

Artículo original

RELACIÓN ENTRE LEPTINA Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN SUJETOS OBESOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

Adriana Medina Orjuela¹, Ariana Sierra Osorio², Ricardo Rosero Ravelo³, William Rojas García⁴, Carlos Alberto Castro Moreno⁵, Amina Luz Ely⁶

1. Médica Internista-Endocrinóloga de La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Profesora asistente de la FUCS de pre y posgrado. Médica Endocrinóloga del Hospital San José y adscrita a Colsanitas. Presidenta de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM).

2. Médica Internista Universidad El Bosque, Endocrinóloga de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Médica Endocrinóloga del Hospital de San José.

3. Médico Internista Universidad de la Sabana, Endocrinólogo de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

4. Médico Internista, Endocrinólogo. Profesor Asociado - Jefe de Posgrado Servicio de Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Endocrinólogo adscrito a Colsanitas.

5. Médico Epidemiólogo. Profesor asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

6. Enfermera Educadora en Diabetes, Servicio de Endocrinología – Hospital de San José.

RESUMEN

Objetivo: Establecer si existe relación entre niveles de leptina y densidad mineral ósea en pacientes obesos del Programa de Obesidad, de un Servicio de Endocrinología en un Hospital Universitario. **Metodología:** Estudio de corte transversal, entre junio de 2012 a junio 2014, en pacientes entre 18-75 años con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m². Se determinaron parámetros antropométricos y paraclínicos (Leptina y densitometría ósea). Se realizó un análisis descriptivo de la información y la correlación entre variables por medio del Coeficiente de Correlación de Pearson. El análisis estadístico se realizó en STATA versión 12. **Resultados:** Se analizaron 90 pacientes con un promedio de edad de 48 años, niveles promedios de leptina de 45 ng/ml e índice de masa corporal de 36.8 Kg/m². Los Coeficientes de Correlación de Pearson entre leptina y densidad mineral ósea fueron para columna lumbar -0,03, cuello femoral -0,18 y cadera total -0,25. Se aplicó la prueba estadística Anova para las variables de grado de obesidad y densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, siendo significativo en los dos últimos, ($p=0.01$) y ($p=0.0009$). En el modelo de regresión lineal múltiple se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre densidad ósea de cadera total y Leptina, (coeficiente de -0.002, $p=0.017$); no se encontraron asociaciones entre densidad ósea de columna lumbar y cuello femoral con los niveles de Leptina. **Conclusión:** Nuestro estudio encontró una relación débil entre niveles de leptina en pacientes obesos y su efecto sobre la densidad mineral ósea en cadera total ajustado por grado de obesidad.

Palabras claves: Leptina, densidad ósea, obesidad.

Recibido: 12 de julio de 2016

Aceptado: 30 de noviembre de 2016

Correspondencia: adrimedor@hotmail.com

RELATION BETWEEN LEPTIN AND BONE MINERAL DENSITY IN OBESE SUBJECTS AT AN UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT

Purpose: To establish if there is a relationship between leptin levels and bone mineral density in obese patients belonging to an obesity program of an endocrinology service at a University Hospital. **Methodology:** A cross-sectional study was carried out between June of 2012 and June of 2014, in patients among 18-75 years old with body mass index ≥ 30 kg/m². Anthropometric and paraclinical parameters were assessed (leptin levels and bone densitometry). A descriptive analysis of the information was performed and correlation between variables was estimated through the Pearson correlation coefficient. The statistical analysis was performed in STATA version 12. **Results:** 90 patients were included with an average age of 48 years old, mean leptin levels of 45 ng/ml and body mass index 36.8 Kg/m². The coefficients of Pearson correlation between leptin and bone mineral density were for lumbar column -0.03, femoral neck -0.18 and total hip -0.25. An Anova test was applied for degree of obesity and bone mineral density in lumbar column, femoral neck and total hip, being significant for the last two, ($p = 0.01$) and ($p = 0.0009$). Multiple linear regression model found statistically significant associations between bone density total hip and leptin (coefficient of -0.002, ($p = 0.017$); it was not found associations between bone density of lumbar column and femoral neck with the levels of leptin. **Conclusion:** Our study found a weak relationship between leptin levels in obese patients and its effect on the mineral bone density ore in total hip adjusted by degree of obesity. **Keywords:** Leptin, bone density, obesity.

INTRODUCCIÓN

Durante décadas el tejido adiposo fue considerado como un órgano de almacenamiento de energía, sin embargo, en la actualidad es reconocido como un órgano endocrino que segrega moléculas de señalización denominadas adipoquinas con funciones pro y anti-inflamatorias (1,2). Mas allá de ser un problema metabólico, la obesidad es un estado inflamatorio sistémico relacionado con mayor producción de adipoquinas proinflamatorias, entre estas la leptina, la cual impacta significativamente en el apetito, el balance energético, la inmunidad, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo óseo (3).

La palabra leptina proviene del griego *Leptos* que significa delgado. Es el producto proteico del gen ob (Obesidad de los ratones) localizado en el locus 7q31.3 en humanos; es una citoquina de 16-kD, miembro de la familia de Interleuquina 6. La mutación de este gen se ha asociado al incremento de la ingesta de alimentos, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) (4-8).

La leptina es una hormona pleiotrópica que actúa en múltiples órganos, incluyendo el hueso, es producida principalmente por el tejido adiposo posterior a la ingesta de alimentos, siendo su concentración proporcional a la grasa corporal. Actúa como una señal de inanición a través de la cual se indica al hipotálamo la reserva energética corporal, uniéndose a receptores que estimulan péptidos anorexígenos como la proopiomelanocortina, cocaína, anfetaminas e inhibiendo péptidos orexígenos como el neuropéptido Y (9-12). El papel de la leptina sobre el hueso es dual, ya que en concentraciones normales regula positivamente la formación ósea por medio de sus acciones periféricas y a la vez en concentraciones suprafisiológicas inhibe su formación aumentando la resorción por efectos sobre el eje hipotalámico y mediante sus acciones directas sobre el hueso. La evidencia actual es contradictoria, y no permite concluir si existe o no relación clínica (9, 13).

La obesidad tradicionalmente ha sido considerada como un factor protector contra la osteoporosis, ya que la

sobrecarga mecánica generada sobre el hueso incrementa la proliferación osteoblástica y el depósito de matriz ósea; sin embargo, a partir de estudios en ratones se ha planteado que la hiperleptinemia y la resistencia a la leptina propia de la obesidad se han relacionado con mayor pérdida ósea (14-16).

Si existe una asociación directa entre niveles elevados de leptina en obesos y riesgo de pérdida ósea, la cuantificación de leptina podría establecerse como un factor relacionado con baja densidad mineral ósea (DMO) en personas obesas, y a su vez, la obesidad se constituiría como un factor de riesgo de osteoporosis. Por lo tanto el objetivo de nuestro estudio fue establecer si existe relación entre los niveles de leptina y DMO en pacientes obesos del programa de obesidad, del Servicio de Endocrinología de un Hospital Universitario.

METODOLOGÍA

Diseño de investigación y fuente de información

Se realizó un estudio de corte transversal en pacientes del programa de obesidad del servicio de endocrinología de un Hospital Universitario, entre junio de 2012 a junio 2014. Una vez ingresaba el paciente al programa, se realizaba en la valoración inicial examen físico, determinación de parámetros antropométricos e IMC y se solicitó perfil lipídico, glucosa, insulina, 25 OH vitamina D, leptina y densitometría ósea por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).

Población

Se incluyeron pacientes entre 18 y 75 años con IMC mayor o igual a 30 kg/m². Se excluyeron sujetos con enfermedades que alteraran el metabolismo óseo, como enfermedad renal crónica (Tasa de filtración glomerular calculada < 30 ml/min), falla cardíaca estadio B o mayor según la AHA (American Heart Association), enfermedad hepática crónica, hipertiroidismo no controlado, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, carcinoma actual o previo, ingesta de medicamentos antipsicóticos, antidepresivos en los últimos 6 meses, corticoides en los últimos 6 meses por más de 3 meses consecutivos,

antecedente de cirugía bariátrica, tabaquismo con índice mayor 10 paquete/año, consumo habitual de alcohol o sustancias etílicas definidos según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Análisis

Se realizó un análisis descriptivo de la información, utilizando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión según la distribución de los datos. Se exploró la correlación entre variables por medio del Coeficiente de Correlación de Pearson. Adicionalmente se evaluó la diferencia de variables cuantitativas entre categorías utilizando la prueba estadística de ANOVA. Posteriormente se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple tomando como variable independiente la leptina y como dependiente la DMO. El análisis estadístico se realizó mediante el software STATA versión 12.0 (Stata Corporation, TX, USA). Este estudio tuvo en cuenta las normas nacionales e internacionales para la protección de pacientes y fue aprobado por el comité de ética de investigación con seres humanos de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

RESULTADOS

Se analizaron 90 pacientes, 73 (81.1%) fueron mujeres, 17 (18.8%) hombres y el promedio de edad fue de 48 años. Las características generales de la población se presentan en la tabla 1.

Con respecto al perfil metabólico se observó un promedio para colesterol total de 190.8 ± 38.6 mg/dl, LDL 116.7 ± 38.4 mg/dl, HDL 44.9 ± 10.4 mg/dl, TG 152.1 ± 66.4 mg/dl. 18 de los pacientes (20%) refirieron haber realizado actividad física. Los promedios de las medidas antropométricas fueron: para peso 93.4 ± 17 Kg, para talla 1.59 ± 0.08 metros, IMC 36.8 ± 5.6 Kg/m² y para perímetro abdominal de 109.4 ± 12.5 centímetros. En la figura 1 se muestra la distribución del T score para el cual la mediana en columna lumbar (CL) fue de 0.78 desviaciones estándar (DS) (RIQ: 0.17-1.43), para cuello femoral (CF) de -0.06 DS (RIQ: 0.76-0.42) y cadera total (CT) 0.13 DS (RIQ: -0.2 a 0.65).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

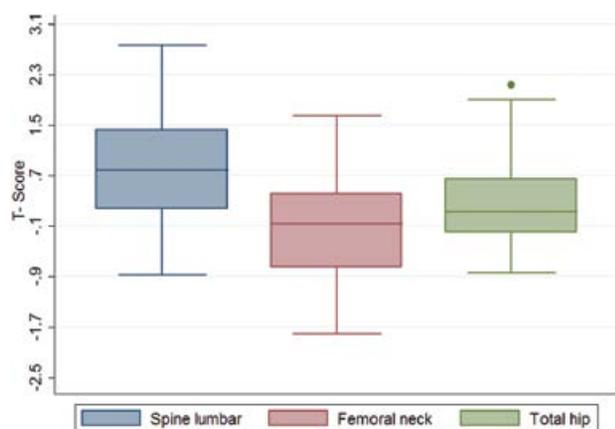
Sexo n (%)	
Masculino	17 (18.8)
Femenino	73 (81.1)
Edad, años - prom (DE) †	48 (12.6)
Leptina, ng/ml - prom (DE)	48 (27.9)
Obesidad, n (%) Kg/m ²	
Grado I (30-34.9)	39 (43.3)
Grado II (35-39.9)	30 (33.3)
Grado III (Mayor de 40)	21 (23.3)
DMO ++, g/cm ² - prom (DE)	
Columna lumbar	1.159 (0.168)
Cuello femoral	0.990 (0.167)
Cadera total	1.044 (0.150)
25 OH Vitamina D, ng/ml - prom (DE)	26.3 (9.9)
HOMA-IR+++ - prom (DE)	3.8 (2.7)
Glucemia basal - prom (DE)	96.4 (16.1)
Insulina - prom (DE)	16.4 (10.2)

† Promedio Desviación Estándar

++ Densitometría Ósea

+++ Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance

FIGURA 1. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución del T escore en CL, CT y CF. Desviación estándar (DS)

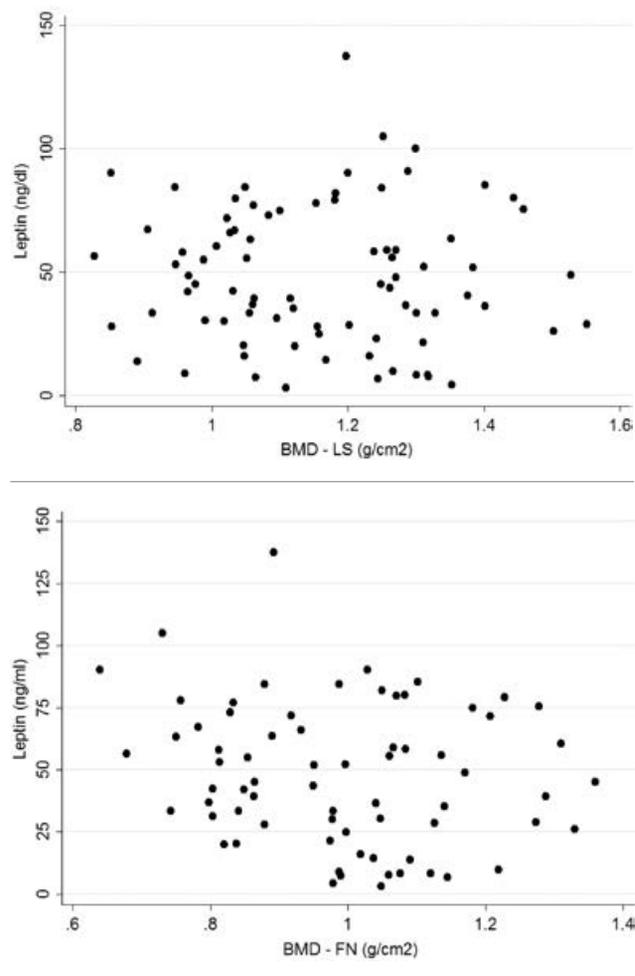


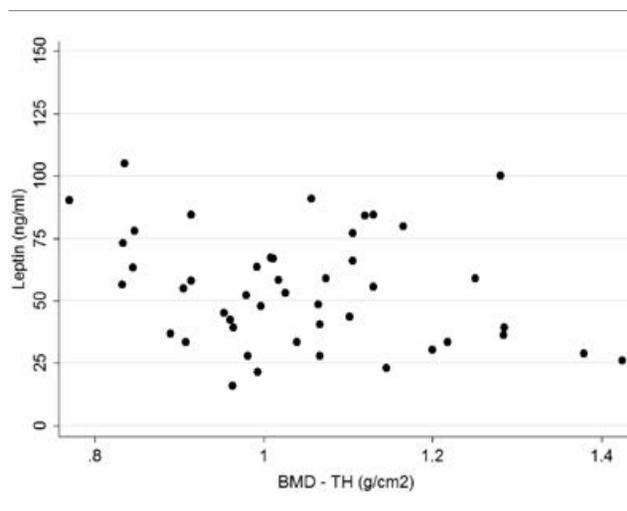
CL: columna lumbar (spine lumbar)

CT: cadera total (Total hip)

CF: cuello femoral (Femoral neck)

Los coeficientes de correlación de Pearson entre leptina y DMO se muestran en la figura 2. Al categorizarlos por género los coeficientes fueron en mujeres de -0.25 para columna lumbar, -0.18 en cuello femoral y -0.29 para cadera total, para los hombres fue de -0.25 en CL, 0.41 en CF y 0.08 en CT. Se halló la correlación entre la DMO y niveles de vitamina D, los cuales fueron de 0.036 para CL, 0.151 para CF y -0.17 para CT.

FIGURA 2. Diagramas de dispersión entre leptina y DMO (densidad mineral ósea). Gráficas de dispersión que muestran relación entre los valores de Leptina y: A. Bone Mineral Density - Lumbar Spine (BMD LS), B. Bone Mineral Density - Femoral Neck (BMD FN), C. Bone Mineral Density - Total Hip (BMD TH). ρ = Test de Pearson (-1, 1)



Se aplicó la prueba estadística de ANOVA para las variables de grado de obesidad y DMO en CL, CF, CT siendo los resultados significativos en CF ($p = 0.01$) y en CT ($p = 0.0009$). No hubo una relación estadísticamente significativa entre las variables leptina total, categorizada por género y niveles de vitamina D.

Para determinar la relación entre los resultados de DMO se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple según el grado de obesidad II y III comparado con el grado de obesidad I, encontrando asociaciones estadísticamente significativas entre la DMO de CT y leptina con un coeficiente de -0.002 ($p = 0.017$), para obesidad grado II con un coeficiente de 0.10 ($p = 0.031$) y para obesidad grado III un coeficiente de 0.20 ($p = 0.00$) (Tabla 2). No se encontró asociación entre DMO de CF y CL con los niveles de leptina.

TABLA 2. CORRELACIÓN ENTRE DMO (DENSIDAD MINERAL ÓSEA) Y LEPTINA EN CT (CADERA TOTAL) AJUSTADO POR GRADO DE OBESIDAD

	COEFICIENTES	P VALOR
Leptina, ng/ml	-0.002	0.017
Obesidad Grado II	0.1	0.031
Obesidad Grado III	0.2	0.00
Constante	1.088	0

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró una relación débil inversamente proporcional entre leptina y DMO en columna lumbar (CL) ($\rho = -0.033$), cuello femoral (CF) ($\rho = -0.1848$) y cadera total (CT) ($\rho = -0.254$). Para establecer las diferencias de la DMO según el grado de obesidad se aplicó la prueba estadística de ANOVA, encontrando diferencias estadísticamente significativas en al menos un grupo (CF $p = 0.01$ y CT $p = 0.0009$). Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple para determinar la asociación entre DMO y leptina encontrando una relación débil estadísticamente significativa entre leptina y DMO en CT ajustado por grado de obesidad; por cada unidad en ng/ml que aumentaron los niveles de leptina, la DMO en CT disminuyó 0.2% . No se encontró asociación entre DMO en CF y CL con los niveles de leptina.

A pesar del conocimiento de la fisiopatología de la hiperleptinemia en pacientes obesos y su efecto sobre la masa ósea, existe desde el punto de vista clínico mucha controversia sobre esta relación. Con base en nuestros hallazgos y estudios previos, el papel de la leptina sobre el remodelado óseo continúa siendo controvertido; los resultados para esta muestra no evidenciaron una correlación fuerte que determine si la leptina es un factor asociado a los cambios de la DMO y su relación con la obesidad.

La mayoría de los estudios in vitro han demostrado que las acciones periféricas de la leptina sobre el hueso promueven la diferenciación de células mesenquimales hacia osteoblastos y la producción de osteoprotegerina. Contradictoriamente estudios in vivo han demostrado efectos tanto positivos como negativos de la leptina sobre la masa ósea. Estos efectos negativos pueden explicarse en la hiperleptinemia por su acción sobre los receptores PPAR-gamma (Peroxisoma Proliferator - Activated Receptors) promoviendo la diferenciación de las células mesenquimales hacia adipocitos y por su función sobre la regulación central del remodelado óseo, ya que la hiperleptinemia promueve la actividad simpática sobre el hueso, disminuyendo la formación ósea y promoviendo la resorción a través de la expresión de RANKL (16, 18, 19).

A pesar de la evidencia clínica limitada, los estudios en roedores han probado el papel de esta hormona en la modulación de la masa ósea (13, 17). Estudios realizados en ratones ob/ob han demostrado la regulación neuronal de la formación ósea dependiente de leptina, puesto que su administración intraventricular se ha asociado a disminución de la formación de hueso (20, 21). Fujita et al, encontraron una correlación positiva entre el desarrollo de obesidad y el nivel de leptina y entre hiperleptinemia y pérdida de DMO en hueso trabecular y grosor cortical en ratones machos C57BL/6J (22). A diferencia de los estudios en ratones, en humanos se han presentado resultados discordantes del efecto de la leptina sobre el hueso en población obesa y con sobrepeso. Rafal et al, evaluaron la asociación entre Leptina y DMO en 80 mujeres caucásicas posmenopáusicas con sobrepeso y obesidad, sin encontrar correlación entre las concentraciones en suero de Leptina y DMO (23). Hallazgos similares fueron encontrados en el NHANES III donde se incluyeron 5.815 adultos con sobrepeso; las concentraciones de leptina en suero de estos sujetos no parecía afectar directamente la DMO (24). Estos resultados son similares a los nuestros, pues los niveles de leptina estuvieron débilmente relacionados con la DMO a pesar de que se categorizó la leptina según el género y grado de obesidad.

Contrario a estos resultados, una revisión sistemática, realizada por Biver et al, que evaluó la influencia de los niveles sanguíneos de adipoquinas sobre la DMO y el riesgo de fractura en hombres y mujeres sanos no obesos, se encontró asociación entre leptina y DMO, especialmente en mujeres posmenopáusicas (25). En esta misma línea, un estudio realizado en adultos mayores obesos, mostró que el aumento de la adiposidad, junto con la disminución de la masa magra se asoció con menor DMO y mayores niveles de adipoquinas, entre estas la leptina. (26). Un estudio realizado en hombres adultos no obesos encontró que la DMO se asoció inversamente con las concentraciones de leptina en suero y la masa grasa total. Sus resultados sugieren que un aumento en la leptina sérica reduce la formación de hueso y disminuye la DMO en hombres adultos no obesos (27). Es importante indicar que nuestro estudio no incluyó

pacientes sin obesidad para determinar variabilidad de la leptina y adicionalmente estos pacientes no tenían otros factores de riesgo contribuyentes a la pérdida de masa ósea, excepto la menopausia, lo cual permite que los datos obtenidos sean confiables. Nuestros resultados reportan una relación débil inversamente proporcional entre leptina y DMO en CT, esta asociación puede ser explicada por el efecto de la hiperleptinemia sobre la adiposidad del hueso, generando una DMO aparentemente normal.

Tradicionalmente la obesidad ha sido considerada como osteoprotectora ya que el aumento de la carga mecánica sobre el hueso y los niveles de estradiol (Debido al aumento de la conversión de precursores de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo) promueven la formación ósea (15, 28). Publicaciones recientes han cuestionado este concepto. Un estudio demostró que la obesidad es un importante contribuyente al riesgo de fractura en hombres mayores, incluyendo la fractura no vertebral, con un HR de 1.94 (IC 95% 1.25 – 3.02) para pacientes con obesidad grado II (29). Hallazgos similares fueron publicados por Holecki, et al, encontrando menor DMO en fémur proximal y columna lumbar en mujeres obesas perimenopáusicas y un mayor riesgo de fracturas (30). A pesar que en nuestro estudio no hubo correlación fuerte entre leptina y DMO, esta población debe seguirse para determinar el riesgo de fracturas en el tiempo.

Dentro de las limitaciones, no se contó con un grupo control sin obesidad ni con pacientes con alteración de la DMO. Adicionalmente es claro indicar que la DMO tiene riesgo de falsos negativos debido a artificios, entre ellos la adiposidad ósea, por lo tanto, la densitometría ósea no es el examen ideal para determinar la calidad de hueso en sujetos obesos; en esta población obesa se requeriría estudiar la microarquitectura y la resistencia ósea (biopsia ósea o análisis de elementos finitos). Planteamos a futuro, en un subgrupo de estos pacientes, la realización de biopsia ósea. La DMO es diferente en cada grupo de edad, su normalidad depende del tipo de población estudiada y metodológicamente puede verse afectada por factores técnicos y por la calibración de los equipos.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró una relación débil entre niveles de leptina en pacientes obesos y su efecto sobre la DMO en CT ajustado por grado de obesidad. Nuestros hallazgos demuestran que los efectos de la obesidad sobre la DMO continúan siendo controvertidos y para la interpretación de estos resultados debe tenerse en cuenta que la masa ósea no es el único parámetro de calidad de hueso y que está sometida a muchos artificios de interpretación en la densitometría.

Consideramos que se requiere la realización de estudios con métodos diagnósticos diferentes a la densitome-

tría ósea para evaluar la calidad del hueso en pacientes con obesidad y estudios prospectivos que evalúen el riesgo de fracturas por fragilidad en esta población.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo se financió con recursos del Programa de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191-200.
2. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:71.
3. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):355-65.
4. Iwaniec UT, Dube MG, Boghossian S, Song H, Helferich WG, Turner RT, et al. Body mass influences cortical bone mass independent of leptin signaling. *Bone*. 2009;44(3):404-12.
5. Frigolet VzVMaE. Señalización de la leptina. *REB*. 2006;25(2):50-4.
6. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:31-56.
7. Guadalupe SnBtJ. La leptina en la carcinogénesis mamaria. Vías de señalización *Revista QuímicaViva*. 2012;2:91-111.
8. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(3):377-93.
9. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):E567-84.
10. Legiran S, Brandi ML. Bone mass regulation of leptin and postmenopausal osteoporosis with obesity. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012;9(3):145-9.
11. Palma J-A, Iriarte J. Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Medicina Clínica*. 2012;139(2):70-5.
12. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev*. 2012;13 Suppl 2:30-9.
13. Zhao LJ, Jiang H, Papsian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):17-29.
14. Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J. Minireview: The link between fat and bone: does mass beget mass? *Endocrinology*. 2012;153(5):2070-5.
15. Marie PJ. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):98-105.
16. Motyl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*. 2012;94(10):2089-96.
17. Scheller EL, Song J, Dishowitz MI, Hankenson KD, Krebsbach PH. A potential role for the myeloid lineage in leptin-regulated bone metabolism. *Horm Metab Res*. 2012;44(1):1-5.
18. Toulis KA, Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. Targeting the osteoblast: approved and experimental anabolic agents for the treatment of osteoporosis. *Hormones (Athens)*. 2011;10(3):174-95.
19. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*. 2009;138(5):976-89.

20. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002;111(3):305-17.
21. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000;100(2):197-207.
22. Fujita Y, Watanabe K, Maki K. Serum leptin levels negatively correlate with trabecular bone mineral density in high-fat diet-induced obesity mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012;12(2):84-94.
23. Filip R, Raszewski G. Bone mineral density and bone turnover in relation to serum leptin, alpha-ketoglutarate and sex steroids in overweight and obese postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):214-20.
24. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res*. 2002;17(10):1896-903.
25. Biver E, Salliot C, Combesse C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2703-13.
26. Aguirre L, Napoli N, Waters D, Qualls C, Villareal DT, Armamento-Villareal R. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3290-7.
27. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5273-6.
28. M. KH. *Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis*. Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition. 1: Saunders; 2011. p. 581
29. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, LeBlanc ES, Cawthon PM, Ensrud K, et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):496-502.
30. Holecki M, Chudek J, Titz-Bober M, Więcek A, Zahorska-Markiewicz B, Duława J. Changes of bone mineral density in obese perimenopausal women during 5-year follow-up. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(4):139-47.