

Vplyv telesnej hmotnosti a sérových adipocytokínov na densitu kostného minerálu a niektoré parametre kostného metabolizmu u postmenopauzálnych žien

Z. KRIVOŠÍKOVÁ¹, V. SPUSTOVÁ¹, K. ŠTEFÍKOVÁ¹, M. GAJDOŠ¹, R. DZÚRIK¹

¹Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

SÚHRN

Krivošíková Z., Spustová V., Štefiková K., Gajdoš M., Dzúrik R.: **Vplyv telesnej hmotnosti a sérových adipocytokínov na densitu kostného minerálu a niektoré parametre kostného metabolizmu u postmenopauzálnych žien**

Prevalencia osteoporózy a obezity sa neustále zvyšuje. Aj keď dlhodobá klinická prax ukazuje, že obézne ženy netrpia osteoporózou, boli publikované štúdie, ktoré túto zásadu spochybňujú. Cieľom našej práce bolo zistiť vzťah medzi obezitou, sérovými koncentraciami adipocytokínov a kostným metabolizmom u postmenopauzálnych žien. V súbore 123 postmenopauzálnych žien sme potvrdili nižší výskyt osteoporózy u obéznych žien (9,9 %) v porovnaní so ženami s BMI v norme (21,6 %). Zistili sme významne zvýšené koncentrácie leptínu a RANKL a znížený pomer OPG/RANKL u obéznych žien. Sérový leptín významne pozitívne koreloval s T skóre krčku femuru. Regresnou analýzou sme tiež potvrdili závislosť T skóre krčku femuru od pomeru OPG/RANKL. OPG a pomer PTH/OPG koreloval s leptínom. Na základe denzitometrických meraní možno považovať vplyv obezity na hustotu kostí u postmenopauzálnych žien za priaznivý. Na druhej strane, koncentrácie kľúčových regulačných cytokínov, adipocytokínov a ich vzťah k hustote kostí svedčia skôr o negatívnom vplyve obezity na hustotu kostí.

Kľúčové slová: obezita, osteoporóza, hustota kostnej hmoty, leptín

SUMMARY

Krivošíková Z., Spustová V., Štefiková K., Gajdoš M., Dzúrik R.: **Influence of body weight and serum adipocytokines on bone mineral density and some parameters of bone metabolism in postmenopausal women**

Osteoporosis and obesity are continuously growing in prevalence. A longstanding clinical practice has pointed out, that obese women do not get osteoporosis; however, some studies have challenged that tenet. The aim of our study was to investigate the relation between obesity, serum adipocytokines and bone metabolism in postmenopausal women. In a group of 123 postmenopausal women, lower incidence of osteoporosis was confirmed in obese women (9,9 %) in comparison with non-obese women (21,6 %). Significantly higher leptin and RANKL concentrations as well as lower OPG/RANKL ratio were found in obese women. There was significant positive correlation between leptin and femoral T-score. Using regression analysis, positive correlation between femoral T-score and OPG/RANKL ratio was detected. OPG and PTH/OPG ratio were associated with leptin. On the basis of bone mineral density measurements, the influence of obesity to bone density in postmenopausal women could be considered to be affirmative. On the other hand, the concentrations of key regulation cytokines and adipocytokines in relation to bone density show rather negative influence of obesity on bone density.

Keywords: obesity, osteoporosis, bone mass density, leptin

Osteologický bulletin 2008;13(3):91–96

Adresa: RNDr. Zora Krivošíková, PhD., Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: zorka.krivosikova@szu.sk

Došlo do redakcie: 1. 4. 2008

Prijato k tisku: 14. 8. 2008

Úvod

Obezita aj osteoporóza sú pandemické ochorenia s multifaktoriálnou etiológiou, významne spojené so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Na vzniku a rozvoji týchto ochorení sa podieľajú rôzne genetické faktory (mutácie, polymorfizmy, génové interakcie), environmentálne faktory (pohlavie, vek, rasa, etnická príslušnosť, kvalita výživy, fajčenie, fyzická aktivita) ako aj ich vzájomné interakcie [1]. Obe metabolické poruchy vznikajú o mnoho skôr než dôjde k ich fenotypovej manifestácii a obe môžu mať pôvod v disregulácii spoločných prekursorových buniek [2].

Vzájomný vzťah medzi obezitou a osteoporózou je pred-

metom skúmania na klinickej aj molekulárnej úrovni. Je všeobecne akceptovaný názor, že u obéznych žien sa osteoporóza vyvíja zriedkavejšie [3]. Mnohé klinické štúdie potvrdili priamu závislosť medzi vyššou telesnou hmotnosťou, vyššou kostnou hustotou a nižším rizikom vzniku osteoporotických fraktúr [4]. Pravdepodobných príčin sa ponúka hneď niekoľko. Vyššia telesná hmotnosť predstavuje vyššiu mechanickú záťaž na kosť. Je pravdepodobné, že nadmerná telesná hmotnosť v detstve a dospievaní je jedným z primárnych faktorov pre vytvorenie maxima kostnej hmoty a udržiavania kostnej hustoty v dospelosti [5]. Táto hypotéza však dostatočne nevysvetľuje vzťah medzi obezitou a kostnou

hustotou u postmenopauzálnych žien, u ktorých sa obezita vyvinula až v dospelosti a po menopauze. Obezita je často spojená so zvýšenou sekréciou hormónov, ako je inzulín, insulin-like growth factor a amylin, ktoré významne pozitívne korelujú s hustotou kosti [6]. Tukové tkanivo je dôležitým

producentom adipokínov, z ktorých najvýznamnejším vo vzťahu ku kosti je leptín [7]. Primárnou úlohou leptínu je regulácia príjmu potravy a energetickej homeostázy. Mechanizmus účinku leptínu na kosť nie je v súčasnosti dostatočne objasnený. Bolo publikovaných viacero prác, ktoré in vitro potvrdzujú dvojaký účinok leptínu: priamy, indukciou osteogenézy v kostnom tkanive a nepriamy, inhibíciou kostnej novotvorby prostredníctvom CNS [7,8]. Adipocyty sú tiež významným periférnym zdrojom estrogénu, ktorého produkcia v období menopauzy výrazne klesá. V tukovom tkanive sa konvertujú androgény aromatizáciou na estrogény, pričom táto funkcia je priamo závislá od veku a množstva tukového tkaniva [9].

Cieľom našej práce bolo zistiť vzťah medzi obezitou, sérovými koncentraciami adipokínov a kostným metabolizmom u postmenopauzálnych žien.

Pacienti a metódy

Vyšetrili sme 123 postmenopauzálnych žien vo veku od 49 do 79 rokov. Zo súboru sme vylúčili všetky ženy so sekundárnou osteopéniou/osteoporózou. Pred zaradením do štúdie si žiadna žena nebola vedomá, že trpí na diabetes mellitus alebo má poruchu glukózovej tolerancie. Po vyšetrení oGTT sme zistili u 10 žien poruchu glukózovej tolerancie a u 8 žien diabetes mellitus typ II. V celom súbore sa na vysoký krvný tlak liečilo 34 žien a 18 žien užívalo antihipertenzívnu liečbu. Pacientky sme rozdelili do troch podskupín podľa BMI (normálna hmotnosť: BMI ≤ 25 , nadväha: $25 < \text{BMI} \leq 30$, obezita: BMI > 30). Všetky ženy sa podrobili denzitometrickému vyšetreniu lumbálnej chrbtice a krčku femuru (L1-4, FN) na celotelovom denzitometri Lunar DPX (LUNAR Corporation, Madison, WI, USA). Odbery krvi sa robili ráno nalačno. Sérové koncentrácie adipokínov (leptín, adiponektín, rezistín) a cytokínov osteoprotegerínu (OPG) a RANKL sme stanovili ELISA metódou (Biomedica, Rakúsko), koncentrácie intaktného parathormónu (iPTH) metódou IRMA (Immunotech, Francúzsko), koncentrácie C-terminálneho telopeptidu kolagénu typu I (CTx) ELISA metódou (Nordic Bioscience Diagnostics AIS, Dánsko) a koncentrácie osteokalcínu (OC) metódou RIA (Cis Bio International, Francúzsko). Všetky vyšetrenia a odbory sme vykonali v období október až marec.

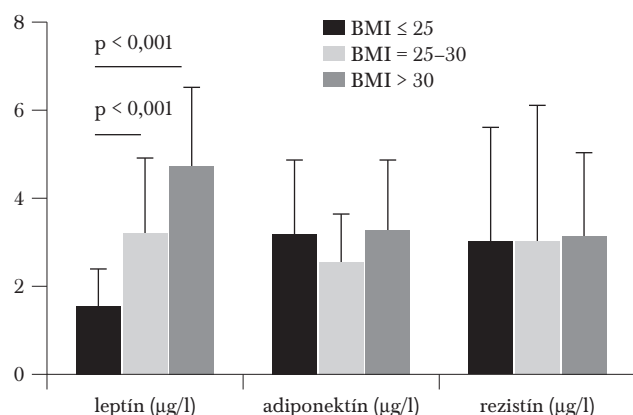
Na štatistické vyhodnotenie sme použili softvér SPSS 12.0 (SPSS Inc., USA). Dáta sme udávali ako priemerné hodnoty (SD) alebo mediány (25–75 kvartil). Za štatisticky významné sme považovali rozdiely na hladine významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

Priemerné hodnoty antropometrických a niektorých parametrov kostného metabolizmu v jednotlivých podskupinách podľa BMI sú uvedené v *tabuľke 1*. Pacientky sa nelíšili vo veku, výške ani veku menopauzy. Priemerné koncentrácie iPTH a markerov kostného metabolizmu CTx a OC sa takisto v závislosti od BMI nelíšili. Z celkového počtu pacientok 43,2 % malo osteoporózu a 37,2 % osteopéniu (*tabuľka 2*). Najviac osteoporóz bolo potvrdených u žien s BMI v norme (21,6 %) a najmenej u žien s obezitou (9,9 %). Hodnoty BMD a T skóre lumbálnej chrbtice a krčku femuru sú znázornené v *tabuľke 3*. BMD aj T skóre krčku femu-

Graf 1

Hodnoty leptínu, adiponektínu a rezistínu u postmenopauzálnych žien podľa BMI



Hodnoty sú uvedené ako priemer $\pm$ SD.

Tabuľka 1

Základné údaje a hodnoty markerov kostného metabolizmu u postmenopauzálnych žien podľa BMI

	BMI		
	≤ 25 (n = 52)	$25-30$ (n = 44)	> 30 (n = 27)
Vek (roky)	60,8 $\pm$ 8,3	61,9 $\pm$ 6,8	63,1 $\pm$ 7,4
Výška (cm)	162,2 $\pm$ 6,0	162,1 $\pm$ 7,3	160,0 $\pm$ 6,1
Vek menopauzy (roky)	47,9 $\pm$ 5,3	49,5 $\pm$ 4,1	49,1 $\pm$ 5,0
Hmotnosť (kg)	60,5 $\pm$ 7,1	71,8 $\pm$ 6,5	83,0 $\pm$ 6,7
iPTH (pg/ml)	56,1 $\pm$ 29,7	64,0 $\pm$ 41,3	62,2 $\pm$ 30,9
CTx (ng/ml)	0,74 $\pm$ 0,4	0,80 $\pm$ 0,5	0,62 $\pm$ 0,4
OC (ng/ml)	21,3 $\pm$ 8,0	21,9 $\pm$ 8,2	18,9 $\pm$ 8,4

Hodnoty sú uvedené ako priemer $\pm$ SD.

Tabuľka 2

Percentuálne zastúpenie osteopénie a osteoporózy vo vyšetřovanom súbore podľa BMI

	BMI			Všetci
	≤ 25	$25-30$	> 30	
Norma (%)	4,3	8,3	6,9	19,5
Osteopénia (%)	10,5	16,7	10,0	56,7
Osteoporóza (%)	21,6	11,7	9,9	43,2

ru u obézných žien bolo vyššie u žien s nadváhou a významne vyššie u žien s obezitou v porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou ($p < 0,03$). Podobne BMD aj T skóre lumbálnej chrbtice bolo významne vyššie u žien s nadváhou ($p < 0,04$) ako aj u žien s obezitou ($p < 0,05$) v porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou.

Adipocytokíny

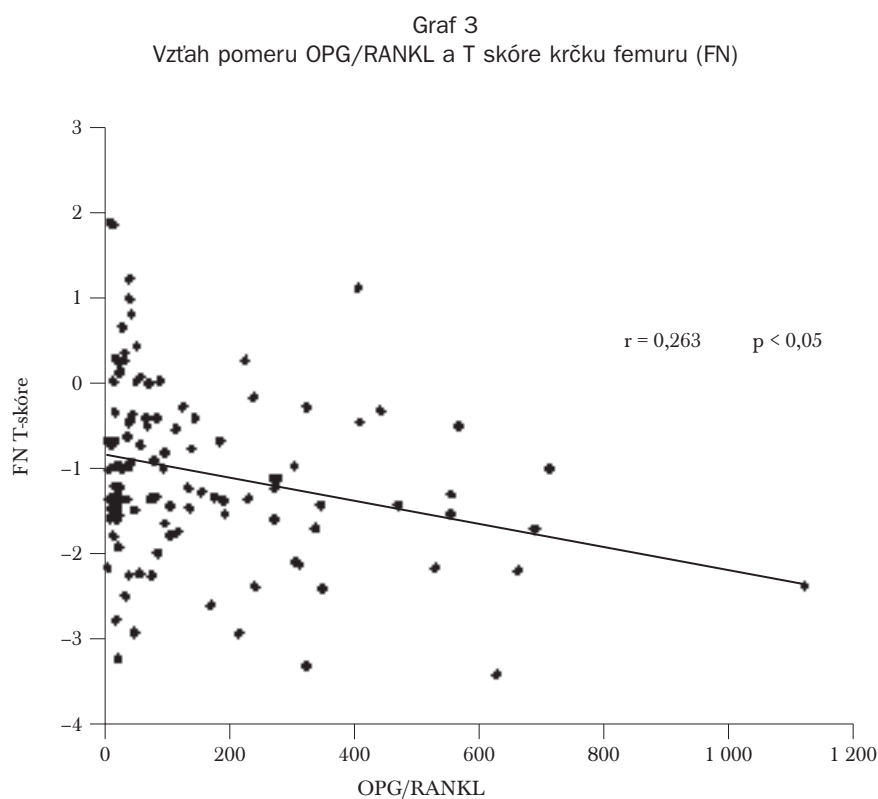
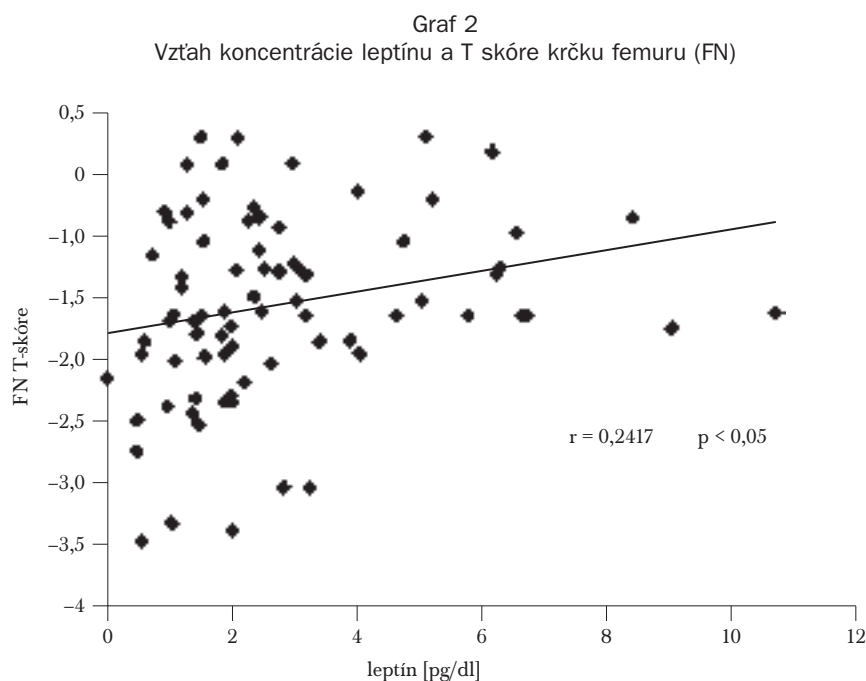
Hodnoty sérových koncentrácií adipocytokínov v skupinách podľa BMI sú uvedené v *grafe 1*. So stúpajúcim BMI sa významne zvyšovala koncentrácia leptínu. V porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou, v skupine s nadváhou sa jeho priemerné hodnoty zvýšili o 100 % ($p < 0,001$) a v skupine obézných až o 200 % ($p < 0,001$). V koncentráciách adiponektínu a rezistínu sme nenašli štatisticky významné rozdiely. Koncentrácie leptínu významne pozitívne korelovali s T skóre krčku femuru (*graf 2*) ($r = 0,2417$, $p < 0,05$). Nepotvrdili sme tento vzťah s BMD alebo T skóre lumbálnej chrbtice.

Cytokíny kostného metabolizmu

Mediány sérových koncentrácií OPG a RANKL a pomerov OPG/RANKL a PTH/OPG sú uvedené v *tabuľke 4*. Významne vyššie koncentrácie RANKL ($p < 0,01$) a nižší pomer OPG/RANKL ($p < 0,05$) sme zistili v skupine obézných žien v porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou. Regresnou analýzou sme tiež potvrdili vzťah medzi T skóre krčku femuru a pomeru OPG/RANKL (*graf 3*). Koncentrácia OPG a pomeru PTH/OPG korelovala s leptínom ($r = -0,561$, $p < 0,02$; $r = 0,555$, $p < 0,02$) (*graf 4*). OPG a leptín tiež významne korelovali s vekom ($r = 0,271$, $p < 0,02$; $r = 0,259$, $p < 0,3$) (*graf 5*).

Diskusia

Obezita a strata kostnej hmoty sú časté patofyziologické stavy, ktoré sa u žien výrazne akcelerujú v období menopauzy. Približne u 35 % žien sa strata kostnej hmoty významne zvyšuje práve v období prvých 6–8 rokov po nástupe menopauzy. Pokles estrogénov je spojený so zníženou aktivitou osteoblastov, zvýšenými proesorpnými účinkami interleukínov a prostaglandínov, zníženou produkciou rastových faktorov stimulujúcich novotvorbu,



vzostupom parathormónu a kortizolu a znížením sekrécie kalcitonínu [10]. Na druhej strane, u žien s nadváhou alebo obezitou boli zistené vyššie koncentrácie estrogénov, zvýšená hustota kostí (BMD) a znížené riziko fraktúr [4,11]. V našom súbore sme zistili významne vyššie hodnoty BMD a T skó-

re lumbálnej chrbtice aj krčku femuru u žien so zvýšenou hmotnosťou a obezitou v porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou. Takisto percentuálne zastúpenie žien s potvrdenou osteoporózou bolo najnižšie v skupine obézných a najvyššie v skupine s normálnou hmotnosťou.

Údaje o potenciálnej účasti adipocytokínov na regulácii kostného metabolizmu sa v literatúre objavujú stále častejšie. Za najperspektívnejšie sa považujú leptín, adiponektín, rezistín a visfatín [27]. Účinok leptínu na kosť môže byť dvojaký, nepriamy a priamy. Nepriamy prebieha prostredníctvom stimulácie sekrécie rastového hormónu, ktorý následne pôsobí na hypotalamus. U žien s hypotalamickou amenoreou navodenou nadmernou fyzickou záťažou pri vrcholovom športe boli zistené nízke koncentrácie leptínu [14]. Po trojmesačnej liečbe s rekombinantným ľudským leptínom sa u nich zistili významne vyššie koncentrácie IGF-1 a osteokalcínu. Priamy účinok leptínu na kosť sa prejavuje inhibíciou adipogenézy a stimuláciou diferenciácie osteoblastov z mezenchymálnych kmeňových buniek [7]. V in vitro experimentoch, leptín zvyšuje expresiu mRNA OPG [12,13] a znižuje expresiu mRNA RANKL [15]. V našom súbore koncentrácie leptínu významne korelovali s BMI. Potvrdili sme tiež významnú asociáciu medzi leptínom a T skóre krčka femuru. Podľa Kima et al. [16], sérové koncentrácie leptínu významne korelojú s BMD krčka femuru, lumbálnej chrbtice aj celotelovej BMD. Naopak, podľa Lorentzon et al. [17], u mužov leptín významne koreluje s celotelovou BMD, ale nie s BMD krčka femuru. Literárne údaje o účinkoch adiponektínu a rezistínu na kostný metabolizmus sú rôzne. U perimenopauzálnych žien bola pozorovaná inverzná korelácia adiponektínu s BMD [18], podobne ako u zdravých pre- a postmenopauzálnych žien a dievčat s mentálnou anorexiou [19–21]. Ukazuje sa tiež, že

adiponektín inhibuje expresiu mRNA OPG a tým stimuluje osteoklastogenézu [22]. Na druhej strane, podľa viacerých autorov adiponektín indukuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potláča osteoklastogenézu [23–25]. Významná inverzná korelácia medzi sérovým rezistínom a BMD lumbálnej chrbtice bola popísaná u mužov stredného veku [26], autori ďalšej štúdie takýto vzťah nepotvrdili [27]. My sme takisto nenašli žiadne významné rozdiely v týchto parametroch v jednotlivých podskupinách. Sérové koncentrácie adiponektínu a rezistínu sa v závislosti od BMI významne nelíšili a nezistili sme žiadny vzťah medzi adiponektínom resp. rezistínom a kostnými markermi, OPG, RANKL a BMD.

OPG a RANKL sú kľúčové extracelulárne signálne molekuly podieľajúce sa na regulácii osteoklastogenézy. RANKL pôsobí priamo na prekursor osteoklastov, viaže sa na ich membránový receptor RANK, stimuluje ich proliferáciu a diferenciáciu a zvyšuje aktivitu zrelých osteoklastov. OPG je solubilný receptor, viaže RANKL a tým bráni jeho väzbe na RANK receptor. Rovnováha medzi OPG a RANKL je potom určujúca pre funkciu osteoklastov a s tým spojenú resorpciu kosti. Narušenie OPG/RANKL rovnováhy je hlavným dôvodom vzniku rôznych osteolytických porúch vrátane osteoporózy. Významným producentom OPG a RANKL sú osteoblasty, expresia OPG bola však potvrdená aj v iných orgánoch a tkanivách, ako sú pľúca, pečeň, kardiovaskulárny systém, obličky, hematopoetické bunky a imunitné bunky [28,29] a expresia RANKL v kar-

Tabuľka 3

Kostná hustota a T-skóre lumbálnej chrbtice (L1-4) a krčku femuru (FN) u postmenopauzálnych žien podľa BMI

		BMI			p
		≤ 25	25–30	> 30	
BMD (g/cm ²)	L ₁₋₄	,959 ± ,14	1,022 ± 0,15	1,053 ± 0,16	0,04*; 0,05#
	FN	,830 ± ,14	,878 ± ,12	,891 ± ,09	0,03*
T-skóre	L ₁₋₄	–1,838 ± 1,19	–1,319 ± 1,24	–1,050 ± 1,32	0,04*; 0,05#
	FN	–1,253 ± 1,16	–,847 ± 1,04	–,747 ± ,75	0,03*

* BMI ≤ 25 vs. BMI > 30

BMI ≤ 25 vs. BMI 25–30

Hodnoty sú uvedené ako priemer ± SD.

Tabuľka 4

Hodnoty cytokínov kostného metabolizmu u postmenopauzálnych žien podľa BMI

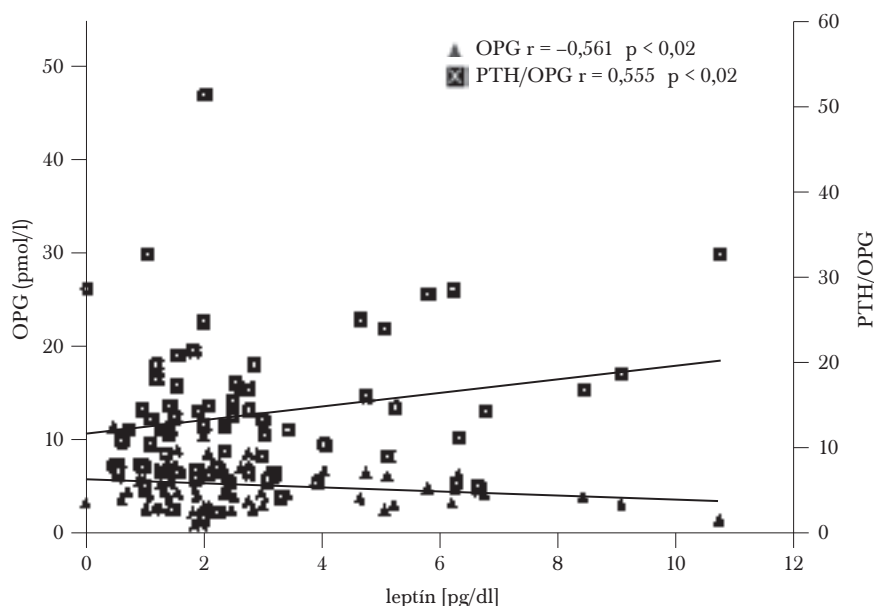
		BMI			p
		≤ 25	25–30	> 30	
OPG	4,01 (2,80–5,56)	4,22 (2,90–6,01)	4,38 (3,196,5)		
RANKL	0,04 (0,01–0,11)	0,08 (0,02–0,18)	0,14 (0,03–0,26)		* 0,01
OPG/RANKL	90,5 (35,7–309,8)	41,1 (19,2–189,2)	33,9 (15,8–135,6)		* 0,05
PTH/OPG	12,7 (7,9–19,3)	12,1 (7,6–22,4)	14,9 (7,9–18,7)		

Hodnoty sú uvedené ako mediány (25–75 kvartil)

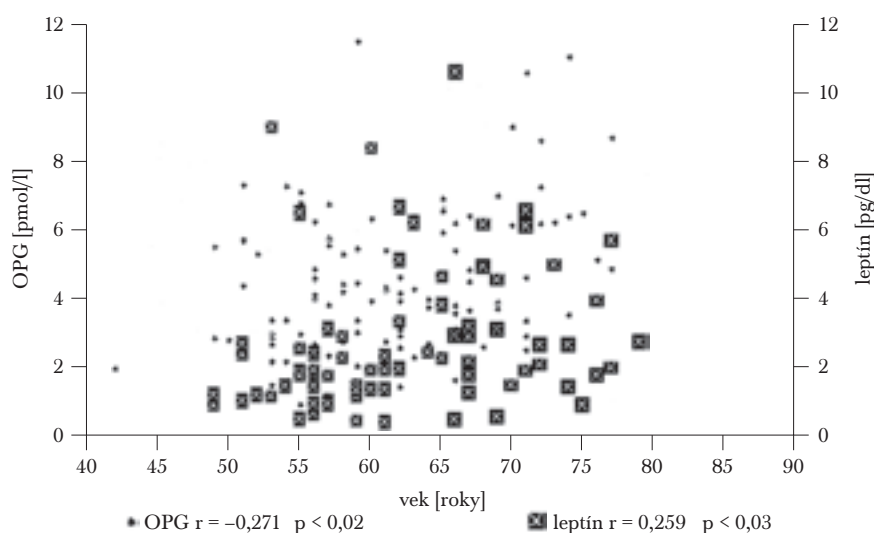
* BMI ≤ 25 vs. BMI > 30

diovaskulárnem systéme a v aktivovaných T-lymfocytoch [29]. In vitro experimenty s bunkovými kultúrami dokázali, že OPG sa exprimuje aj v tukovom tkanive, pričom expresia sa líšila v závislosti od typu adipocytov [29]. Význam produkcie OPG v tukovom tkanive nie je v súčasnosti jasný. Vzhľadom na veľký objem telesného tuku pri obezite však príspevok tukového tkaniva k celkovej koncentrácii cirkulujúceho OPG môže byť významný. Podľa literárnych údajov koncentrácie OPG so stúpajúcim vekom rastú [30]. Všeobecne sa akceptuje názor, že sa jedná o kompenzačný mechanizmus organizmu, ktorým sa vysporiada s prirodzeným úbytkom kostnej hmoty. Zvýšené sérové koncentrácie OPG sa zistili aj u pacientov s vaskulárnymi kalcifikáciami a koronárnymi ochoreniami [29] a u niektorých ďalších [31,32]. Podobne ako u osteoporózy, predpokladá sa že zvýšená sekrécia OPG do cirkulácie má chrániť arteriálne steny vaskulárneho tkaniva pred iniciáciou aterosklerotického procesu, ale aj ako následok celkovej zvýšenej produkcie zápalových cytokínov v dôsledku rozvoja aterosklerózy [29]. Z tohto dôvodu sa ponúka otázka, či sérové koncentrácie OPG a RANKL sú odrazom produkcie týchto cytokínov v kosti, alebo len parciálnym príspevkom kosti k celkovej produkcii. Findlay a spol. ako prví publikovali dôkazy o možnom priamom vzťahu medzi expresiou mRNA OPG a mRNA RANKL a ich koncentráciami v cirkulácii [33]. U mužov s osteoartrítidou zistili pozitívnu koreláciu medzi expresiou mRNA OPG v kosti a sérovou koncentraciou, pozitívnu koreláciu medzi expresiou mRNA v kosti a sérovou koncentraciou a inverznú koreláciu medzi mRNA RANKL a hustotou kosti. Znamená to, že kosť je buď hlavným prispievateľom OPG do cirkulácie, alebo expresia mRNA OPG je regulovaná v kosti podobne ako v ostatných tkanivách. Výsledky s expresiou RANKL zas naznačujú, že koncentrácia RANKL v sére je odrazom exprese mRNA RANKL v kosti. Tento záver podporuje aj inverzný vzťah medzi koncentraciou mRNA RANKL a zisteným vyšším kostným obratom.. Významnú pozitívnu koreláciu OPG s vekom sme potvrdili aj v našom súbore. Nezaznamenali sme významné rozdiely v koncentráciách OPG a pomere PTH/OPG v závislosti od BMI, ale zistili sme výrazný vzostup v koncentráciách RANKL a tým aj pokles v pomere OPG/RANKL a závislosť FN T skóre od pomere OPG/RANKL. Ak by platila závislosť medzi sérovými kon-

Graf 4
Vzťah koncentrácie osteoprotegerínu (OPG) a pomeru PTH/OPG ku koncentrácii leptínu



Graf 5
Závislosť koncentrácie osteoporotegerínu (OPG) a leptínu od veku



centráciami a zníženou hustotou kostí ako ich popisuje Findlay a spol., naše výsledky by znamenali, že obezita u postmenopauzálnych žien by mala byť spojená skôr so zníženou hustotou kostí než so zvýšenou. Nevýhodou Findlayovej štúdie je nízky počet pacientov (15 mužov, 25 žien) a skutočnosť, že výsledky získal len v podskupine mužov, ale nie žien [33].

Záver

V súlade s literárnymi údajmi sme zistili že hustota kostí hodnotená ako BMD, resp. T skóre je u postmenopauzálnych obéznych žien významne vyššia, ako u žien s nadváhou a normálnou hmotnosťou. Tiež sme potvrdili, že koncentrá-

cia leptínu sa so stúpajúcim BMI zvyšuje a významne pozitívne koreluje s hustotou kosti v oblasti krčka femuru, nie však v oblasti lumbálnej chrbtice. Na základe týchto výsledkov by sme mohli povedať, že obezita má priaznivý účinok na hustotu kostí u postmenopauzálnych žien. Na druhej strane, aj keď sme nenašli priamu závislosť medzi OPG a hustotou kosti, fakt, že u obéznych žien stúpa koncentrácia RANKL a klesá pomer OPG/RANKL, ako aj inverzná závislosť FN T skóre od pomeru OPG/RANKL, svedčí skôr o negatívnom vplyve obezity na hustotu kostí. Znižujúca sa koncentrácia OPG so zvyšujúcim sa leptínom u obéznych žien je tiež v určitom rozpore s predstavou, že OPG so zvyšujúcimi sa koncentraciami leptínu a so zníženou hustotou kosti stúpa. Jednoduchá odpoveď na otázku aký je vzťah obezity k rozvoju osteoporózy nie je na základe týchto výsledkov možná a vyžaduje ďalšie sledovania.

Táto práca bola podporená grantom Agentúry na podporu výskumu a vývoja APVT-21-019702 a APVT-21-010104.

Literatúra

- Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanism of disease: Is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2[1]:35–43.
- Hsu YH, Venners SA, Terwedoe HA, et al. 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;83:146–54.
- Albala C, Yaney M, Devoto E, et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20[11]:1027–32.
- Melton LJ, Kan SH, Frye MA, et al. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1000–11.
- Wang MC, Bachrach LK, M. Van Loan M, et al. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone*. 2005;37(4):474–81.
- Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E827–E847.
- Thomas T. Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. *Joint Bone Spine*. 2003;70:18–21.
- Khosla S. Leptin-central or peripheral to the regulation of bone metabolism? *Endocrinology*. 2002;143[11]:4161–4164.
- Longcope C, Baker S. Androgen and estrogen dynamics: Relationship with age, weight and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:601–604.
- Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:385–409.
- Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*. 2002;31:547–555.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken C, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res*. 2002;17:200–209.
- Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res*. 2002;17:1563–1569.
- Welt C, Chan J, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351:987–997.
- Yang DC, Tsay HJ, Lin SH, et al. cAMP/PKA regulates osteogenesis, adipogenesis and ratio of RANKL/OPG mRNA expression in mesenchymal stem cells by suppressing leptin. *Plos ONE*. 2008;3[2]:e1540.
- Kim SM, Kim SH, Lee JR, et al. Associations of leptin receptor polymorphisms Lys109Arg and Gln223Arg with serum leptin profile and bone mineral density in Korean women. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; in press.
- Lorentzon M, Landin K, Mellström D, et al. Leptin is a negative independent predictor of areal BMD and cortical bone size in young adult Swedish male. 2006;21:1871–1878.
- Richards JB, Valdes AM, Burling K, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1517–23.
- Jürimäe J, Rømbel K, Jürimäe T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res*. 2005;37:297–302.
- Jürimäe J, Jürimäe T. Plasma adiponectin concentration in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with body composition, bone mineral and metabolic variables. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E42–7.
- 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;92:2046–52.
- Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts via the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1648–56.
- Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2005;309:99–109.
- Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004;35:842–9.
- Oshima K, Nampai A, Matsuda M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331:520–6.
- Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, et al. The relationship between resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:131–138.
- Peng XD, Xie H, Zhao Q, et al. Relationship between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone mineral markers in Chinese men. *Clinica Chimica Acta*. 2008;387:31–35.
- An JJ, Han DH, Kim DM, et al. Expression and regulation of osteoprotegerin in adipose tissue. *Yonsei Med J*. 2007;48[5]:765–772.
- Papadopoulos AE, Klonaris CN, Theocharis SE. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol Histopathol*. 2008;23:497–506.
- Samelson EJ, Broe KE, Demissie S, et al. Increased plasma osteoprotegerin concentrations are associated with indices of bone strength of the hip. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb; in press.
- Secchiero P, Corallini F, Pandolfi A, et al. An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *Am J Pathol*. 2006 Dec;169[6]:2236–44.
- Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, et al. sRANKL/osteoprotegerin complex and biochemical markers in a cohort of male and female hemodialysis patients. *J Endocrinol Invest*. 2007 Oct;30[9]:762–6.
- Findlay D, Chehade M, Tsangari H, et al. Circulating RANKL is related to RANKL mRNA levels in bone in osteoarthritic males. *Arthritis Res Ther*. 2008 Jan 8; in press.