

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Leptin im Knochenstoffwechsel**

Vock L

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2003; 10 (1), 22-27*

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**





# Leptin im Knochenstoffwechsel

L. Vock

Leptin ist ein in Adipozyten exprimiertes Hormon mit vielfältigen Funktionen im gesamten Organismus. Verschiedene Studien legen eine positive Wirkung von Leptin auf den Knochenstoffwechsel nahe. In vitro führte die Inkubation von Knochenmarkstromazellen mit Leptin zu deren Differenzierung zu Osteoblasten und Mineralisation der Matrix. Bei ovariectomierten Ratten konnte durch Leptin der Knochenverlust vermindert werden. Überraschenderweise zeigten andere Studien eine zentrale inhibitorische Wirkung von Leptin auf Osteoblasten bei Nagern. Diese einander scheinbar widersprechenden Ergebnisse zeigen, daß die molekularen Mechanismen, mit welchen Leptin auf den Knochenstoffwechsel wirkt, noch nicht ausreichend verstanden werden. In klinischen Studien findet sich eine protektive Wirkung von Fettmasse und „body mass index“ (BMI) auf die Knochendichte (postmenopausaler) Frauen überwiegend bestätigt. Damit im Einklang, konnten erhöhte Leptinspiegel gefunden werden. Ob Leptin nun direkt in den Knochenstoffwechsel eingreift oder bloß indirekt etwa über eine erhöhte mechanische Belastung, läßt sich aus klinischen Studien allein nicht beantworten. Hingegen dürfte Leptin im Knochenstoffwechsel von Männern keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Situation bei Kindern und Jugendlichen ist noch unklar, wobei eine positive Wirkung von Leptin in fetalem Knochen relativ sicher ist. Leptin könnte jedoch auch im Wachstum und der Knochenreifung bei Kindern und Jugendlichen eine Rolle spielen.

*Leptin, a hormone with multiple functions in the human organism, is expressed in adipocytes. There are studies which have confirmed the positive influence of leptin on bone metabolism. In vitro, it was found that the incubation of bone marrow stroma cells with leptin led to their differentiation to osteoblasts and to mineralisation of the matrix. It has been suggested that Leptin could decrease the bone loss in ovariectomized rats. Furthermore, some studies have had astounding results, proving a central inhibitory influence of leptin on osteoblasts in rodents. These apparently contradictory results clearly show that the molecular mechanisms by which leptin acts upon bone metabolism are still unknown. In clinical trials, a protective influence of fat mass and body mass index (BMI) on the bone mineral density (BMD) of (postmenopausal) women could largely be confirmed. Correspondingly, a significant raise in serum leptin levels was found. The question as to whether leptin acts directly on bone metabolism or indirectly by increased mechanical load cannot be answered by clinical investigation alone. Leptin has not yet been found to have a strong influence in the male bone metabolism. In fact, the pertaining results are almost negligible. The situation in children and adolescents is still unclear, although a positive influence of leptin on fetal bone is quite sure. Leptin might also have influence on growth and affect the maturation of bone in children and adolescents.*  
**J Miner Stoffwechs 2003; 10: 22–27.**

Leptin ist ein 1994 entdecktes Peptidhormon, das aus 167 Aminosäuren besteht. Vom griechischen Wort λεπτος (mager, dünn, klein oder gering) abgeleitet, soll der Name auf die zuerst entdeckte Funktion des Peptids hinweisen, die Hemmung der Nahrungssappetenz. Leptin wird hauptsächlich in Adipozyten gebildet. Es wird vom Fettgewebe bei anaboler Stoffwechsellage ins Blut abgegeben und wirkt auf Leptinrezeptoren in hypothalamischen Kernen (Abb. 1). Dort führt die nachfolgende Signaltransduktion zu einer Hemmung der Sekretion von Neuropeptid Y (NPY), dessen physiologische Funktion wiederum die Stimulation der Nahrungsaufnahme ist [1].

Die Leptinproduktion unterliegt geschlechtsspezifischen Einflüssen, die durch Sexualhormone mediiert werden sollen [2]. Auch der Glukosestoffwechsel ist auf noch unklare Weise (über Insulin?) mit der Leptinsekretion verbunden, Katecholamine vermindern die Leptinproduktion in den Adipozyten wahrscheinlich über  $\beta$ 3-Adrenozeptoren. Als weitere Regulatoren werden unter anderem Glukokortikoide und Zytokine diskutiert: so inhibieren etwa Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) signifikant die Expression und Sekretion von Leptin in Knochenmarksadipozyten.

Kürzlich konnten Kanabrocki et al. [3] zeigen, daß die Leptin-Ausschüttung einem zirkadianen Rhythmus folgt. In einer vergleichenden Studie zwischen adipösen diabetischen Männern und einer gesunden Kontrollgruppe wurden regelmäßig die höchsten Leptinspiegel bei beiden Gruppen ungefähr zwischen Mitternacht und 2:30 h morgens gemessen, die niedrigsten Spiegel zwischen Mittag und frühem Nachmittag. Die Gruppe der adipösen Diabetiker wies aber höhere durchschnittliche Leptin-Werte auf als die gesunde Vergleichsgruppe. Zu dem selben Ergebnis kommen auch Klein et al. [4] in einer Studie über den Einfluß von Adipositas auf die Östradiol- und Leptinspiegel

und deren Verhältnis zu Knochenreifung und Knochendichte bei Kindern. Der Spiegel von Leptin schwankte sowohl bei adipösen Kindern als auch bei der normalen Kontrollgruppe, bei letzterer allerdings konnte ein stärkerer Anstieg des Spiegels beobachtet werden. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war allerdings nicht signifikant.

## Auswahl bekannter und vermuteter physiologischer Wirkungen

Leptinrezeptoren wurden (beim Schwein) nicht nur in Hypothalamus, Cortex cerebri, Amygdala, Thalamus, Cerebellum, Area postrema sowie der Hypophyse gefunden, sondern auch in Ovar, Corpus uteri, Leber, Niere, Pankreas, Nebenniere, Herz, Lunge, Intestinum, Knochenmark, Muskel und Fettgewebe [5], bei der Maus u. a. auch an mehreren Stellen in der Plazenta [6, 7], dem fetalen Knorpel-Knochen und dem Haarfollikel.

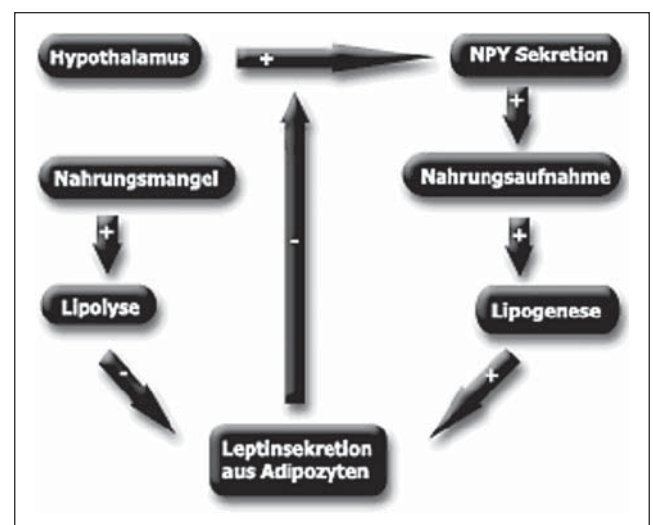


Abbildung 1: Produktion von Leptin

Korrespondenzadresse: cand. med. Lorenz Vock  
A-1080 Wien, Laudongasse 51, e-mail: a8700093@unet.univie.ac.at

## Grundlagenstudien

Leptinrezeptoren gehören der Zytokinrezeptor-Superfamilie an. Ihre Präsenz in zahlreichen Geweben legt vielfältige Funktionen von Leptin nahe, die in immer größerer Zahl diskutiert werden, u. a.: Wirkungen auf das Entzündungsgeschehen, die Hämatopoese, die Stimulation von Granulozyten-Makrophagen-Kolonien und die Angiogenese. Weiters könnte Leptin immunregulatorische Funktionen besitzen, sowie eine positive Wirkung auf die Fertilität [8, 9], das sympathische Nervensystem und Einflüsse auf endokrine Regelkreise wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), „growth hormone“ (GH), Parathormon (PTH), NPY, „glucagon-like peptide-1“, Melanocortin, „corticotropin-releasing hormone“ (CRH) sowie „cocaine and amphetamine regulated transcript“ (CART) [10].

### **Knochenstoffwechsel und Leptin**

Der permanente Umbau von Knochen ist bei Wirbeltieren der physiologische Prozeß, mit dem eine konstante Knochenmasse etwa vom Ende der Pubertät bis zur Menopause/Andropause aufrechterhalten werden kann. Neben gut beschriebenen lokalen Prozessen des Knochenumbaus, der durch autokrine und parakrine Mechanismen gesteuert wird, legen neuere Studien nahe, daß eine zentrale Kontrolle der Knochenbildung existiert, die durch neuroendokrine Mechanismen geregelt wird. Diese zentrale Kontrolle der Knochenbildung könnte auch Leptin mit einschließen. Studien an Mäusen legen nahe, daß ein solcher Effekt über Rezeptoren der hypothalamischen Kerne erfolgen könnte [11]. Zu Beginn der Erforschung dieser Mechanismen standen klinische Beobachtungen bei Diabetikern und Adipösen. Durch die Erforschung von Leptin bzw. seiner Signaltransduktion hofft man, neue Wege zur Behandlung osteopenischer Erkrankungen zu eröffnen [12].

### **Beobachtungen bei Diabetikern**

Bei Diabetikern finden sich häufig lokale Läsionen am Fußskelett als Spätkomplikation [13]. Hierbei könnte es eine Rolle spielen, daß bei gestörter Aufnahme von Glukose in die Zelle von dieser kein Sättigungssignal „Leptin“ ausgeschüttet wird. Der Mangel an Leptin könnte auf den Knochenstoffwechsel negativen Einfluß nehmen. Insgesamt werden für diabetische Knochenläsionen aber verschiedene pathogene Mechanismen bzw. Fehlen von Faktoren diskutiert: Insulin und die nachgeordneten „insulin-like growth-factor 1“ (IGF-1) und „insulin-like growth-factor 2“ (IGF-2), andere Wachstumsfaktoren, Zytokine, die diabetische Mikroangiopathie und eben Leptin selbst.

Patienten mit Typ I-Diabetes zeigen in klinischen Studien eine moderate Osteopenie, während für den Typ II-Diabetes keine eindeutigen Beziehungen gefunden werden konnten. Histologische Untersuchungen an diabetischen Knochen ergeben wiederum Nachweise für eine verminderte Knochenneubildung, die zu einer verminderten „bone mineral density“ (BMD) führen.

### **Adipositas schützt vor Knochenverlust**

Ausschlaggebend für die Diskussion um Leptin im Knochenstoffwechsel waren jedoch Beobachtungen, daß adipöse Frauen nach dem Wechsel weit weniger von Osteoporose betroffen sind als normal- bzw. untergewichtige Frauen. Ob dies berechtigt, auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Leptin und dem Knochenstoffwechsel zu schließen, ist noch nicht klar. Ebenso könnte es sich bei dem beobachteten statistischen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und BMD um einen Effekt, der durch die erhöhte mechanische Belastung der Knochen hervorgerufen wird, oder um einen anderen indirekten Effekt handeln.

### **Zentrale Regulation des Knochenstoffwechsels?**

Ducy et al. [14, 15] haben in einer vielbeachteten Studie Leptin- und Leptinrezeptor-defekte Mäuse erstmals genau studiert. Darüber hinaus beschreiben Amling et al. [16] eine Rolle von Leptin beim Knochenstoffwechsel über Rezeptoren in den hypothalamischen Kernen bei Nagern.

Im Experiment wurden die Osteoblasten in Mäusen gehemmt. Dies führte erwartungsgemäß zu einer generellen Osteopenie. Nach erfolgter Osteoblasten-Repopulation konnten diese die Knochenmasse rasch bis exakt zu den Werten altersgleicher Kontrolltiere aufbauen. Osteoblasten können somit Knochen in unterschiedlichem Tempo bilden: überproportional, um eine Osteopenie auszugleichen, aber auch an den normalen Knochenstoffwechsel angepaßt, um eine konstante Knochendichte zu erhalten. Daraus läßt sich schließen, daß neben lokalen Mechanismen der Knochenneubildung auch eine zentrale Steuerung beteiligt ist, die eine unterschiedliche Neubildungsrate bewirkt.

Sowohl Leptin-defiziente (ob/ob) als auch Leptinrezeptor-defiziente (db/db) Mäuse litten einerseits an Adipositas und Hyperkortisolismus, andererseits wiesen sie überraschenderweise trotz Mangel an Östrogen und erhöhtem Kortisolspiegel eine erhöhte Knochendichte auf. Der beschriebene Phänotyp der Mäuse war dominant und auch bei jungen Tieren vorhanden, die noch nicht adipös waren, trat jedoch bei anderen Mausmodellen mit Adipositas nicht auf.

Zwei Wirkungen von Leptin wären denkbar: einerseits eine Inhibition von Osteoblasten, andererseits die Aktivierung von Osteoklasten, bzw. defekte oder fehlende Osteoklastenfunktion im (ob/ob, db/db) Mausmodell. Die beiden letztgenannten Annahmen konnten jedoch ausgeschlossen werden, da bei den Mäusen ausreichende bzw. erhöhte Spiegel von Knochenabbau markern im Urin gefunden werden konnten, die auf funktionierende Osteoklasten schließen ließen. Zusätzlich konnten durch histomorphometrische Untersuchungen Wirkungen von Leptin auf Osteoklasten ausgeschlossen werden.

Ein Hyperinsulinismus in den Mäusen als Mediator des Phänotyps „hohe Knochendichte“ konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da auch heterozygote Mäuse eine erhöhte Knochenmasse aufwiesen und keinen Hyperinsulinismus zeigten. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, daß Leptin seine Wirkung offensichtlich über Osteoblasten ausübt.

Die äußerst potente (negative) Wirkung von Leptin auf den Knochenstoffwechsel wird besonders deutlich, wenn man berücksichtigt, daß kein anderes Tiermodell mit derart gravierenden endokrinen Störungen wie Hypogonadismus und Hyperkortisolismus existiert, in welchem (ohne Therapie) sogar eine erhöhte Knochendichte phänotypisch ist.

Beide Maus-Stämme (ob/ob und db/db) produzierten im Versuch Knochen mit einer normalen Anzahl von Osteoblasten. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß Leptin die Osteoblasten in ihrer Funktion beeinflusst und nicht etwa die Differenzierung von Stammzellen zu Osteoblasten.

Die Infusion von Leptin in den dritten Ventrikel von ob/ob-Mäusen und wild-type-Mäusen führte in den Experi-

menten umgehend zu einem massiven Knochenverlust. Dabei konnte im Serum der Versuchstiere keinerlei Leptin nachgewiesen werden. Dies legt nahe, daß Leptin *in vivo* die Osteoblasten ohne direkten Kontakt regulieren kann, wahrscheinlich über im Hypothalamus beginnende (humorale?) Regelkreise. Die nachfolgenden Genprodukte aus dem Hypothalamus, die auf die Osteoblasten wirken könnten, sind derzeit noch unbekannt. Im übrigen hat auch NPY die gleichen negativen Effekte auf den Knochen wie Leptin [17, 18].

Aus früheren Studien ist bekannt, daß die Osteopenie mit fortschreitendem Alter mit der Abnahme von Osteoblasten im Knochenmark und einer Zunahme der Knochenmarksadipozyten vergesellschaftet ist. Beide Zelltypen entstammen einer gemeinsamen Knochenmarkstromazelle. Die Hypothese ist daher naheliegend, daß zumindest ein Teil der Osteopenie im Alter darauf zurückzuführen ist, daß die Differenzierung der Stromazellen im Alter zugunsten der Knochenmarksadipozyten verschoben wird und zu einem Mangel an Osteoblasten führt. In einer Studie von Maurin et al. [19] konnte *in vitro* nachgewiesen werden, daß reife Adipozyten in Co-Kultur mit und ohne direktem Zellkontakt zu primären Osteoblasten (hBOB) deren Proliferation hemmen. Die Funktionalität der co-kultivierten hBOB's (AP-Aktivität) war aber nicht beeinträchtigt. Währenddessen konnten bei Co-Kultur mit „human bone marrow stromal osteoblast-like cells“ (hMSOB) keine eindeutigen Beziehungen gefunden werden. Hier könnte ein lokaler parakriner Mechanismus beteiligt sein, für den unter anderem auch Leptin in Frage käme. Ergänzend muß erwähnt werden, daß Adipozyten TNF $\alpha$  und IL-6 sezernieren, die hauptsächlich einen stimulierenden Effekt auf die Knochenresorption ausüben. Daneben sind aber auch stimulierende Effekte von TNF $\alpha$  auf Osteoblasten und inhibierende Effekte von diesen Zytokinen auf die Lipoprotein-Lipase und den Fettsäuremetabolismus in Adipozyten beschrieben worden.

Thomas et al. [20] konnten *in vitro* zeigen, daß eine Linie von Knochenmarkstromazellen nach Zugabe von Leptin „messenger-ribonucleine acid“ (mRNA) sowohl für Leptin selbst als auch für dessen Rezeptor exprimiert. Darüber hinaus zeigte sich, daß die Zellen durch die Zugabe von Leptin zwar nicht proliferierten, aber dosis- und zeitabhängig eine Zunahme von der mRNA-Expression für Alkalische Phosphatase (AP), Typ I-Kollagen und Osteocalcin (OC) aufwiesen; außerdem erfolgte ein Anstieg der Mineralisation. Die Expression von Lipoprotein-Lipase-mRNA war nur zu Beginn des Versuchs hoch, dessen Expression fiel im Zeitverlauf genauso wie diejenige von Adipsin und Leptin, ebenso nahm die Bildung von Lipid-Tröpfchen ab. Diese Experimente legen nahe, daß Leptin auf die Knochenmarkstromazellen in Richtung der Differenzierung zu Osteoblasten und Hemmung der Differenzierung zu Adipozyten wirkt.

Reseland et al. [21] konnten in Zellkulturen nachweisen, daß primäre Kulturen humaner Osteoblasten Leptin exprimieren und in das Medium sezernieren. Dieser Effekt konnte jedoch nicht in kommerziell erwerbbaaren (nicht primären) Osteoblasten oder in verschiedenen Linien von Osteosarkomzellen nachgewiesen werden. Leptin wurde überdies nur exprimiert, solange sich die Osteoblasten in der Phase der Mineralisation bzw. Transition zu Osteozyten befanden, nicht aber während der Matrix-Reifung. Osteoblasten und Osteosarkomzellen exprimierten beide eine Form des Leptinrezeptors. Die Inkubation der Kulturen

mit rekombinantem Leptin zeigte eine verstärkte Mineralisation, hatte jedoch keinen Einfluß auf die Expression von Leptin oder dessen Rezeptor.

Wie Burguera et al. [22] berichten, reduzierten systemische Leptingaben den trabekulären Knochenverlust bei ovariectomierten Ratten. Darüber hinaus inhibierte Leptin Veränderungen der Knochenarchitektur sowie die periostale Knochenneubildung. Die Kombination von Östrogen- und Leptingaben verstärkte diesen Effekt. Leptin erhöhte auch signifikant die steady-state-Spiegel von Osteoprotegerin (OPG)-mRNA und verminderte die „receptor for activation of nuclear factor kappa B“ (NF- $\kappa$ B) ligand (RANKL) mRNA in Kulturen von humanen Knochenmarkstromazellen. Demnach könnte Leptin auch Einfluß auf Osteoklasten nehmen.

### Resümee der Grundlagen

Die Ergebnisse der angeführten Studien überraschen und sind untereinander nicht stimmig. Dies zeigt, daß die molekularen Mechanismen der Leptinwirkung auf den Organismus noch nicht verstanden werden. Allerdings kam Leptin in Experimenten, wo es über hypothalamische Rezeptoren einen stark hemmenden Einfluß auf Osteoblasten hatte, nicht systemisch in den Blutkreislauf, sondern wirkte nur im dritten Ventrikel. Peripher könnte Leptin bei der Knochenmineralisation sowie bei der Reifung der Osteoblasten wirksam sein, wie *in vitro* gezeigt wurde. Andererseits könnten auch Unterschiede zwischen Nagern und Menschen bestehen.

## Klinische Beobachtungen

### Leptin-defiziente Patienten

Ozata et al. [23] fanden bei Patienten, die aufgrund einer Missense-Mutation leptindefizient sind, multiple endokrine Störungen: einen verminderten sympathischen Tonus, ein gestörtes RAAS, defekte GH und PTH-Regelkreise und in geringem Ausmaß auch eine verminderte Knochendichte. Diese Daten deuten ebenfalls auf eine starke zentrale Komponente des Knochenstoffwechsels. Patienten mit kongenitaler generalisierter Lipodystrophie, einer seltenen, genetisch determinierten Erkrankung, die unter anderem mit dem fast völligen Fehlen des weißen Fettgewebes einhergeht, zeigen in der Kindheit eine akzelerierte Knochenentwicklung bis hin zur Osteosklerose [24]. Möglicherweise spielt hier fehlendes Leptin eine Rolle.

Wie die schon erwähnten Grundlagenstudien weisen auch die eben beschriebenen endokrinen Störungen auf einen zentralen Regulator des Knochenstoffwechsels hin, ebenso wie der altersbedingte Ausfall der Gonadenfunktion in der Menopause und dessen Förderung der Osteoporose oder die Adipositas und deren schützende Funktion vor Osteoporose. Nach den bisherigen Daten könnte Leptin an dem zentralen Mechanismus beteiligt sein.

### Studien ohne primäre Leptin-Defekte

#### Kinder und Jugendliche

Bei humanen Feten (18–35 Wochen) haben Ogueh et al. [25] eine positive Korrelation zwischen Alter und Leptin gefunden, sowie eine negative Korrelation zwischen „carboxyterminal propeptide of type I collagen“ (PICP, ein Knochenaufbaumarker), „cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen“ (ICTP, ein Knochenresorptionsmarker) und Lebensalter. Negativ korreliert war auch



die Beziehung zwischen Leptinspiegel und ICTP. Der Anstieg des Leptinspiegels mit dem Lebensalter steht im Einklang mit der Entwicklung des Fettgewebes und der Vermehrung von Fettmasse. Die negative Beziehung zwischen fetalem Leptin und dem Knochenabbaumarke ICTP legt nahe, daß Leptin die Knochenresorption mit dem Effekt steigender Knochenmasse senkt: Leptin könnte daher eine Rolle im fetalen Knochenwachstum haben.

In einer Studie mit adipösen und normalgewichtigen, präpubertären und in der frühen Phase der Pubertät befindlichen Kindern [26] erreichten die adipösen Kinder eine frühere Knochenreife und früher eine bestimmte Knochendichte als die Gruppe der Normalgewichtigen. Abgesehen vom früheren Erreichen einer bestimmten Knochendichte wiesen die Kinder jedoch keinen Unterschied in der Höhe der Knochendichte auf. In einer Studie an heranwachsenden Patientinnen mit Anorexia nervosa fanden Soyka et al. [27] den IGF-1-Mangel als hauptverantwortlich für die manifeste Osteopenie, da dieser als trophischer Faktor die Knochenformation stimuliert. Leptin korrelierte – wie alle Maße des Ernährungsstatus – deutlich mit IGF-1.

Warren et al. [28] diskutieren für die Ätiologie der idiopathischen funktionellen hypothalamischen Amenorrhoe (FHA) bei jungen Mädchen und deren phänotypischer Osteopenie eine Beteiligung von Eßstörungen, wobei Leptin-medierte Effekte eine Rolle spielen könnten. Patientinnen, die an FHA litten, wiesen einen signifikant niedrigeren Leptinspiegel auf als die Kontrollgruppe, aber auch eine signifikant niedrigere BMD am Unterarm sowie eine tendenziell niedrigere BMD im Bereich der Lendenwirbel.

Letztlich bleibt der direkte Einfluß von Leptin auf den Knochenstoffwechsel von Heranwachsenden aber ungewiß. Zahlreiche endokrine Wirkungen von Leptin etwa auch auf die Fertilität und das „gonadotropin-releasing hormone“ (GnRH), das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) etc. könnten indirekte Effekte auslösen und sind derzeit nicht ausreichend erforscht. Andererseits bleiben statistische Zusammenhänge wenig aussagekräftig, solange die molekularen Mechanismen von Leptin noch unbekannt sind.

#### *Erwachsene Männer*

Sato et al. [29] konnten in einer klinischen Studie mit 221 Männern nachweisen, daß die Ganzkörper-BMD negativ mit den Leptinspiegeln im peripheren Blut korrelierte, ebenso mit dem totalen Körperfettgewicht. Die Ergebnisse blieben nach Berichtigung um das Körpergewicht statistisch signifikant. PICP als Knochenaufbaumarke war ebenfalls indirekt proportional zu den Plasma-Leptinspiegeln, nicht aber ICTP als Marker des Knochenabbaus. Diese Resultate könnten bedeuten, daß Leptin einen negativen Einfluß auf die Knochenneubildung bei Männern besitzt, nicht aber auf die Knochenresorption.

In einer Studie, die Leptin, Insulin und Östrogen im Vergleich als potentielle Mediatoren zwischen Fettmasse und BMD untersuchte, fanden Thomas et al. [30] einen geschlechtsspezifischen Dimorphismus. Während bei prä- und postmenopausalen Frauen die Fettmasse und BMD signifikant positiv zusammenhingen, war dieser Zusammenhang bei Männern nur schwach in der Hüfte ausgeprägt. Ebenso waren die Serum-Leptinspiegel signifikant nur bei Frauen mit der BMD korreliert, während dieser Zusammenhang bei Männern vollkommen fehlte. Diese Ergebnisse blieben auch nach Berücksichtigung des Effekts von

Leptin, Insulin und Östradiol bei Männern unverändert. Demnach dürfte Leptin beim Knochenstoffwechsel von Männern nur eine untergeordnete Rolle spielen.

#### *Prä- und postmenopausale Frauen*

Die eben erwähnte Studie von Thomas et al. [30] stellt eine der detailliertesten klinischen Arbeiten zum Thema Leptin dar. Darin wurden 137 prä- und 165 postmenopausale Frauen sowie 343 Männer nicht nur bezüglich der Ganzkörper-BMD, sondern auch an Hüfte, Lendenwirbel und distalem Radius getrennt betrachtet: Im Gegensatz zur Gruppe der männlichen Probanden korrelierte Leptin sowohl bei den prä-, als auch insbesondere bei postmenopausalen Frauen vor allem an der Hüfte sehr stark positiv, geringer aber auch an den anderen gemessenen Stellen. Die Knochenbaumarke tendierten insgesamt zu einer schwach negativen Korrelation mit Leptin, was bedeuten könnte, daß Leptin einen inhibierenden Effekt auf den Knochenumbau insgesamt ausüben könnte. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, daß Knochendichte und Fettmasse bei Frauen stärker zusammenhängen als bei Männern. Gleiches gilt für die Serum-Leptinspiegel und Knochendichte.

Zu den Ergebnissen ist zu bemerken, daß Frauen einen etwa zweifach höheren Leptinspiegel aufwiesen als Männer. Der geschlechtsspezifische Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein. Möglicherweise sind hohe Leptinspiegel notwendig, um den peripheren positiven Effekt auf die Knochendichte zu bewirken; im Gegensatz dazu könnten geringe Leptinspiegel die oben beschriebenen zentralen negativen Effekte auf den Knochenumbau auslösen. Zumindest ein Teil der protektiven Wirkung auf die Knochendichte vor allem bei postmenopausalen Frauen könnte darauf zurückzuführen sein.

Ähnliche Resultate finden sich bei Pasco et al. [31], in einer Studie an 214 gesunden, nicht-adipösen australischen Frauen sowie bei Yoneda et al. [32] in einer Studie über urämischen Knochen bei Dialysepatientinnen. Yamauchi et al. [33] erhielten in einer Studie an 139 postmenopausalen Frauen sogar das Ergebnis, daß der Plasma-Leptinspiegel, nicht aber der Anteil an Körperfett, bei Frauen mit vertebralem Frakturen signifikant geringer war als bei Frauen ohne vertebrale Frakturen. Diese Ergebnisse deuten auf eine physiologische Rolle von zirkulierendem Leptin sowohl bei der Erhaltung der Knochenmasse als auch bei der Erhaltung der Knochenqualität hin.

Martini et al. [34] berichteten in einer Studie über 123 gesunde italienische Frauen zwischen 29 und 82 Jahren mit einer Art Antagonismus zwischen IGF-1 und Leptin. IGF-1 korrelierte signifikant negativ mit dem Alter und dem Zeitraum seit der Menopause sowie dem Körpergewicht und dem BMI, während Leptin sehr stark positiv mit dem Körpergewicht, dem BMI und der Fettmasse sowie der „lean mass“ korrelierte, aber auch mit der Ganzkörper-BMD. Nach Berichtigung des Effekts des BMI verloren diese Relationen an Signifikanz, was zeigen könnte, daß Serum-Leptin außer über das Körpergewicht keinen Einfluß auf die Knochendichte nimmt. Andererseits blieb die Relation zwischen BMD und Fettmasse nach Herausrechnen des Serum-Leptin-Effekts signifikant. In der Gegenrechnung verschwand die negative Beziehung zwischen IGF-1 und Leptin, wenn der BMI eliminiert wurde. Aus den Ergebnissen konnte kein direkter Effekt von IGF-1 und Serum-Leptin auf BMD oder Knochenumbau herausgelesen werden.

Odabasi et al. [35] fanden bei einer Gruppe von 50 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose keinen signifikanten Unterschied des mittleren Plasma-Leptinspiegels im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, während die mittlere BMD der Lendenwirbel in der Patientengruppe signifikant geringer war. Die Plasma-Leptinspiegel waren mit dem BMI in beiden Gruppen positiv korreliert. Ein Zusammenhang zwischen Leptin und der Knochendichte war in der Kontrollgruppe nicht gegeben, in der Gruppe der Frauen mit Osteoporose nur schwach ausgeprägt. Die Autoren kommen zum Schluß, daß Leptin keinen signifikanten direkten Einfluß auf die Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen hat.

Goulding et al. [36] fanden in einer Studie mit 54 postmenopausalen Frauen einen starken positiven Zusammenhang zwischen dem Knochenmineralgehalt, dem BMD und dem Körpergewicht, der Fettmasse und dem Leptinspiegel. Im Gegensatz hierzu konnte kein positiver Zusammenhang zwischen dem Leptinspiegel und den Markern des Knochenbaus gefunden werden. Die Autoren halten es aus diesem Grund für unwahrscheinlich, daß Leptin eine signifikante direkte Rolle bei der Kontrolle des Knochenbaus besitzt. Leptin würde demnach nur eine indirekte Wirkung über die erhöhte mechanische Belastung besitzen.

Rauch et al. [37] fanden in einer Querschnittsstudie mit 94 Frauen, davon 60 prä- und 34 postmenopausal, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Knochendichte, Knochengeometrie und Serum-Leptinspiegel vor und nach Berücksichtigung des BMI. Dementsprechend waren auch die Werte der gemessenen Knochenbaumarke nicht signifikant mit Leptin korreliert. PICP war nur in der Gruppe der postmenopausalen Frauen negativ mit Leptin korreliert, allerdings erst nach Berücksichtigung des BMI. Die Autoren schließen aus der Tatsache, daß kein anderer der Marker signifikant mit Leptin korreliert, daß der PICP-Spiegel allenfalls noch anderen Einflüssen (Haut, Leber) unterliegt. Leptin dürfte demnach auf den erwachsenen Knochen weniger Einfluß haben als auf das wachsende Skelett.

## Zusammenfassung

Die Funktionen, die Leptin im Körper ausübt, sind vielfältig. Es besteht die Hoffnung, daß dieses Protein bzw. künstliche Analoga davon in Zukunft zur Pharmakotherapie verwendet werden können: etwa zur Gewichts- und Körperfettreduktion, zur Behandlung bestimmter Formen der Unfruchtbarkeit, und besonders auch von Stoffwechselstörungen des Knochens wie der primären und sekundären Osteoporose, Hyperparathyreoidismus oder Morbus Paget. Leptin könnte vielleicht sogar den Verlauf anderer Krankheiten positiv beeinflussen, wie bei der chronischen Polyarthrits samt Begleitosteoporose. Die Aufzählung ist nur beispielhaft, weitere Anwendungsgebiete noch völlig offen.

Nach dem bisher Bekannten ist Leptin in ein äußerst komplexes Netzwerk an neuroendokrinen Interaktionen eingebunden, die derzeit nur lückenhaft aufgeklärt sind. Neben der Chance, diese Regelkreise über Leptin beeinflussen zu können, könnte gerade diese Komplexität das therapeutische Potential von Leptin auch wieder reduzieren. In jedem Fall schlummern in diesem Protein zahlreiche, teilweise unentdeckte Eigenschaften. Es gilt diese zu beschreiben und dieses interessante Protein bzw. selektive Analoga für eine Pharmakotherapie nutzbar zu machen.

## Literatur:

- Löffler G. Stoffwechsel der Lipide. In: Löffler G, Petrides PE (Hrg). Biochemie und Pathobiochemie. Springer 1998; 447.
- Considine RV. Regulation of leptin production, *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 357–63.
- Kanabrocki EL, Hermida RC, Wright M, Young RM, Bremner FW, Third JL, Ryan MD, Ayala DE, Johnson M, Nemchausky BA, Shirazi P, Scheving LE, Olwin JH. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. *Chronobiol Int* 2001; 18: 273–83.
- Klein KO, Larmore KA, De Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3469–75.
- Lin J, Barb CR, Matteri RL, Kraeling RR, Chen X, Meinersmann RJ, Rampacek GB. Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the pig. *Domest Anim Endocrinol* 2000; 19: 53–61.
- Hoggard N, Hunter L, Lea RG, Trayhurn P, Mercer JG. Ontogeny of the expression of leptin and its receptor in the murine fetus and placenta. *Br J Nutr* 2000; 83: 317–26.
- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11073–8.
- Huang L, Li C. Leptin a multifunctional hormone. *Cell Res* 2000; 10: 81–92.
- Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RW, Landoll JD. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239–45.
- Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: Fundamental Aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl 1): 22–8.
- Amling M, Takeda S, Karsenty G. A neuro(endo)crine regulation of bone remodelling, *Bioessays* 2000; 22: 970–5.
- Nuttall ME, Bimble JM. Is there a therapeutic opportunity to either prevent or treat osteopenic disorders by inhibiting marrow adipogenesis. *Bone* 2000; 27: 177–84.
- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus – a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): S493–514.
- Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197–207.
- Ducy P, Schinke Th, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501–4.
- Amling M, Schilling AF, Haberland M, Rueger JM. Leptin: factor in the central nervous system regulation of bone mass. Development of a new understanding of bone remodelling, skeletal reconstruction, skeletal preservation and skeletal repair. *Der Orthopäde* 2001; 30: 418–24.
- Takeda S, Karsenty G. Central control of bone formation. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 195–8.
- Karsenty G. Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 401–15.
- Maurin AC, Chavassieux PM, Frappart L, Delmas PD, Serre CM, Meunier PJ. Influence of mature adipocytes on osteoblast proliferation in human primary cocultures. *Bone* 2000; 26: 485–9.
- Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs L. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630–8.
- Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Gordeladze JO, Devron CA. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralisation. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1426–33.
- Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, Riggs BL, Turner RT. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3546–53.
- Ozata M, Ozdemir C, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686–95; Erratum published: *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 416.
- Westvik J. Radiological features in generalized lipodystrophy, *Acta Paediatr* 1996; 413 (suppl): 44–51.
- Ogueh O, Sooranna K, Nicolaidis KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1997–9.
- Klein KO, Larmore KA, De Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink G. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to

- leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3469–75.
27. Soyka LA, Greenspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4489–96.
  28. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB, Hyle EP, Adberg CL, Ramos RH. Functional hypothalamic amenorrhoe: hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 873–7.
  29. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Yasuda K. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5273–6.
  30. Thomas T, Burguera B, Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114–20.
  31. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, Nicholson GC. Serum leptin levels are associated with bone mass in non-obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1884–7.
  32. Yoneda T, Maruyama Y, Uji Y, Motomiya Y, Hashiguchi Y, Miura M, Kitajima I, Maruyama I. A possible role for leptin in normo- or hypoparathyroid uremic bone in postmenopausal dialysis women. *J Bone Mineral Metab* 2001; 19: 119–24.
  33. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, Ozuru R, Sugishita T, Chihara K. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 341–7.
  34. Martini G, Valenti R, Giovani S, Franci B, Campagna S, Nuti R. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone* 2001; 29: 113–7.
  35. Odabasi E, Ozata M, Turan M, Bingol N, Yonem A, Cakir B, Kutlu M, Ozdemir IC. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 170–3.
  36. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 456–8.
  37. Rauch F, Blum WF, Klein KO, Allolio B, Schönau E. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 453–5.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)