektin nebo rezistin). Leptin zrychluje novotvorbu kosti aktivací osteoblastů. Tento přímý efekt hormonu je amplifikován stimulací β -1 adrenergního systému, který ruší negativní osteotropní efekt neuropeptidu Y. Na druhé straně leptin aktivuje také β -2 adrenergní receptory, které zrychlují resorpci kosti. Nicméně u člověka převládá osteoanabolický efekt hormonu. Leptin má zásadní význam pro nastartování puberty u dívek a pro vývoj ženské kosti. Adiponektin (a pravděpodobně také rezistin) má na kost vliv jednoznačně negativní. Klinický význam měkkých tkání a regulačních hormonů pro integritu skeletu potvrdí další studie.

Klíčová slova: sval – kost – tuk – leptin – adiponektin – vitamin D – androgeny – IGF1

Soft tissues, hormones and the skeleton

Summary: Mechanical load activates bone modeling and increases bone strength. Thus physical activity is extremely important for overall bone health. Muscle volume and muscle contraction are closely related to bone mineral density in men and women, although these relationships are more significant in men. The muscle-bone unit has been defined as a functional system, in which both components are under control of the somatotropin-IGF-I system, androgens and D hormone. These endocrine systems play, via the muscle-bone unit, an important role in development of the skeleton and its stability in adulthood. That is why deficiency of any of these hormonal systems, or reduced physical activity (mainly in childhood) could seriously affect bone density and quality. Bone is also under control of adipose tissue, which modulates its metabolism via mechanical load and more importantly via adipocytokines (leptin, adiponectin and resistin). Leptin increases bone formation by activation of osteoblasts. This direct effect of leptin is amplified by stimulation of the β -1 adrenergic system, which inhibits the negative osteotropic effects of neuropeptide Y. On the other hand, leptin also activates β -2 adrenergic receptors, which increase bone resorption. In humans, the overall osteo-anabolic effect of leptin tends to be dominant. Furthermore, leptin has a principal role in the start of puberty in girls and maturation, remodeling and development of the female skeleton. Adiponectin (and probably resistin) has an unambiguous deteriorating effect on the skeleton. Further studies are needed to confirm the clinical importance of soft tissues relative to the integrity of the skeleton.

Key words: muscle – bone – fat – leptin – adiponectin – vitamin D – androgens – IGF1

Svalově kostní jednotka

Kost je živou tkání, která není jen pohybovým aparátem, ale plní i funkci endokrinního systému. Exprimuje řadu enzymů, především 1α -hydroxylázu aktivující syntézu D hormonu a aromatázu zodpovědnou za produkci estrogenu přímo v kosti. Kost je však také cílovou tkání hormonů, a to na parakrinní i endokrinní úrovni. Prostřednictvím mechanostatu (receptory lokalizované na osteocytech) odpovídá také na mechanickou zátěž.

Objem a kontraktilita svalu aktivuje modelaci kostní hmoty na principu Frostovy mechanostatické teorie. Adaptací kosti na zátěž dochází

k vzestupu kostní denzity, ale i kvality, a tedy pevnosti kosti. Mechanická nálož mimoto moduluje geneticky determinovanou geometrii skeletu. Svalová a kostní složka systému jsou pod společnou hormonální kontrolou.

Sexuální diferenciací vývoje kostní hmoty

Děti předškolního věku obou pohlaví mají objem kosti srovnatelný. Ale již v 7 letech mají chlapci o 4,5 % více kostní hmoty než dívky. Již v tomto věku je netuková měkká tkáň prediktorem kostní hmoty [17,18]. K výrazné diferenciaci ve vývoji kosti dochází v období puberty [26]. U chlapců se v důsledku

vzestupu hladin testosteronu a aktivace osy somatotropin-IGF-1 výrazně zrychlí vývoj svalové hmoty, který je o 6–15 % vyšší než u stejně starých dívek [24] a předchází 0,36 roku (u dívek 0,5 roku) dosažení vrcholu kostní denzity [32]. U chlapců se výrazněji než u dívek zvětšují rozměry kosti. Svalová hmota je tedy prvořadým prediktorem vývoje kosti u chlapců. U dívek v době puberty převládá osteoformační vliv tukové tkáně, nikoli však mechanostatický, ale hormonální [29]. Po dosažení kritické hodnoty tuku zejména v oblasti gluteofemorální je uvolněn leptin, který aktivuje syntézu gonadotropinů a estrogenu [20]. Vyšší obsah kostního mine-

rálu ve vztahu ke svalové hmotě v časném stadiu vývoje ženského skeletu je z vývojového hlediska účelným zařízením zajišťujícím akumulaci kalcia pro reprodukci [2]. Ale i u žen má svalová hmota význam v době vývoje kosti a pozitivně moduluje i dospělý skelet. Vztah svalové hmoty ke kostní hmotě je však ve všech věkových obdobích méně těsný než u mužů.

Velmi přesnými metodami používanými v diagnostice onemocnění svalově-kostního systému jsou počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI), bioelektrická impedance a neutronová aktivizační analýza. Metodou první volby je dvoufotonová RTG denzitometrie (DXA). Všechny tyto metody však poskytují jen aproximativní výsledky, neboť nerespektují kostní geometrii. Přes toto omezení současné měření svalové a kostní hmoty lze dobře využít v diagnostice některých chorob pohybového aparátu stanovením indexu kost/sval, který diferencuje primární kostní onemocnění (osteogenese imperfecta, juvenilní a posttransplantační osteoporóza) od primární svalové léze (Duchanova dystrofie nebo poliomyelitida) [13,31].

Fyzická aktivita a skelet

Vzhledem k těsnému vztahu mezi svalem a skeletem lze předpokládat, že fyzická aktivita pozitivně ovlivní vývoj kosti, především v období růstu a těsně před nástupem puberty. Děti, které pravidelně cvičí, mívají nárůst kostní hmoty 5 % za rok, zatímco u dospělých tento nárůst činí jen 1–3 %. Nedostatek pohybu u dětí obou pohlaví má za následek vyšší výskyt osteoporotických fraktur v dospělosti. U adolescentních mužů fyzická aktivita zrychluje vývoj trabekulární i kortikální kosti a zvětšuje její rozměry. Někteří autoři proto zdůrazňují, že při sledování vývoje kosti u dětí by měl být větší důraz kladen na svalovou funkci než na osteodenzitometrické parametry [12]. U žen fyzická aktivita zvyšuje kvalitu skeletu v závislosti na estrogenní aktivitě. Známou zkušeností je oslabená

odpověď skeletu na zátěž u nesubstituovaných postmenopauzálních žen.

Hormonální kontrola funkce svalově-kostní jednotky IGF-1

Obě složky funkčního celku sval-kost jsou pod společnou hormonální kontrolou osy somatotropin-IGF-1. Somatotropin má sám o sobě význam pro vývoj svalu i kostní hmoty. Produkt somatotropinu, IGF-1 syntetizovaný v játrech nebo přímo ve skeletu po vazbě na specifické receptory, aktivuje nejen osteoblasty, ale i proliferaci svalových fibril a aktivaci kalciového signálu zvyšuje svalovou kontrakci. Jak již bylo zmíněno, IGF-1 zrychluje vývoj jednotky v pubertě, ale zajišťuje i její stabilitu v dospělosti. Nedostatečnost osy somatotropin-IGF-1 u dospělých jedinců obou pohlaví má za následek snížení hodnoty kostní hmoty i její kvality. Muži s deficitem somatotropinu (GHD syndrome) mají výrazně nižší svalovou hmotu a trpí svalovou slabostí, která zvyšuje riziko fraktur [28]. IGF-1 je mediátorem vlivu fyzické zátěže na kost. Je známo, že ve stáří, kdy fyziologicky klesá produkce IGF-1 a stoupají hladiny prozánětlivých cytokinů, je současná manifestace sarkopenie a osteopenie velmi častá. Naopak vytrvalostní trénink, ale i krátkodobý sportovní výkon produkci IGF-1 zvyšují. Vzestup hladin peptidu byl zaznamenán již kolem 30. min intenzivního cvičení. Z tohoto hlediska je rhIGF-1 perspektivní kandidátní molekulou využitelnou v léčbě osteopenie indukované svalovou atrofií.

Sexuální steroidy

Silný antiresorpční efekt estrogenu je dobře znám a široce využíván prakticky. Estrogeny po vazbě na α a β receptory v kosti tlumí produkci osteoresorpčních cytokinů IL-1, TNF- α a přímo i RANKL. Estrogen mimoto snižuje set-point mechanostatu a podobně jako IGF-1 zvyšuje efektivitu mechanické nálože na kost. Estrogeny mají význam pro pubertální vývoj kosti

i pro kvalitu skeletu v dospělosti a ve stáří, a to i u mužů. Vliv estrogenu na svalovou hmotu prokázán nebyl.

Androgeny stimulují expresi osteoprotegerinu v kosti, zrychlují růst trabekulární i kortikální kosti a u mužů zvětšují rozměry skeletu [38]. Pozitivní vztahy byly zaznamenány mezi hladinami androgenů a vyvíjející se pubertální kostí i u dívek. Androgeny moduluje metabolismus kosti nejen přímo, ale také prostřednictvím svalu, jehož objem i kontraktilitu zvyšují. Stimulací absorpce kalcia ve střevě zlepšují kalciovou bilanci organismu a brání vzniku druhotné hyperparatyreózy.

Vitamin D

1,25(OH)₂ vitamin D (D hormon) se váže na jaderné receptory (VDR) v kosti i ve svalu. Zvyšuje mineralizaci kosti a pravděpodobně i její novotvorbu. Urychluje růst myofibril, jejich kontraktilitu a zvyšuje svalovou sílu. Silný vztah mezi kostí a svailem dokumentuje asociace mezi objemem (sílou) svalu a polymorfismy BsmI a FokI v genu pro VDR [15] a průkaz pozitivního vztahu mezi hladinami 25(OH)D a svalovou silou u seniorů i mladých aktivních atletů. Deficit vitaminu D tedy negativně ovlivní funkci celé svalově-kostní jednotky. Důsledkem nejzávažnějšího deficitu vitaminu D je osteomalacie, kdy hladiny 25(OH)D klesají pod 30 nmol/l. Daleko častější jsou případy insuficience vitaminu D s hladinami 25(OH)D pod 50 nmol/l, s následnou druhotnou hyperparatyreózou, aktivací kostní resorpce a s myopatií, jejímž důsledkem je porucha stability s pády a frakturami. Podle současných mezinárodních doporučení je za bezpečnou hladinu 25(OH)D považována hodnota 80 nmol/l. Limitujícím faktorem těchto guidelines je skutečnost, že neberou v úvahu individuální rozdíly v citlivosti na D hormon [39].

Hormony tukové tkáně a skelet

Tuková tkáň moduluje integritu skeletu nejen mechanickou náloží, ale i humorálně. V posledních letech se množí

zprávy o nových molekulách syntetizovaných v tukové tkáni (adipokiny), které vstupují do regulace kostního metabolismu [21].

Leptin

Základní funkcí leptinu je přenos informace o stavu energetických zásob k mozkovým strukturám regulujícím příjem potravy. Při vysokém příjmu kalorií nárůst tukové hmoty a vzestup hladiny leptinu tlumí chuť k jídlu a další příjem potravy a současně zvyšuje energetický výdej. Při dlouhodobějším hladovění naopak nízká produkce leptinu chuť k jídlu zvyšuje. Plazmatický leptin je obrazem nutričního stavu organismu. Hladina leptinu v cirkulaci patologicky klesá zejména u nemocných s anorexia nervosa [6,22]. Leptin reguluje i další důležité funkce včetně neuroendokrinních funkcí a kostního metabolismu.

Leptin uvolněný periferní tukovou tkání nebo adipocyty kostní dřeně stimuluje novotvorbu kosti aktivací specifických receptorů na osteoblastech a pravděpodobně aktivací exprese fibroblastového růstového faktoru (FGF)-23 [11,37]. Modelace kosti je tedy leptinem aktivována cestou endokrinní i parakrinní [36]. Při velmi vysoké adipozitě kostní dřeně (např. u diabetiků 2. typu) může lokální leptin indukovat apoptózu stromálních buněk a novotvorbu kosti inhibovat.

Leptin kost ovlivňuje také prostřednictvím některých leptin-senzitivních hypothalamických neurohormonů. Tlumí orexinogenní neuropeptidy (neuropeptid Y, orexiny a „agouti-related“ peptid) a stimuluje anorexinogenní peptidy (MSH, CART a CRH) a systém TRH-TSH. Významná negativní korelace byla zaznamenána mezi hladinami TSH a parametry kostní resorpce [40]. Ke skeletu má vztah i další adenohipofyzární hormon FSH, který negativně koreloval s kostní densitou, pravděpodobně mechanismem aktivace osteoresorpčních interleukinů (IL-1 β , TNF- α a IL-6) [8].

Dominujícím centrálním mediátorem účinku leptinu je β -adrenergní

systém. Leptin stimulací β -1 adrenergních receptorů aktivuje osu somatotropin-IGF-1, jež má osteoanabolický efekt. Leptin však stimuluje také β -2 adrenergní receptory (i β -2 exprimované přímo v kosti) a jejich prostřednictvím aktivuje osteoklastickou resorpci. Nezávisle na tělesné hmotnosti zpomaluje novotvorbu trabekulární kosti [7,16]. Útlumem centrální i kostní β -2 adrenergní aktivity lze vysvětlit zpomalení úbytku kostní hmoty a nižší riziko fraktur u nemocných léčených antagonisty β -2 adrenergních receptorů. Studie u myši mimoto ukázala, že leptin tlumí syntézu 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ v ledvině, což je další z negativních účinků leptinu na kost [37].

Kostní metabolismus modulují i další neurohormony citlivé na leptin [3]. Expresí neuropeptidu Y, který má negativní vliv na tvorbu kortikální kosti, je leptinem tlumena. Převaha β -1 adrenergní aktivity nad aktivitou β -2 vede ke zřetelnému nárůstu periostu, ke zvětšení rozměrů kosti a k její vyšší odolnosti na mechanickou nálož.

Na osteoblastické receptory se váží i některé další neuromediátory – serotonin, calcitonin gene-related peptide (CGRP) a kanabinoidy [9]. Zvláště systém CART (cocain and amphetamine related transcript) aktivuje vývoj trabekulární kosti. Jeho nedostatečnost je kompenzována leptinem [5]. Pozitivní efekt na skelet má také hormon tmy syntetizovaný v epifyze – melatonin [35].

Celkový efekt hormonu na skelet je převážně pozitivní. Nezastupitelnou roli má leptin při nastartování pubertálního 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, který stimuluje neurony produkující GnRH, a aktivuje tak osu adenohipofýza-gonády [27]. Nedostatečná aktivace kissneuronů při extrémních výkyvech energetické bilance má za následek poruchu nejen fertility, ale i kvality kosti. Funkční vztah mezi energie-

tickou bilancí, leptinem a reprodukcí je účelným zařízením bránícím koncepci v období, kdy nejsou zajištěny dostatečné energetické zásoby pro růst plodu. Nedostatečně aktivovaná syntéza GnRH v adolescenci má za následek zpomalení vývoje vrcholu kostní hmoty. Nezvratnému poškození fertility i skeletu u amenoreických dívek lze zabránit navozením pulzatilní sekrece LH a ovulačního cyklu podáním rhLeptinu [14]. Lidským modelem zpomaleného vývoje kostní hmoty v důsledku nízkých hladin leptinu je idiopatická skolióza páteře u dívek, u nichž hladiny leptinu v séru pozitivně korelují s parametry kostní hmoty.

Účinek leptinu na skelet může být tedy anabolický i proresorpční a závisí na interakci přímého vlivu na kost s aktivací β -1 nebo β -2 adrenergních receptorů a dalších neurohormonů. Jak dokládají klinické studie, hladina leptinu u obou pohlaví pozitivně koreluje s ukazatelem kostní remodelace (kostní izoALP). Mimoto je gen pro leptinový receptor (polymorfismus Gln223Arg) asociován s počtem fraktur obratlových těl u postmenopauzálních žen a s kostní densitou u pubertálních i dospělých mužů [10,33]. Zcela zásadní význam má sérový leptin pro vývoj vrcholu kostní hmoty u pubertálních dívek.

Adiponektin

Osteotropním hormonem tukové tkáně je také adiponektin. Mezi adipozitou a hladinami adiponektinu je inverzní vztah. Hodnota cirkulujícího adiponektinu je velmi nízká u obezity a stoupá při protrahovaném hladovění a ztrátě tělesné hmotnosti. Adiponektin má klíčový význam v regulaci metabolismu tuků a glukózy, jejíž produkci tlumí a zvyšuje citlivost tkání na inzulín. Termogenetickým mechanismem snižuje tělesnou hmotnost. Nedostatek adiponektinu vede k inzulinové rezistenci, dyslipidemii, vzniku aterosklerózy a aktivaci zánětu [1].

Kostní efekt adiponektinu spočívá v modulaci klíčových funkcí osteo-

blastů (inhibuje signalizaci transkripčního faktoru Runx2 a stimuluje receptor PPAR γ) [25]. Zrychluje kostní remodelaci, v níž převládá proces resorpce nad formací. Adiponektin má negativní prediktivní význam pro kostní denzitu [23,30]. U starších mužů je hladina adiponektinu považována za rizikový faktor pro vznik fraktury, a to nezávisle na složení tělesných tkání [4]. Také u dospělých obézních žen, které podstoupily bypass žaludku, se spolu s poklesem tělesné hmotnosti a vzestupem hladiny adiponektinu významně snížila celková kostní denzita [41]. Je pravděpodobné, že hormon má negativní vliv i na vývoj pubertálního skeletu. Nezávislé negativní korelace mezi hladinou adiponektinu a kostní denzitou páteře a kyčle byly zaznamenány u zdravých adolescentních dívek i u dívek s anorexia nervosa. U dětí byl mimoto nalezen negativní vztah mezi hladinami adiponektinu a pubertální expanzí endostální i periostální kosti a její kvalitou [34].

Adiponektin má tedy negativní vztah nejen ke kostním parametrům v dospělosti, ale i u rostoucího organismu. Lze přepokládat, že je jedním z faktorů podílejících se na poruše vývoje kostní hmoty u dívek s mentální anorexií. Naopak deficit produkce adiponektinu může být příčinou nízkého výskytu osteoporózy u obézních.

Tuková tkáň může ovlivnit metabolismus kosti také prostřednictvím rezistinu a visfatinu. Rezistin zvyšuje produkci glukózy, snižuje citlivost tkání na inzulin a při nadprodukci vede k obezitě, která má sama osteoprotektivní efekt. Působením přímo v kosti však rezistin zvyšuje počet diferencovaných osteoklastů a stimuluje osteoklastickou resorpci. Molekula rezistinu je exprimována nejen tukovou tkání, ale také preosteoklasty a preosteoblasty. Rezistin tedy, podobně jako leptin, kostní metabolismus moduluje i na parakrinní úrovni [1]. Na základě výsledků zatím nečetných klinických studií však nebylo v tomto směru dosaženo konsenzu.

Význam inzulinomimetického hormonu visfatinu pro regulaci kostního metabolismu není jasný. Zatím byla publikována ojedinělá studie, která u mužů s metabolickým syndromem prokázala pozitivní vztah mezi hladinami visfatinu a kostní denzitou [19].

Příčinou premenopauzální osteopenie indukované s násilnou redukcí tukové hmoty je anorexia nervosa. Onemocnění postihuje především dívky nebo mladé ženy, ale může se manifestovat i u mužů. Patogeneze onemocnění je multifaktoriální, kdy v důsledku nutriční nedostatečnosti dochází k poruše hypothalamických funkcí, k rozvoji hypoestrinizmu a poklesu hladin IGF-1. Ztrátu kostní hmoty zrychlí i nízký cirkulující leptin a vysoké hladiny adiponektinu, kortizolu a ghrelinu, jež mají za následek extrémní aktivaci systému RANK/RANKL. Útlum novotvorby kosti související s deficitem IGF-1 je dále zesilován aktivací β -2 adrenergního systému. Nízká denzita kosti je provázána i poruchou její mikroarchitektury. Po zvládnutí nutričního deficitu, zvýšení tělesné hmotnosti a indukci menstruačního cyklu však u většiny žen dochází k urychlení vývoje kostní hmoty a ke kompletní normalizaci její kvality.

Závěrečné poznámky

Sval a skelet vytvářejí anatomicky i funkční celek, jehož obě složky jsou řízeny společnými hormonálními okruhy, z nichž klíčovou roli mají IGF-1, androgeny a vitamin D. Deficit kteréhokoli z těchto hormonálních faktorů i nedostatečný vývoj svalu mohou vést k závažnému poškození vyvíjejícího se i dospělého skeletu. Funkční vztah mezi tukovou tkání a skeletem není dán pouze přímým působením mechanické nálože na kost, ale také vlivem hormonů syntetizovaných adipocyty. Takto adipokiny modulují metabolismus kosti přímo na tkáňové úrovni (leptin, adiponektin) a nepřímo aktivací hypothalamických neurohumorálních center (leptin). Nejvýznamnějším pozitivním (nebo negativním) mediá-

torem účinku leptinu je β adrenergní systém. Zatímco globální efekt leptinu na lidský skelet je převážně anabolický, adiponektin je faktorem osteoresorpčním. Osteotropní účinky hormonů tukové tkáně budou patrně předmětem výzkumu především u nemocných s metabolickým syndromem.

Literatura

1. Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 182–197.
2. Ashby RL, Adams JE, Roberts SA et al. The muscle-bone unit of peripheral and central skeletal sites in children and young adults. *Osteoporos Int* 2011; 22: 121–132.
3. Baldock PA, Alison S, Macdonald 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.
4. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1568–1576.
5. 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.
6. Beranova L, Sedláčková D, Konečná J et al. Neuropeptide Y, ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and their changes during six-week refeeding. *Vnitř Lék* 2009; 55: 925–928.
7. 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.
8. Cannon JG, Cortez-Cooper M, Meaders E et al. Follicle-stimulating hormone, interleukin-1, and bone density in adult women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 293: R790–R798.
9. Eleftheriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 231–236.
10. 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.
11. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alfonso-Vale MI et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (Supl 5): S192–S203.
12. Fricke O, Beccard R, Semler O et al. Analyse of muscular mass and function: the impact on bone mineral density and peak muscle mass. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2393–2400.
13. Fricke O, Schoenau E. The “muscle-bone unit”: probing the relevance of mechanical signal for bone development in children and adolescents. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 1–9.
14. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhoea in the adolescent. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135: 163–178.
15. Grundberg E, Brändström H, Ribom EL et al. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinology* 2004; 150: 323–328.

16. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 905–912.
17. Hasselström H, Karlson KM, Hansen SE et al. Sex differences in bone size and bone mineral density before puberty. The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS). *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 7–14.
18. Iacobellis G, Iorio M, Napoli N et al. Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: e12–5 (Epub 2010).
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: 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. Krsek M, Rosická M, Haluzik 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.
23. Lac G, Cavalie H, Ebal E et al. Effects of a high fat diets on bone of growing rats. Correlations between visceral fat, adiponectin and bone mass density. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 16.
24. 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.
25. Liu LF, Shen WJ, Zhang ZH et al. Adipocytes decrease Runx2 in osteoblastic cells: roles of PPAR γ and adiponectin. *J Cell Physiol* 2010; 225: 837–845.
26. MacDonald H, Kontulainen S, Petit M et al. Bone strength and its determinants in pre- and early pubertal boys and girls. *Bone* 2006; 39: 598–608.
27. 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.
28. Mukherjee A, Murray RD, Shaket SM. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl 3): 35–41.
29. Parfitt AM. The attainment of peak bone mass: What is the relationship between muscle growth and bone growth? *Bone* 2004; 34: 767–770.
30. 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.
31. Pludowski P, Lebedowski M, Olszaniecka M et al. Idiopathic juvenile osteoporosis – an analysis of the muscle-bone relationship. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1681–1690.
32. Rauch F, Bailey DA, Barter-Jones A et al. The “muscle-bone unit” during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004; 34: 771–775.
33. Richter L, Chevalley T, Manen D et al. Bone mass in prepubertal boys is associated with a Glu223Arg amino acid substitution in the leptin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4380–4386.
34. Sayers A, Timpson NJ, Sattar N et al. Adiponectin and its association with bone mass accrual in childhood. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2212–2220.
35. Suzuki N, Somei M, Kitamura K et al. Novel bromomelatonin derivatives suppress osteoclastic activity and increase osteoblastic activity: Implications for the treatment of bone disease. *J Pineal Res* 2008; 44: 326–334.
36. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 295–300.
37. Tsuji K, Maeda T, Kawane T et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1711–1723.
38. Venken K, Movérare-Skrtic S, Kapchick JL et al. Impact of androgens, growth hormone, and IGF-I on bone and muscle in male mice during puberty. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 72–82.
39. Žofková I. Hormonal aspects of the muscle-bone unit. *Physiol Res* 2008; 57 (Suppl 1): S159–S169.
40. Žofková I, Hill M. Biochemical markers of bone remodeling correlate negatively with circulating TSH in postmenopausal women. *Endocr Regul* 2008; 42: 121–128.
41. 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.

prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

www.endo.cz

e-mail: izofkova@endo.cz

Doručeno do redakce: 1. 7. 2011

Přijato po recenzi: 7. 9. 2011

www.urologickelisty.cz