

Leptyna jako modulator kościotworzenia

Leptin as a Modulator of Osteogenesis

Krzysztof Włodarski^(B,D,E,F), Paweł Włodarski^(B,D,E,F)

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Department and Division of Histology and Embryology, Center for Biostructure Research, Medical University of Warsaw

STRESZCZENIE

Hormon produkowany przez tkankę tłuszczową – leptyna – wpływa na układ kostny w dwóch, niezależnych mechanizmach. Jako cząsteczka sygnałowa o cechach czynnika wzrostu leptyna pobudza bezpośrednio komórki osteoblastyczne oraz hamuje aktywność i generowanie komórek resorbujących kość, działając proosteogenicznie. Jednocześnie jako cząsteczka pobudzająca neurony układu sympatycznego w podwzgórzu pośrednio wywiera za ich pośrednictwem działanie antyosteogenne. Efekt hamowania osteogenezy przez pobudzenie leptyną układu współczulnego można zredukować przez stosowanie beta-blokerów – leków hypotensyjnych, blokujących także receptory adrenergiczne neuronów podwzgórza.

Słowa kluczowe: leptyna, kościotworzenie, podwzgórze, beta-blokery, osteoporoza

SUMMARY

Leptin, a hormone secreted by adipose tissue, but also by several other tissues, has a dual effect on bone, acting by two independent mechanisms. As a signal molecule with growth factor characteristics, leptin is able to stimulate osteoblastic cells and to inhibit osteoclast formation and activity, thus promoting osteogenesis. However, as a molecule which stimulates sympathetic neurons in the hypothalamus, leptin indirectly inhibits bone formation. This inhibitory effect of leptin mediated by activation of sympathetic nervous system can be abrogated by application of blood pressure-reducing beta-blockers, which also inhibit receptors of hypothalamic adrenergic neurons.

Key words: leptin, osteogenesis, hypothalamus, beta-blockers, osteoporosis

Liczba słów/Word count: 3128

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 1

Piśmiennictwo/References: 36

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. Krzysztof Włodarski, e-mail: kwlodar@ib.amwaw.edu.pl

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Centrum Biostruktury WUM

02-004 Warszawa, ul. Chałubińskiego 5, tel. (0-22) 628-10-41 w. 1400, fax: (0-22) 629-52-52

Otrzymano / Received

21.11.2008 r.

Zaakceptowano / Accepted

05.01.2009 r.

WSTĘP

Adipokiny są grupą hormonów, wydzielanych przez tkankę tłuszczową. W skład tej grupy wchodzi m.in. leptyna i adiponektyna [1].

Leptyna, produkt genu *Ob*. (ang. obese) [2,3] jest hormonem białkowym o masie 16 kD, wydzielanym nie tylko przez adipocyty, ale również przez komórki mięśniowe, mózgowe, tkanki płodowe i łożysko [4].

Adiponektyna wydzielana jest przez komórki tłuszczowe w odpowiedzi na stymulację insulinopodobnym czynnikiem wzrostu typu I (IGF-1) [5]. Stężenie tego hormonu we krwi spada wraz ze spadkiem masy ciała.

Leptyna jest hormonem plejotropowym. Jej działanie związane jest głównie z regulacją masy ciała poprzez wpływ na łaknienie i procesy metaboliczne, związane z wydatkami energetycznymi. Regulacja łaknienia odbywa się na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego z neuronami podwzgórza. Obok regulowania masy ciała, leptyna reguluje szereg procesów fizjologicznych, takich jak metabolizm tłuszczów, hematopoezę, angiogenezę i procesy kościotworzenia [4,6]. Ponadto leptyna wpływa na wapnienie ścian naczyń, gdzie przypisuje się jej działania proaterogenne [7,8,9,10]. Przyjmuje się obecnie, że leptyna stymuluje na wzrost linearny kości, poprzez swój mitogeny efekt wobec różnych komórek, poprzez pobudzanie podwzgórza i przez to do syntezy i sekrecji hormonu wzrostu oraz poprzez stymulację chondrocytów chrząstki nasadowej do podziałów [11].

Udział leptyny w procesach kościotworzenia nie został jednak wciąż jednoznacznie określony i niniejszy przegląd przedstawia współczesne koncepcje działania tego hormonu na tkankę kostną, na którą leptyna wywiera dwojaki, antagonistyczny wpływ, mogąc być zarówno promotorem osteogenezy, jak również czynnikiem o działaniu antyosteogennym [12,13,14].

EFEKT PROOSTEOGENNY LEPTYNY

W hodowli *in vitro* leptyna pobudza różnicowanie się komórek zrębowych szpiku w kierunku osteoblastycznym, hamując jednocześnie różnicowanie się komórek zrębowych w adipocyty, tym samym powiększając pulę komórek ukierunkowanych do osteogenezy [4].

Ocena immunohistochemiczna lokalizacji leptyny w procesie osteogenezy śródchrzęstnej wykazała obecność tego hormonu w obszarze chondrocytów hipertroficznycy znajdujących się w pobliżu naczyń, oraz w osteoblastach pierwotnych beleczek kostnych; ponieważ hipertroficzne chondrocyty znajdujące się w większej odległości od naczyń nie wykazywały

BACKGROUND

Adipokines are a group of adipocyte-secreted proteins that includes leptin and adiponectin [1].

Leptin is a 16 kD hormone, a product of the *Ob* (obese) gene [2,3]. It is secreted not only by yellow adipocytes, but also by skeletal muscles, brain, fetal skeletal tissues and the placenta [4].

Adiponectin is secreted in response to stimulation by insulin-like growth factor 1 (IGF-I) [5]. The concentration of this hormone decreases with weight loss.

Leptin is a pleiotropic hormone. Its activity is connected mainly with body mass homeostasis through regulation of food intake and energy expenditure by negative feedback at hypothalamic neurons. Leptin, however, has a wider activity range, influencing physiological processes other than body mass homeostasis, affecting lipid metabolism, but also exerting an effect on hematopoiesis, angiogenesis and bone formation (for rev. [4,6]). Leptin induces vascular calcification and is a proatherogenic agent [7-10]. Leptin is now considered a linear growth-stimulating factor, having a mitogenic effect on numerous cells *in vivo* and *in vitro*, stimulating the production and secretion of growth hormone from the hypothalamus and acting directly on growth plate chondrocytes to stimulate their proliferation [11].

The role of leptin in bone formation is not fully established and this review briefly outlines current concepts on this topic. It is shown that leptin has dual, antagonistic effects on bone, acting as a promoter of osteogenesis as well as being an antiosteogenic factor [12,13,14].

PROOSTEOGENIC EFFECT OF LEPTIN

In vitro, leptin enhances differentiation of marrow stromal cells into osteoblasts and inhibits differentiation of stromal cells into adipocytes, thus increasing the pool of osteocompetent cells [4].

Immunohistochemical localization of leptin in endochondral ossification has revealed its presence in the area of hypertrophic chondrocytes located proximally to the vascular component and in the osteoblasts in primary bone trabeculae. As hypertrophic chondrocytes at sites distant from the blood vessels were negative for leptin, it was concluded that leptin influences endochondral osteogenesis through regulation of angiogenesis [4].

obecności leptyny, przyjęto, że udział leptyny w procesie osteogenezy endochondralnej odbywa się za pośrednictwem regulacji angiogenezy [4].

Wpływ leptyny na angiogenezę zachodzi poprzez mitogenne działanie leptyny wobec komórek śródbłonna naczyń oraz indukowanie w tych komórkach metaloproteinazy-2 (MMP-2), enzymu specyficznego dla śródbłonna i niezbędnego w procesach angiogenezy *in vivo* [4]. Ekspresję leptyny wykazano także w hodowanych *in vitro* osteoblastach i chondrocytach [4].

EFEKT ANTYOSTEOGENNY LEPTYNY

Hamujący wpływ leptyny na wzrost kości oraz na wydatek energetyczny odbywa się za pośrednictwem podwzgórza [14,15]. Hormon ten działa na neurony układu współczulnego, posiadające receptory adrenergiczne, zlokalizowane w jądrze brzuszno-pośrodkowym [16, 17]. Jednak neurony podwzgórza, posiadające receptory dla innego neurotransmitera – glutaminy – pobudzają osteogenezę niezależnie od hamującego wpływu leptyny [14].

Podanie leptyny do komory mózgu gryzoni powoduje u nich spadek masy kostnej, co wskazuje na kontrolę masy kostnej przez centralny układ nerwowy [15,18]. Te spostrzeżenia leżą u podstawy przypuszczenia, że zablokowanie receptorów adrenergicznych zapobiegnie antyosteogennemu działaniu leptyny [15,18].

Leptyna, początkowo określana jako hormon sytości, zapobiegający otyłości, jest obecnie postrzegana jako cząsteczka sygnałowa, informująca mózg o stanie odżywienia organizmu. Masa ciała determinuje masę tkanki kostnej. Osoby otyłe charakteryzuje większa masa kostna i wolniejsza utrata tej tkanki [19,20]. Dalsze obserwacje nie potwierdzają jednak poglądu, że nadmiar tkanki tłuszczowej zapobiega występowaniu złamań na podłożu osteoporozy [21,25].

Dwojaką rolę leptyny ilustruje Ryc. 1. Hormon ten hamuje wzrost kości za pośrednictwem neuronów podwzgórza, a jednocześnie bezpośrednio aktywuje komórki kościotwórcze, działając lokalnie jak białka o strukturze przypominającej cząsteczkę parathormonu (PTH) i hamuje osteoklastogenezę [19]. U płodów ludzkich poziom leptyny w surowicy koreluje dodatnio z markerem osteogenezy (propeptyd prokolagenu typu I, PICP) i ujemnie – z markerem resorpcji kości (telopeptyd kolagenu typu I, ICTP) [22]. Ogólny wpływ leptyny na układ kostny jest różny w różnym przedziale wieku. We wczesnym okresie życia leptyna może stymulować procesy osteogenezy wpływając bezpośrednio na komórki osteogenne, w późniejszym okresie – wywierać negatywny

Leptin enhances proliferation of endothelial cells and induction of the hydrolytic enzyme, metalloproteinase-2, specific for endothelial cells [4].

Leptin is also expressed in *in vitro* cultured osteoblasts and chondrocytes [4].

ANTIOSTEOGENIC EFFECT OF LEPTIN

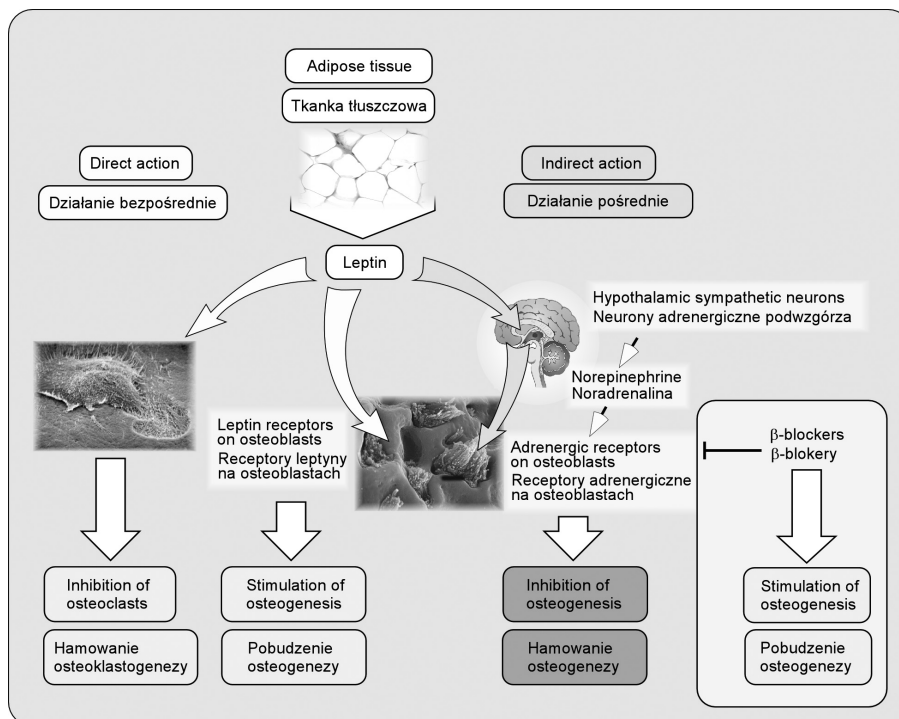
Leptin inhibits bone growth and energy expenditure through the hypothalamus [14, 15]. This molecule acts on neurons with adrenergic receptors in the ventromedial nuclei [16, 17]. However, hypothalamic neurons, possessing receptors for another neurotransmitter – monosodium glutamate, activate osteogenesis in a leptin-independent manner [14]. In rodents intracerebroventricular infusion of leptin resulted in a decrease of bone mass, indicating that bone mass is, at least partly, controlled by the central nervous system [15,18]. Thus the suggestion emerged that the blocking of adrenergic receptors would possibly prevent the antiosteogenic activity of leptin. [15,18].

Originally believed as a satiety hormone with an anti-obesity role, leptin is now considered to be a signal molecule, informing the brain of the nutritional status of the organism and obese people have stronger bones and lose bone tissue at a slower rate [19, 20]. However, recent observations revealed that excessive fat mass may not protect against osteoporotic fractures [21,25].

The dual role of leptin in bone metabolism is illustrated in Fig. 1. This hormone inhibits bone formation directly through hypothalamic neurons, and simultaneously indirectly activates bone forming cells, acting locally in a similar manner to PTH-like molecules, and also inhibits osteoclastogenesis [19]. In the human foetus, the leptin level correlates positively with bone formation markers (propeptide procollagen type I, PICP) and negatively with resorption markers (telo peptide of collagen type I, ICTP) [22].

The influence of leptin on bone formation depends of the stage of life. Early in life leptin possibly directly stimulates bone formation, while at later stages it may exert negative effects through the nervous system [23].

The indirect proosteogenic effect of leptin is normally inhibited by the central nervous system. In chronic renal failure the serum level of leptin increas-



Ryc. 1. Bezpośrednie (stymulujące) i pośrednie (hamujące) działanie leptyny na układ kostny. Pobudzenie przez leptynę neuronów adrenergicznych w podwzgórzu aktywuje układ adrenergiczny, który wywiera działanie antyosteogenne. Zablokowanie receptorów adrenergicznych przez beta-blokery znosi ten hamujący efekt leptyny – rycina własna

Fig. 1. Direct (stimulation) and indirect (inhibition) effects of leptin on bone. Leptin-mediated stimulation of adrenergic neurons in the hypothalamus activates the adrenergic system, which produces antiosteogenic effects. Blocking the adrenergic receptors by beta-blockers abolishes this inhibitory effect of leptin – own figure

wpływ na układ kostny za pośrednictwem układu nerwowego [23].

To bezpośrednie, proosteogenne działanie leptyny jest w warunkach normalnych hamowane przez centralny układ nerwowy. W przewlekłej niewydolności nerek poziom leptyny w surowicy wzrasta, ale histomorfometryczna ocena parametrów przebudowy kostnej nie wykazywała antyosteogenego wpływu tego hormonu, co sugeruje, że w przewlekłej niewydolności nerek występuje oporność struktur nerwowych na leptynę [20].

Antyosteogenne działanie leptyny poprzez neurony podwzgórza wykazano u myszy, ale wpływ układu adrenergicznego na układ kostny człowieka nie jest ostatecznie określony [12, 24]. U gryzoni beta-bloker – propranolol – wzmacnia kościotworzenie i zwiększa masę kostną [26-28], a szereg badań klinicznych dostarcza dowodów, że beta-blokery, szeroko stosowane leki hypotensyjne, zmniejszają ryzyko złamań u ludzi [27, 29] i hamują resorpcję kości, podtrzymując jej masę na względnie dobrym poziomie [30]. Pacjenci przyjmujący te leki mają wyższe wartości gęstości mineralnej kości (BMD) [24,30-33]. Jednak nie wszystkie doniesienia są jednomyślne w tym względzie [24,31,34].

es, but the histomorphometric parameters of bone turnover correlate inversely with leptin levels. In chronic renal failure leptin decreases bone formation. This suggests that resistance of nervous structures to leptin may be present in chronic renal failure [20].

The antiosteogenic effects of leptin via adrenergic neurons in the hypothalamus have been reported in mice, but its effect on human bones is still controversial [12,24]. In rodents the beta-blocker propranolol increases bone formation and bone mass [26-28], and several clinical studies provide evidence that beta-blockers, widely used antihypertensive drugs, are associated with reduction of fracture risk [27,29], and suppression of bone resorption with relative preservation of bone formation [30]. Beta-blocker users have higher bone mineral content [24, 30-33], yet not all studies are concordant [24, 31, 34].

Sympathetic neuron activity causes bone loss via increased bone resorption and a decrease in bone formation; thus adrenergic neurons and beta blockers are implicated as modulators of bone resorption [34].

The leptin-induced osteogenic effect is associated with several signaling molecules such as STAT-3, ERK1/2, JNK. Blocking STAT-3 phosphorylation abolishes leptin-induced osteogenic differentiation

Pobudzenie neuronów układu współczulnego prowadzi do utraty tkanki kostnej na drodze zwiększenia jej resorpcji i obniżonego kościotworzenia, stąd też neurony adrenergiczne oraz ligandy dla receptorów adrenergicznych traktowane są jako czynniki modulujące proces resorpcji kości [34].

Aktywacja komórek osteogennych przez leptynę odbywa się za pośrednictwem różnych szlaków sygnałowych, takich jak STAT/3, ERK1/2, JNK. Zablockowanie fosforylacji szlaku STAT 3 znosi stymulujące działanie leptyny na różnicowanie się prekursorowych komórek osteogennych [35]. Leptyna nie tylko aktywuje bezpośrednio komórki osteoblastyczne, ale może także różnicować komórki fibroblastyczne więzadeł kręgowych w osteoblasty [4,35].

Jak dotąd nie ma wiążących danych na temat wpływu innego hormonu tkanki tłuszczowej – adiponektyny – na metabolizm kości. U ludzi nie stwierdzono korelacji pomiędzy poziomem tego hormonu w surowicy a gęstością mineralną kości, choć wykazano dodatnią korelację z aktywnością enzymu fosfatazy zasadowej – jednego z markerów procesu kościotworzenia [36].

Podsumowując, z dotychczas dostępnych danych wynika, że wykorzystanie leptyny w leczeniu otyłości, której tłem jest upośledzona synteza tego hormonu, jako środka hamującego łaknienie, może prowadzić do obniżenia masy kostnej. Temu działaniu można by przeciwdziałać poprzez blokowanie adrenergicznych receptorów neuronów podwzgórza.

Obecny stan wiedzy nie pozwala wciąż określić wszystkich korzyści ani zagrożeń wynikających z takiego leczenia. Niewątpliwie odpowiedź na te pytania przyniosą najbliższe lata.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

1. Kerem M, Ferahkose Z, Yilmaz UT, Pasaoglu H, Ofluglu E, Bedirli A, Salem B, Sahin T, Akin M. Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (23): 3633-41.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
3. Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm* 2005; 71: 345-65.
4. Kume K, Satomura K, Nishisho S, Kitaoka E, Yamanouchi K, Tobiume S, Nagayama M. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem.* 2002; 50: 159-70.
5. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 59: 1511-25.
6. Cirmanova V, Bayer M, Starka L, Zajickova K. The effect of leptin on bone – an evolving concept of action. *Physiol. Res.* 2008; (Suppl. 1): S143-51.
7. Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Leptin in end-stage renal disease (ESRD): a link between fat mass, bone and cardiovascular system *J Nephrol.* 2005; 18 (4): 464-8.
8. Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol.* 2006; 11 (4): 269-75.
9. Calbaro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of adipose tissue as an endocrine organ. *Subcellular Biochem.* 2007; 42: 63-91.
10. Korda M, Kubant R, Patton S, Malinski T. Leptin induced endothelial dysfunction in obesity. *Am. J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295: H1415-21.
11. Get-Yablonski G, Phillip M. Leptin and regulation of linear growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (3): 303-8.
12. Cock TA, Auverx J. Leptin: cutting the fat off bone? *Lancet* 2003; 362 (9395): 1572-4.
13. Caetano Lopez J, Canhao H, Fonseca JE. Osteoblast and bone formation. *Acta Reumatol Port* 2007; 32 (2); 103-10.2007;

of precursor cells [35]. Leptin has been shown to stimulate directly osteogenic differentiation of osteoblasts and fibroblasts of spinal ligaments [4, 35].

So far no conclusive data on the effect of adiponectin, another hormone produced by adipocytes, on bone metabolism have been established. No correlation between the serum levels of this hormone and bone mineral density has been found in humans, although a correlation between this hormone and bone alkaline phosphatase has been reported [36].

In conclusion, the data available at present indicate that bone loss can be a side effect of the administration of leptin for obesity treatment. A possible way to counterbalance this effect could be by blocking adrenergic neurons in the hypothalamus. It is possible at present to determine all benefits and side effects of such treatment.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank Dr Wynn Parry from the University of Liverpool for linguistic correction of the text.

14. Elefteriou F, Takeda S, Lin X, Armstrong D, Karsenty G. Monosodium glutamate-sensitive hypothalamic neurons contribute to the control of bone mass. *Endocrinology* 2003; 144 (9): 3842-7.
15. Takeda S. Central control of bone remodeling. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328 (3): 697-901
- 16.. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur P, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111: 305-17.
17. Pogoda P, Priemel M, Rueger JM, Amling M. Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair, *Osteoporosis Int.* 2005; Suppl. 2: S18-24.
18. Takeda S. Leptin and beta blockers in bone metabolism. *Clinical Calcium* 2004; 14 (2): 241-7. (abstract)
19. Whitfield JK. How to grow bone to treat osteoporosis and mend fractures. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; 5 (1): 45-56.
20. Coen G. Leptin and bone metabolism. *J Nephrol* 2004; 17 (2): 187-9.
21. Takeda S. Effect of obesity on bone metabolism (abstract) *Clin calcium* 2008; 18 (5): 632-7.
22. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in human fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (5), 1997-9.
23. Thomas T, Burguera B. Is leptin a link between fat and bone mass? *J Bone Miner res.* 2002; 17 (9): 1563-9.
24. Bonnet N, Pierroz DD, Ferrari SL. Adrenergic control of bone remodeling and its implications for the treatment of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2008; 8 (2): 94-104.
25. 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)* 2008; 69 doi: 10.1111/j. 1365-2265.2008.03313. x
26. Bonnet N, Benhamou CL, Malaval L, Goncalves C, Vico L, Eder V, Pichon C, Courteix D. Low dose beta-blocker prevents ovariectomy-induced bone loss in rats without affecting heart functions. *Cell Physiol* 2008; 217 (3): 819-27.
27. Graham S, Hammond-Jones D, Gamie Z, Polyzois I, Tsiridis E, Tsiridis E. The effect of beta-blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing. *Expert Opin Investig. Drugs* 2008; 17 (9): 1281-99.
28. Minkowitz B, Boskey AL, Lane JM, Pearlman HS, Vigorita VJ. Effects of propranolol on bone metabolism in the rat. *J Orthop Res.* 1991; 9 (6): 869-75.
29. Togari A, Arai M, Kondo A. The role of sympathetic nervous system in controlling bone metabolism. *Expert Opinion Ther Targets* 2005; 9 (5): 931-40.
30. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Schneider HG, Kotowicz MA. Beta-blockers reduce bone resorption in early postmenopausal women. *Ann Hum Biol* 2005; 32 (6): 738-45.
31. Turker S, Karatosum V, Gunal I. Beta-blockers increase bone mineral density. *Clin Orthop Rel Res.* 2006; 443: 73-4.
32. Patel MS, Elefteriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int* 2007; 80 (5): 337-47.
33. Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson Gc; Geelong Osteoporosis Study. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19 (1): 19-24.
34. Togari A, Arai M. Pharmacological topics of bone metabolism: the physiological function of the sympathetic nervous system in modulating bone resorption. *J Pharmacol. Sci.* 2008; 106 (4): 542-6.
35. Fan D, Chen Z, Chen Y, Shang Y. Mechanistic roles of leptin in osteogenic stimulation in thoracic ligament flavum cells. *J Biol Chem.* 2007; 282 (4), 29958-66.
36. Gonnelli S, Caffaerelli C, Del santo K, Cardini A, Guerreiro C, Lucani B, Franci B, Nuti R. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83 (1): 55-60.