

Hueso: alteraciones relacionadas con obesidad

María Guadalupe Rico-Rosillo^{a,*}, Gloria Bertha Vega-Robledo^{a,†}



Foto: Darshini Kalsara

Resumen

El tejido óseo, anteriormente considerado como una estructura mecánica de soporte y movimiento, ha mostrado una participación importante en la homeostasis del organismo, incluyendo al metabolismo energético y el tejido adiposo. En la actualidad se considera un órgano endócrino que sintetiza moléculas reguladoras del metabolismo denominadas osteocinas. A su vez, el tejido adiposo, considerado como una glándula de secreción interna, ayuda a mantener la reserva energética del organismo y produce proteínas y moléculas como las adipocinas, algunas de las cuales afectan directamente al hueso.

El análisis del ciclo resorción/formación ósea, muestra que la masa ósea es reflejo del balance entre ambas. Cuando se pierde este balance y hay reducción de la masa ósea con aumento de la fragilidad, aparece la osteoporosis lo que incrementa el riesgo de fractura. Una de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años presenta una fractura

por osteoporosis. La interacción entre tejido adiposo y hueso está mediada por citocinas, osteocinas y adipocinas. La obesidad puede incidir en el hueso por varios mecanismos entre los cuales se encuentran los inflamatorios y los inducidos por citocinas derivadas de los adipocitos como la leptina y la adiponectina que pueden modificar el metabolismo óseo.

Evidencias apoyan el efecto negativo de la obesidad sobre la salud del hueso, aunque estudios al respecto aún son contradictorios.

Palabras clave: Obesidad; hueso; adipocinas; osteoporosis; osteoblasto; osteoclasto.

Bone: Obesity-Related Disorders

Abstract

The bone tissue, previously considered as a mechanical support for structure and movement, has shown an important participation in the homeostasis of the body, including energy metabolism and adipose tissue. Currently, it is considered an endocrine organ that synthesizes regulatory molecules of metabolism called osteokines. At the same time, the adipose tissue, considered as an internal secretion gland, helps to maintain the body energy and produces proteins and molecules such as adipokines, some of which affect the bone directly.

The analysis of bone resorption/formation cycle shows that bone mass is a reflection of the balance between both. When

^aUnidad de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. ORCID ID:

[†] <https://orcid.org/0000-0002-5816-1910>

*Autora para correspondencia: María Guadalupe Rico Rosillo.

Correo electrónico: gricor12@yahoo.com.mx

Recibido 12-agosto-2018. Aceptado 19-febrero-2020.

this balance is lost and there is a reduction of bone mass with increased fragility, osteoporosis appears and increases the risk of fracture. One in three women and one in five men over 50 years old have a fracture due to osteoporosis. The interaction between adipose tissue and bone is mediated by cytokines, osteokines and adipokines. Obesity may affect the bone by several mechanisms, among which the inflammatory is included and those induced by cytokines secreted by adipocytes such as leptin and adiponectin which can modify bone metabolism.

Evidence supports the negative effect of obesity on bone health, although studies about it are still contradictory.

Keywords: Obesity; bone; adipokines; osteoporosis; osteoblast; osteoclast.

INTRODUCCIÓN

El tejido óseo integra el esqueleto, y actúa como un órgano multifuncional que le da al cuerpo soporte y movimiento; protege a los órganos internos, produce células y facilita la liberación y almacenaje de minerales para mantener la homeostasis del calcio (Ca). El sistema óseo es un tejido muy dinámico, que está en remodelación continua¹.

El hueso está formado por una matriz integrada por 25% de agua, 25% de proteínas y 50% de sales minerales, en ella se encuentran además células dispersas de 4 tipos: osteoprogenitoras, osteoblastos generadores de hueso, osteocitos o células maduras y osteoclastos destructores de hueso. Entre las proteínas que lo conforman se encuentran principalmente la colágena y otras glicoproteínas como la osteocalcina (Oc), osteopontina (OP), osteonectina y sialoproteína del hueso. Entre los minerales más abundantes están la hidroxapatita (fosfato tricálcico) y el carbonato de calcio¹.

En el hueso hay lagunas o espacios y canales que los conectan con los vasos sanguíneos, encargados del intercambio de nutrientes. El tejido óseo se divide en: compacto, ubicado en la superficie del hueso, y esponjoso o trabecular, localizado en su interior. Se encuentran también fibroblastos y abundantes adipocitos. En la parte central de algunos huesos se localiza la médula ósea, sitio responsable de la hematopoyesis.

El hueso actúa como órgano endocrino sinteti-

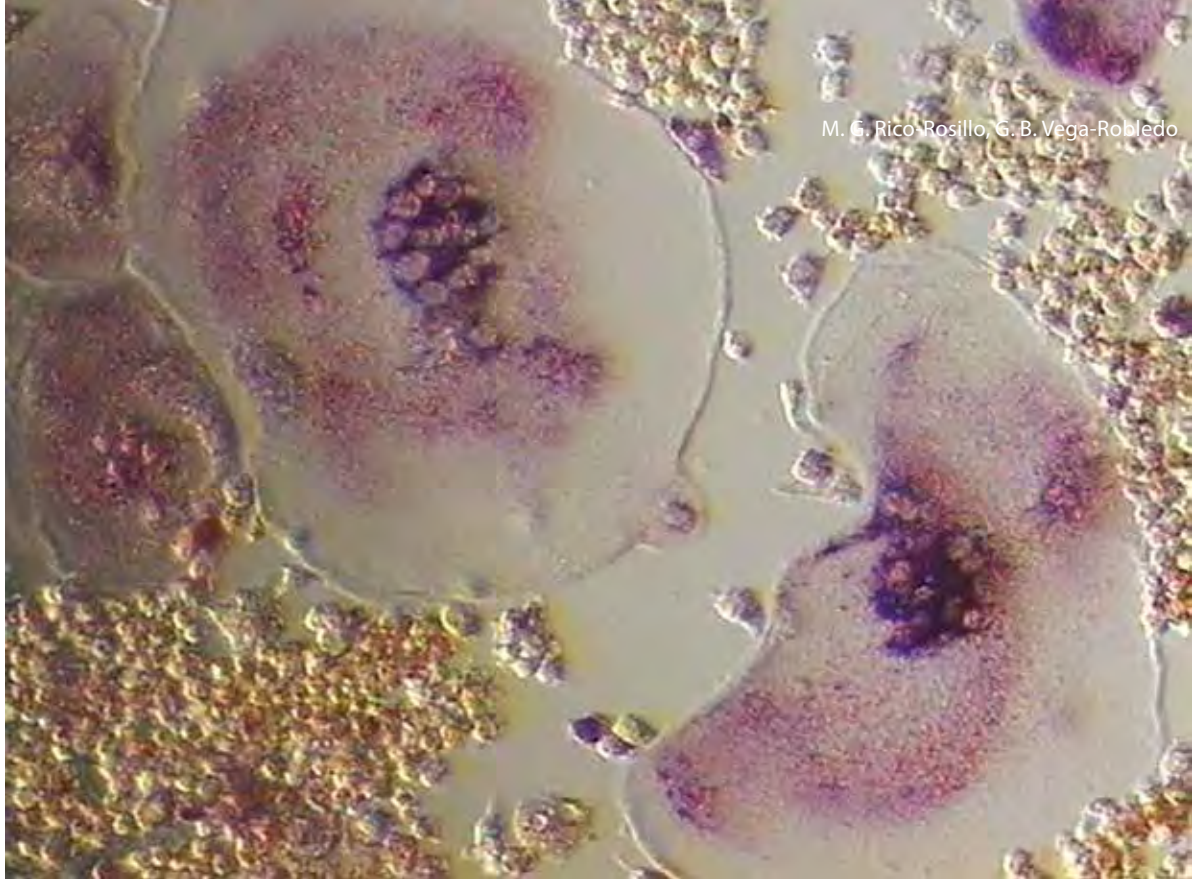
zando osteocinas que regulan el metabolismo, entre las cuales se encuentran: osteocalcina (en sus formas descarboxilada [OCnc] y carboxilada [OC]), osteopontina (OPN) y osteoprotegerina (OPG).

La OC es una proteína no colágena específica del hueso, secretada por osteoblastos y odontoblastos; del total sintetizado, el 20% pasa a la circulación y se considera un marcador de formación ósea, el 80% restante se incorpora al hueso y aumenta su afinidad por la hidroxapatita, lo que facilita su incorporación a la matriz ósea. Su forma OCnc tiene baja afinidad por el hueso y participa en la regulación del metabolismo energético, estimula la proliferación celular y la secreción de insulina y adiponectina por los adipocitos. Su vida media es corta y se metaboliza en hígado y riñón.

Lee y colaboradores demostraron que la osteocalcina participa en el metabolismo de la glucosa por el incremento en la secreción de insulina y la proliferación de las células β pancreáticas *in vitro*². En ratones se vio que la administración de OC recombinante incrementa la sensibilidad a la insulina y los niveles de adiponectina³.

La OPN es una glicoproteína hidrofílica fosforilada con 314 aminoácidos, la sintetizan varios tipos celulares, entre otros, los osteoclastos, osteoblastos, fibroblastos, linfocitos T y macrófagos. Se une a diferentes receptores incluyendo a los de las integritinas, induce la migración de fibroblastos humanos e incrementa la síntesis de colágena tipo I y del inhibidor de la metalopeptidasa 1 (TIMP-1), con lo que disminuye la expresión de metaloproteinasa de matriz-1 (MMP-1).

La OPG es una proteína glicosoluble de 380 aminoácidos, conocida también como factor de inhibición de la osteoclastogénesis (OCIF), miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR), que se secreta como proteína soluble y no permanece anclada en la membrana. Es producida por los osteoblastos y su función principal es la de inhibir la maduración y la activación de los osteoclastos tanto *in vitro* como *in vivo*. La OPG se correlaciona en forma negativa con el peso⁴, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura y la insulina en ayuno correlacionan positivamente con la adiponectina.



MODELACIÓN Y REMODELACIÓN DEL HUESO

La remodelación ósea es esencial para mantener la estructura del esqueleto. El tejido óseo se renueva constantemente en un ciclo de resorción de hueso viejo por los osteoclastos y formación de hueso nuevo por los osteoblastos, la masa ósea refleja el balance entre la formación y la resorción. Este proceso se lleva a cabo en respuesta a señales mecánicas, nutricionales y hormonales para mantener la firmeza del hueso y prevenir su daño⁵.

La primera fase de la remodelación es la *activación*, durante la cual, se estimulan los precursores de los osteoclastos y se promueve la osteoclastogénesis. Los osteoclastos efectúan la resorción del hueso disolviendo el mineral y rompiendo la matriz ósea, la resorción se lleva a cabo aproximadamente en un mes. El siguiente paso, corresponde a la *modelación*, que es contrario al que le antecede y en él los precursores de los osteoblastos se activan precisamente en el sitio en donde se llevó a cabo la resorción.

Aproximadamente en 5 meses, se cubre totalmente la cavidad de resorción con la matriz ósea recién sintetizada, la cual se mineraliza y forma el hueso nuevo. Los osteoblastos regulan el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos a través del factor estimulador de colonias de monocitos

(M-CSF), de la OPG y de la expresión del ligando del receptor activador del factor de transcripción nuclear κ B (NF κ B [RANK-L]). Este ligando se une a su receptor (RANK) ubicado en la superficie de las células precursoras hematopoyéticas, para estimular su diferenciación a osteoclastos. A su vez, la OPG, proveniente de los osteoblastos, para regular el proceso se une a RANK-L, con lo cual impide la activación de RANK y previene la diferenciación y activación de los osteoclastos⁶.

Este eje RANK-L/OPG/RANK, además de regular la formación de hueso, está involucrado en aterogénesis, carcinogénesis⁷ y termorregulación⁸.

Anualmente se remodela aproximadamente el 10% del esqueleto. Con cada ciclo de remodelación se pierde un pequeño porcentaje de hueso (0.5-1% del total/año). Factores genéticos, endocrinos, nutricionales y enfermedades influyen en la cantidad de hueso que se pierde, lo que puede resultar en una pérdida mayor a lo señalado. El balance entre la resorción-formación de hueso se altera con la edad y en la menopausia; el incremento en la actividad de los osteoclastos y en la resorción del hueso en mujeres postmenopáusicas correlaciona en forma positiva con la sobreexpresión de RANK-L.

Entre los principales moduladores del metabo-

lismo mineral óseo están las hormonas con actividad calciotrópica, hormona paratiloidea (PTH), calcitonina, así como el calcitriol, la forma activa de la vitamina D y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23). Participan también de manera importante, las hormonas del crecimiento, tiroideas, adrenales, gonadales, la insulina y probablemente la melatonina. Cualquier anomalía en su secreción o en su metabolismo, puede modificar el balance del calcio y del fósforo y su participación en el hueso por vía directa, o indirectamente a través del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF, del inglés: *insulin-like growth factor*).

La hormona del crecimiento ejerce su acción sobre los receptores de los osteoblastos y estimula su actividad, lo cual lleva a un aumento en la síntesis de colágena, Oc y fosfatasa alcalina. Actúa también indirectamente sobre estas células, para que incrementen la síntesis de los factores de crecimiento análogos a la insulina I y II (IGF-1 e IGF-2)⁹.

OSTEOPOROSIS Y FACTORES ASOCIADOS

La osteoporosis es una enfermedad del sistema óseo que se caracteriza por pérdida de la arquitectura y de la dureza del hueso, reducción de su masa, aumento de la fragilidad y como consecuencia un mayor riesgo de fracturas¹⁰. Se considera a un individuo con osteoporosis cuando tiene una densidad mineral ósea (DMO) con un *T-score* de 2.5 o más desviaciones estándar (DS) por debajo de lo normal.

Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres que en hombres. Uno de los principales factores que contribuyen a la osteoporosis es la resorción ósea por supresión de estrógenos durante la menopausia.

En animales de experimentación se demostró que las citocinas proinflamatorias interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) están implicados en la aceleración de la pérdida de hueso, y su alta producción está asociada con resorción del hueso en varias enfermedades (periodontitis y artritis reumatoide, entre otras).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis son: tabaquismo, alto consumo de alcohol, hipogonadismo, enfermedades inflamatorias crónicas, tratamiento con glucocorticoides,

menopausia precoz, historia familiar de osteoporosis y bajo peso¹¹. La nutrición (dieta alta en grasas o consumo insuficiente de calorías) puede contribuir a la adquisición de enfermedades relacionadas con el hueso. La obesidad y la osteoporosis son enfermedades complejas que tienen serias consecuencias para la salud humana y la calidad de vida.

La osteoporosis ha sido considerada como responsable de la alta incidencia de fracturas en sujetos de edad avanzada, especialmente mujeres postmenopáusicas. La DMO y la historia de fracturas previas son los 2 principales factores de riesgo asociados con osteoporosis para poder predecir nuevas fracturas. Se estima que a nivel mundial 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años presentan una fractura en su vida debida a la osteoporosis¹⁰.

TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo está considerado como una glándula de secreción interna, ayuda a mantener la reserva energética y el equilibrio metabólico del organismo. Es el más extenso de los tejidos endocrinos y produce más de cincuenta proteínas y otras moléculas relacionadas, algunas de las cuales afectan directamente al hueso, entre ellas se encuentran: estrógenos, citocinas inflamatorias, vitamina D y adipocinas¹².

La distribución de este tejido en el cuerpo juega un importante papel en la relación que existe entre la grasa y el hueso. En obesidad, el tejido adiposo visceral (VAT), relacionado con la obesidad central expresa más citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6), pero menos adiponectina, leptina y aromata-sa que el tejido adiposo subcutáneo (SAT), asociado con la obesidad periférica¹³.

Numerosos estudios han demostrado relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y la DMO. Sin embargo, la masa grasa corporal total está formada por múltiples depósitos, que difieren en su localización anatómica, y en la producción y expresión de hormonas, citocinas y factores inflamatorios que pueden afectar el hueso. El efecto de la adiposidad sobre la DMO puede depender de la distribución y proporciones relativas de sus compartimentos, más que de la adiposidad total.

La cantidad y distribución de la grasa corporal es diferente en hombres y mujeres debido a las diferencias metabólicas y hormonales existentes entre ambos. Las mujeres tienen mayor adiposidad total y presentan una distribución particular, con predominio en el segmento inferior del cuerpo o de tipo ginoide. En los hombres, predomina en la región abdominal, y este tipo de adiposidad es conocida como androide. Dentro de la región abdominal, las mujeres tienen más SAT y menos VAT que los hombres, por lo tanto, la proporción VAT: SAT es menor. Sin embargo, la obesidad puede inducir alteración de los patrones de grasa, encontrando mujeres con gran cantidad de VAT y hombres con una gran cantidad periférica total (PAT)¹⁴.

Russell y colaboradores demostraron que mujeres jóvenes obesas con más grasa visceral que subcutánea tienen menor densidad ósea que las mujeres con más grasa subcutánea y menos visceral¹². Las relaciones entre grasa y hueso están mediadas posiblemente por moléculas de adhesión, como la E-selectina, citocinas como IL-1, IL-6, TNF y otras adipocinas como adiponectina y leptina¹².

Existen evidencias de los efectos opuestos que ejercen la grasa subcutánea y la visceral sobre la estructura y resistencia del hueso en mujeres jóvenes. Mientras la primera es útil para la masa ósea, la segunda solo es un depósito de grasa patógeno. Conocer con mayor profundidad las diferencias moleculares y funcionales de los adipocitos del tejido subcutáneo y del visceral, y cómo interactúan con el hueso, ayudaría a encontrar nuevas terapias para la osteoporosis y la obesidad.

OBESIDAD

La obesidad es el depósito excesivo de grasa en el organismo, como consecuencia del desequilibrio entre los ingresos energéticos y la actividad física. Se relaciona con el IMC, que es el criterio más utilizado para definirla. Al respecto, se considera que un IMC igual o mayor a 30 corresponde a obesidad y de 25 a 29.9 corresponde a sobrepeso. Se asocia con un riesgo elevado para padecer otras enfermedades incluyendo el síndrome metabólico.

La obesidad es considerada como un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que se asocia con

un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), pero también de algunas antiinflamatorias (IL-10, TGF- α). Las citocinas proinflamatorias se asocian en forma inversa con la DMO y en forma positiva con la resorción mineral ósea; estudios *in vitro* mostraron que estas citocinas actúan sobre precursores de los osteoclastos y regulan la osteoclastogénesis¹⁵.

La obesidad es capaz de afectar el metabolismo del hueso a través de varios mecanismos: puede aumentar la osteoclastogénesis y la resorción de hueso, así como la producción de TNF, IL-1, e IL-6. Estas citocinas, incrementan la actividad de los osteoclastos regulando la vía RANKL/RANK/OPG como ya se señaló, lo cual puede aumentar la adipogénesis medular del hueso mientras inhibe la osteoblastogénesis¹⁶. Se ha visto, además, que en individuos obesos la alta cantidad de grasa interfiere con la absorción de calcio intestinal y que adipocinas derivadas de los adipocitos, como la leptina y la adiponectina, pueden afectar directa o indirectamente el metabolismo del hueso.

LEPTINA

Denominada proteína OB, es conocida también como la hormona de la saciedad, ya que interviene en la regulación del apetito, el balance de energía y la producción de la mayor parte de las adipocinas; inhibe la producción de adiponectina y estimula la de resistina. Las concentraciones circulantes de leptina están influenciadas por las hormonas sexuales, las citocinas inflamatorias y los lipopolisacáridos. El efecto de esta adipocina sobre el hueso es complejo, algunos estudios demuestran que altas concentraciones en suero pueden inhibir la formación de hueso¹⁷ y otros indican que concentraciones bajas la estimulan¹⁸. Lo señalado sugiere que la concentración de leptina es la que determina su acción sobre el metabolismo del hueso.

IMPACTO DE LA LEPTINA SOBRE EL METABOLISMO DEL HUESO

Las asociaciones entre la leptina y la DMO son complejas, estudios en humanos y murinos muestran resultados contradictorios, la leptina ejerce efectos positivos y negativos sobre el metabolismo del hueso.



Foto: Citra/queen00

so, dependiendo de si actúa sobre las células óseas de manera directa o indirecta, a través del hipotálamo o del sistema nervioso autónomo respectivamente¹⁸.

Los osteoblastos y los condrocitos tienen receptores para leptina, lo que sugiere que sus efectos sobre el crecimiento y el metabolismo óseo pueden ser directos¹⁹. Otros estudios muestran que esta adipocina afecta el crecimiento óseo a través de la activación del FGF-23 (del inglés, *fibroblast growth factor*). La leptina además afecta y regula a la osteocalcina, que a su vez modula no sólo el metabolismo óseo, sino también la homeostasis de energía y la sensibilidad a la insulina²⁰.

In vitro, la leptina estimula la diferenciación de osteoblastos a partir de células de médula ósea humana y mejora la síntesis de colágena *de novo*, así como la mineralización de la matriz ósea²¹.

A concentraciones elevadas actúa como una adipocina proinflamatoria que puede activar vías inflamatorias en los osteoblastos, lo cual origina una activación osteoclástica y daño en el hueso y el cartílago.

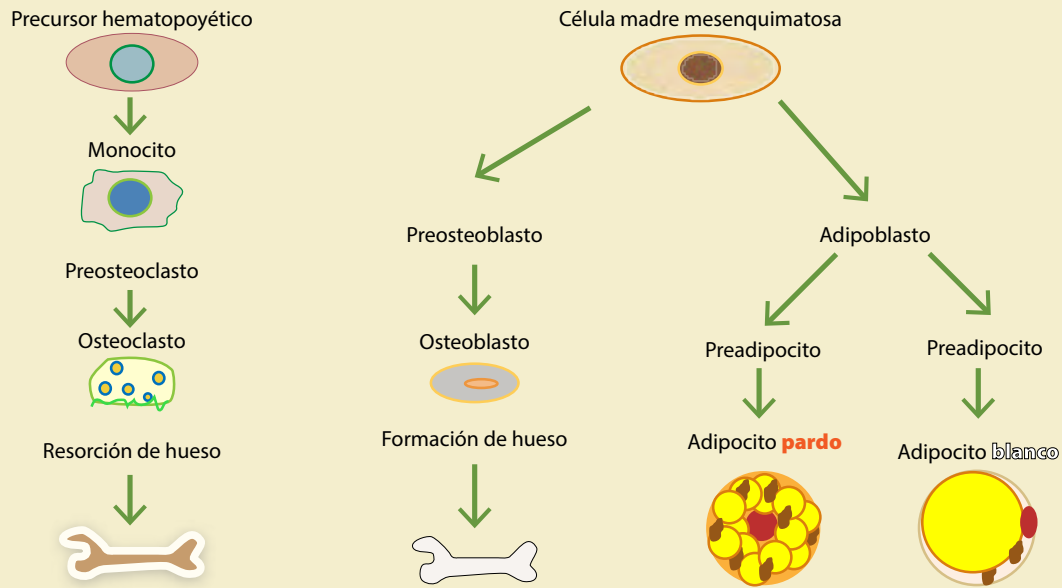
ADIPONECTINA

La adiponectina también llamada el factor protector tisular (antiaterosclerosis), es una molécula secretada por los adipocitos, que actúa como antiinflamatoria y tiene una relación inversa con la masa del tejido adiposo y la edad. Frena el proceso inflamatorio desencadenado en la aterosclerosis, reduce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y evita su unión con los monocitos, estimula la producción de IL-10 y suprime la expresión de mediadores proinflamatorios en monocitos y macrófagos. La adiponectina participa además en la síntesis de glucosa en el hígado, aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce la insulina en el suero.

Oshima y colaboradores demostraron *in vitro* e *in vivo* que la adiponectina inhibe la osteoclastogénesis, reduce la resorción y aumenta la masa ósea²². Por el contrario, otros estudios *in vitro*, mostraron que la adiponectina aumenta la formación de osteoclastos indirectamente, a través de la estimulación de RANK-L y de la inhibición de la producción de OPG en osteoblastos²³.

En sujetos obesos la adiponectina se encuentra en concentraciones bajas y se asocia inversamente

Figura 1. Hueso-tejido adiposo



El osteoclasto deriva de precursores hematopoyéticos (monocitos), mientras que el osteoblasto y el adipocito tienen un origen común en la célula madre mesenquimatoso. La obesidad y la inmovilidad se han asociado con un aumento en la generación de adipocitos y una disminución en la producción de osteoblastos, lo que origina una menor formación de hueso. A su vez los adipocitos en obesidad secretan citocinas inflamatorias capaces de reclutar osteoclastos que aumentan la resorción ósea.

con el tejido adiposo visceral. En humanos, hay una asociación negativa entre la adiponectina y la DMO.

RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y OSTEOPOROSIS

La obesidad y la osteoporosis son enfermedades crónicas, que muestran un preocupante aumento en su prevalencia; tienen un origen multifactorial ya que en su desarrollo participan factores genéticos, medio ambientales y hormonales.

Varias líneas de investigación sugieren que existe una relación entre la obesidad y el metabolismo óseo:

- Los osteoblastos y los adipocitos derivan de una línea celular mesenquimatoso común, (**figura 1**) y agentes que inhiben la adipogénesis estimulan la diferenciación de osteoblastos (producción de hueso) y viceversa.

- La disminución de la osteoblastogénesis en la médula ósea ocurre con la edad, y se acompaña de un incremento de la adipogénesis en este sitio.
- El uso de hormonas esteroideas puede originar obesidad y pérdida de hueso.
- En la obesidad y en la osteoporosis hay niveles altos de estrés oxidante y citocinas proinflamatorias.
- El tejido adiposo y el hueso funcionan como órganos endocrinos.
- La remodelación del hueso y la adiposidad son reguladas por el hipotálamo y el sistema nervioso simpático.

Lo señalado implica la existencia de una intensa comunicación entre el tejido adiposo y el hueso, y su interacción a través de adipocinas y moléculas secretadas por osteoblastos y osteoclastos, constituyendo un sistema de retroalimentación.

En modelos animales con obesidad inducida por dieta grasa, se encontró una alteración en la remo-

delación del hueso favorecedora de la resorción. En estos animales Cao y colaboradores, encontraron en el suero concentraciones bajas de Oc (biomarcador de formación de hueso) y OPG (inhibidor de osteoclastogénesis) así como altas de leptina²⁴. Estos hallazgos confirmaron que, de manera similar a lo observado en humanos, existe una relación inversa entre la baja concentración de OC en suero y la masa grasa.

Los resultados entre la obesidad y la salud del hueso son contradictorios.

Rithirangsiroj y colaboradores encontraron que el porcentaje de osteoporosis en el cuello del fémur de mujeres de entre 40 y 70 años fue de 52.1% en las de bajo peso, 20.3% en peso normal, 15.7% en sobrepeso y 9.4% en obesidad²⁵.

Otro estudio realizado por Premaor y colaboradores, en mujeres caucásicas de 65 años y más, mostró que la prevalencia de fractura en el cuello del fémur por osteoporosis (*T-score* ≤ -2.5) en mujeres obesas fue solo de 11.7%, mientras que en las no obesas fue de 54.4%²⁶.

Se ha señalado, además, que la obesidad influye en la DMO en diferentes sitios²⁷ y puede resultar protectora en algunos como en la cadera, lo cual no sucede en L2 y L4.

Por otro lado, Hsu y colaboradores encontraron resultados contrarios a lo mencionado anteriormente; ellos concluyeron que, a mayor cantidad de grasa independiente del peso corporal, el ejercicio y la edad existe más probabilidad para tener osteopenia, osteoporosis y riesgo de padecer fracturas por osteoporosis²⁸, por lo que consideraron que el efecto de la masa grasa sobre el hueso es negativo. Acorde con lo anterior, en 2018 Chen señaló que el porcentaje de grasa corporal se asocia más con la DMO que con el IMC en sujetos obesos metabólicamente sanos²⁹.

Otras evidencias apoyan lo anterior y sugieren que la obesidad, asociada con inflamación de bajo grado y sarcopenia no confiere beneficios al hueso y que su fragilidad se incrementa en individuos obesos^{30,31}. Estudios realizados en adolescentes obesos y mujeres postmenopáusicas mostraron una relación inversa entre la masa grasa visceral y la DMO; el incremento de grasa visceral se asocia además con la resistencia a la insulina³².

ASOCIACIÓN TEJIDO ADIPOSO-DENSIDAD ÓSEA

Se han propuesto varios mecanismos para explicar como la obesidad puede o no afectar la DMO o la estructura del hueso, entre ellos, está el de la carga mecánica.

Cuando el hueso está expuesto a una carga por encima del nivel necesario para mantener la dureza basal, se estimula la formación ósea para dar soporte a la demanda ósea aumentada. Los efectos de la carga mecánica en la obesidad inicialmente pueden contribuir como protectores al actuar sobre la DMO sobre todo en cadera y región proximal del fémur. Sin embargo, a pesar de esto, es también probable que los huesos sobrepasen a las fuerzas de carga o bien se adapten a ella lo cual frenaría el estímulo que produce el aumento de la DMO; en consecuencia, puede haber fracturas, a pesar de que tengan una DMO mayor a la normal, la cual puede llegar a ser insuficiente para soportar un peso excesivo. Contrario a la supuesta protección, varios estudios han mostrado el efecto perjudicial que la obesidad severa tiene sobre el metabolismo óseo. La excesiva masa grasa no protege al humano de la osteoporosis y su aumento puede asociarse con densidad y contenido mineral óseo disminuidos^{29,33,34}.

Cuando el aumento de peso es importante la formación de la masa ósea ya no se estimula y el metabolismo del hueso se altera, como consecuencia hay más daño en huesos y articulaciones de soporte como son los de columna vertebral, cadera y rodillas³⁵.

Las hormonas y otros factores bioquímicos algunos de los cuales ya fueron señalados, a través de mecanismos directos o indirectos parecen ser la conexión entre la grasa y el hueso. Un número considerable de hormonas se modifican en respuesta a la alimentación y varios mediadores del recambio óseo también lo hacen.

Algunos estudios indican que la alimentación puede disminuir la resorción del hueso, a través de varias hormonas que aumentan su formación. Al respecto, se ha señalado que la insulina y el péptido pancreático o amilina aumentan la proliferación de los osteoblastos, esta última además inhibe la resorción ósea. La hormona de crecimiento y el fac-

tor de crecimiento insulínico (IGF-1, del inglés, *insulin-like growth factor-1*) aumentan después de la alimentación y ambos se asocian con la DMO y la formación de hueso.

DISMINUCIÓN DE PESO

Un IMC por debajo de 25 se asocia con un incremento en el riesgo de fracturas³⁶, particularmente de cadera. Estudios del efecto de la anorexia nerviosa sobre el IMC muestran también una prevalencia alta de osteopenia y osteoporosis en esta población^{37,38}, al compararla con individuos sanos.

La pérdida del 10% de peso tiene un efecto positivo para las enfermedades asociadas con la obesidad. Sin embargo, esto reduce la DMO lo que origina entre 1 y 2% de la pérdida de hueso en la cadera y de 3 a 4% en hueso trabecular como el del radio y el del trocánter del fémur.

La reducción en DMO inducida por pérdida de peso es más del doble de la pérdida normal anual en mujeres peri y postmenopáusicas y en hombres de más de 70 años, si se compara con la pérdida de la DMO en individuos de peso estable. Hormonas, citocinas y péptidos ejercen su influencia sobre el hueso durante la restricción calórica (RC), asimismo la reducción de adiposidad decrece la cantidad de estrógenos y otras hormonas sexuales circulantes.

Un aumento en el eje calcio-hormona paratiroidea (Ca-PTH) durante la RC en mujeres postmenopáusicas, que consumen poco Ca, puede incrementar la resorción del hueso. Durante la pérdida de peso se pueden encontrar cantidades mayores de vitamina D circulante, debido a que ésta se libera del tejido adiposo.

Los datos apoyan que la pérdida de masa ósea ocurre durante la restricción calórica principalmente en mujeres postmenopáusicas y posiblemente en los hombres mayores. Sin embargo, el riesgo de pérdida de masa ósea puede depender de varios factores como son el peso inicial, la edad, el género, la actividad física y las condiciones de la dieta (calorías y nutrientes).

CONCLUSIONES

La obesidad y la osteoporosis son 2 problemas de salud que van en aumento a nivel mundial.

La interacción hueso-tejido adiposo influye de manera importante en el metabolismo y la función de ambos tejidos. La obesidad incide en el metabolismo óseo por diferentes mecanismos y varios autores han señalado que el aumento de peso constituye un factor protector que evita el desarrollo de la osteoporosis y el riesgo de fracturas. Sin embargo, en los últimos años numerosas evidencias apoyan el criterio de que la obesidad puede tener una influencia negativa en la salud del hueso.

La discrepancia en los resultados amerita estudios más profundos, que consideren parámetros como: herencia, sexo, edad, dieta, actividad física, obesidad con o sin daño metabólico, IMC versus el porcentaje de grasa total, así como los sitios óseos medidos. Lo señalado permitirá esclarecer algunos conceptos relacionados con ambas entidades clínicas. ●

REFERENCIAS

1. Boskey AL, Robey PG. The Composition of Bone. En: Rosen CJ, Bouillon R, Compston J, Rosen V, Wiley J & Sons (eds.). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Eighth Edition; 2013. p. 49-56.
2. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130:456-69.
3. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta-cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:5266-70.
4. Ashley DT, O'Sullivan EP, Davenport C, Devlin N, Crowley RK, McCaffrey N, et al. Similar to adiponectin, serum levels of osteoprotegerin are associated with obesity in healthy subjects. *Metabolism*. 2011;60(7):994-1000.
5. Novak DV, Teitelbaum SL. The osteoclast: friend or foe? *Ann Rev Pathol*. 2008;3:457-84.
6. Warren J, Zou W, Decker CE, Rohatgi N, Nelson CA, Fremont DH, et al. Correlating RANK ligand/RANK binding kinetics with osteoclast formation and function. *J Cell Biochem*. 2015;116(11):2476-83.
7. Mikami S, Katsube K, Oya M, Ishida M, Kosaka T, Mizuno R, et al. Increased RANKL expression is related to tumour migration and metastasis of renal cell carcinomas. *J Pathol*. 2009;218(4):530-9.
8. Hanada R, Leibbrandt A, Hanada T, Kitaoka S, Furuhashiki T, Fujihara H, et al. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. *Nature*. 2009;462:505-9.
9. Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano

- S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3(2):105-12.
10. Cooper C. Osteoporosis: disease severity and consequent fracture management. *Osteoporos Int*. 2010;21 Suppl 2: S425-S429.
 11. Miller P, Papapoulos S. Osteoporosis. En: Miller P, Papapoulos S (eds.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Eighth Edition. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 343-533.
 12. Russell M, Mendes N, Miller KK, Rosen CJ, Lee H, Klibanski A, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1247-55.
 13. Reid IR. Fat and Bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503(1):20-7.
 14. Power ML, Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr*. 2008;99(5):931-40.
 15. Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(12): 1361-6.
 16. David V, Martin A, Lafage-Proust MH, Malaval L, Peyroche S, Jones DB, et al. Mechanical loading down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma in bone marrow stromal cells and favors osteoblastogenesis at the expense of adipogenesis. *Endocrinology*. 2007;148(5): 2553-62.
 17. Driessler F, Baldock PA. Hypothalamic regulation of bone. *J Mol Endocrinol*. 2010;45(4):175-81.
 18. Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2010;25(8):1711-23.
 19. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:137-46.
 20. Yang WH, Tsai CH, Fong YC, Huang YL, Wang SJ, Chang YS, et al. Leptin induces oncostatin M production in osteoblasts by downregulating miR-93 through the Akt signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):15778-90.
 21. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):595-606.
 22. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(2):520-6.
 23. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, Liao EY. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1648-56.
 24. Cao JJ, Sun L, Gao H. Diet-induced obesity alters bone remodeling leading to decreased femoral trabecular bone mass in mice. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192(1):292-7.
 25. Rithirangsiroj K, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Chaiwatanarat T, Taechakraichana N. Osteoporosis in different age-groups and various body mass index (BMI) ranges in women undergoing bone mass measurement at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(5):644-9.
 26. Premaor MO, Ensrud K, Lui L, Parker RA, Cauley J, Hillier TA, et al. Risk factors for non-vertebral fracture in obese older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8): 2414-21.
 27. Mirzababaci A, Mirzaei K, Khorrami-Nezhad L, Maghbooli Z, Keshavarz SA. Metabolically healthy/unhealthy components may modify bone mineral density in obese people. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):95-8.
 28. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1): 146-54.
 29. Chen Y, Feng W, Wang Ch, Chang Y, Wu Ch, Zhou Y, et al. Body fat has stronger associations with bone mass density than body mass index in metabolically healthy obesity. *PLOS One*. 2018;13(11):e0206812.
 30. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, Strotmeyer ES, Horwitz MJ, Evans RW, et al. The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):16099-710.
 31. Kessler J, Koebnick C, Smith N, Adams A. Childhood obesity is associated with increased risk of lower extremity fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:1199-207.
 32. Amati F, Pennant M, Azuma K, Dubé JJ, Toledo FG, Rossi AP, et al. Lower thigh subcutaneous and higher visceral abdominal adipose tissue content both contribute to insulin resistance. *Obesity*. 2012;20(5):1115-7.
 33. Bansal I, Bansal A. Relation between obesity and osteoporosis in women. *Int J Med and Dent Sci*. 2017;6(1):1382-5.
 34. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone*. 2011;48(4): 748-54.
 35. Walsh JS, Henriksen DB. Feeding and Bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):11-9.
 36. Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa, Obesity and Bone Metabolism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;11(1): 21-33.
 37. Howgate DJ, Graham SM, Leonidou A, Korres N, Tsiridis E, Tsapakis E. Bone metabolism in anorexia nervosa: molecular pathways and current treatment modalities. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):407-21.
 38. Sukumar D, Schlüssel Y, Riedt CS, Gordon C, Stahl T, Shapses SA. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporos Int*. 2011;22(2): 635-45.