

Quel rôle joue la leptine dans les relations unissant la masse grasse et le tissu osseux ?

Thierry THOMAS

INSERM E9901 - SAINT-ETIENNE

thierry.thomas@univ-st-etienne.fr

L'obésité et l'ostéoporose représentent deux problèmes majeurs de santé publique. Ces deux pathologies apparaissent pourtant mutuellement exclusives, et les mécanismes qui sous-tendent cette relation restent incomplètement expliqués. Parmi les facteurs impliqués dans les mécanismes de protection du tissu osseux par la graisse, la leptine pourrait être un facteur humoral potentiel. Parallèlement à son rôle dans la régulation de l'appétit et de la dépense énergétique, la leptine, sécrétée par la graisse blanche, peut moduler de nombreuses fonctions endocriniennes, stimuler de manière directe le développement des précurseurs hématopoïétiques (1-5) des cellules musculaires (6,7) ou pulmonaires (8), agir comme facteur angiogénique (9), ou freiner la différenciation adipocytaire et à l'accumulation lipidique

Les cellules stromales humaines pré-ostéoblastiques sont également des cibles potentielles pour la leptine grâce à l'expression de récepteurs spécifiques (12,13). De plus, la leptine et son récepteur ont été mis en évidence dans l'ébauche cartilage/os chez le fœtus murin (14). In vitro, la leptine est capable d'exercer un effet ostéogénique direct en augmentant leur différenciation ostéoblastique, aboutissant à une augmentation de la minéralisation de la matrice extra-cellulaire (11,15). Les mécanismes cellulaires intimes sous-tendant ces effets restent inconnus, mais l'inhibition concomitante de la différenciation adipocytaire (12) suggère une balance entre ces deux voies de différenciation.

Chez l'animal, les rats obèses *fa/fa Zucker*, avec un récepteur à la leptine muté, ont une masse osseuse diminuée avec une augmentation de l'activité ostéoclastique et des fémurs plus petits, comparés à leurs consanguins normaux (16). Deux études analysant les effets de l'administration périphérique de leptine chez des souris *ob/ob*, déficientes en leptine, ont rapporté une stimulation de la croissance osseuse (17) avec une très nette augmentation de la formation osseuse corticale (18) chez les animaux traités par rapport à leurs contrôles.

Chez l'homme, plusieurs études épidémiologiques ont rapporté une association positive entre les taux sériques de leptine et la densité minérale osseuse (DMO) chez la femme (19-21) ou la surface osseuse chez des filles en cours de puberté (22). Il existe par ailleurs un faisceau d'observations suggérant que la leptine joue un rôle comme facteur de croissance pendant le développement fœtal et l'enfance. La leptine et son récepteur sont produits par le placenta humain (23) ; le taux sérique de leptine corrèlent positivement avec la taille (24) et le poids (21) à la naissance chez l'homme, les enfants obèses possèdent des taux sériques de leptine plus (26) élevés et une maturation osseuse avancée. Certains modèles pathologiques humains apportent également des arguments en faveur d'un effet ostéogénique de la leptine. La sévérité de l'ostéoporose secondaire à une anorexie mentale, pathologie avec un taux sérique de leptine effondré, est très dépendante de facteurs nutritionnels et bien supérieure à celle (21) observée chez les patients présentant une aménorrhée d'origine hypothalamique. Ozata et al. (28) ont rapporté quatre cas d'obésité familiale associée à une mutation de la leptine avec des altérations du métabolisme calcique et de la DMO, alors que les parents obèses sans mutation de la leptine en étaient indemnes. Farooqi et al. (29) ont présenté les résultats d'un an de supplémentation en leptine chez une jeune fille obèse et déficiente en leptine, avec une diminution de la masse grasse, et une augmentation de la DMO totale (30).

A l'opposé de ces données, Ducy et al. ont proposé une hypothèse totalement inverse sur les effets potentiels de la leptine sur le squelette. S'appuyant sur les résultats d'une étude très élégante, ces auteurs postulent que la leptine puisse agir à travers son action sur le système nerveux central (SNC) comme un facteur ostéopéniant. En effet, ils ont mis en évidence que les souris *ob/ob* avaient une masse osseuse augmentée malgré l'hypogonadisme et l'hypercorticisme associés. De plus,

l'administration intra-cérébroventriculaire de leptine induisait une diminution de la formation osseuse associée à une perte osseuse significative, et ceci à des doses ne modifiant pas les taux sériques de leptine.

Il est actuellement bien difficile de proposer une synthèse de ces hypothèses apparemment contradictoires. On pourrait imaginer qu'il existe une balance entre les effets centraux négatifs et les effets périphériques, peut-être dépendante des taux circulants de leptine. Au total, le métabolisme osseux pourrait bien en partie dépendre de la leptine. Cependant, si les taux de leptine semblent augmentés lors de situations au cours desquelles le tissu osseux doit faire face à l'augmentation de contraintes mécaniques telles que la puberté, la grossesse, et bien sûr l'obésité, les mécanismes par lesquels elle participe à l'augmentation de masse osseuse qui en découle restent à déterminer, entre des effets bénéfiques directs et l'inhibition d'effets négatifs indirects.

Références

1. Bennett BBennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. (1996) A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 6:1170-80
2. Cloffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. (1996) Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 2:585-9
3. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, Mcfarlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ. (1996) Leptin can induce prolifération, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sel USA* 93:14564-8
4. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, Barut B, Gbur JS, Zupancic TJ, Schweitzer AC, Cioffi JA, Lacaud G, Ouyang B, Keller G, Snodgrass HR. (1997) Leptin stimulâtes fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 89:1507-12
5. Umemoto Y, Tsuj'i K, Yang FC, Ebihara Y, Kaneko A, Furukawa S, Nakahata T. (1997) Leptin stimulâtes the prolifération of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* 90:3438-43
6. Liu YL, Emilsson V, Cawthome MA. (1997) Leptin inhibits glycogen synthesis in the isolated soleus muscle of obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett* 411:351-5
7. Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Håring HU. (1997) Leptin activâtes PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dépendent pathways. *Diabetologia* 40:1358-62
8. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M. (1999) Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol* 365:273-9
9. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. (1998) Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 281:1683-6
10. Bai Y, Zhang S, Kim KS, Lee JK, Kim KH. (1996) Obese gene expression alters the ability of 3OA5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem* 271:13939-42
11. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. (1997) Direct antidiabetic effect of leptin through triglycéride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:4637-41
12. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. (1999) Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 140:1630-8
13. Bassilana E, Susa M, Keller HJ, Halleux C. (2000) Human mesenchymal stem cells undergoing osteogenic differentiation express leptin and functional leptin receptor. *J Bone Miner Res* 15(Suppl):S378
14. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhum P, Mercer JG. (1997) Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sel USA* 94:11073-8
15. Iwaniec UT, Shearon CC, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. (1998) Leptin increases number of mineralized bone nodules in vitro. *Bone* 23 (Suppl): S212
16. Foldes J, Shih MS, Levy J 1992 Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *Int J of Obesity* 16:95-102
17. Steppan CM, Chidsey-Frenk KL, Crawford DT, Swick AG. (1998) Leptin administration causes bone growth in ob/ob mice. *Proc of the 80th Annual Meeting of the Endocrine Soc* 439

18. Liu C, Grossman A, Bain S, Strachan M, Puemer D, Balley C, Humes J, Lenox J, Yamamoto G, Sprugel K, Kuiper J, Weigle S, Durman D, Moore E. (1997) Leptin stimulates cortical bone formation in obese (ob/ob) mice. *J Bone Miner Res* 12(Suppl 1): S 115
19. Thomas T, Burguera B, Atkinson EJ, Melton III LJ, Riggs BL, Khosla S. (1998) Fat body mass and bone mineral density are directly related both in men and women, but serum leptin levels and bone mineral density are directly related only in women. *Bone* 23(Suppl):S606
20. Goulding A, Taylor RW. (1998) Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in post-menopausal women. *Calcif Tissue Int* 63:456-8
21. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Nicholson GC. (2000) Serum leptin levels are associated with bone mass in non-obese women. *Osteoporos Int* 11 (Suppl 2): S 164
22. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RHW, Landoll JD. (1997) Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3239-45
23. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. (1997) Nonadipose tissue production of leptin. Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med* 3:1029-33
24. Boguszewski M, Dahlgren J, Bjarnason R, Rosberg S, Carlsson LMS, Albertssonwikland K. (1997) Serum leptin in short children born small for gestational age. Relationship with the growth response to growth hormone treatment. *Eur J Endocrinol* 137:387-95
25. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. (1997) Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3281-4
26. Klein KO, Larnore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. (1998) Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3469-75
27. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S, Herzog D, Klibanski A. (1999) Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2049-55
28. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. (1999) 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 defects. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3686-95
29. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. (1999) Brief Report: Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency. *N Engl J Med* 341:879-84
30. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen JH, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. (2000) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 100:197-207