

Úloha leptinu v metabolických procesech během prenatálního a raně postnatálního života

P. VESELÁ, M. BAYER

Dětská klinika, FN Hradec Králové, UK v Praze, LF v Hradci Králové

SOUHRN

Veselá P., Bayer M.: **Úloha leptinu v metabolických procesech během prenatálního a raně postnatálního života**

Leptin je cytokinům podobný hormon složený ze 167 aminokyselin. Je produktem ob genu, který je lokalizovaný na 7. chromozomu. Tento hormon produkuje řada buněk, mimo jiných i chondrocyty, osteoblasty a placenta (hlavním zdrojem jsou však adipocyty). Již v prenatálním období ovlivňuje i kostní metabolismus – působí jak na ventromediální neurony thalamu, tak receptory chondrocytů i osteoblastů. Sérové hladiny leptinu a IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor I) v pupečnickové krvi pozitivně koreluje s ponderálním indexem (vztah porodní hmotnosti a délky), tj. jsou vyšší u hypertrofických novorozenců. U předčasně narozených dětí jsou však sérové hladiny leptinu statisticky významně nižší, významněji nižší jsou u hypotrofických novorozenců (v porovnání s hypertrofickými). V raně postnatálním období je hlavním exogenním zdrojem leptinu mateřské mléko. IGF-1, jehož hladiny jsou také závislé na stavu výživy, se podílí na růstu od fetálního období do dvou let věku. Catch-up a s ním související zvýšená sérová hladina leptinu může být v tomto období reakcí na intrauterinní růstovou restrikci.

Klíčová slova: leptin, kostní tkáň, novorozenec, prenatální a postnatální období

SUMMARY

Veselá P., Bayer M.: **Role of leptin in metabolic processes during prenatal and early postnatal life**

Leptin is a cytokine-like hormone encoded by the ob (obese) gene located on chromosome 7. It is composed of 167 amino acids. The hormone is secreted by a number of cells, including chondrocytes, osteoblasts and placenta cells (adipocytes are the main source). It influences bone metabolism during prenatal life, by binding to receptors on ventromedial hypothalamic neurons, osteoblasts and chondrocytes. There is a positive correlation between serum levels of leptin and IGF-1 (insulin-like growth factor 1) in cord blood and the ponderal index (relationship between birth weight and height). It is higher in the blood of newborns with high birth weight. Leptin serum levels are statistically significantly lower in preterm newborns. Breast milk is the main external source of leptin during early postnatal life. IGF-1 levels are nutritionally regulated during the first years of life (from the prenatal period). Catch-up growth and associated elevated leptin levels might be a reaction to intrauterine growth restriction.

Keywords: leptin, bone tissue, newborn, prenatal and postnatal period

Osteologický bulletin 2010;15(3):102–104

Adresa: Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Dětská klinika, FN Hradec Králové, UK v Praze, LF v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: bayerm@lfhk.cuni.cz

Došlo do redakce: 7. 12. 2009

Přijato k tisku: 19. 8. 2010

Úvod

Růst a vývoj kostních struktur od novorozeneckého věku má prediktivní význam pro kvalitu skeletu v dospělosti a riziko vzniku fraktur. Peak bone mass (PBM) je výsledkem kostního přírůstku od intrauterinního života do dospělosti.

Ze studií na donošených novorozencích je známo, že leptin ovlivňuje vývoj chondrocytů i osteoblastů. Hladina leptinu v pupečnickové krvi má pozitivní vztah ke kostní hmotě a porodní hmotnosti novorozenců, kteří v době porodu dosáhli 37. gestačního týdne [1]. Zdrojem leptinu v pupečnickové krvi jsou tukové buňky fétu, buňky placentárního trofoblastu a mateřský organizmus (zvýšená hladina v séru matek hypotrofických fétů/ novorozenců) [2].

Během prvních dnů života dochází k fyziologickému poklesu hmotnosti o 3–6 %. V souvislosti s touto skutečností jsou sníženy i sérové hladiny leptinu – u donošených a plně kojených novorozenců 4. den života až o 26 % [3]. Mateřské mléko je hlavním exogenním zdrojem leptinu v novoroze-

neckém věku. Koncentrace leptinu v mateřském mléce byla vyšší u matek novorozenců – děvčat než chlapců, bez prokázané závislosti na antropometrických ukazatelích [4]. Absorpce tohoto cytokinu nezralými gastrickými buňkami vede ke snížení jeho endogenní produkce [5]. Leptin přes jádra hypothalamu (nucleus arcuatus, dorsomedialis, paraventricularis) redukuje příjem potravy [6].

Leptin – původ v organizmu novorozence a matky

Leptin je produkt ob genu lokalizovaného na 7. chromozomu. Je sestaven ze 167 aminokyselin. Patří do rodiny cytokinů. Syntetizovat a secernovat leptin je schopna mimo adipocyty i řada jiných buněk – chondrocyty, osteoblasty, mamární epitelální buňky, myocyty, buňky sliznice žaludku, placenty, testes, ovarií, vlasových folikulů.

Diurnální rytmus cirkulujícího leptinu koreluje s hladinami estradiolu (je opačný než u kortisonu). Sérovou hladinu leptinu zvyšuje např. podávání agonistů GnRH (gonadotro-

pin releasing hormone) ženám podstoupivším in vitro fertilizaci. Toto zvýšení není spojeno se vzestupem BMI (body mass index). Hladina leptinu v pupečnickové krvi je snížena u dětí matek kuřaček [4]. Placentární insuficience a s ní spojená hypoglykémie a hypoinzulinémie fétu vede ke snížené expresi mRNA pro leptin [7].

Jak ovlivňuje leptin kostní metabolismus?

Leptin v prenatálním období neovlivňuje jen růst fétu, ale sehrává i úlohu v kostním metabolismu. Prostřednictvím neuronů v hypothalamu leptin programuje příjem potravy během postnatálního života. Působí na nucleus arcuatus, který obsahuje dvě populace neuronů sehrávajících důležitou úlohu v centrální projekci jím šířené informace (knock-out receptorů pro leptin vede k anorexii). NPY (neuropeptide Y) a AgRP (agouti-related peptide) mají orexigenní funkci, zatímco melanokortiny plní funkci anorexigenní. Z nucleus arcuatus se neurony „přepojují“ do nucleus paraventricularis a dorsomedialis. Naprogramování této dráhy sehrává úlohu v kontrole příjmu stravy a metabolismu [6].

Nejvýznamnějším hypothalamickým mediátorem leptinu ovlivňujícím skelet je β -adrenergický systém. Leptin aktivuje β -1 adrenergické receptory a touto cestou aktivuje osu somatotropin – IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1). Anabolické působení IGF-1 na kortikální kost by mohlo být jedním z mechanismů, který vysvětluje pozitivní osteotropní efekt leptinu. Tento cytokin také stimuluje β -2 adrenergické receptory, které aktivují osteoklastickou resorpci a nezávisle na tělesné hmotnosti snižují novotvorbu trabekulární kosti. Funkční β -adrenergický systém je však lokalizován i na osteoblastech, leptin tak může ovlivnit kostní remodelaci přímo na tkáňové úrovni. Leptin však může do určité míry kompenzovat insuficienci systému CART (cocaine-amphetamine related transcript), který se podílí na vývoji trabekulární kosti [8].

Narušení fyziologických procesů během prenatálního a perinatálního období má dopad na postnatální regulační mechanismy. Vztah leptinu k trofice fétu i novorozence byl prokázán již dříve. Nově je diskutována úloha tohoto hormonu v ovlivnění funkce osteoblastů i osteoklastů během prenatálního života. Vzhledem k nezralosti metabolických pochodů lze u předčasně narozených hypotrofičtých novorozenců předpokládat sníženou hodnotu maximálního objemu kostní hmoty v rané dospělosti a vyšší riziko osteoporotických změn ve vyšším věku.

U доноšených novorozenců hlavní úloha leptinu v regulaci kostního metabolismu jednoznačně neprokázána nebyla [9].

U dospělých eutrofičtých žen je k dispozici průkaz pozitivní korelace mezi sérovými hladinami leptinu a densitou kostního minerálu. Poukazováno je též na inhibici osteoklastů leptinem, pravděpodobně zvýšením míry exprese mRNA pro osteoprotegerin [10].

Na zvířecím modelu (myších) byla sledována výrazněji vyvinutá primární osifikační centra dlouhých kostí u novorozenech mláďat, jejichž matky během gravidity dostávaly leptin (subkutánní aplikace do infraskapulární oblasti ve vysokých, ale netoxických dávkách 2 mg/kg hmotnosti), ovlivňující diferenciaci mezenchymálních buněk na osteoblasty [11].

Korelace mezi sérovými hladinami leptinu a trofickou fétu/novorozence

Hormonální změny v graviditě ovlivňují fetální vývoj a růst. Je známo, že kvalita metabolických procesů z prenatálního období určuje i jejich postnatální charakter. Pokud dojde k předčasnému porodu, lze předpokládat, že došlo k narušení fyziologických pochodů.

Pozitivní korelace mezi sérovými hladinami leptinu v pupečnickové krvi, porodní hmotností vztahované ke gestačnímu věku a ponderálním indexem potvrzuje hypotézu, že leptin je převážně produkován fétem (nebyla prokázána pozitivní závislost mezi hladinami leptinu v pupečnickové krvi a placentární produkci tohoto hormonu) [12].

Bylo prokázáno, že sérové hladiny leptinu a IGF-1 v pupečnickové krvi pozitivně korelují s ponderálním indexem (porodní hmotností a délkou). Vysoké sérové hladiny vazebného proteinu pro IGF-1 (binding protein, IGFBP-1) v pupečnickové krvi naopak provázejí nízkou porodní hmotnost. Soudí se, že nedostatečná výživa plodu zvyšuje hladiny IGFBP-1 (jedná se pravděpodobně o odraz nevyhovujících podmínek pro růst) [13].

Hladina leptinu je zvýšena u hypertrofičtých novorozenců, v porovnání s eutrofičtými či hypotrofičtými. U předčasně narozených novorozenců je koncentrace leptinu v séru nižší (ve srovnání s novorozenci narozenými v termínu). Během prvních dnů života dochází k poklesu sérových hladin leptinu, zřejmě v návaznosti na hormonální změny a jako adaptace na změnu charakteru nutrice. U předčasně narozených dětí byly zjištěny statisticky významně nižší sérové hladiny leptinu. Tento jev byl výraznější u novorozenců narozených před 34. týdnem gestace. Hladiny leptinu v mateřském mléce předčasně narozených dětí a dětí narozených v termínu však byly i přes variabilitu v obou skupinách srovnatelné [14]. U hypotrofičtých novorozenců se opakovaně nacházejí snížené hladiny IGF-1, IGFBP-1, leptinu a inzulinu. Zároveň byly u hypotrofičtých novorozenců narozených v termínu zjištěny zvýšené hladiny růstového hormonu [15].

Metabolické děje v organizmu novorozence však může změnit i kuřáctví matky, které je spojeno se zvýšením hladin prolaktinu a růstového hormonu. Naopak je spojeno s poklesem sérových hladin adipocytů produkovaných hormonů – včetně leptinu [16].

Hladiny hormonů ovlivňujících růst v postnatálním období

Byly prokázány významné rozdíly týkající se sérových hladin hormonů u hypotrofičtých a eutrofičtých novorozenců. Bylo zjištěno, že hypotrofičtí novorozenci mají během prvního týdne vyšší plazmatické hladiny růstového hormonu a nižší hladiny IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor) než novorozenci eutrofičtí. Růstový hormon je silným lipolytickým a ketogenním hormonem a je považován za ochránce fetálního a novorozeneckého mozku před hypoglykemií. Bylo opakovaně zjištěno, že plazmatická hladina leptinu koreluje s objemem tukové tkáně. Pohlavní rozdíly v koncentraci leptinu jsou plně vyjádřeny již 48 hodin po porodu [14].

IGF-1, jehož hladiny jsou také závislé na stavu výživy, se podílí na růstu od fetálního období do dvou let věku. Během

tohoto období dochází k postupnému nárůstu počtu receptorů pro růstový hormon v hepatocytech. Catch-up a s ním související zvýšená hladina leptinu v séru může být v tomto období reakcí na intrauterinní růstovou retardaci. IGF-1 má přímý mitogenní účinek na růstové chrupavky, z tohoto důvodu má jeho sérová hladina prediktivní hodnotu z hlediska rychlosti růstu [17].

Závěr

Vztah sérové hladiny leptinu k trofice fétu a novorozence byl již prokázán. Zatím není blíže stanovena míra regulace funkce osteoblastů a osteoklastů tímto hormonem v prenatálním a časném postnatálním období. Vedle účasti v mnoha metabolických procesech sehrává leptin pozitivní roli v ovlivnění růstu. Jeho nižší hladiny byly detekovány u předčasně narozených hypotrofičických novorozenců.

Míra nezralosti metabolických pochodů může mít v budoucnosti vliv na maximální objem kostní hmoty i výšky dosažené v rané dospělosti.

Literatura

1. Javaid MK, Godfrey KM, Taylor S. Umbilical cord leptin predict neonatal bone mass. *Calcif Tissue Int* 2005;76:341–347.
2. Mise H, Youra S, Itoh H. The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction. *Endocrine Journal* 2007;54(6):945–951.
3. Bueno O, Bueno G, Moreno LA. Zinc supplementation in infants with asymmetric intra uterine growth retardation; effect on growth, nutritional status and leptin secretion. *Nutr Hosp* 2008;23(3).
4. Janečková R. The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology. *Physiol Res* 2001;50:443–459.
5. Picó C, Sánchez J, Olivek P. Role of leptin present in Materna milk in the control of energy balance during the post-natal period. *Genes Nutr* 2007;2:139–141.
6. Beuret SG, Simerly RB. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin Genet* 2006;70:295–301.
7. Alison JF, Abigail LF. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J Physiol* 2009;587:1145–1152.
8. Žofková I. Vztah hormonů tukové tkáně a gherlinu ke kostnímu metabolismu. *Vnitř lék* 2009;55(6):560–564.
9. Mustafa A, Selim K, Esad K. The relationship between birth weight, leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology* 2007;91(2):101–106.
10. Cirmanová V, Bayer M, Starka L, Zajíčková K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res* 2008;57(1):143–151.
11. Bertoni L, Ferretti M, Cavani F. Leptin increases growth of primary ossification centres in fetal mice. *Journal of Anatomy* 2009;doi: 10.1111/j.1469-7580.01134.x.
12. Weyermann M, Beermann Ch, Brenner H. Adiponectin and Leptin in Maternal Serum, Cord Blood, and Breast Milk. *Clinical Chemistry* 2006;52(11):2095–2102.
13. Lars JV, Stein TN, Ronnau AO. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002;109:1131–1135.
14. Bazaes A, Salazar TE, Pittaluga E. Leptin and Lipid Metabolism in Small For Gestational Age Infants at 48 Hours of Age. *Pediatrics* 2003;111(4):804–809.
15. Hytunantti TK, Juntunen M, Koistinen HA, Koivisto VA. Postnatal changes concentration of free and bound leptin. *Arch Dis Child Fetal neonatal ed.* 2001;85:F123–F126.
16. Christos SM, Varvarigou A, Kaklamani GV. Effect of birth and Maternal Smoking on Cord Blood Leptin Concentrations of Full-Term and Preterm Newborns. *J Clin Endocrinol metab* 1997;82(9):2856–2861.
17. Ong K, Kratzsch J, Kiess W. Circulating IGF-1 levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol metab* 2002;87(3):1041–1044.