

Obesidad y hueso *Obesity and bone*

Ana María Galich

Hospital Italiano de Buenos Aires

E-mail: Ana.galich@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

La obesidad y la osteoporosis son dos patologías que están en incremento y recientemente se ha demostrado que el metabolismo del tejido óseo y del tejido adiposo están muy relacionados. Ambos tejidos comparten una célula progenitora común cuya diferenciación hacia hueso o grasa depende del factor de transcripción que se active. La obesidad se asocia con inflamación crónica, y las adipocinas, productos de secreción de los adipocitos, actúan directamente sobre las células óseas promoviendo la resorción por estimulación del osteoclasto. Este efecto es más conocido en adultos, pero el tejido adiposo también afecta el metabolismo óseo a edades más tempranas, como en la infancia y adolescencia. Distintos estudios en adolescentes reportan que la grasa visceral se correlaciona negativamente con la densidad mineral ósea y, si bien los mecanismos no se conocen, se asigna a moléculas proinflamatorias un papel activo en esta asociación. A su vez, en el individuo que envejece se observa una progresiva infiltración de grasa en la médula ósea, lo que sugiere una diferenciación de los precursores mesenquimatosos hacia adipoblastos en detrimento de osteoblastos. La diferenciación hacia uno u otro tipo celular depende del predominio de las sustancias implicadas, muchas de las cuales son productos de secreción de las células adiposas. Recientemente la interrelación entre el hueso y el metabolismo energético ha incorporado como eje la osteocalcina, hormona secretada por osteoblastos y que tiene nuevas funciones como favorecer la proliferación de las células β del páncreas, la expresión, secreción y sensibilidad de la insulina, y participa en el control del gasto energético.

Palabras clave: obesidad, osteoporosis, hueso, adipocito.

Abstract

Obesity and osteoporosis are two increasingly frequent pathologies. It has recently been shown that the metabolism of bone and adipose tissue are closely related. Both tissues share a common progenitor cell which differentiation into bone or adipocyte depends on the activated transcription factor. Obesity is associated with chronic inflammation and adipokines, secretory products of adipocytes, act directly on bone resorption by promoting osteoclast stimulation. This effect is known in

adults, but adipose tissue also affects bone metabolism at younger ages, as in childhood and adolescence. Several studies in adolescents reported that visceral adipose tissue correlates negatively with bone mineral density and, although the mechanisms are not yet clarified, it is thought that pro-inflammatory molecules play an active role in this association. In turn, in the aging individual there is a progressive fat infiltration in the bone marrow, suggesting a differentiation of mesenchymal precursors into adipoblasts in detriment of osteoblasts. The differentiation toward either cell type depends on the concentration of substances involved, many of which are secretory products of fat cells. Recently the relationship between bone and energy metabolism has incorporated the role of osteocalcin, a hormone secreted by osteoblasts with new features such as support of the growth of pancreatic β cells, the increased expression, secretion and sensitivity of insulin, which participates in the control of energy expenditure.

Key words: obesity, osteoporosis, bone, adipocyte.

Introducción

La obesidad y la osteoporosis son enfermedades que afectan a un importante número de la población mundial causando gran morbilidad y mortalidad. Inicialmente se consideró que la obesidad era un factor protector porque los individuos con alto índice de masa corporal (IMC) presentaban menor incidencia de fracturas y osteoporosis que aquellos con bajo peso corporal o con pérdida de éste. Recientemente se ha demostrado que el metabolismo de ambos tejidos está muy ligado. Comparten una célula progenitora común cuya diferenciación hacia hueso o grasa depende del factor de transcripción que se active. Si se activa Runx-2, las células mesenquimatosas se diferenciarán hacia preosteoblastos y osteoblastos. En tanto, si se expresa C/EBP α y PPAR γ , se originarán adipoblastos y adipocitos (1, 2) (Figura 1).

Las adipocinas, productos de secreción de los adipocitos, actúan directamente sobre las células óseas promoviendo la resorción por estimulación del osteoclasto. Este efecto es más conocido en adultos, pero el tejido adiposo también afecta el metabolismo óseo a edades más tempranas, como en la infancia y adolescencia.

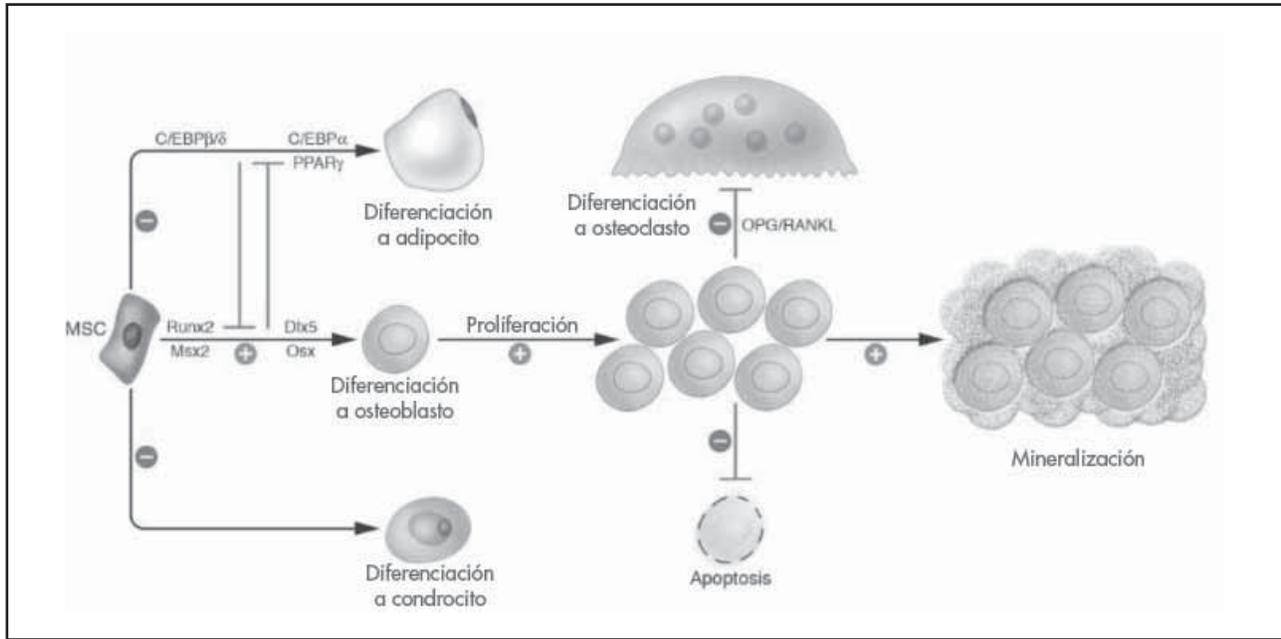


Figura 1. Sitios de acción de wnt/β-catenina para activar la osteoblastogénesis e inhibir osteoclastogénesis y adipogénesis. Adaptado de Baron R. *Endocrinology*. 2007.

En forma similar a las adipocinas, el estrés oxidativo cuando se asocia a obesidad visceral determina menor formación ósea y mayor resorción. El estrés oxidativo también influye en los procesos celulares incluyendo el destino celular, envejecimiento y desarrollo de enfermedades (3). La reducción en la formación ósea podría ser resultado de los productos de oxidación de los lípidos que inhibirían la diferenciación de preosteoblastos a osteoblastos y además estimularían al factor RANKL aumentando la resorción ósea.

La obesidad se asocia con inflamación crónica. Las adipocinas estimulan la liberación hepática de proteína C reactiva y ésta, al asociarse con los macrófagos, aumenta la secreción de interleuquina-6 (IL-6), con el consiguiente incremento de la resorción ósea. El descubrimiento de la leptina y otras adipocinas permitió considerar al tejido adiposo como órgano endocrino con amplia participación en el metabolismo sistémico (4). En esta revisión se focalizará en la acción de la obesidad a nivel óseo.

Efecto de la obesidad en niños y jóvenes

El patrón de distribución del tejido adiposo, en visceral o subcutáneo, más que la grasa en su totalidad, es un fuerte predictor de riesgo de enfermedad metabólica. La secreción de adipocinas viscerales está asociada a insulinoresistencia y dislipidemia, y es un factor de riesgo para diabetes tipo 2, infarto de miocardio, hipertensión arterial y todas las causas de mortalidad. La diabetes y la arterioesclerosis se han relacionado con

osteopenia en adultos. Pero también en los adolescentes la grasa visceral se correlaciona negativamente con la densidad mineral ósea (DMO) (5). Un estudio realizado en 100 mujeres jóvenes, de 15 a 25 años, mostró que la grasa subcutánea y visceral guardaban relación opuesta con la estructura y resistencia ósea. La grasa subcutánea se correlacionaba positivamente con el área cortical, el área de sección cruzada y con los momentos máximo, mínimo y polar de los fémures, en tanto la grasa visceral presentaba asociación negativa. Además, en los individuos jóvenes y sanos con IMC entre los percentilos 3 y 97, la grasa visceral se correlacionaba negativamente con la densidad y la resistencia ósea del esqueleto apendicular (6).

Otro estudio realizado en 30 niñas adolescentes, de 12 a 18 años, demostró que la grasa visceral es un predictor negativo de la DMO de raquis y de cuerpo entero en obesas. La relación grasa visceral/grasa subcutánea se correlacionó inversamente con la DMO de ambos sitios aun después de ajustar por talla y tamaño corporal (DMO aparente) (Figura 2). Los autores consideran que debe existir un valor crítico de grasa visceral para poner de manifiesto este efecto debido a que la relación visceral/subcutánea es alta en niñas con peso normal (5). De igual manera se correlacionaron las citoquinas proinflamatorias, IL-6, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α), moléculas de adhesión como la E-selectina, que es secretada por las células endoteliales del tejido adiposo, y las moléculas solubles de adhesión intercelular-1 (sICAM-1). Se desconoce el mecanismo por el cual estas últimas impactarían sobre

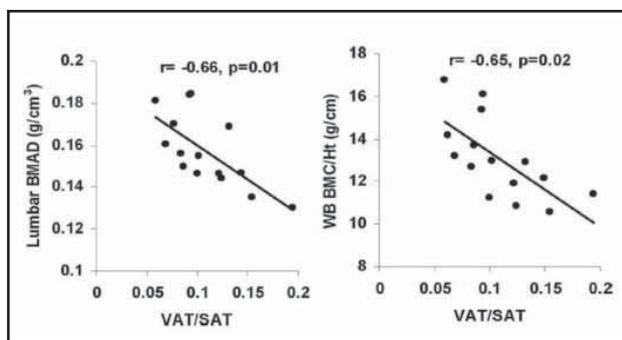


Figura 2. Relación entre la grasa visceral y la subcutánea y la DMO de niñas obesas ajustadas por talla y por tamaño corporal (DMOA) ($r=0,66$, $p=0,001$ en raquis lumbar) y en CMO de cuerpo entero ajustado por altura ($r=0,65$, $p=0,02$). Adaptado de Russell M. J Clin Endocrinol Metab. 2010.

el metabolismo óseo. Las citoquinas inflamatorias estimularían la diferenciación y activación del osteoclasto y disminuirían su apoptosis actuando a través de la vía RANK/RANK-L, vía de comunicación entre osteoblastos productores de RANK-L y osteoclastos portadores de RANK. Por lo tanto, el aumento de la secreción de estas citoquinas por el tejido adiposo visceral incrementa la resorción ósea y disminuye la DMO. Esto avalaría que la asociación entre las dos patologías depende de un estado inflamatorio crónico.

Durante la adolescencia existe una importante acreción ósea y cambios de la composición corporal característicos de cada sexo (5). Los factores que alteren la ganancia de masa ósea repercutirán en la adultez. Por lo tanto, la obesidad y la osteoporosis podrían considerarse originadas en la infancia y ambas son afectadas por la dieta y la actividad física. Recientemente, Wosje ha estudiado el tipo de dieta que realizaban 325 niños de 3 a 8 años y les midió masa grasa y DMO por DXA. Evidenció que la ingesta elevada de vegetales verdes y amarillos y carnes se asociaba con alta masa ósea y baja masa grasa, mientras que las frituras se correlacionaron con mayor masa grasa. Por lo tanto, concluyó que iniciar con hábitos dietéticos saludables en edad preescolar llevaría a mejor salud grasa y ósea (7).

Los animales con alteraciones en la leptina, hormona de la saciedad producida por adipocitos, sometidos a dietas excesivamente grasas y obesogénicas demostraron que atenuaban la acreción ósea durante el crecimiento, lo que sugiere que la deficiencia de leptina puede contribuir directamente a la osteopenia porque esta hormona promueve la diferenciación de osteoblastos y lleva a mayor DMO (5). Este podría ser un efecto negativo de la obesidad en pediatría. En este modelo, difícil de reproducir en el humano por la rareza de la deficiencia de leptina o de su receptor, se verificó incremento de la grasa tanto en la periferia como en hígado, músculo esquelético y

médula ósea. Las ratas obesas tenían menor contenido mineral óseo corporal (20-25%) y menor área de sección cortical cruzada. Podría imputarse a bajos niveles circulantes de hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulino-símil 1 (IGF-1). Además, el exceso de lípidos y de glucosa en estos animales podría inhibir la proliferación y diferenciación osteogénica de las células mesenquimatosas, determinando osteopenia y aumento de tejido adiposo. Estos estudios han sido realizados en modelos animales jóvenes y en crecimiento. No está establecido si los nutrientes, diferentes a calcio y vitamina D, en la población adulta tienen efectos similares sobre osteoclastos y células mesenquimatosas (8).

Obesidad y osteoporosis

Un cuadro común en el individuo que envejece es la progresiva infiltración de grasa en la médula ósea. Existen algunos interrogantes no resueltos, como si la grasa ocupa el espacio dejado por la masa ósea resorbida o si la osteoporosis puede ser considerada como la obesidad del hueso o si es una enfermedad lipotóxica (9).

El remodelado óseo del adulto joven es una acción equilibrada y coordinada entre osteoclastos que reabsorben y osteoblastos que forman. Luego de la tercera década ese equilibrio se pierde progresivamente debido a exceso de resorción o disminución de formación. La resorción está muy aumentada en la osteoporosis menopáusica en tanto en los individuos añosos la pérdida ósea se relaciona con una progresiva disminución del número de osteoblastos, de su función y sobrevivencia (9). En contraste con ello, el número de adipocitos en la médula ósea se incrementa con el envejecimiento, lo que sugiere una diferenciación de los precursores mesenquimatosos hacia adipoblastos en detrimento de osteoblastos. El incremento de adipocitos ha sido demostrado en biopsias óseas de ratas viejas (10). En éstas el contenido de grasa era mayor y el espesor trabecular menor respecto de ratas jóvenes. Hallazgos similares fueron verificados en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos vs. controles (11).

Otra alteración de los pacientes obesos es el hiperparatiroidismo secundario por menor disponibilidad de vitamina D debido a su depósito y secuestro en el tejido adiposo (12). Recientemente, Sakumar estudió a 211 mujeres de 25-71 años con IMC entre 18-57 kg/m² y evidenció que, en aquellas con altos IMC (>35 kg/m²) y elevadas concentraciones de PTH, existía baja densidad volumétrica cortical sin compromiso de la geometría ni resistencia. Estas alteraciones se hallaron en adultas y adolescentes, pero las variaciones en la concentración de PTH y vitamina D no explicaron todos los cambios óseos y los autores consideran que otras hormonas y citoquinas adiposas tendrían acción

sobre el hueso trabecular y cortical (13). Si las alteraciones corticales influyen en la incidencia de fracturas óseas, esto deberá ser evaluado en estudios a más largo plazo. Por otra parte, la insuficiencia de vitamina D se asocia significativamente y en forma inversa a infiltración grasa del músculo esquelético independiente de la masa corporal y aun en pacientes jóvenes (14).

Los individuos obesos son generalmente menos activos y tienen menores oportunidades de traumas. Cuando los traumatismos ocurren, el impacto es menor por la mayor cantidad de tejidos blandos que amortiguan el golpe y determinan menor incidencia de fractura de cadera, en tanto las fracturas de miembros inferiores son más frecuentes (15). La menor aparición de fracturas de cadera y de columna en obesos ha llevado a considerar al IMC como un factor para el cálculo estimado de riesgo de fractura (FRAX). Se recordará que las fracturas osteoporóticas y las de cadera se relacionan inversamente con el IMC tanto en hombres como mujeres.

Se sabe que la densidad mineral incrementa con el peso porque los huesos se adaptan a condiciones de carga, pero no está claro si la DMO y la resistencia ósea en los obesos permanecen en proporción al peso corporal. En niños obesos, quienes se fracturan más, existen evidencias de reducción en la resistencia femoral en relación con el peso. Se desconoce si esa situación es la misma en mujeres posmenopáusicas y añosas (15). Zhao estudió 4489 individuos blancos divididos según su IMC de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en peso normal ($18.5 < \text{IMC} < 25.0 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25.0 < \text{IMC} < 30.0 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($\text{IMC} > 30.0 \text{ kg/m}^2$). Verificó que el porcentaje de masa grasa, dividido en cuartiles en cada grupo, se correlacionaba negativamente con el contenido mineral óseo corporal total en hombres y en mujeres (16). Los resultados de la literatura al respecto son conflictivos y ello podría atribuirse a las diferentes características de las muestras, a la etnia, sexo, etc.

Existe una relación negativa entre la masa ósea y el tejido adiposo en la médula ósea. Ambos tejidos tienen su origen en una célula mesenquimatosas común y su diferenciación depende de la activación de distintos factores. Así, la activación de los receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ) induce adipogénesis. A medida que avanza la edad, aumenta el depósito de grasa en la médula ósea y se ha sugerido que está relacionado con el incremento de PPAR- γ local (16). Otras señales importantes son las Wnt, favorecedoras de la osteogénesis e inhibidoras de la adipogénesis. El conocimiento de estas vías de señalización Wnt/ β -cateninas ha permitido interrelacionar la formación ósea con la formación adiposa y la secreción de insulina. Existen mutaciones de esta vía que cursan con elevada masa ósea, lo que reafirma su importancia en la formación y

otras mutaciones que determinan muy baja DMO y osteoporosis marcada (16).

A medida que la médula ósea es infiltrada por grasa, desplazando a las células hematopoyéticas, se producen una serie de cambios locales. Los osteoblastos disminuyen en número y función, en tanto los osteoclastos aumentan (Figura 3). Inicialmente se atribuyó el incremento de osteoclastos al hipostrogenismo. Pero, el aumento de tejido adiposo en la médula ósea del varón sugiere que deben existir otros fenómenos responsables de este hecho, como las adipoquinas. Con el envejecimiento la médula ósea cambia de roja a amarilla y las células mesenquimatosas se diferencian predominantemente a adipoblastos. Este cambio local podría deberse a factores intrínsecos o extrínsecos (17). Entre los intrínsecos se consideran la disminución de telomerasa y lámina A/C, importantes para la supervivencia de las células mesenquimatosas y para su diferenciación hacia preosteoblastos. Estas sustancias disminuyen con el envejecimiento. Entre los factores extrínsecos se mencionan la alteración en la perfusión sanguínea, la disminución de estrógenos, el incremento del estrés oxidativo y la disminución de factores osteogénicos. Estudios in vitro demostraron que la hipoxia induce marcada diferenciación hacia adipocitos. El hipostrogenismo, por otra parte, favorece el incremento de la grasa central, el aumento del remodelado y la pérdida de masa ósea. Por lo tanto, los estrógenos se comportan como inhibidores de la adipogénesis. Esto fue confirmado en biopsias óseas de mujeres sometidas a estrogénoterapia vs. controles (11,17).

El envejecimiento determina depósito de grasa en sitios ectópicos acompañados de liberación de adipoquinas lipotóxicas que afectan la función y supervivencia de otras células vecinas originando diferentes patologías, como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2,

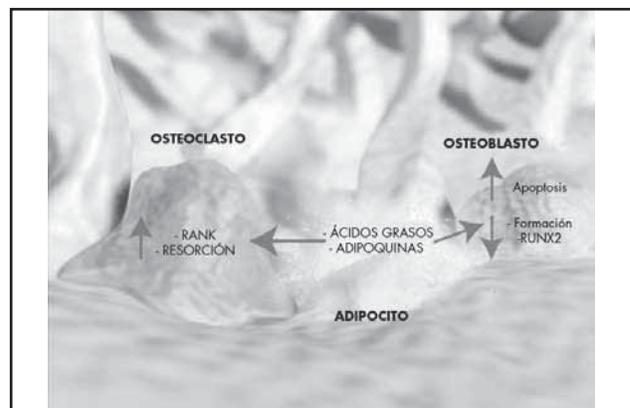


Figura 3. Incremento de la grasa en la médula ósea asociado a liberación de adipoquinas y ácidos grasos dentro del microambiente óseo. Estos factores inhiben la acción de osteoblastos e incrementan la actividad de osteoclastos. Adaptado de Ng A, et al. *JBMR BoneKey*. 2010;7(3):108-123.

osteoporosis, etc. Actualmente hay mayor número de individuos añosos con sobrepeso u obesidad. En los Estados Unidos, el 78% de los varones y el 59% de mujeres mayores de 60 años tienen sobrepeso (IMC >25 kg/m²) y el 37% de los hombres y el 34% de las mujeres son francamente obesos (IMC >30 kg/m²). Considerando que la mayoría de las fracturas se producen en individuos mayores de 65 años, una elevada proporción de éstas ocurrirán con IMC >25 kg/m² (18). Esto fue demostrado en el *Million Women Study* realizado en el Reino Unido, donde prácticamente la mitad de todas las fracturas de cadera ocurrían en mujeres con sobrepeso u obesas: el 40% se presentó con sobrepeso y el 9% en obesas. En un estudio estadounidense con hombres añosos, el 68% de todas las fracturas clínicas y el 62% de las fracturas de cadera ocurrieron en hombres con sobrepeso u obesos. Esto demuestra la preponderancia de esta patología en sobrepeso u obesidad en ambos sexos. Las mujeres obesas tienen menor incidencia de fractura de cadera respecto de las delgadas, atribuible al panículo adiposo peritrocantéreo. En revisiones recientes se destaca que no ocurre lo mismo con varones obesos quizás por menor panículo adiposo o mayor tendencia a las caídas, atribuible al descenso de testosterona. Por su parte, la adiposidad en sí misma está asociada a menor masa muscular y función, conocido como “sarcopenia de la obesidad” (18).

Clásicamente se consideró que la osteoporosis está asociada al bajo peso. Ello determina que pocos individuos con sobrepeso u obesidad sean evaluados con DXA. Además, las comorbilidades asociadas favorecen esta escasa frecuencia de evaluación. Debido a que la incidencia de fracturas en estos individuos está en aumento, existe preocupación sobre cómo evaluarlos, cómo determinar el riesgo de fractura y cuál es la respuesta a los tratamientos médicos o quirúrgicos, aunque al parecer no existen diferencias con el resto de los pacientes (18).

Por otra parte, como el descenso de peso determina pérdida de masa magra y de tejido óseo, habrá que ser cuidadosos con esta indicación en ancianos sin un plan adecuado de actividad física que mejore la masa muscular y asegure un balance y marcha adecuados y aumente la resistencia ósea.

Finalmente deben mencionarse los descubrimientos de los últimos 5 años sobre la interrelación entre el hueso y el metabolismo energético teniendo como eje la osteocalcina, hormona secretada por osteoblastos y que tiene nuevas funciones como regular la secreción y sensibilidad de la insulina y el gasto energético (19). La osteocalcina carboxilada tiene gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita a diferencia de la decarboxilada. Esta última entra en la circulación y funciona como una hormona favoreciendo la proliferación de las células β del páncreas, la expresión, secreción y sensibilidad de la

insulina y participa en el control del gasto energético (19). Esto demuestra que el esqueleto, a través de los osteoblastos, actúa como un potente regulador del metabolismo de la glucosa mediado por osteocalcina y también por otras vías osteocalcina-independientes, aún no reconocidas, lo que evidencia que los osteoblastos secretarían hormonas que afectan directamente la ingesta calórica (20).

Conclusiones

La obesidad y la osteoporosis son dos patologías que están en incremento. En los últimos años se han identificado numerosas vías y sustancias que ligan ambos tejidos a partir de una célula mesenquimatosa común. Su diferenciación hacia uno u otro depende del predominio de las sustancias implicadas, muchas de las cuales son productos de secreción de las células adiposas. Algunas adipoquinas ejercen un efecto estimulatorio de la resorción ósea, disminuyen la DMO y desencadenan fracturas, favorecidas por la mayor incidencia de caídas de los individuos obesos. Parece existir una diferencia entre varones y mujeres obesos, debido a que el panículo adiposo peritrocantéreo femenino las protege de las fracturas de cadera. Estudios iniciales en niños han demostrado que la dieta saludable es asociada a mejor masa ósea. Por lo tanto, se confirmaría que la prevención de ambas enfermedades se inicia en la infancia.

Referencias

1. Krause C, Gorter DJJ, Karperien M, Dijke P. Signal transduction cascades controlling Osteoblast differentiation. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Seventh Edition. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research Washington, DC; 2009. p. 10-16.
2. Baron R, Rawadi G. Minireview: Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinol*. 2007;148:2643-53.
3. Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: β -catenin, T-Cell Factor, Forkhead Box O, and Oxidative Stress in Age-Dependent Diseases of Bone, Lipid, and Glucose Metabolism. Minireview. *Molecular Endocrinology*. 2007;21:2605-14.
4. Gimble JM, Nuttall ME. Bone and fat: old questions, news insights. *Endocrine*. 2004;23:183-8.
5. Russell M, Mendez N, Miller KK, Rosen CJ, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in bone adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1247-55.
6. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3387-93.

7. Wosje KS, Khoury PR, Claytor RP, Copeland KA, et al. Dietary patterns associated with fat and bone mass in young children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:294-303.
8. Hamrick MW, Della-Fera MA, Baile CA, Pollock NK, Lewis RD. Body Fat as a Regulator of Bone Mass: Experimental Evidence from Animal Models. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2009;7:224-29.
9. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:429-34.
10. Duque G. Perspectives. As a matter of fat: New perspectives on the understanding of Age-related bone loss. *BoneKEY-Osteovision.* 2007;4(4):129-40.
11. Syed FA, Oursler MJ, Hefferanm TE, Peterson JM, et al. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporosis women. *Osteoporos Int.* 2008;19:1323-30.
12. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-93.
13. Sakumar D, Schlusddel Y, Riedt CS, Gordon C, Stahl T, Shapes SA. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporos Int.* 2011;22:635-45.
14. Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TAL, Kremer R. Vitamin D and its Relation to Muscle Mass and Muscle Fat in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1595-1601.
15. Beck TJ, Petit MA, Wu G, LeBoff MS, Cauley JA, Chen Z. Does obesity really make the femur Stronger? BMD, Geometry, and fracture incidence in the women's Health Initiative-Observational Study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1369-79.
16. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, et al. Review. Correlation of obesity and osteoporosis: Effect of Fat Mass on the Determination of Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23:17-29.
17. Ng A, Duque G. Perspectives. Osteoporosis as a Lipotoxic Disease. *IBMS BoneKEy.* 2010;7(3):108-23.
18. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and Fracture in Men and Women: An Epidemiologic Perspective. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1-10.
19. Clemens TL, Karsenty G. The Osteoblast: An Insulin Target Cell Controlling Glucose Homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2011;26:677-80.
20. Yoshikawa J, Kode A, Xi L, Mosialou I, Silva B, Ferron M, et al. Genetic Evidence Points to a Osteocalcin-Independent Influence of Osteoblasts on Energy Metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2011;26:2012-2025.