

Tuková tkáň a skelet – nové pohledy do patogeneze osteoporózy

D. MICHALSKÁ

3. interní klinika, VFN a 1. LF UK Praha

SOUHRN

Michalská D.: **Tuková tkáň a skelet – nové pohledy do patogeneze osteoporózy**

Osteoporóza a obezita jsou chronická onemocnění se zvyšující se prevalencí. Ačkoli se dlouho mělo za to, že se jedná o rozdílné choroby zřídka nalezené u téhož jedince, v poslední době přibývají v klinických studiích důkazy o významné interakci mezi tukovou tkání a skeletem. Tuková tkáň může ovlivňovat kostní remodelaci prostřednictvím tří mechanismů: 1. sekrecí endokrinních cytokinů a růstových faktorů, které se přímo zaměřují na kost, 2. produkci adipokinů, které ovlivňují CNS a tím mění impulzy sympatiku do kosti a za 3. parakrinními vlivy na přilehlé kostní buňky (adipocyty v kostní dřeni). Zvýšený podkožní tuk přispívá k udržení kortikální kostní hmoty. Naopak zvýšený viscerální tuk je spojen s úbytkem trámčité kostní hmoty. Jedinci s metabolickým syndromem, a tudíž se zvýšeným množstvím viscerálního tuku, mají vyšší riziko zlomenin i přes normální BMD. Zda je obezita rizikovým faktorem osteoporózy, zůstává zatím otevřenou otázkou.

Klíčová slova: kost, tuk, obezita, osteoporóza, osteokalcin, inzulin

SUMMARY

Michalská D.: **Adipose tissue and the skeleton – new insights into the pathogenesis of osteoporosis**

Osteoporosis and obesity are chronic conditions with increasing prevalence rates. For a long time, they were considered separate entities rarely found in a single individual. Recently, however, there has been growing evidence from clinical studies suggesting important interactions between adipose tissue and the skeleton. Adipose tissue may influence bone remodeling by three mechanisms: (1) secretion of endocrine cytokines and growth factors directly targeting the bone, (2) production of adipokines affecting the CNS and thus changing sympathetic impulses into the bone, and (3) paracrine effects on the adjacent bone cells (adipocytes in bone marrow). Excess subcutaneous fat contributes to maintaining cortical bone mass. On the other side, visceral fat gain is associated with a loss in trabecular bone mass. Individuals with metabolic syndrome, and thus with excess visceral fat, are at a higher risk of fractures despite their normal BMD values. Whether obesity is a risk factor for osteoporosis remains an open question.

Keywords: bone, fat, obesity, osteoporosis, osteocalcin, insulin

Osteologický bulletin 2013;18(3):82–86

Adresa: MUDr. Dana Michalská, PhD., 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, VFN a 1. LF UK, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2, e-mail: d.michalska@post.cz

Došlo do redakce: 27. 6. 2013

Přijato k tisku: 5. 8. 2013

Hormonální interakce mezi kostí a tukovou tkání

Tuková tkáň se skládá z adipocytů a stromální vaskulární části, která obsahuje bipotentní kmenové buňky, které se mohou diferencovat v adipocyty, nebo za vhodných podmínek v pre-osteoblasty. Adipocyty mají specializovanou funkci – ukládání mastných kyselin (MK) ve formě triglyceridů pro budoucí použití jako zdroje energie. Tyto buňky dále vylučují peptidy (např. adiponektiny), které ovlivňují metabolickou homeostázu celého těla prostřednictvím autokrinních, parakrinních a endokrinních cest včetně kostní remodelace. Adipocyty jsou regulovány mnoha faktory, zahrnujícími počet prekurzorových buněk, celkovou dostupnost substrátu a hormonální vlivy. Rozhodujícím činitelem funkce adipocytů je inzulin, který zvyšuje diferenciaci adipocytů a určuje jak expanzi tukové tkáně, tak i její úbytek. Inzulinové receptory jsou přítomny také na osteoblastech

a jejich prostřednictvím inzulin podporuje diferenciaci osteoblastů. Delece inzulinových receptorů na osteoblastech vede k osteoporóze, inzulinové rezistenci, hyperglykémii a obezitě [1]. Mezi osteoblasty a adipocyty existuje úzký vztah jak strukturálně, tak i funkčně. Mezi adipokiny uvolňovanými adipocyty má nejvýznamnější roli leptin, který udržuje metabolickou homeostázu. Působí prostřednictvím vazby na leptinový receptor (LRb), kde dochází k fosforylaci cytoplazmatických tyrozinových reziduí LRb a k následnému spuštění různých signálních drah, včetně JAK2-STAT3, Erk1/2 a PI3K dráhy [2]. Leptin reguluje tělesnou hmotnost působením na neurony exprimující LRb v CNS, a to především v hypothalamu a v mozkovém kmeni [2,3]. Myši s mutací ob/ob (chybění leptinu) nebo db/db (chybění leptinového receptoru) jsou obézní, a i přes jejich hormonální profil (hypogonadismus, zvýšené hladiny glukokortikoidů) mají

vysokou kostní hmotu [4]. Myši s mutací (I/I), která stimuluje signalizaci leptinu, mají naopak osteoporotický fenotyp [5,6]. Leptin tedy působí centrálně (hypotalamus, kmen) a tlumí kostní novotvorbu [7]. Klíčovým místem pro regulaci kostní hmoty leptinem v CNS je ventromediální jádro hypotalamu [8]. Z tohoto jádra přenášejí sympatická vlákna podněty na osteoblasty, které mají velké množství β_2 adrenergických receptorů (β_2 AR) a tlumí kostní novotvorbu [8]. Myši s delecí β_2 AR mají podobný kostní fenotyp jako ob/ob myši a zvrátá s chemickým poškozením ventromediálního jádra. Dalším místem působení leptinu v CNS jsou serotoninergní neurony mozkového kmene, kde leptin inhibuje syntézu a sekreci serotoninu [9].

Kost a metabolická onemocnění

Tuková tkáň, která za normálních podmínek vykazuje vysokou citlivost na inzulin, je zdrojem inzulinové rezistence [10]. Vliv inzulinové rezistence na funkci kostních buněk je stále zkoumán za pomoci genetických modelů a klinických studií. Na základě nedávných výzkumů byla stanovena fyziologická souhra mezi kostí a inzulinem. Osteoblast je inzulin-senzitivní buňka, která má inzulinový receptor [1]. Geneticky modifikované myši, kterým chybí inzulinový receptor na osteoblastech, vykazují pokles kostní denzity, zároveň mají zvýšený tělesný tuk a inzulinovou rezistenci. Tato zjištění vedou k předpokladu, že existuje kostní-specifická bílkovina, která moduluje energetický metabolismus. Syntéza osteokalcinu, nejhojnějšího nekolagenního peptidu v kostní matrix, se reguluje alespoň částečně inzulinem.

Osteokalcin je karboxylovaný post-translačně na reziduích tří glutamových kyselin, v závislosti na vitamínu K, pomocí enzymu γ -karboxylázy [11]. Produkt, aminokyselina γ -karboxyglutamová kyselina, má schopnost vázat vápník. Oproti tomu dekarboxylace snižuje vazebnou kapacitu osteokalcinu k hydroxyapatitu. Nekarboxylovaný osteokalcin, který vstoupí do oběhu, reguluje energetický metabolismus, a to prostřednictvím zvýšení proliferace β -buněk, zvýšením sekrece inzulinu a citlivosti na inzulin [1,12,13]. Lee et al. [13] poskytl první důkaz o roli karboxylace osteokalcinu v metabolické homeostaze, a to identifikací genu ESP, který kóduje intracelulární protein tyrosin-fosfatázu, zapojený do karboxylace osteokalcinu. Myši s delecí genu ESP (globálně nebo selektivně v osteoblastech) mají hypoglykémii, hyperinzulinémii, zlepšení inzulinové senzitivity, více β -buněk (opačný fenotyp k OC/-).

Endokrinní spojení mezi kostí a pankreatem, kde inzulin podporuje syntézu osteokalcinu a osteokalcin následně vede ke zvýšené sekreci inzulinu, zavádí poněkud atypickou zpětnou smyčku [7]. Působení inzulinu na osteoblasty inhibuje expresi osteoprotegerinu, a tím aktivuje osteoklasty. Kyselé prostředí v resorpční dutině vytvořené osteoklasty podporuje dekarboxylaci osteokalcinu, a tak vzniká bioaktivní, nekarboxylovaný, osteokalcin (obr. 1). Zvrátá postrádající inzulinový receptor v klasické cílové tkáni (jako je sval nebo tukové buňky) nevykazují poruchu glukózové tolerance, což nasvědčuje tomu, že i jiná místa, např. skelet se podílí na regulaci glykémie. Další podpora pro myšlenku, že kost je začleněna do metabolické homeostázy, pochází z klinických a experimentálních studií. Inzulinopenické sta-

vy, jako je diabetes mellitus 1. typu [14,15] a farmakologicky navozený diabetes [16], jsou spojeny se sníženou kostní hmotou a lomivostí kostí. Nízké sérové hladiny osteokalcinu nebo snížená exprese osteokalcinu v kosti, vypovídají o snížené tvorbě kosti a poukazují na poruchu funkce osteoblastů při inzulinopenických stavech. Další důkazy o regulaci kosti inzulinem byly získány prostřednictvím genetické delecce inzulinových receptorů na osteoblastech [1]. Tato delecce měla za následek nízkou kostní hmotu a byla spojena se zvýšenou expresí Twist2 a sníženou expresí osteokalcinu a Runx2, který je klíčovým faktorem pro diferenciaci osteoblastů. Transkripční faktor Twist2 působí jako buněčný inhibitor Runx2. Intermitentní podávání injekce osteokalcinu u myši vede k významnému zlepšení glukózové tolerance a citlivosti k inzulinu (zvýšení množství β -buněk a sekrece inzulinu), dále bylo prokázáno zobrazení dalších mitochondrií v kosterních svazech a zvýšení energetického výdeje, myši byly chráněny před obezitou vyvolanou nadměrnou stravou a rozvojem diabetu mellitu 2. typu [12]. Poslední důkazy nasvědčují, že nezávisle na hmotnosti, je u pacientů s hypertenzí, DM a dyslipidemií porucha glukózové tolerance spojena s větší kostní lomivostí i přes skoro normální denzitu kostního minerálu. Strukturální analýza morfologie kosti u DM 2. typu prokazuje zvýšenou kortikální poréznost, která může být hlavní příčinou zvýšeného rizika zlomenin u těchto pacientů.

Role adipocytů v kostní dřeni pro kostní metabolismus

Tvorba tukové tkáně je definována propojenými kroky diferenciace a zrání adipocytů. Počáteční krok adipogeneze zahrnuje příkaz rodině mezenchymálních kmenových buněk k přeměně do preadipocytu. Tyto preadipocyty ve stromální vaskulární části tukových skládů projdou diferenciálním programem pod přísnou kontrolou několika transkripčních faktorů. Hlavní roli při adipogenezi má transkripční faktor C/EBP β a δ a jaderný receptor PPAR γ (receptor aktivovaný proliferátory peroxizomů γ). Na vyjádření a funkci PPAR γ se in vitro podílí mnoho transkripčních faktorů a ko-regulátorů. C/EBP skupina je rozhodující in vitro pro indukci PPAR γ [17]. Myši s částečnou ztrátou funkce C/EBP α (A-Zip myši) mají nízké množství tukové tkáně, v kostní dřeni není nepřítomna tuková tkáň a mají zvýšené množství kostní hmoty [18].

Transkripční síť dřevňové adipogeneze se řídí podobnými mechanismy, kterými je regulována diferenciace bílých adipocytů. Rozhodující úlohu v regulaci má PPAR γ . Léčba agonisty PPAR γ (tiazolidindiony, TZDs) vede ke zvýšenému množství tuku v kostní dřeni, i když tento účinek je různorodý a závisí na typu TZD, podporuje tento nálezký základní úlohu PPAR γ při tvorbě tuku v kostní dřeni. Tiazolidindiony, třída exogenních agonistů PPAR γ , byly zavedeny pro léčbu diabetu mellitu 2. typu před 10 lety [19]. Tyto léky stimulují zrání viscerálního tuku, mění profil adipocytokinů v tukové tkáni, zvyšují hladinu adiponektinu a podporují β -oxidaci MK. Zvýšené riziko zlomenin bylo prokázáno u žen léčených rosiglitazonem (studie ADOPT) [20], nebo pioglitazonem. Ve 14 týdenní randomizované klinické studii u 50 postmenopauzálních žen s normální glukózovou tolerancí byl porovnáván rosiglitazon (8 mg denně)

oproti placebo [21]. Ve skupině léčené rosiglitazonem byl prokázán pokles biochemických markerů kostní novotvorby (osteokalcin a P1NP) o 10–12 % ve srovnání s placebem. Tyto změny v kostním obratu byly doprovázeny významným 2% poklesem celkové BMD v proximálním femuru ve skupině léčené rosiglitazonem oproti placebo.

V prostředí kostní dřeně je adipogeneze pevně spojena s osteogenezí, protože osteoblasty a adipocyty sdílejí společný prekursor – mesenchymální kmenovou buňku (MSC) [22,23,24]. Stanovení osudu MSC směrem buď k adipocytům, nebo k osteoblastům je přesně řízený proces, kterého se účastní řada linií specifických transkripčních faktorů, Runx2 a osterix pro osteoblasty a PPAR γ 2 pro adipocyty [25,26,27,28]. Potlačení PPAR γ stimuluje osteoblastogenezi a zesílení aktivity PPAR γ vede ke snížení osteogeneze, což naznačuje inverzní korelaci mezi osteogenezí a adipogenezí [29]. Tato pozorování jsou v souladu s nálezy na myších modelech stárnutí, ve kterých je navýšen tuk v kostní dřeně, snížené množství kostní hmoty a zvýšená exprese PPAR γ [30]. Inaktivační mutace PPAR γ (např. ztráta 1 alely) vyvolá nárůst kostní hmoty, snížení tuku v kostní dřeně, zvýšený počet osteoblastů a zvýšenou kostní novotvorbu [31,32]. PPAR γ exprese v kostní dřeně se zvyšuje s věkem a je alespoň zčásti zodpovědná za s věkem související úby-

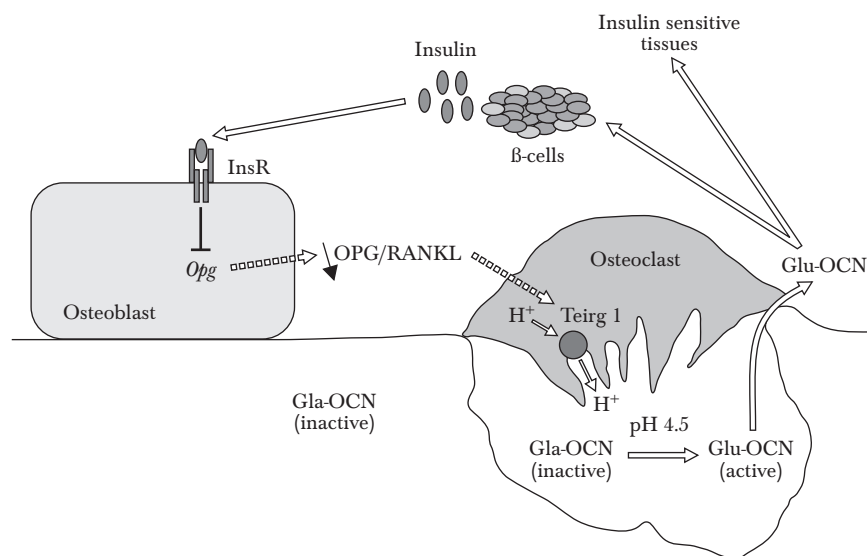
tek kostní hmoty a nárůst tuku v kostní dřeně. Kromě klíčové úlohy PPAR γ v přidělování linií MSC je PPAR γ zapojen do diferenciace osteoklastů. PPAR γ může aktivovat osteoklasty zvýšením diferenciace osteoklastů pomocí koaktivátoru PGC-1 β [33,34,35,36] nebo zvýšením exprese RANKL [37]. Současné poznatky zdůrazňují klíčovou roli PPAR γ v regulaci osteogeneze, adipogeneze a osteoklastogeneze, což by mohlo vše přispívat k rozvoji osteoporózy.

Kostní dřeň novorozence neobsahuje tukovou tkáň. Počet adipocytů se zvyšuje s věkem, zejména v apendikulárním skeletu. Poslední studie prokazují, že u dospělých jedinců je více než 70 % dřeňového prostoru v apendikulárním skeletu obsazeno tukem. Toto na věku závislé zvýšení množství dřeňového tuku je spojeno se ztrátou kostní hmoty. Tento inverzní vztah je za patologických podmínek (postmenopauzální osteoporóza, kortikoterapie, léčba TZDs) při malnutrici a také během stárnutí. Za fyziologických podmínek u mladého organismu je situace odlišná. Infiltrace kostní dřeně adipocyty nastává v době nabývání maxima kostní hmoty [38]. To podporuje myšlenku, že dřeňové adipocyty mohou vytvářet příznivé kostní mikroprostředí pro osteoblastogenezi, a tím maximalizovat získávání vrcholové kostní hmoty během puberty. Podobná situace nastává i při hojení zlomeniny, kdy infiltrace adipocytů předchází kostní diferenciaci a tvorbu nové kosti.

Rozvoj dřeňových adipocytů je významně ovlivněn nutričním stavem. Spouštěč tvorby dřeňových adipocytů může být odlišný od bílé tukové tkáně. Infiltrace dřeňovými adipocyty je spojena s poklesem periferních tukových zásob („redistribuce tuku“). Přebytkový kalorický příjem nepřispívá k rozvoji dřeňového ztukovatění, množství periferního tuku nekoreluje s množstvím tuku ve dřeně. Adolescenti a mladí dospělí mají významné množství tuku v kostní dřeně v apendikulárním skeletu, ale to neodpovídá množství podkožního nebo viscerálního tuku nebo ukazatelům kardiovaskulárního rizika [39]. Ale byla prokázána pozitivní korelace mezi množstvím tuku v kostní dřeně obratlů a viscerálním tukem (vztah může být oddílově specifický) [40]. Dřeňové adipocyty vykazují podobné vlastnosti jako hnědá tuková tkáň [41]. Je možné, že tyto buňky vytváří příznivé mikroprostředí pro osteogenezi tím [24,42], že fungují jako zdroj energie pro sousední buňky, jako jsou osteoblasty, nebo mohou být prostředkem k zachování termoneutrality v kostní dřeně, zejména v apendikulárním skeletu. Dřeňové adipocyty produkují řadu sekrečních faktorů, které hrají významnou roli v diferenciaci osteoblastů a/nebo ovlivňují funkci osteoblastů [43].

Obr. 1

Endokrinní regulace energetického metabolismu kostí
Zdroj: Thomas C, Karsenty G. The Osteoblast:
An Insulin Target Cell Controlling Glucose Homeostasis.
Journal of Bone and Mineral Research 2011;26(4):677–680.



Inzulinová signalizace v osteoblastech snižuje expresi osteoprotegerinu (Opg). Snížení poměru OPG/RANKL vede ke zvýšené expresi Tc1r1 v osteoklastech. Tc1r1 kóduje podjednotku protonové (H⁺) pumpy a přispívá tak k acidifikaci v resorpční dutině. Kyselé pH (přibližně 4,5) vznikající při kostní resorpci vede k dekarboxylaci a aktivaci molekul osteokalcinu (Gla-OCN) uložených v kostní extracelulární matrix. Nekarboxylovaný aktivní osteocalcin (Glu-OCN) zvyšuje inzulinovou citlivost v periferních orgánech a stimuluje sekreci inzulínu beta buňkami pankreatu.

Dřeňový tuk a osteoporóza

Stárnutí je jedním z rizikových faktorů pro rozvoj osteoporózy. S věkem související ztráta kostní hmoty se vyznačuje rozpojením kostní remodelace, kde je potlačena kostní novotvorba a současně zvýšena kostní resorpce. Základní mechanismy úbytku kostní hmoty v souvislosti s věkem jsou složité a podílí se na nich mnoho různých faktorů. Přibývá důkazů, které prokazují, že s věkem související úbytek kostní hmoty je spojen se zvýšením obsahu tuku v kostní dřeni [44]. Objem tukové tkáně se zvyšuje ve věku od 20 do 65 let z 15 % na 60 %, objem trámčité kosti klesá z 26 % na 16 % [45]. Dalším důležitým faktorem pro úbytek kostní hmoty v souvislosti s věkem je změna schopností MSCs. Stromální buňky získané z kostní dřene vykazují s věkem zvýšený počet adipogenních buněk, se současným poklesem počtu buněk osteoblastů. To lze částečně vysvětlit zvýšenou expresí PPAR v kostní dřeni se stárnutím, která zvyšuje adipogenní schopnost MSCs. Na poklesu počtu osteoblastů v souvislosti se stárnutím se pravděpodobně také podílí snížená exprese růstových faktorů zapojených do osteogeneze (TGF- β /BMP, Wnt/ β -catenin, IGF-I) [30]. Dále byly v souvislosti se stárnutím prokázány fenotypové změny MSCs (snížená proliferace a diferenciací, chromozomální nestabilita) [46]. U pacientů s osteoporózou se oproti kontrolní skupině stejného věku zjišťuje in vitro větší infiltrace kostní dřene adipocyty [45], je zvýšená adipogenní schopnost MSCs [22,47,48], snížená proliferační schopnost MSCs a zhoršená mitogenní odpověď na IGF-I [48]. In vivo je situace složitější – do regulace osteoblastogeneze jsou zapojeny i místně produkované růstové faktory (leptin, estrogeny, MK). Leptin stimuluje diferenciaci osteoblastů ze stromálních buněk [49,50,51] a potlačuje adipogenezi těchto buněk [50,52]. Endogenní estrogeny hrají klíčovou roli v rozvoji adipogeneze kostní dřene a úbytku kostní hmoty. Poklesem hladiny estrogenů po menopauze dochází k výraznému nárůstu obsahu tuku v kostní dřeni, který je doprovozen poklesem kostní hmoty [53,54]. To ukazuje na přímý účinek estrogenů na „osud“ MSCs, buď směrem k osteoblastům, nebo adipocytům [55,56]. Regulace činnosti aromatázy dřeňovými adipocyty může představovat další úroveň regulace kostní hmoty, protože aromatáza je vysoce exprimována ve stromálních buňkách kostní dřene [57,58,59]. Je možné, že lokálně produkované androgeny a estrogeny v dřeňových adipocytech mohou uplatnit regulační aktivitu na buňky kostní dřene, včetně osteogenních buněk. Byl prokázán význam místní produkce a aktivity estrogenu pro osteogenní nebo adipogenní „určení“ [56,57], kdy estrogeny působí jako negativní regulátor pro adipogenezi [60,61]. Všechna tato pozorování podporují hypotézu „prahové hladiny estrogenu“ pro normální kostní remodelaci [62,63], důležitá je odpovídající aktivita endogenní aromatázy a endogenní prekurzory.

Závěr

Kostní a tukové buňky mají blízký vztah, vyplývající z jejich společného původu a společných regulačních mechanismů. Zda je obezita rizikovým faktorem osteoporózy, zůstává zatím otevřenou otázkou. Zvýšený podkožní tuk přispívá k udržení kortikální kostní hmoty. Naopak zvýšený

viscerální tuk je spojen s úbytkem trámčité kostní hmoty. Může to být způsobeno zánětlivými cytokiny uvolňovanými z viscerálních tukových buněk, které se liší od podkožních adipocytů, jak v původu, tak i funkčně. Jedinci s metabolickým syndromem, a tudíž se zvýšeným množstvím viscerálního tuku, mají vyšší riziko zlomenin i přes normální BMD [64]. V klinické studii u starších mužů byl prokázán zvýšený výskyt zlomenin u obézních jedinců, což naznačuje potenciálně důležitý na pohlaví vázaný účinek obezity na kostní integritu [65]. I jiné publikované práce [66,67] poukazují na negativní vliv obezity na kostní hmotu v mužské populaci. Přesná funkce adipocytů v kostní dřeni, zejména s ohledem na jejich vliv na kostní homeostázu, není zatím určena. Adipocyty v kostní dřeni jsou důležitou součástí mikroprostředí kostní dřene a mají vliv na fyziologii sousedních buněk, včetně krevetvorných buněk a osteoblastů. K objasnění role dřeňových adipocytů bude nutné charakterizovat funkční vlastnosti těchto buněk. Dřeňové adipocyty mohou „fungovat“ podobným způsobem buď jako bílé, nebo hnědé adipocyty. Množství tukové tkáně v kostní dřeni může mít dvojí vliv na kostní metabolismus. Během puberty se zvyšuje kostní hmota i množství tuku v kostní dřeni, naopak u starších pacientů kostní hmota inverzně koreluje s obsahem tuku v kostní dřeni.

Novým modelem je skelet jako endokrinní orgán, který se podílí na regulaci energetického metabolismu. Význam osteokalcinu u lidí zatím není zcela objasněn.

Literatura

1. Fulzele K, Riddle RC, Digirolamo DJ et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 2010; 142:309–319.
2. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol behav* 2004;81:223–241.
3. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008;70:537–556.
4. Ducy P, Amling M, Takeda S et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
5. Bjornholm M, Munzberg H, Leshan RL et al. Mice lacking inhibitory leptin receptor signals are lean with normal endocrine function. *J Clin Invest* 2007;117:1354–1360.
6. Shi Y, Yadav VK, Suda N et al. Dissociation of the neuronal regulation of bone mass and energy metabolism by leptin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:20529–33.
7. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature* 2012;481:314–320.
8. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305–317.
9. Yadav VK, Oury F, Suda N et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009;138:976–989.
10. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2094–2101.
11. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB et al. Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1230–1235.
12. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010;142:296–308.
13. Lee NK, Sowa H, Hinoi E et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456–469.
14. Kayath MJ, Dib SA, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994;8:97–104.
15. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care* 1999;22:1196–1200.
16. Motyl KJ, McCauley LK, McCabe LR. Amelioration of type 1 diabetes-induced osteoporosis by parathyroid hormone is associated with improved osteoblast survival. *J Cell Physiol* 2012;227:1326–1334.
17. Darlington GJ, Ross SE, MacDougald OA. The role of C/EBP genes in adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 1998;273:30057–30060.

18. Tanakan T, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S. Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBPbeta nad/or C/EBPdelta gene. *EMBO J* 1997;16: 7432–7443.
19. Flemmer M, Scott J. Mechanism of action of thiazolidinediones. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1564–1567.
20. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–2443.
21. Grey A, Bolland M, Gamble G et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1305–1310.
22. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem cells* 2001;19:180–192.
23. Jiang V, Jahagirdar BN, Reinhardt RL et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41–49.
24. Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:507–520.
25. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, Rosen CJ, Churchill GA, Lecka-Czernik B. PPARgamma2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2009;106:232–246.
26. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ et al. Inhibition of Osf2/Cbfa1 expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma2. *J Cell Biochem* 1999;74:357–371.
27. Cheng SI, Shao JS, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. MSX2 promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of multipotent mesenchymal progenitors. *J Biol Chem* 2003;278:45969–45977.
28. Ichida F, Nishimura R, Hata K et al. Reciprocal roles of MSX2 in regulation of osteoblast and adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2004;279:34015–34022.
29. Kang S, Bennet CN, Gerin I, Rapp La, Henkenson KD, Macdougald OA. Wnt signaling stimulates osteoblastogenesis of mesenchymal precursors by suppressing CCAAT/enhancer-binding protein alpha and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 2007;282:14515–14524.
30. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell* 2004;3:379–389.
31. Akune T, Ohba S, Kamekura S et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004;113:846–855.
32. Cock TA, Back J, Eleftheriou F et al. Enhanced bone formation in lipodystrophic PPARgamma (hyp/hyp) mice relocates haematopoiesis to the spleen. *EMBO Rep* 2004;5:1007–1012.
33. Li M, Pan LC, Simmons HA et al. Surface-specific effects of a PPARgamma agonist, darglitazone, on bone in mice. *Bone* 2006;39:796–806.
34. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-dependent rats treated with the PPARgamma agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 2004;75:329–337.
35. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007;13:1496–1503.
36. Wei W, Wang X, Yang M, Smith LC, Dechow PC, Wan Y. PGC1beta mediates PPARgamma activation of osteoclastogenesis and rosiglitazone-induced bone loss. *Cell Metab* 2010;11:503–516.
37. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induced decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007;148:2669–2680.
38. Kawai M, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-1 and bone: lessons from mice and men. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1277–1285.
39. Di Iorgi N, Mittelman SD, Gilsanz V. Differential effect of marrow adiposity and visceral and subcutaneous fat on cardiovascular risk in young healthy adults. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1854–1860.
40. Bredella MA, Torriani M, Ghomi Rh et al. Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:49–53.
41. Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y, Czernik PJ, Lecka-Czernik B. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone* 2012;50:546–552.
42. Dazzi F, Ramasary R, Glennie S, Jones SP, Roberts I. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis. *Blood Rev* 2006;20:161–171.
43. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem* 2006;98:251–266.
44. Rozman C, Feliu E, Berga L, Reverter JC, Climent C, Ferran MJ. Age-related variations of fat tissue fraction in normal human bone marrow depend both on size and number of adipocytes: a stereological study. *Exp Hematol* 1989;17:34–37.
45. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell population of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop Relat Res* 1971;80:147–154.
46. Wagner W, Bork S, Leppendinger G et al. How to track cellular aging of mesenchymal stromal cells? *Aging (Albany NY)* 2010;2:224–230.
47. Nuttall ME, Gimble JM. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and consequent therapeutic implications. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:290–294.
48. Rodriguez JP, Garat S, Gajardo H, Pino AM, Seitz G. Abnormal osteogenesis in osteoporotic patients is reflected by altered mesenchymal stem cells dynamics. *J Cell Biochem* 1999;75:414–423.
49. Takahashi Y, Okimura Y, Mizuno I et al. Leptin induces mitogen-activated protein kinase-dependent proliferation of C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 1997;272: 12897–12900.
50. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Ribbs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630–1638.
51. Reseland JE, Syversen U, Bakke I et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1426–1433.
52. Hess R, Pino AM, Rios S, Fernandez M, Rodriguez JP. High affinity leptin receptors are present in human mesenchymal stem cells (MSCs) derived from control and osteoporotic donors. *J Cell Biochem* 2005;94:50–57.
53. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001;2:165–171.
54. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:414–417.
55. Pino AM, Rodriguez JM, Rios S et al. Aromatase activity of human mesenchymal stem cells is stimulated by early differentiation, vitamin D and leptin. *J Endocrinol* 2006;191:715–725.
56. Heim M, Frank O, Kampmann G et al. The phytoestrogen genistein enhances osteogenesis and represses adipogenic differentiation of human primary bone marrow stromal cells. *Endocrinology* 2004;145:848–859.
57. Janssen JM, Bland R, Hewison M et al. Estradiol formation by human osteoblasts via multiple pathways: relation with osteoblast function. *J Cell Biochem* 1999; 75:528–537.
58. Sasano H, Uzaki M, Sawai T et al. Aromatase in human bone tissue. *J Bone Miner Res* 1997;12:1416–1423.
59. Compston J. Local biosynthesis of sex steroids in bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5398–5400.
60. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12729–12734.
61. Okazaki R, Inoue D, Shibata M et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology* 2002; 143:2349–2356.
62. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279–302.
63. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5898–5907.
64. von Muhlen D, Sahi S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporosis Int* 2007;18:1337–1344.
65. Javaid MK, Prieto-Alhambra D, Lui LY et al. Self-reported weight at birth predicts measures of femoral size but not volumetric BMD in elderly men: MrOS. *J Bone Miner Res* 2011;26:1802–1807.
66. Řehořková P, Palička V, Živný P. Je obezita u mužů jedním z rizikových faktorů pro vznik osteoporotické fraktury? *Osteol bull* 2008;13:9–11.
67. Bužga M, Šmajstrla V, Bortlík L, Švagera Z, Závacká I, Holčecy P. Překvapivě nízká densita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon. *Osteol Bull* 2012;17(2):43–49.