

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Carlos A. Mautalen

Conexiones entre tejido óseo y tejido graso: efecto de la obesidad sobre la salud ósea*

Bone and fat connection: obesity effect on bone health

Conexões entre tecido ósseo e tecido gorduroso: efeito da obesidade na saúde óssea

► Susana Noemí Zeni¹

¹ Dra. en Química de la UBA.

* Laboratorio de Osteopatías Metabólicas. Hospital de Clínicas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). UBA-CO-NICET

Resumen

La prevalencia de dos desórdenes crónicos como la osteoporosis y la obesidad se encuentra en aumento. La fisiopatología de ambas alteraciones metabólicas es multifactorial e incluye factores genéticos, factores ambientales y hormonales. Diversos estudios clínicos y experimentales demuestran la existencia de una interacción entre el tejido adiposo y el esqueleto, similar a la que ocurre entre las patologías mencionadas. Si bien se pensaba que la obesidad protegía al hueso, actualmente se postula que un exceso de tejido graso, fundamentalmente grasa abdominal, sería un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas por fragilidad. Diversos factores secretados por el tejido graso incrementados por efecto de la obesidad jugarían un rol clave en la salud ósea. Las adipoquinas, citokinas y ácidos grasos libres regulan el remodelamiento óseo, disminuyendo la formación e incrementando la resorción, al mismo tiempo que inducen estrés oxidativo e hiperglucemia, que exacerba el efecto negativo sobre la masa ósea. Esta revisión trata de profundizar el conocimiento de las interacciones entre hueso y tejido adiposo y de las implicancias clínicas que surgen de la interrelación entre obesidad y osteoporosis.

Palabras clave: hueso * remodelamiento óseo * adipocitos * estrés oxidativo * obesidad * osteoporosis

Summary

Osteoporosis and obesity are chronic disorders that are increasing in prevalence. The pathophysiology of these diseases is multifactorial and it includes genetic, environmental and hormonal determinants. Basic and clinical studies support an important interaction between adipose tissue and the skeleton similar to that found in osteoporosis and obesity. The belief that obesity is protective for bone has recently been revised. In fact, excess of fat mass might be a risk factor for osteoporosis and fragility fractures. Increasing evidence seems to indicate that different factors released by the

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

fat tissue could play a key role in skeletal health. Adipokines, cytokines and free-fatty acids secreted by the obese fat mass can regulate bone remodelling decreasing bone formation and increasing bone resorption. Moreover they increase oxidative stress, increasing even more the negative effect on bone mass. This review considers literature data to understand bone-fat interactions and the clinical implications of linking obesity to osteoporosis.

Key words: *bone * bone remodelling * adipocytes * oxidative stress * obesity * osteoporosis*

Resumo

A prevalência de duas doenças crônicas, como a osteoporose e a obesidade estão aumentando. A fisiopatologia de ambas as doenças metabólicas é multifatorial e inclui fatores genéticos, fatores ambientais e hormonais. Estudos clínicos e experimentais demonstram a existência de interação entre o tecido adiposo e o esqueleto, semelhante ao encontrado nas patologias mencionadas. Embora exista a crença de que a obesidade protegia o osso, atualmente se postula que um excesso de tecido gorduroso, fundamentalmente gordura abdominal seria um fator de risco para desenvolver osteoporose e fraturas por fragilidade. Diversos fatores secretados pelo tecido gorduroso aumentado por efeito da obesidade teria um papel chave na saúde óssea. As adipocinas, citocinas e ácidos graxos livres regulam a remodelação óssea, diminuindo a formação e aumentando a reabsorção, ao mesmo tempo que eles induzem estresse oxidativo e hiperglicemia, aumentando ainda mais o efeito negativo sobre a massa óssea. Esta revisão visa aprofundar o conhecimento das interações entre o osso e o tecido adiposo e nas implicações clínicas que surgem da interação entre obesidade e osteoporose.

Palavras-chave: *osso * remodelação óssea * adipócitos * estresse oxidativo * obesidade * osteoporose*

Introducción

La conexión entre el tejido adiposo y el esqueleto es similar a la que existe entre las dos enfermedades que afectan a dichos tejidos: obesidad y osteoporosis (OP). Ambas patologías constituyen dos problemas de salud pública, asociados a una significativa morbilidad y mortalidad y resultan de la desregulación de una célula precursora común, que corresponde a una célula madre estromal mesenquimática (CMM) presente en la médula ósea (1).

Factores que justificarían la asociación entre OP y obesidad

Los adipocitos acumulan grasa en forma de triglicéridos (TGL), los que pueden liberarse como ácidos grasos libres (AGL), de acuerdo con las necesidades metabólicas (2). Al mismo tiempo, los adipocitos maduros expresan y secretan una gran variedad de hormonas, mediadores inflamatorios y efectores del sistema inmune. Estos factores, denominados adipoquinas o adipocitoquinas, pueden actuar en forma auto-paracrina o bien en forma sistémica regulando una gran variedad de procesos fisiológicos. Algunas de las adipoquinas son exclusivas del adipocito (leptina, resistina, adiponectina) y otras pueden ser también producidas por otros tipos celulares [factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6)] (3-5). Si bien dichos factores

afectan al metabolismo energético, muchas de las adipoquinas participan en la regulación del metabolismo óseo, lo que explicaría, en parte, la interrelación entre masa grasa y hueso.

La producción de leptina y otros mediadores inflamatorios depende del tamaño del adipocito (6), el cual puede incrementar hasta 1000 veces su volumen, mediante una adaptación mecánica. Esto determina que la expansión del tejido graso se realiza por hipertrofia de las células presentes y no por un aumento en el número de células. Tal es así que, ante una sobrecarga nutricional, el tejido graso blanco puede expandirse considerablemente hasta alcanzar un 50% del peso corporal. Esta plasticidad es consecuencia de que los adipocitos presentan una renovación constante, la cual, a través de la diferenciación de precursores adipocíticos, se ha estimado en aproximadamente 10% anual (7).

El tejido adiposo es un tejido conectivo laxo donde los adipocitos ocupan el 50% del volumen del tejido, el resto está constituido por fibroblastos, preadipocitos, células endoteliales y macrófagos. La rápida expansión del tejido graso induce la muerte por hipoxia de los adipocitos dando lugar a la producción de un proceso infiltrativo por parte de macrófagos que quedan retenidos en el tejido adiposo (8). Se ha demostrado que la acumulación de macrófagos es más abundante en el tejido graso visceral que en el subcutáneo (9). Estas células son las responsables del aumento en la secreción de TNF- α e IL-6, induciendo un "ambiente inflamatorio" crónico lo que explicaría muchos de los riesgos

asociados a la acumulación de grasa intra-abdominal (10)(11). Además, en presencia de un medio con alto contenido de macrófagos, los preadipocitos presentan un drástico cambio en su fenotipo hacia uno de naturaleza pro-inflamatoria, secretando IL-6 (12). El estado inflamatorio aumenta la tasa de lipólisis y con ello la liberación de AGL, responsables del inicio de la resistencia a la insulina debido a interferencias en la captación celular de glucosa y alteración del metabolismo glucídico intracelular. El aumento de citoquinas proinflamatorias, tanto por los macrófagos como por el tejido graso visceral, genera especies reactivas de oxígeno (ERO). La producción en exceso de ERO genera estrés oxidativo, lo que se ha asociado al desarrollo de enfermedades metabólicas como diabetes tipo 2 (DTBII), resistencia a la insulina y OP.

La fisiopatología de la OP primaria, asociada a la edad y a la menopausia, es consecuencia de un desequilibrio entre la formación osteoblástica y la resorción osteoclástica. En la postmenopausia, la falta de estrógenos incrementa la resorción por sobre la formación ósea, induciendo pérdida de hueso. Un mecanismo que explicaría parte de este proceso estaría dado por cambios en la actividad de la aromatasa CitP450-dependiente, que se expresa en el tejido esquelético. Esta enzima, en el microambiente óseo, sintetiza estrógenos localmente lo cual regularía la diferenciación de las CMM hacia la progenie osteoblástica, al mismo tiempo que inhibiría la actividad osteoclástica, y en consecuencia la resorción ósea (13). Sin embargo, como la aromatasa se encuentra regulada por estradiol, la disminución en sus niveles durante la menopausia afectaría la diferenciación de las CMM hacia osteoblastos y en consecuencia la formación ósea (14).

Con los años, tanto en hombres como en mujeres, existe una reducción en la formación ósea asociada a

una disminución en la diferenciación y actividad osteoblástica, lo que aumenta la incidencia de OP. Paralelamente, también aumenta la incidencia de obesidad, por lo cual se ha postulado que ambas situaciones se encontrarían interconectadas. Los precursores mesenquimáticos presentes en médula ósea pueden diferenciarse hacia osteoblastos, adipocitos, condrocitos, mioblastos o células neuronales, de acuerdo al estímulo que reciben (Fig. 1); las células madre hematopoyéticas darán origen a las células sanguíneas y los precursores hematopoyéticos de monocitos/macrófagos darán origen a los osteoclastos (15). Durante el envejecimiento se produce un cambio en la composición celular de la médula ósea, con incremento en el número de adipocitos (4). La infiltración grasa en el espacio de la médula ósea comienza alrededor de la segunda década de vida, hasta ocupar una cantidad significativa a edades mayores (16). El aumento en el número y volumen de adipocitos se asocia a una disminución en las funciones hematopoyéticas y osteogénicas. La actividad de las células grasas dentro del microambiente de la médula ósea y la interacción con las células precursoras allí presentes hace que se produzcan relaciones locales entre ellas, de naturaleza auto-paracrinas. Dicha modificación favorecería el desarrollo de OP ya que los factores liberados por adipocitos, actuando en forma paracrina, afectan la diferenciación, función y apoptosis de los osteoblastos, al mismo tiempo que incrementan la actividad osteoclástica, dos factores implicados en la pérdida de masa ósea (4)(17).

Además de los cambios celulares y moleculares asociados a la edad (ej., disminución en la capacidad potencial de diferenciación de las células madre mesenquimáticas, acortamiento de los telómeros), los AGL y las adipoquinas liberados por los adipocitos potenciarían el efecto negativo sobre las células osteogénicas

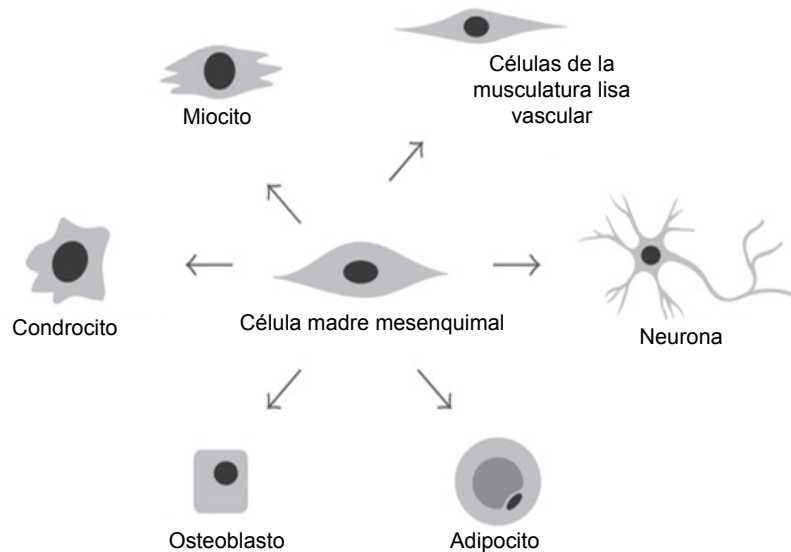


Figura 1. Diferenciación de células madre mesenquimales en médula ósea.

creando un círculo vicioso conocido como lipotoxicidad (15). En este sentido la afectación de la masa ósea por aumento de la adiposidad medular ha sido evidenciada a través de diversos estudios. Estudios *in vitro* determinaron que cuando los osteoblastos se exponen a algunos factores secretados por los adipocitos sufren lipotoxicidad (18). Asimismo, el co-cultivo de ambas células determina que la inhibición en la proliferación osteoblástica no es sólo debida a la secreción de adipocinas por parte de los adipocitos, sino también a la acción de los AGL liberados por dichas células. Entre los AGL, el ácido palmítico es altamente prevalente y muy tóxico para osteoblastos; dicho efecto ha sido corroborado al agregar al medio de cultivo cerulenina, inhibidor de la enzima ácido graso-sintetasa (19) (20). Estudios clínicos y experimentales también han observado que el volumen de grasa en médula ósea se encuentra inversamente relacionado a la densidad mineral ósea (DMO) y a la integridad ósea (21). Asimismo, estudios histológicos y de resonancia magnética por imágenes (MRI) han demostrado que existe una correlación entre el índice de fracturas y la adiposidad en médula ósea (22) (23). Finalmente, ciertos tratamientos farmacológicos tienen efectos opuestos sobre adipocitos y osteoblastos presentes en la médula ósea; a modo de ejemplo, el tratamiento con glucocorticoides afecta el remodelamiento óseo con un aumento en la obesidad e infiltración grasa de la médula ósea. Contrariamente, la terapia estrogénica de reemplazo atenúa la pérdida ósea y revierte la obesidad asociada a la menopausia (24).

En los últimos años, las interrelaciones locales entre células grasas y óseas se han explorado intensamente y conocido más en profundidad, sin embargo, el mecanismo implicado aún no está totalmente dilucidado. En este sentido, es necesario considerar que la relación entre grasa y hueso es compleja e incluye relaciones tanto sistémicas como locales.

Relaciones locales: mecanismos moleculares de adipogénesis vs. osteoblastogénesis

La adipogénesis involucra a una serie de cascadas que requieren de varios factores transcripcionales, siendo los más importantes el receptor gama activado por proliferador de peroxisoma (PPAR γ) y la proteína de unión α ligada a CCAAT (C/EBP α). Dicho proceso converge a nivel del PPAR γ y consta de dos fases. Durante la primera, las CMM se diferencian hacia células del linaje adipocítico; los preadipocitos presentan un fenotipo fibroblástico y no son distinguibles de su precursor mesenquimal. La segunda fase constituye la etapa terminal de la diferenciación en la cual los preadipocitos devienen en adipocitos maduros, adquiriendo nuevas

funciones, que incluyen la síntesis y depósito de lípidos y la liberación de proteínas específicas (25).

La osteoblastogénesis requiere de la expresión de un factor de transcripción clave denominado factor de transcripción 2 relacionado a Runt (Runx2). La diferenciación de las CMM en osteoprogenitoras incluye la diferenciación a pre-osteoblastos, éstos a osteoblastos maduros, finalizando la etapa de diferenciación en osteocitos, células que quedan inmersas en la matriz ósea que ellos mismos han sintetizado. Si bien Runx2 favorece la diferenciación osteoblástica, la maduración de los osteoblastos necesita de otros factores transcripcionales y señales extracelulares (25).

La diferenciación de las CMM hacia adipocitos u osteoblastos es de particular relevancia porque depende de una gran variedad de señales y factores transcripcionales, que al favorecer la osteoblastogénesis inhiben la adipogénesis y viceversa (26). Mientras PPAR γ y C/EBP α promueven la diferenciación de las CMM hacia adipocitos e inhiben la diferenciación osteoblástica (27), Runx2 inhibe la adipogénesis y promueve la osteoblastogénesis (28). Antes de llegar al núcleo, ambos factores de transcripción interactúan con otros, a través de distintos pasos metabólicos. Entre las señales en cascada del estímulo pro-osteogénico/anti-adipocítico se encuentran las señales Wnt/ β catenina, Hedgehog y Proteína similar 1a NEL (NELL1). Contrariamente, la vía de las proteínas morfogenéticas (BMP) o del factor de crecimiento insulínico (IGF), regulan positivamente tanto a la osteoblastogénesis como a la adipogénesis (25) (Fig. 2).

La vía de la Wnt/ β catenina activada por Runx2 es la señal más importante en la diferenciación del osteoblasto. Las Wnt son proteínas solubles que a través de la vía canónica producen o previenen la degradación de la β catenina. La Wnt 10b se une a los receptores de lipoproteínas (LRP) 5 y 6 (LRP5/6), evitando la degradación de β catenina, con lo cual ésta se transloca al núcleo donde activa a la osteoblastogénesis e inhibe a la adipogénesis. Dicho efecto estimula la diferenciación osteoblástica evaluada a través del aumento en la actividad de fosfatasa alcalina (FAL) y la expresión de osteoprotegerina (OPG) en pre-osteoblastos (29). Pero no todas las proteínas Wnt favorecen la traslocación de la β catenina al núcleo; las Wnt1, 5a y 5b bloquean al LRP5/6 facilitando la degradación de la β catenina, favoreciendo la adipogénesis e inhibiendo la osteoblastogénesis (24). La vía no canónica de la Wnt es similar a la canónica, pero diverge a nivel de la β catenina, siendo independiente de su translocación al núcleo. Existen antagonistas de la señal Wnt como la esclerostina (Scl) y el Dickkopf 1 (DKK1) que afectan negativamente la diferenciación y la función de los osteoblastos. La Scl y el DKK1 al unirse a LRP5/6 bloquean la señal Wnt/ β catenina al prevenir la formación del complejo con el receptor Frizzled lo cual incrementa la apoptosis del

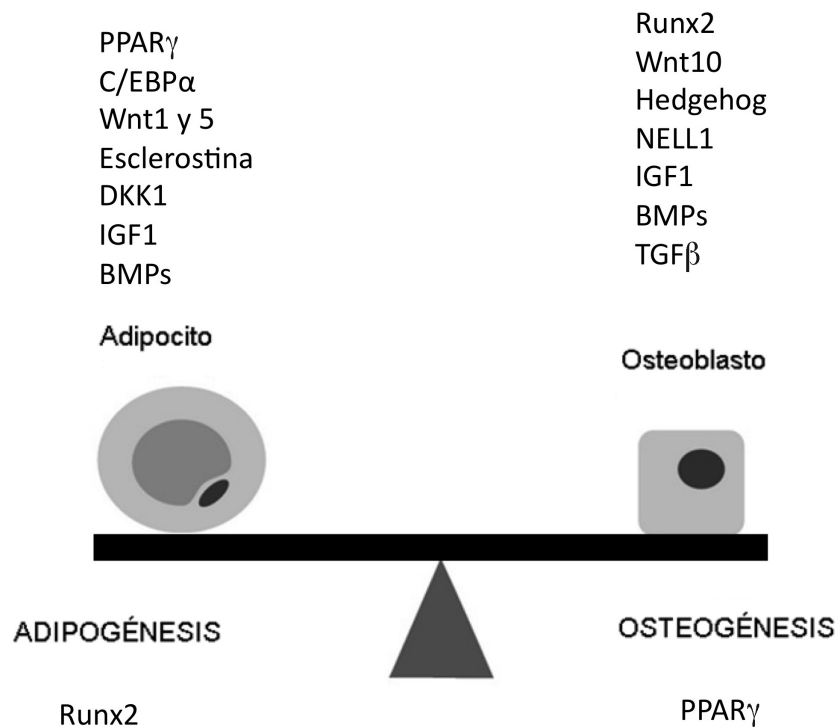


Figura 2. Factores implicados en la adipogénesis y la osteogénesis.

osteoblasto y favorece la adipogénesis (30). Otra señal que favorece la osteoblastogénesis es la producida por el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) y por las BMPs; estos factores al unirse a sus receptores osteoblásticos activan a Runx2 tanto en forma dependiente como independiente de la proteína citoplasmática SMAD (25) (Fig. 2). Un hecho importante de la diferenciación osteoblástica es que depende de la translocación de varios factores transcripcionales desde el citoplasma al núcleo. Además, dichos factores al alcanzar el núcleo deberán unirse a proteínas reguladoras que los activarán y permitirán iniciar la transcripción del ADN (25) (31). La laminina A es una de dichas proteínas nucleares la cual es crucial para el proceso de osteoblastogénesis ya que cuando sus niveles son bajos se favorece la adipogénesis. El PPARγ bloquea a Runx2, inhibiendo la osteoblastogénesis y favoreciendo tanto la adipogénesis como la osteoclastogénesis a través de la degradación de la βcatenina y la disminución en la expresión de laminina A (32).

Relaciones sistémicas: rol de los factores adipocíticos

El tejido adiposo blanco se encuentra altamente vascularizado, a tal punto que muchos adipocitos están en contacto directo con uno o más capilares. Este hecho permite la rápida salida de todos aquellos factores, que liberados por la grasa periférica, pueden influir positiva o negativamente sobre el metabolismo óseo.

La leptina controla la ingesta energética y el desarrollo de obesidad actuando a nivel hipotalámico sobre neurotransmisores orexígenos como el neuropéptido Y (NPY) y anorexígenos como la pro-opiomelanocortina (POMC). Asimismo, la leptina por vía sistémica favorece la lipólisis del tejido adiposo, conduciendo los nutrientes hacia el músculo. El aumento de AGL disminuye la respuesta de los adipocitos a la hormona creando resistencia y al mismo tiempo, inhibe directamente la secreción de insulina por las células β del páncreas (33).

Además del efecto sobre el metabolismo energético, la leptina también es un regulador del remodelamiento óseo, con efectos complejos (tanto positivos como negativos) (34). A nivel central la leptina inhibe la formación ósea. En este sentido, actuando sobre sus receptores hipotalámicos bloquea la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa 2, encargada de la síntesis de serotonina (ST), inhibiendo la vía serotoninérgica y activando la vía adrenérgica. La adrenalina, actuando sobre el receptor β2-adrenérgico presente en osteoblastos favorece la expresión de genes que inhiben la formación ósea. Al mismo tiempo la leptina, mediante esta misma vía estimula a otros genes que favorecen la síntesis y liberación del ligando activador del receptor nuclear kB (RANKL). Este factor favorecerá la diferenciación y actividad osteoclástica con aumento en la resorción ósea. Se debe destacar que, contrariamente a la acción de la ST de naturaleza central, la ST periférica secretada por las células intestinales inhibe la formación ósea regulando al LRP5/6 presente en los precursores osteoblásticos (35).

La leptina también presenta una acción directa sobre precursores osteoblásticos y osteoblastos maduros. En primer lugar, la leptina actúa directamente sobre las CMM, favoreciendo la diferenciación hacia precursores osteoblásticos e inhibiendo la diferenciación hacia adipocitos. En segundo lugar, induce la expresión del gen *Esp* responsable del aumento en la actividad de una tirosina-fosfatasa encargada de la desfosforilación del receptor de insulina (RI) presente en osteoblastos. A través de este mecanismo bloquea la acción de la insulina en dichas células, alterando la homeostasis de la glucosa (36). En este sentido, la interacción insulina-RI osteoblástico inhibe la producción y secreción de osteoprotegerina (OPG) por parte de dichas células, disminuyendo la relación OPG/RANKL. La mayor cantidad relativa de RANKL favorece la actividad osteoclástica y con ello la liberación de los factores, como la osteocalcina (BGP), que se encontraban dentro de la matriz ósea. La BGP, sintetizada y secretada por el osteoblasto, es una pequeña proteína que presenta tres residuos de ácido glutámico. Dicha proteína sufre una carboxilación postransduccional transformando dichos residuos en ácido carboxilglutámico con gran avidez por los cristales de hidroxipatita. Al liberarse rápidamente es captada por el hueso donde quedará depositada hasta que se produzca la resorción ósea. La liberación de RANKL por parte del osteoblasto y su interacción con su receptor RANK presente en el osteoclasto favorece la diferenciación y actividad de dicha célula. Los osteoclastos maduros se pegan al hueso y se polarizan formando un ribete en cepillo por debajo de la célula. Este hecho conduce a la formación de una laguna de resorción por la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y enzimas líticas como la Catapsina K. Cuando el pH disminuye a valores cercanos a 4,5 se induce la degradación de los cristales óseos y, al mismo tiempo, la decarboxilación de la BGP. Esta BGP no carboxilada (ncBGP) pierde su afinidad por la hidroxipatita y se libera hacia el medio extracelular. Se ha postulado que actuando por vía endocrina se dirige a los testículos y al páncreas, y en este último tejido, estimula la actividad de las células β y con ello la síntesis y liberación de insulina (37). La insulina al unirse a su RI en el osteoblasto genera un círculo vicioso con mayor actividad osteoclástica, mayor ncBGP y mayor secreción de insulina. La leptina controla dicho proceso fosforilando al RI.

El TNF α es uno de los factores liberados por los adipocitos más importantes. Su interacción con sus receptores osteoblásticos induce al factor de transcripción SOCS3 lo que genera pasos metabólicos que llevan a la inactivación del RI; al mismo tiempo inducen la activación del factor nuclear-kB (NF-kB) responsable de la generación de ERO (38-40). Por otra parte, el TNF α también estimula la síntesis y liberación de IL-6 por parte de los adipocitos. Esta citoquina se libera a circulación sistémica por lo cual su evaluación en suero se utiliza como un marcador de actividad inflamatoria. Un

tercio de la IL-6 circulante proviene del tejido adiposo, y a nivel periférico induce hiperlipemia, hiperglicemia e insulino-resistencia (41). A nivel del tejido óseo, la IL-6 induce la diferenciación osteoclástica por lo cual es reconocida como un factor osteoresortivo.

La adiponectina, cuyos niveles se encuentran disminuidos en sujetos obesos, regula la homeostasis energética y presenta efectos anti-inflamatorios y anti-aterogénicos (42). Los osteoblastos presentan receptores para adiponectina sugiriendo la existencia de efectos de esta adipocina sobre el hueso (43).

Los niveles de resistina se encuentran asociados al grado de obesidad (44). Los estudios sobre su acción en hueso son escasos; se ha sugerido que juega un rol en el remodelamiento óseo favoreciendo la proliferación osteoblástica y la diferenciación osteoclástica (45).

Efecto de la obesidad sobre el hueso

La obesidad ha sido definida como una condición caracterizada por excesiva acumulación y depósito de tejido graso en el organismo, con cambios en su distribución (46). La prevalencia de obesidad global se encuentra en aumento y se ha estimado de 1 en 10 (47). Varias co-morbilidades se asocian a la obesidad incluyendo osteoartritis, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, cáncer y, recientemente, OP. El interés respecto del efecto negativo que el mayor porcentaje de grasa corporal ejerce sobre el hueso se ha incrementado en los últimos años debido a la epidemia de obesidad existente. En este punto se debe aclarar que la obesidad ha sustituido a la desnutrición como problema de Salud Pública a nivel mundial, y que Argentina no es ajena a ello.

Hasta hace muy poco tiempo se creía que la obesidad, a través de distintos mecanismos, reducía el riesgo de OP y que el bajo peso corporal presentaba el mayor riesgo de fracturas por fragilidad (15). Entre los mecanismos implicados en dicho efecto beneficioso se ha postulado que el mayor peso corporal aumenta la carga sobre el esqueleto cortical lo cual estimularía la formación ósea y disminuiría la resorción ósea. Otros de los factores estarían dados por el hecho de que, al igual que el tejido óseo, los adipocitos expresan aromatasa, por lo cual el aumento de tejido graso incrementaría la actividad de la enzima a nivel local, y con ello los niveles de estrógenos, favoreciendo la formación ósea. Por otra parte, al existir mayor depósito de grasa se incrementarían los niveles séricos de leptina que estimularían directamente a los precursores osteoblásticos aumentando la formación ósea (4) (Fig. 3). Sin embargo, estudios recientes evidenciaron que la masa magra, y no la masa grasa, favorece el desarrollo del esqueleto, postulando que la obesidad sería perjudicial para el hueso. Dichos estudios demostraron la existencia de una relación in-

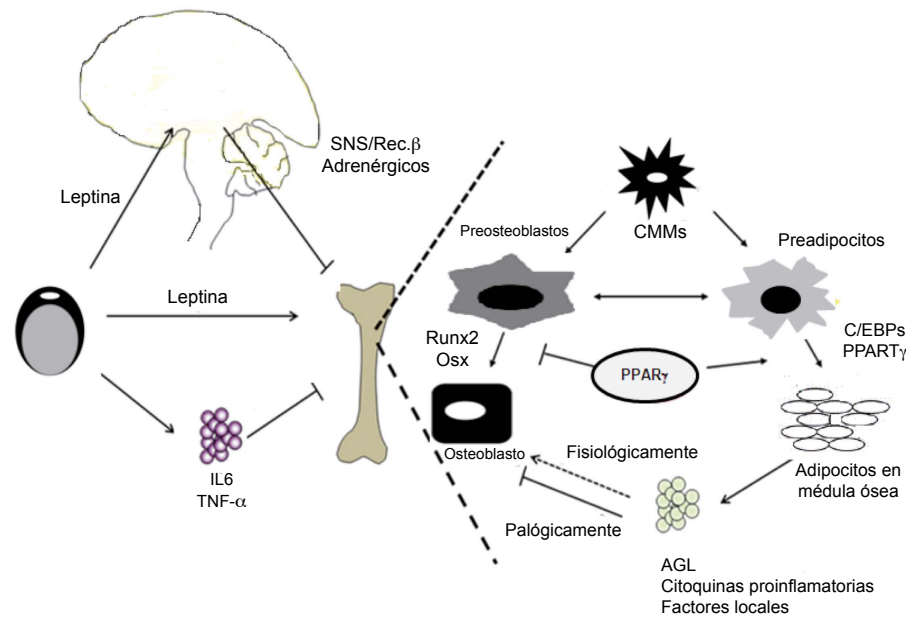


Figura 3. Interrelaciones entre tejido adiposo y tejido óseo.

versa entre el índice de masa corporal y la DMO, concluyendo que la obesidad aumenta el riesgo de cierto tipo de fracturas como las de tobillo y piernas (48).

Una vez desencadenada la obesidad no sólo se produce aumento del tamaño sino también del número de adipocitos lo que puede llevar a que el tejido graso alcance hasta aproximadamente el 80% del total de la grasa corporal. Sin embargo, la grasa ginoide presenta un metabolismo lento por lo cual su acumulación no se asociaría a alteraciones metabólicas; contrariamente, la grasa visceral o androide, presenta una actividad endocrina e inflamatoria acentuada. En este sentido se debe tener en cuenta que las citoquinas proinflamatorias son producidas fundamentalmente por la grasa abdominal, mientras que la actividad de aromatasa y adiponectina lo son por la grasa subcutánea (49). Por lo cual, un aumento de la grasa androide ejercerá un efecto desfavorable sobre otros órganos o sistemas, entre los que se encuentra el tejido esquelético.

Interrelaciones entre metabolismo lipídico, respuesta inflamatoria, estrés oxidativo y tejido óseo

Los mecanismos a través de los cuales el exceso de adipocidad y la disfunción de los adipocitos modifican el funcionamiento de las células óseas son múltiples y están relacionados a la respuesta inflamatoria y a la alteración en la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Durante la obesidad el tejido adiposo hipertrofiado incrementa notablemente la producción de citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente TNF- α , IL-6 (50) (Fig. 3). Pero al mismo tiempo, el tejido adiposo responde a señales inflamatorias debido a que expresa receptores

para citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento. El TNF- α y la IL-6 a través de sus receptores en el adipocito activan la vía intracelular del factor nuclear NF- κ B, regulador primario de la respuesta inflamatoria (Fig. 4). Esta vía es inducida tanto en preadipocitos, en adipocitos en presencia de macrófagos y en macrófagos que se encuentran en contacto con el medio generado por adipocitos. El factor nuclear NF- κ B también puede ser activado a través del receptor de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) TLR-4 que se expresa en adipocitos y se sobre-expresan durante la obesidad. En la obesidad, producto del exceso nutricional por el mayor consumo de alimentos, ciertos componentes de la dieta también puede activar al sistema TLR-4/NF- κ B. Si bien el efecto postprandial de la respuesta inflamatoria es conocido desde hace varios años, solo recientemente se le ha dado importancia respecto de su probable participación en la generación de insulino-resistencia y aterosclerosis. En este sentido, el flujo diario de TGL, AGL, glucosa y otros componentes de los alimentos inicia una respuesta inmune innata (i.e. inflamatoria) que se extiende por pocas horas. Asimismo, los LPS aportados por los alimentos pueden gatillar directamente una respuesta inflamatoria transitoria. Además, los ácidos grasos no esterificados (NEFA) producidos por los adipocitos luego de la estimulación adrenérgica sirven como ligandos del complejo TLR-4 (33).

Tanto la osteopenia como la OP (tipo I y II) son estimuladas por la presencia de inflamación local o sistémica. La deficiencia de estrógenos estimula la producción de citoquinas proinflamatorias dando lugar a pérdida de masa ósea (51). La señal proinflamatoria de la obesidad que estimula la vía intracelular del factor transcripcional NF κ B favorece la diferenciación y actividad del osteoclasto a través de la secreción por parte de las

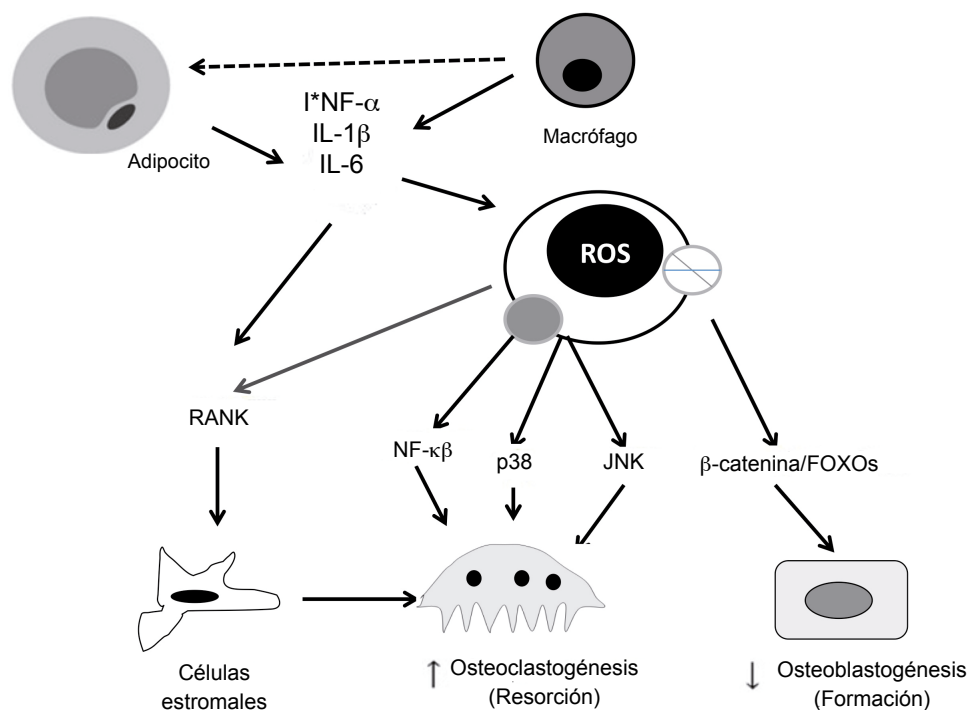


Figura 4. Citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo y remodelamiento óseo.

células estromales de RANKL y de factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF) y la inhibición de OPG (52). La disminución de la relación OPG/RANKL y el M-CSF inhiben la apoptosis del osteoclasto, aumentando la supervivencia y actividad, lo que favorece la resorción ósea y la pérdida de hueso (41). Las citoquinas proinflamatorias también bloquean a los factores transcripcionales Runx2 y osterix disminuyendo la diferenciación y activación osteoblástica (53). En suma, las citoquinas proinflamatorias ejercen un efecto deletéreo sobre la homeostasis ósea produciendo efectos opuestos sobre la actividad de osteoblastos y osteoclastos (Fig. 4).

Los AGL pueden ejercer efectos sobre el metabolismo óseo por diversas vías. Por un lado, el consumo de AGL de cadena larga favorece la formación de jabones con el Ca a nivel intestinal, inhibiendo la absorción intestinal de Ca (35). Los AGL actúan favoreciendo la adipogénesis y osteoclastogénesis e inhibiendo la osteoblastogénesis. Si bien este proceso es ejercido principalmente a través del PPAγ, también lo hacen a través de la activación de diferentes vías de señalización intracelular mediante su unión a los receptores TLR4, esenciales para el reconocimiento de LPS en la activación del factor NF-κB. Los AGL, especialmente los poliinsaturados (PUFA), sufren oxidación no enzimática amplificando el proceso de peroxidación lipídica. Los AGL pueden actuar directamente en el microambiente óseo de naturaleza oxidante favoreciendo el proceso resorptivo. A modo de ejemplo, el 20C-ω6 incrementa la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en células osteoblásticas. El óxido nítrico (NO)

generado regula positivamente los efectos de las citoquinas proinflamatorias en hueso, favoreciendo el proceso de resorción ósea (54). Las ERO pueden ser beneficiosas o perjudiciales, dependiendo de su concentración. Una concentración moderada ejerce efectos regulatorios en la señalización de procesos fisiológicos. Las ERO actúan sobre las células del tejido óseo modulando señales intracelulares en cascadas sensibles a cambios en el potencial redox (ERKs, Wnt/βcatenina, NFκB, entre otros) (55). Algunas de dichas señales incrementan la resorción osteoclástica y disminuyen la formación osteoblástica (56). La peroxidación lipídica aumenta la producción de ERO creando un círculo vicioso por la formación de intermediarios carbonílicos reactivos que favorecen el estrés oxidativo (57). El hueso presenta la propiedad de acumular altas cantidades de productos provenientes de la oxidación lipídica, alguno de los cuales benefician la producción de RANKL por linfocitos T activados, favoreciendo la actividad osteoclástica (58). La producción de RANKL por el osteoblasto también se ve aumentada por ciertas ERO (59). Este mecanismo se encuentra implicado en la patogénesis de la OP ya que induce la pérdida de masa ósea por aumento en la degradación de hueso y disminución en su formación (60) (Fig. 4).

En condiciones fisiológicas los AGL no actúan como una señal dañina ya que son utilizados, en particular, por los preadipocitos para cumplir con sus necesidades metabólicas. Sin embargo, la expansión del tejido adiposo estimula la apoptosis de los adipocitos aumentando la cantidad de AGL y con ello, la lipotoxicidad sobre el propio

tejido adiposo. Asimismo los AGL presentan la habilidad de generar ERO (agua oxigenada, superóxidos) a través de la β -oxidación mitocondrial. El exceso de producción de ERO suprime la respiración mitocondrial promoviendo un programa adipogénico asociado a una mayor insulino-resistencia y menor lipólisis y acumulación de gotitas de lípidos dentro del tejido (61)(62). En este sentido, cuando la capacidad oxidativa de los lípidos celulares es sobrepasada, se activan pasos no-oxidativos, produciendo diversos productos de degradación entre los que se encuentran diacilglicerol (DAG) y ceramidas. El DAG intracelular incrementa, en forma local, la resistencia a la insulina, mientras que su liberación al medio extracelular hace que alcance a otros tejidos por vía sistémica generando lipotoxicidad en las células que lo conforman. Entre los AGL, el ácido palmítico es el sustrato preferencial para la síntesis de ceramidas las cuales inducen la actividad de fosfatasa que, mediante la desfosforilación de proteínas intracelulares, inhiben la señal de insulina e inducen insulino-resistencia (63). Por otra parte, los AGL son también utilizados para sintetizar glucosa, por lo cual una excesiva disponibilidad induce un aumento en el flujo diario de glucosa con alta producción de ATP y más ERO. Las células tratan de defenderse de este aumento, disminuyendo la actividad del transportador GLUT-4 y, por ende, la captación celular de glucosa. El resultado de dicho proceso es la generación de hiperglucemia lo que, por un lado acelera la producción de productos de glicación avanzada (AGEs) y por el otro favorece la liberación de TNF- α por parte de los monocitos, incrementando la producción de ERO. Respecto del metabolismo óseo, la hiperglucemia disminuye el remodelamiento óseo a través de la señal de insulina, por lo cual los sujetos obesos con resistencia a la insulina y los DBT2 presentan menor remodelamiento que los sujetos normales (64-65). La hiperglucemia crónica afecta particularmente al esqueleto apendicular, incluyendo mayor porosidad y menor área cortical, disminución de la fortaleza ósea y aumento de la adiposidad en la médula ósea tal como se observa en los diabéticos tipo 2 (66-68). Asimismo la elevada formación de AGEs altera la matriz orgánica del hueso, disminuyendo su calidad y favoreciendo el aumento en la frecuencia de fracturas (69). Al mismo tiempo, los AGEs generan la apoptosis osteoblástica a través del receptor de AGE o RAGE (70).

La obesidad se asocia frecuentemente a niveles menores de 25-hidroxivitamina D (25OHD), posiblemente por el secuestro de la vitamina D en el tejido adipocítico. La menor concentración de 25OHD por un lado induce menor absorción de Ca, pero al mismo tiempo conduce a un estado de hiperparatiroidismo subclínico con efectos adversos sobre hueso cortical (71).

La leptina, cuando se secreta en grandes cantidades es perjudicial para el metabolismo óseo (35). Los niveles circulantes de leptina en obesos se encuentran incrementados, posiblemente por la existencia de resistencia a dicha hormona. La leptina presenta efectos

pro-inflamatorios debido a que posee una estructura citoquina-simil y a que su receptor es un miembro de la superfamilia de receptores de citoquina clase I (gp130). A través de este mecanismo, la leptina promueve la producción de citoquinas proinflamatorias e inhibe la de citoquinas anti-inflamatorias en monocitos y células T (72). La mayor producción de leptina y la menor secreción de adiponectina por efecto de la obesidad promueven la acumulación de macrófagos en tejido adiposo lo que afecta, a través de los mecanismos antes mencionados, el normal funcionamiento del metabolismo óseo (35).

Se concluye que la acumulación de datos que existen en la actualidad sugiere que la obesidad es detrimental para la salud ósea, a pesar de los posibles efectos positivos que potencialmente le confieren el aumento de peso corporal. La relación inversa entre adipogénesis y osteoblastogénesis con la edad, determina cambios que conducen al aumento de grasa en la médula ósea a expensas de la osteoblastogénesis y la formación ósea. Este hecho determina que la existencia de interacciones entre el tejido graso y el esquelético constituyen un sistema homeostático de retroalimentación negativa en el cual tanto las adipocinas como las moléculas derivadas del hueso confluyen en un eje que relacionan a ambos tejidos. Se han propuesto varios mecanismos a través de los cuales la obesidad afecta la formación y resorción ósea como el aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, inhibición en la sensibilidad a la insulina y desregulación del metabolismo de los lípidos y desarrollo de estrés oxidativo, disminución en la absorción de calcio asociada a una alta ingesta de grasa, excesiva producción de leptina. Aunque el mecanismo completo no ha sido aún dilucidado totalmente, los datos que emergen a diario claramente evidencian una correlación entre tejido esquelético y graso y una interrelación entre obesidad y el desarrollo de OP.

CORRESPONDENCIA

Dra. SUSANA NOEMÍ ZENI
Córdoba 2351, 8vo. Piso
(1120) BUENOS AIRES, Argentina
Tel. FAX: 541159508972
E-mail: snzeni@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. Horowitz MC, Lorenzo JA. The origins of osteoclasts. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 464-8.
2. Lafontan M. Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 119-46.
3. Wu B, Fukuo K, Suzuki K, Yoshino G, Kazumi T. Relationships of systemic oxidative stress to body fat distribution, adipokines and inflammatory markers in healthy middle-aged women. *Endocr J* 2009; 56 (6): 773-82.

4. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 35-43.
5. Redinger RN. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc* 2008; 106 (2): 53-62.
6. Jernas M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson BG, *et al.* Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: 1540-2.
7. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, *et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; 453 (7196): 783-7.
8. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr. AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
9. Cancellor R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, *et al.* Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55: 1554-61.
10. Lugogo NL, Bappanad D, Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810: 1120-6.
11. Le Lay S, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 908539.
12. Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology* 2007; 148: 868-77.
13. Rodríguez JP, Astudillo P, Ríos S, Seitz G, Pino AM. Adipogénesis y Osteoporosis. *Rev Med Chile* 2009; 137: 827-36.
14. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 415-21.
15. Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12 (2): 235-42.
16. Di Iorgi N, Mo AO, Grimm K, Wren TA, Dorey F, Gilsanz V. Bone acquisition in healthy young females is reciprocally related to marrow adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2977-82.
17. Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med* 2012; 272 (4): 317-29.
18. Elbaz A, Wu X, Rivas D, Gimble JM, Duque G. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts in vitro. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 982-91.
19. Gunaratnam K, Vidal C, Gimble JM, Duque G. Mechanisms of palmitate induced lipotoxicity in human osteoblasts. *Endocrinol* 2014; 155: 108-16.
20. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989; 320: 1060-8.
21. Schwartz AV. Marrow fat and bone: review of clinical findings. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 40. doi: 10.3389/fendo.2015.00040.
22. Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, Scheller EL, Rodeheffer MS, Rosen CJ, *et al.* Marrow fat and bone—new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 935-45.
23. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol* 2002; 55: 693-8.
24. Colaiaanni G, Brunetti G, Faienza MF, Colucci S, Grano M. Osteoporosis and obesity: Role of Wnt pathway in human and murine models. *World J Orthop* 2014; 5 (3): 242-6.
25. James AW. Review of signaling pathways governing mesenchymal and adipogenic differentiation. *Scientifica (Cairo)* 2013; 684736.
26. Pei L, Tontonoz P. Fat's loss is bone's gain. *J Clin Invest* 2004; 113(6): 805-6.
27. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem* 2006; 98: 251-66.
28. Bennett CN, Ross SE, Longo KA, Bajnok L, Hemati N, Johnson KW, *et al.* Regulation of Wnt signaling during adipogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277: 30998-1004.
29. Kang Q, Song W-X, Luo Q, Tang N, Luo J, Luo X, *et al.* A Comprehensive analysis of the dual roles of BMPs in regulating adipogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells Development* 2009; 18 (4): 545-58.
30. Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, *et al.* Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (11): 2259-63.
31. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by runx2. *Ad Exp Med Biol* 2010; 658: 43-9.
32. Liu J, Farmer SR. Regulating the balance between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and betacatenin signaling during adipogenesis. A glycogen synthase kinase 3beta phosphorylation-defective mutant of betacatenin inhibits expression of a subset of adipogenic genes. *J Biol Chem* 2004; 279: 45020-27.
33. Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte Blood Press* 2013; 11 (2): 46-52.
34. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, *et al.* Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434: 514-20.
35. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res* 2011; 6: 30. doi: 10.1186/1749-799X-6-30.
36. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology 2012; 481 (7381): 314-20.
37. Migliaccio S, Greco EA, Wannenes F, Donini LM, Lenzi A. Adipose, bone and muscle tissues as new endocrine organs: role of reciprocal regulation for osteoporosis and obesity development. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2014; 17 (1): 39-5.
38. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, *et al.* Recent advances in the relationship between

- obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17 (1): 4-12.
39. Pérez MM. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med* 2007; 15(2): 225-42.
 40. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebath AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12: 180-6.
 41. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
 42. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
 43. Jurimae J, Rembel K, Jurimae T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* 2005; 37: 297-302.
 44. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, *et al.* Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: Relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12: 962-71.
 45. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI, *et al.* The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 131-8.
 46. Merriam Webster Dictionary 2014. Obesity. <http://www.merriam-webster.com/dictionary/obesity>.
 47. Compston J. Obesity and bone. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11 (1): 30-5.
 48. Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, Mahajan V, Mahajan A. Obesity: Friend or foe for osteoporosis. *J Midlife Health* 2014; 5 (1): 6-9. doi: 10.4103/0976-7800.127782.
 49. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117 (6): 241-50.
 50. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 447-52.
 51. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90-119.
 52. Wauquier F, Léotoing L, Philippe C, Spilmont M, Coxam V, Wittrant Y. Pros and cons of fatty acids in bone biology. *Prog Lipid Res* 2015; 58: 121-45.
 53. Lacey DC, Simmons PJ, Graves SE, Hamilton JA. Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 735-42.
 54. Van't Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology* 2001; 103 (3): 255-61.
 55. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
 56. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31 (3): 266-300.
 57. Negre-Salvayre A, Auge N, Ayala V, Basaga H, Boada J, Brenke R, *et al.* Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 2010; 44 (10): 1125-71.
 58. Graham LS, Parhami F, Tintut Y, Kitchen CM, Demer LL, Effros RB. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss. *Clin Immunol* 2009; 133 (2): 265-75.
 59. Bai XC, Lu D, Liu AL, Zhang ZM, Li XM, Zou ZP, *et al.* Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblast. *J Biol Chem* 2005; 280 (17): 17497-506.
 60. Basu S, Michaelsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288(1): 275-9.
 61. Tormos KV, Anso E, Hamanaka RB, Eisenbart J, Joseph J, Kalyanaraman B, *et al.* Mitochondrial complex III ROS regulate adipocyte differentiation. *Cell Metab* 2011; 14 (4): 537-44.
 62. Wang T, Si Y, Shirihai OS, Si H, Schultz V, Corkey RF, *et al.* Respiration in adipocytes is inhibited by reactive oxygen species. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18 (8): 1493-502.
 63. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev* 2006; 5 (2): 144-64.
 64. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a metaanalysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int* 2014; 25 (6): 1697-708.
 65. Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13(3): 186-9.
 66. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Schwartz AV, *et al.* Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28 (8): 1721-8.
 67. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, Baum T, Schwartz AV, Joseph GB, *et al.* Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28 (2): 313-24.
 68. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ 3rd, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 2014; 29 (4): 787-95.
 69. Schwartz AV, Garnerio P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR, *et al.* Health, aging, and body composition study. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol* 2009; 94(7): 2380-6.
 70. Mercer N, Ahmed H, Etcheverry SB, Vasta GR, Cortizo AM. Regulation of advanced glycation end product (AGE) receptors and apoptosis by AGEs in osteoblast-like cells. *Mol Cell Biochem* 2007; 306 (1-2): 87-94.
 71. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone* 2006; 38 (3): 317-21.
 72. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15 (4): 6184-223.

Recibido: 22 de septiembre de 2015

Aceptado: 2 de febrero de 2016