



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Medicina

**Influencia de la obesidad sobre los marcadores
de metabolismo óseo y el riesgo de fractura**

Autor: Isabel María García de Santos

Tutor: Dr. Juan José López Gómez

Mayo 2020

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 24 de octubre de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 24 de octubre de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

| | | |
|-------------------|--|---|
| PI 19-1517 TFG | INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA | I.P.: JUAN JOSE LÓPEZ GÓMEZ EQUIPO: ISABEL M ^a GARCÍA DE SANTOS ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN RECIBIDO: 21-10-2019 |
|-------------------|--|---|

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don José Manuel Vicente Lozano,

Director Gerente del
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

| CODIGO HOSPITAL | TITULO | INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR |
|-------------------|--|--|
| PI 19-1517 TFG | INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA | I.P.: JUAN JOSE LÓPEZ GÓMEZ EQUIPO: ISABEL M ^a GARCÍA DE SANTOS ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN RECIBIDO: 21-10-2019 |

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIm Área de Salud Valladolid Este en su sesión del 24-10-2019.

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 24 de octubre de 2019

EL DIRECTOR GERENTE

D. José Manuel Vicente Lozano



ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Introducción | 2 |
| 3. Hipótesis y objetivos | 7 |
| 4. Material y Métodos | 8 |
| 4.1. Diseño del estudio | 8 |
| 4.2. Ámbito de realización | 8 |
| 4.3. Población y período de estudio | 8 |
| 4.4. Variables estudiadas | 8 |
| 4.5. Búsqueda bibliográfica | 11 |
| 4.6. Recogida y tratamiento informático de los datos | 12 |
| 4.7. Análisis estadístico | 12 |
| 5. Resultados | 13 |
| 5.1. Curvas de normalidad de la edad y el IMC | 13 |
| 5.2. Diferencia en los parámetros bioquímicos de metabolismo óseo | 13 |
| 5.2.1. Diferencias de parámetros bioquímicos en muestra general | 13 |
| 5.2.2. Diferencias de parámetros bioquímicos por cuartiles | 14 |
| 5.2.3. Correlación entre IMC y marcadores óseos | 16 |
| 5.3. Riesgo de fractura a cinco años y factores de riesgo relacionados con el metabolismo óseo | 17 |
| 6. Discusión | 19 |
| 7. Conclusiones | 22 |
| Bibliografía | 23 |

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética progresiva sistémica, caracterizada por baja masa ósea y un aumento de la fragilidad, que condiciona un aumento del riesgo de fractura. Por otro lado, la obesidad, supone la enfermedad metabólica más prevalente del mundo desarrollado. La relación entre obesidad y metabolismo óseo es controvertida, ya que, en las últimas décadas se ha puesto en duda el papel protector de la obesidad sobre el desarrollo de la osteoporosis debido a que sobre el hueso influyen gran cantidad de factores mecánicos, hormonales e inflamatorios.

OBJETIVOS: 1) Evaluar las diferencias en los parámetros bioquímicos de metabolismo óseo entre mujeres postmenopáusicas con y sin obesidad. 2) Comparar el riesgo de fractura a cinco años entre mujeres postmenopáusicas con y sin obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se diseñó un estudio de tipo observacional prospectivo longitudinal de cohortes de mujeres postmenopáusicas con obesidad (IMC (Índice de Masa Corporal) $>30\text{kg/m}^2$) y sin obesidad (IMC $<30\text{kg/m}^2$). Se incluyeron en el estudio 250 pacientes, de las cuales 124 eran mujeres postmenopáusicas sin obesidad pertenecientes al área Oeste de Valladolid y 126 mujeres con obesidad del área Este de salud. Se analizaron un grupo de variables de tipo epidemiológico, bioquímico (β -CrossLaps, péptido aminoterminal del procolágeno tipo I (P1NP)); 25OH Vitamina D y hormona paratiroidea (PTH), antropométrico y datos de fractura a los 5 años del estudio inicial (desde 2014 a 2019).

RESULTADOS: Se observó que las mujeres con obesidad mostraron niveles más bajos de Vitamina D (O: Obesidad :17,27 (7,85), NoO: 24,51 (9,60); $p<0,01$) junto con un aumento de PTH (O: 53,24 (38,44-65,96), NoO: 35,24 (25,36-42,40); $p<0,01$). El marcador de formación ósea (P1NP) se encontró elevado en mujeres sin obesidad, aunque, siendo únicamente significativo en las mujeres con edades menores de 53 hasta los 56 años (<53 años: O:46,11 (29,91-55,81), NoO: 65,49 (50,64-85,55); $p<0,01$; y de 53 a 56 años: O: 43,40 (32,86-46,40), NoO: 56,04 (44,78-70,01); $p<0,01$). El marcador de resorción ósea (β -CrossLaps) se encontró aumentado en mujeres con obesidad siendo significativo en mayores de 59 años (O: 0,39 (0,14), NoO: 0,24 (0,09); $p<0,05$). Se realizó un análisis de regresión lineal en el que se encontró una relación inversa entre el IMC y la Vitamina D (<53 años: $R=-0,33$; $p\leq 0,01$) y entre el marcador de formación ósea P1NP y el IMC (<53 años: $R=-0,37$; $p\leq 0,01$). Se obtuvo una relación positiva entre los niveles de PTH y el IMC (<53 años: $R=0,55$; $p\leq 0,01$). No se observaron diferencias en el riesgo de fractura a 5 años en función del IMC.

CONCLUSIONES: Las diferencias en el metabolismo óseo fueron un descenso de formación ósea (P1NP) a edades más tempranas y un aumento de resorción ósea (β -crosslaps) en las mujeres con obesidad mayores de 59 años. Las mujeres con obesidad presentaron niveles inferiores de Vitamina D independientemente de la edad junto con aumento de la PTH. La obesidad no supuso un incremento en el riesgo de fractura a 5 años.

2. INTRODUCCIÓN

El hueso es un órgano activo sobre el que actúan gran cantidad de factores(1). La osteoporosis es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad esquelética progresiva sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con la consecuencia de un aumento de la fragilidad del hueso y una mayor susceptibilidad a fracturarse(2). La osteoporosis y el riesgo de fractura osteoporótica son patologías que afectan al hueso y que, en los últimos años, están adquiriendo gran relevancia debido al envejecimiento progresivo de la población y la repercusión sobre la calidad de vida y el impacto económico que suponen en la sociedad.

En 2010, la prevalencia de la osteoporosis en la Unión Europea en la población mayor de 50 años, era del 6,6% en hombres y 22,1% en mujeres, suponiendo un 5,5% en la población general(3)(4).

La obesidad supone la enfermedad metabólica más prevalente del mundo desarrollado y constituye una de las principales causas de morbimortalidad(1). La prevalencia de obesidad se ha triplicado entre 1975 y 2016 según datos de la OMS. En 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones de personas eran obesas(5).

Durante las últimas décadas, obesidad y osteoporosis se han convertido en un importante problema de salud y la creencia de que la obesidad protege frente a la osteoporosis se ha puesto en duda. De hecho, algunos estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado que el exceso de masa grasa podría ser un factor de riesgo para la osteoporosis y las fracturas por fragilidad(6).

Metabolismo óseo y obesidad

La relación entre el sobrepeso y el metabolismo óseo es controvertida. Desde hace mucho tiempo se viene postulando que la obesidad supone un factor protector para el desarrollo de la osteoporosis; por otra parte, en los últimos años se van acumulando evidencias de que, al ajustar el peso en función de la composición corporal y la actividad física, este sobrepeso, y sobre todo, el acúmulo de masa grasa puede tener una influencia negativa para el mismo(7).

La influencia de la obesidad sobre el metabolismo óseo depende de varios factores, como pueden ser, desde un punto de vista cuantitativo, el aumento de masa corporal total que se traduce en un aumento de la carga mecánica (aunque dicho efecto parece no ser el principal). Desde un punto de vista cualitativo, el aumento de masa

grasa se traduce en un aumento de tejido adiposo, que tiene diversas funciones, entre las que se encuentran: la secreción de hormonas como la leptina, adiponectina y hormonas sexuales (estrógenos) y promover un estado proinflamatorio (IL-1, IL-6, TNF- α).

También influye el hecho de que el tejido adiposo presenta un precursor común mesenquimal entre osteoblastos y adipocitos. En obesos, aumenta la diferenciación hacia el tejido adiposo con una correspondiente disminución de la formación ósea(8).

Las adipokinas (leptina y adiponectina), forman parte de diversos procesos fisiológicos y patológicos, entre los que se incluyen la inflamación o la remodelación ósea. La alteración en la regulación de estas moléculas son un fuerte determinante de la inflamación de bajo grado que se da en la obesidad(6). Dentro de estas, la leptina, que se encuentra elevada en obesos, parece tener un efecto dual sobre el tejido óseo, aunque, en general, se considera que aumenta la densidad mineral ósea. En cambio, la adiponectina, que se halla disminuida en obesos y parece tener un efecto positivo sobre el hueso. También podría influir el papel de otras hormonas como la resistina o la Ghrelina.

La obesidad, se relaciona con una inflamación crónica de bajo grado. El tejido adiposo se encuentra infiltrado por macrófagos que tienen varias acciones como la producción crónica de citoquinas proinflamatorias como IL-6 o TNF- α favoreciendo la osteopenia y osteoporosis(9). Tenemos dos tipos de macrófagos, los M1, que aumentan la expresión de citoquinas proinflamatorias y predominan en obesos y los M2, con el efecto contrario (antiinflamatorio) que predominan en personas no obesas(10).

En cuanto a los estrógenos, en mujeres obesas postmenopáusicas, los estrógenos circulantes se mantienen parcialmente debido a la aromatización periférica de los andrógenos(1). Los estrógenos, pueden tanto inhibir directamente la resorción mediante la apoptosis de los osteoclastos como inducir la diferenciación de osteoblastos en la formación de hueso teniendo también un efecto anabólico(10). Una disminución de estrógenos podría influir en el sistema inmune ya que una deficiencia de estos aumentaría la expresión de IL-1, IL-7, INF- γ . La pérdida de hueso inducida por la deficiencia de estrógenos es un complejo mecanismo en el que predomina el efecto del sistema inmune más que la acción directa de los estrógenos sobre el tejido óseo. Los estrógenos, también, parecen proteger a los macrófagos M2 (efecto antiinflamatorio) de la degradación(10).

Otro factor, que también parece influir es la distribución de masa grasa, ya sea visceral o subcutánea(1). En cuanto a la grasa visceral, esta se relaciona con un aumento de la resistencia a la insulina junto con una disminución de volumen del hueso trabecular, menor rigidez y alta porosidad cortical(11). En contraposición con el tejido adiposo subcutáneo, que, aunque la información es algo discordante, se relaciona con una menor resistencia a la insulina(12).

Por otra parte, en el paciente obeso existe un descenso de los niveles de 25OH vitamina D circulante, debido en su mayoría al secuestro de la misma por el tejido adiposo(1). Sin embargo, otros mecanismos no pueden ser excluidos porque también contribuyen(13).

El incremento de masa grasa se ha relacionado con el aumento de marcadores oxidativos de estrés. Las especies reactivas de oxígeno promueven la diferenciación de los osteoclastos. Estas especies reactivas podrían contribuir a la osteoporosis y al catabolismo óseo activando los osteoclastos.

En el músculo esquelético, ciertos niveles de ROS (especies reactivas de oxígeno) son necesarios para estimular la producción, pero, niveles altos de ROS pueden provocar fatiga y alteración de la contracción muscular y una menor capacidad de reparación(14).

Composición corporal y metabolismo óseo

A la hora de considerar el concepto de obesidad, es muy importante, valorar la aportación de los distintos componentes del peso (masa magra, masa grasa y agua)(1). La masa magra y la masa grasa son determinantes independientes de la masa ósea, por lo tanto, cada uno tendrá una influencia diferente y dependerá de varios factores, en algunos casos comunes(15).

El aumento de masa magra o masa libre de grasa se asocia a un aumento de la masa ósea debido a un aumento de la carga mecánica sobre el hueso en relación con peso y la hipertrofia muscular, lo cual produce un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea y un menor riesgo de fractura(1).

Por otra parte, el aumento de masa muscular tiene un efecto independiente sobre el riesgo de fractura a la hora de reducir la fragilidad y caídas relacionadas con la fractura osteoporótica(16). En la obesidad, habría que considerar el concepto de obesidad sarcopénica que conlleva un descenso relativo de la masa muscular en la situación de obesidad en individuos ancianos o con enfermedades severas. Esta sarcopenia va a provocar una situación proinflamatoria que va a llevar a una movilización preferente de músculo y no de grasa en el consumo de energía, un

nivel alto de inflamación que produce un descenso progresivo de la masa muscular y el deterioro de la calidad del músculo por depósito de grasa(17). Esta sarcopenia, conlleva una menor influencia positiva de la masa muscular junto con una disminución de la movilidad y aumento del número de caídas(1).

Resistencia a la insulina y metabolismo óseo

La obesidad está relacionada de manera intrínseca con el concepto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Esta resistencia a la insulina y sus productos metabólicos (aumento de los niveles de insulina, amilina y preptina) se ha observado que pueden asociarse con el metabolismo óseo(1). Según estos hallazgos, la resistencia a la insulina, al menos en sus fases iniciales, se podría relacionar con un aumento de la formación de hueso con descenso de la resorción y, por tanto, un aumento de la masa ósea(18). Esto es debido a que tanto el aumento de la insulina, como de sus productos metabólicos presentan un efecto positivo sobre el tejido óseo(1).

En cuanto a los factores que pueden desencadenar esta resistencia a la insulina, en relación con el aumento de tejido adiposo en personas obesas, sería que los depósitos ectópicos de lípidos según estudios pueden favorecer esta resistencia a la insulina(14), así como el bajo grado de inflamación que presentan las personas obesas(19).

También, se ha visto que tanto el receptor de la vitamina D como la vitamina D podrían favorecer esta resistencia a la insulina si son deficientes. La vitamina D participa en la regulación del sistema inmune y numerosos estudios han demostrado que en presencia de obesidad central, el déficit de vitamina D se correlaciona con la inflamación y aumento de la resistencia a la insulina(20).

Por otra parte, la osteocalcina, que se trata de un péptido secretado únicamente por osteoblastos, parece estimular la proliferación de células beta-pancreáticas, la secreción de insulina (in vitro) y aumentar la producción de adiponectina, la cual mejora la sensibilidad a la insulina(21).

Vitamina D y obesidad

La vitamina D (1,25(OH)₂D) tiene la capacidad, tanto, directa como indirectamente de regular la proliferación, diferenciación y maduración de osteoblastos y osteoclastos, la resorción ósea y la mineralización. Parece que la vitamina D vía VDR (receptor de la vitamina D) aumenta la expresión de genes que codifican para colágeno tipo I, osteocalcina y osteopontina lo que conduce a la formación de hueso.

Además, $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ induce la expresión por los osteoblastos, que estimulan los osteoclastos asegurando el recambio óseo(22). A su vez, los osteoclastos maduros mantienen el calcio y el fósforo en niveles normales en la sangre, lo cual promueve la mineralización del esqueleto(23).

Sin embargo, no todos los estudios muestran una relación significativa entre niveles de vitamina D y marcadores de recambio óseo como la osteocalcina o la fosfatasa alcalina (específica de hueso)(22).

La deficiencia de vitamina D es reconocida como una característica común en personas con obesidad, sugiriendo que, el tejido adiposo podría tener un papel en esta deficiencia. Sin embargo, esta relación entre obesidad y los niveles de vitamina D no ha sido completamente aclarada. Se han propuesto causas relacionadas con los hábitos, como una reducción a la exposición solar o una dieta baja en vitamina D.

Actualmente tenemos dos hipótesis: la primera consiste en que, la vitamina D, al tratarse de una vitamina liposoluble, podría ser secuestrada por los depósitos de grasa. La segunda hipótesis consiste, en que los niveles séricos bajos de vitamina D en personas con obesidad, son el resultado de una dilución volumétrica de la vitamina D en los grandes depósitos de grasa(23).

Justificación del estudio

La importancia de nuestro estudio radica en que la creencia de que la obesidad protege frente a la osteoporosis se ha puesto en duda(6). Esto es debido a que el efecto perjudicial o beneficioso neto sobre la masa ósea o sobre el riesgo de fractura todavía no es bien conocido. De hecho, algunos estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado que el exceso de masa grasa podría ser un factor de riesgo para la osteoporosis y las fracturas por fragilidad(6).

Dado que el metabolismo óseo, la osteoporosis y el riesgo de fractura se relacionan con multitud de factores de riesgo, es preciso utilizar poblaciones muy seleccionadas para poder controlar los posibles factores de confusión. Por ello, se decidió evaluar las diferencias en marcadores de metabolismo óseo y el riesgo de fractura en pacientes postmenopáusicas con y sin obesidad.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Tenemos dos hipótesis:

- Hipótesis Conceptual: La obesidad y la composición corporal influyen sobre el metabolismo óseo produciendo un incremento en el riesgo de fractura.
- Hipótesis Operativa: En mujeres postmenopáusicas, la obesidad altera los marcadores de metabolismo óseo y aumentan el riesgo de fractura.

OBJETIVOS

Principales

- Evaluar las diferencias en los parámetros bioquímicos de metabolismo óseo entre mujeres postmenopáusicas con y sin obesidad.
- Comparar el riesgo de fractura a cinco años entre mujeres postmenopáusicas con y sin obesidad.

Secundarios

- Describir dos cohortes de mujeres postmenopáusicas con y sin obesidad.
- Evaluar los factores de riesgo relacionados con el metabolismo óseo en mujeres postmenopáusicas con y sin obesidad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio de tipo observacional prospectivo longitudinal de cohortes.

4.2. Ámbito de realización

El estudio se ha realizado a partir de dos cohortes de mujeres postmenopáusicas de mujeres con obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y de mujeres sin obesidad ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$). Las pacientes pertenecían a las áreas de salud Este y Oeste de Valladolid.

4.3. Población y periodo del estudio

Se incluyeron en el estudio a 250 pacientes, tratándose de 124 mujeres postmenopáusicas no obesas pertenecientes al área de salud Oeste de Valladolid y de 126 mujeres postmenopáusicas con obesidad del área Este de salud de Valladolid de las que se recogen datos de antropometría, ingesta alimentaria, parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo en la valoración inicial de las pacientes y datos de fractura a los cinco años del estudio inicial (desde 2014 a 2019).

Se realizó la selección en función a los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión:

- Ser mujer postmenopáusica
- Ser menor de 65 años

Criterios de exclusión:

- Ser mayor de 65 años
- Presentar patología renal o hepática crónica severa
- Hábitos tóxicos: Enolismo activo y consumo de estupefacientes

4.4. Variables estudiadas

Las variables utilizadas fueron una serie de parámetros como datos antropométricos o bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo, entre otros. Estas variables se resumen en la tabla 1.

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO
ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA

| Grupo de variables | Variables |
|--------------------------|---|
| Epidemiológicas | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Edad ➤ Actividad física ➤ Consumo de alcohol ➤ Tabaquismo |
| Bioquímicas y Hormonales | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitamina D ➤ Hormona paratiroidea (PTH) ➤ Calcio plasmático ➤ Marcadores de recambio óseo (Beta-crosslaps, P1NP, FA) |
| Antropométricas | <ul style="list-style-type: none"> ➤ IMC |
| Fracturas | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Osteoporótica ➤ No osteoporótica ➤ Incidental |

Tabla 1. Grupo de variables estudiadas. *IMC: Índice de Masa Corporal; * FA: Fosfatasa Alcalina total.

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:

Se registraron la edad, la actividad física y hábitos tóxicos tales como el consumo de alcohol y tabaquismo:

- Edad: Se calculó en función de la fecha de nacimiento y el momento de entrada en el estudio.
- Actividad física: Se define como actividad física habitual aquella con una duración mínima de 30 minutos de ejercicio al día o de 60 minutos en dos días.
- Consumo de alcohol: Se tiene en cuenta con la ingesta de más de 20g al día.
- Tabaquismo: Se consideró esta variable con hábito tabáquico de más de 6 meses.

VARIABLES BIOQUÍMICAS:

Se registraron la vitamina D, el calcio plasmático y marcadores de recambio óseo, dentro de los cuales se incluyeron beta-CrossLaps, P1NP y fosfatasa alcalina.

- Vitamina D: esta, se determinó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia Cobas 6000 e-601 (Roche Diagnostics) con un intervalo de medición entre 3,00-70,0 ng/mL. Los valores de referencia se describen en la tabla 2.

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO
ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA

| Estadificación | Niveles de referencia |
|----------------------|-----------------------|
| Déficit Severo | < 10ng/ml |
| Déficit Moderado | 10-29ng/ml |
| Valores Recomendados | 30-100ng/ml |
| Valores Tóxicos | > 150ng/ml |

Tabla 2. Niveles de referencia de 25-OH Vitamina D.

- Calcio plasmático: El calcio total se determinó mediante el método Schearzenbach de o cresoltaleína. El valor de calcio corregido por albúmina se calculó mediante la fórmula:

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = \text{calcio total (mg/dL)} + 0,8x [4 - \text{albúmina (g/dL)}]$$

- Parámetros hormonales: la hormona paratiroidea (PTH) se determinó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia Cobas 6000 e-601 (Roche Diagnostics). Se consideraron valores de referencia 15-65 pg/ml con una sensibilidad funcional de 6,0 pg/ml (menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación intermedio del <20%).
- Marcadores de recambio óseo: Se recogieron como marcadores de recambio óseo tres parámetros. Estos fueron: Beta-crossLaps, P1NP (Propérido aminoterminal de procolágeno tipo I) y la fosfatasa alcalina no específica de hueso (FA).
 - Beta-CrossLaps (β -CTX): Se trata de un marcador de resorción ósea. El intervalo de medición fue de 0,010-6,00 ng/ml con una sensibilidad funcional de 0,07ng/ml. Los valores de normalidad son diferentes en función de la etapa de la vida. En el caso de una mujer postmenopáusica, el valor de referencia es de 0,556-1,008ng/ml.
 - P1NP: Este marcador de formación ósea recibe el nombre de propérido aminoterminal del procolágeno tipo I. El intervalo de medición fue de 5-1.200 μ g/L. El valor de referencia en una mujer postmenopáusica es de <76,3ng/ml.

*INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO
ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA*

- Fosfatasa alcalina: Se tuvo en cuenta la fosfatasa alcalina total (no la específica de hueso). Es un marcador de la formación ósea y se midió en UI/ml.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

La valoración antropométrica de los sujetos se realizó mediante la determinación del peso, talla y el Índice de Masa Corporal (IMC).

El peso se midió sin ropa con una precisión de $\pm 0,5$ kg, empleando una báscula manual hasta el 0,1kg más cercano (Seca, Birmingham, Reino Unido). La altura se midió con el paciente en posición erguida hasta el centímetro más cercano, empleando un estadiómetro (Seca, Birmingham, Reino Unido). Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura (m}^2\text{)}}$$

En este caso se empleó el corte de obesidad con un IMC >30 kg/m² para la comparación entre los grupos.

VARIABLE DE FRACTURA:

- o Fractura de tipo osteoporótico: Para este tipo de fractura se tuvieron en cuenta localizaciones clásicas osteoporóticas.
- o Fractura no osteoporótica: Fueron aquellas que no se encontraban en las típicas localizaciones osteoporóticas ya descritas anteriormente.
- o Fractura incidental: Para detectar este tipo de fractura se revisaron las pruebas de imagen disponibles en busca de fracturas que habían pasado desapercibidas.

4.5. Búsqueda bibliográfica

La revisión de artículos bibliográficos ha sido realizada a través de la página web PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), un servicio de acceso libre a la base de datos Medline proporcionados por la National Library of Medicine (NLM).

Las consulta realizada en PubMed fue: ("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) AND ("bone turnover"[All Fields] OR "bone metabolism"[All Fields] OR "fracture risk"[All Fields] OR "vitamin D"[All Fields]) AND "body composition"[All Fields] AND ("2015/02/13"[PDat] : "2020/02/11"[PDat]). Se tuvieron en cuenta artículos originales,

metaanálisis y revisiones. Se priorizaron aquellos artículos con una metodología de más alta evidencia científica publicados en los últimos 5 años.

4.6. Recogida y tratamiento informático de los datos

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron debidamente informados y otorgaron su consentimiento informado.

Este estudio se ha realizado según los principios éticos de la Declaración de Helsinki, siendo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con PI 19-1517.

4.7. Análisis estadístico

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (SPSS para Windows versión 15.0, 2008 SPSS INC, Chicago III, EEUU).

Las variables cuantitativas con distribución normal se describieron como media y desviación estándar (Media (DS)), las variables cuantitativas con distribución no normal se describieron como Mediana y rango intercuartílico (Mediana(p25-p75)) y, por último, las variables cualitativas como número total y porcentajes (Número total (%)).

Las pruebas de análisis inferencial utilizadas han sido:

- Test *t de student* para comparar medias de variables cuantitativas normales
- Test de *U de Mann-Whitney* para comparar medias de variables no normales.
- Test *Chi-cuadrado* para comparar variables cualitativas.
- Análisis de regresión lineal para comparar las variables continuas.
- Análisis de regresión logística multivariante para valorar las relaciones causales entre variables cualitativas.

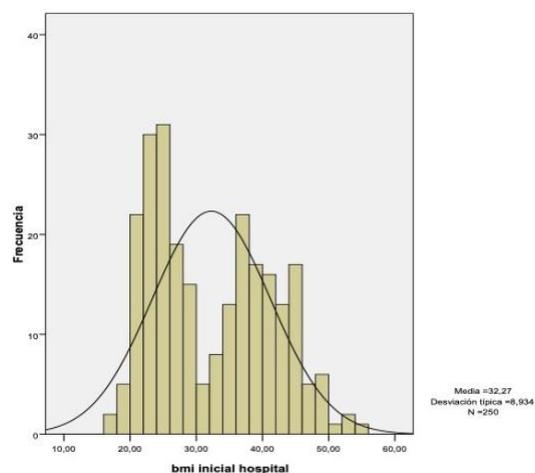
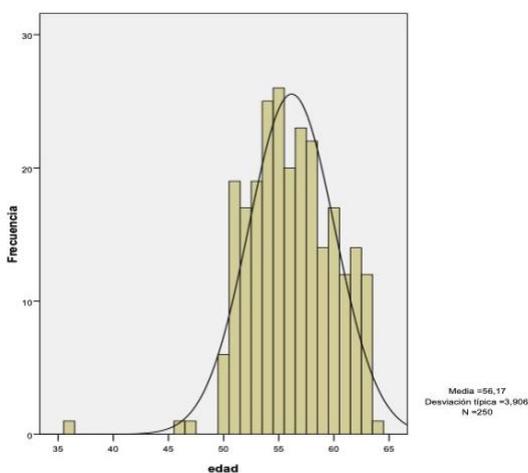
El nivel de significación fue fijado convencionalmente en una $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Se analizaron un total de 250 mujeres postmenopáusicas con una edad de 56,17(3,91) años, y una media de índice de masa corporal (IMC) de 32,27kg/m².

Se estableció como parámetro de estudio la presencia o no de obesidad por lo que la comparación la realizamos a partir del IMC (pacientes con IMC>30kg/m² contra pacientes con IMC<30kg/m²). Al hacer dicha división tuvimos 124 pacientes (49,6%) con un IMC<30kg/m²; y 126 pacientes (50,4%) con un IMC>30kg/m².

5.1. Curvas de normalidad de la edad y el IMC



Como se muestra en la figura 1, en relación con la edad se observó una distribución normal. Sin embargo, en la figura 2, en lo que al IMC se refiere, se obtuvo una distribución no normal.

5.2. Diferencias en los parámetros bioquímicos de metabolismo óseo

5.2.1. Diferencias de parámetros bioquímicos en muestra general

En las pacientes con obesidad (IMC>30kg/m²), hubo una disminución de la vitamina D junto con un aumento de PTH intacta. De manera concomitante, se observó un aumento del procolágeno (P1NP) en las pacientes no obesas, sin observarse efecto sobre los beta-crossLaps ni en el calcio como se muestra en la tabla 3.

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO
ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA

| Variable | Total | IMC>30 | IMC<30 | P-valor |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Calcio (mg/dl) | 9,50 (9,27-9,70) | 9,50 (9,27-9,7) | 9,47 (9,27-9,67) | 0,36 |
| 25OHVitamina D (ng/ml) | 20,91 (9,48) | 17,27 (7,85) | 24,51 (9,60) | <0,01 |
| PTH intacta (pg/ml) | 39,52 (30,10-52,16) | 53,24 (38,44-65,96) | 35,24 (25,36-42,40) | <0,01 |
| P1NP (ng/ml) | 49,48 (38,79-65,28) | 45,46 (34,39-55,16) | 56,74 (45,34-70,74) | <0,01 |
| β-CrossLaps (ng/ml) | 0,34 (0,14) | 0,34 (0,14) | 0,33 (0,14) | 0,49 |
| Fosfatasa alcalina (UI/ml) | 32,27 (8,93) | 78,47 (21,22) | 86,39 (22,51) | <0,01 |

Tabla 3. Parámetros bioquímicos en pacientes obesas y no obesas.

5.2.2. Diferencias de parámetros bioquímicos por cuartiles

Al realizar la comparación de los grupos en función del IMC, se encontró una diferencia en la edad, por lo tanto, el análisis inferencial se realizó estratificando en función de edades de la siguiente manera:

- Q1: Menores de 53 años: 89 (35,6%) pacientes
- Q2: Entre 53-56 años: 69 (27,6%) pacientes
- Q3: Entre 56-59 años: 65 (26%) pacientes
- Q4: Mayores de 60 años: 27 (10,8%) pacientes

Se estableció una comparación entre los niveles de Vitamina D, PTH intacta, Fosfatasa alcalina y β-crossLaps entre mujeres postmenopáusicas con y sin obesidad.

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA

Las mujeres con obesidad mostraron niveles más bajos de Vitamina D junto con un aumento de los valores de PTH respecto a las mujeres que no presentaban obesidad (figura 3) independientemente de la edad.

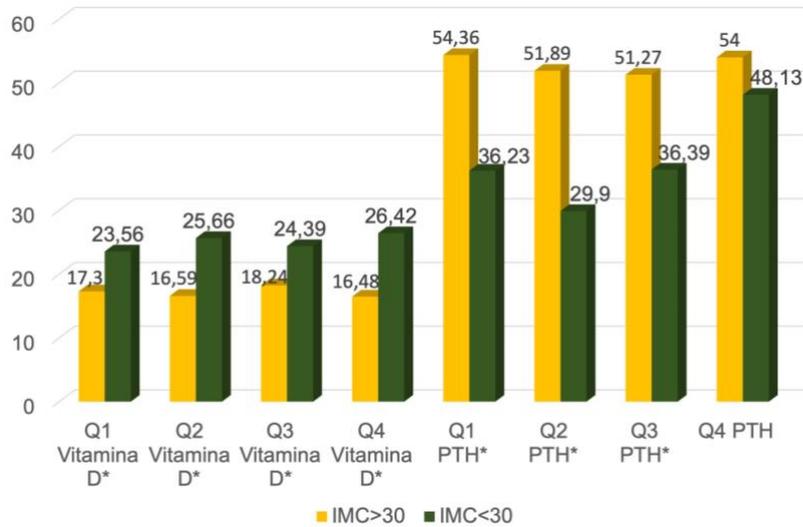


Figura 3. Comparación de valores de Vitamina D y PTH en mujeres con y sin obesidad. * Diferencia significativa (p-valor < 0,05).

Respecto a los niveles de P1NP, tal y como se aprecia en la figura 4 se encontraron aumentados en las mujeres con un IMC < 30 kg/m², pero, siendo únicamente significativos en los dos primeros cuartiles. En cuanto a la fosfatasa alcalina, si que se apreció un ligero aumento de esta en mujeres no obesas, aunque solo fue significativo en el primer cuartil.

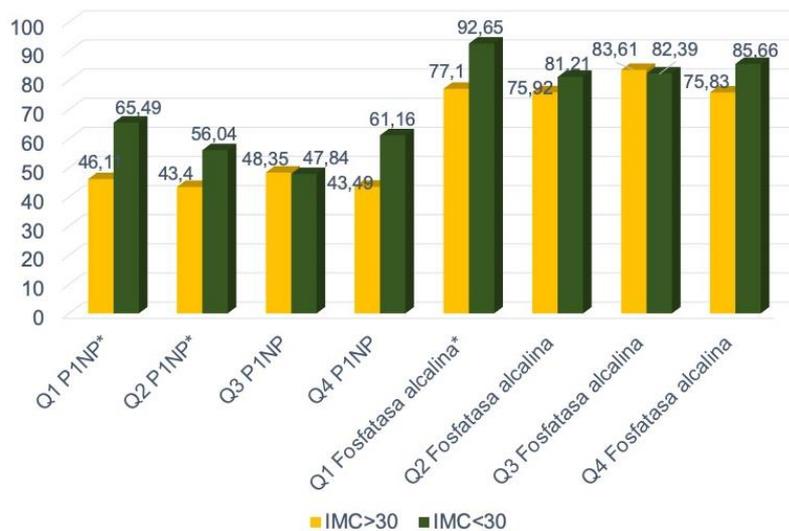


Figura 4. Comparación de valores de P1NP y fosfatasa alcalina en mujeres con y sin obesidad. * Diferencia significativa (p-valor < 0,05)

Respecto a los niveles de Beta-crossLaps, se observó que, en mujeres obesas, estos fueron aumentado a medida que aumentaba la edad, mientras que, en mujeres no obesas, disminuyeron. Aunque, solo resultaron significativos en las mujeres pertenecientes al último cuartil.

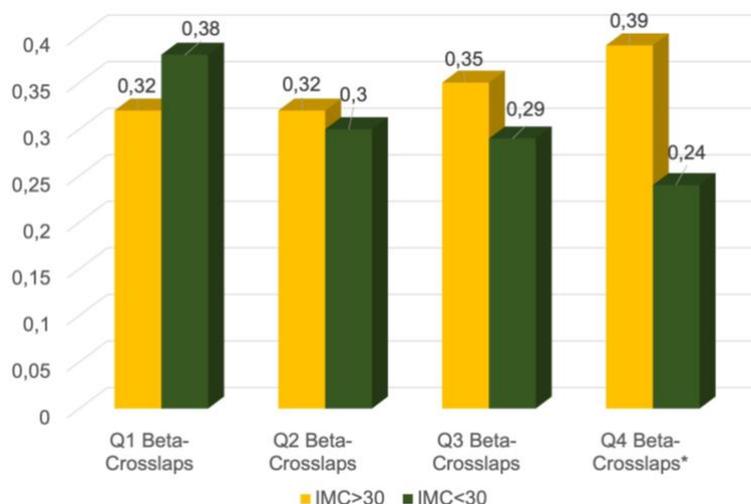


Figura 5. Comparación de valores de Beta-CrossLaps en mujeres con y sin obesidad. *Diferencia significativa (p -valor < 0,05).

5.2.3. Correlación entre IMC y marcadores óseos

Para evaluar el efecto del IMC como indicador indirecto sobre el efecto de los marcadores óseos se realizó un análisis de regresión lineal por cuantiles.

Los resultados que se encontraron fueron que, había una relación inversa entre el IMC y los niveles de vitamina D (obteniéndose unos coeficientes de correlación (R) de -0,33, -0,39, -0,35 y -0,47 correspondientes a Q1, Q2, Q3 y Q4 con unos p-valores de < 0,01 salvo en Q4 que fue de 0,01, lo cual aparece representado en la figura 6) de tal manera que, a medida que aumentaba el IMC iban disminuyendo los valores de vitamina D, sobre todo en las mujeres mayores de 59 años ($R = -0,47$ y p-valor de 0,01). En contraposición, los niveles de PTH intacta mostraron una relación positiva con el IMC (se obtuvo un coeficiente de regresión de 0,55, 0,53 y 0,51 correspondientes a Q1, Q2 y Q3, con unos p-valores de 0,01 en los tres cuantiles), con lo que a mayor IMC mayores niveles de PTH, aunque, no fue significativo en mujeres mayores de 60 años.

Respecto a los niveles de procolágeno (P1NP), se obtuvo una relación inversa entre este y el IMC (se encontró un coeficiente de regresión de -0,37 en Q1 y de -0,39 en Q2 con un p-valor de < 0,01 en ambos cuantiles tal y como se muestra en la figura 6), ya que los valores de P1NP disminuían cuando se elevaba el IMC, pero solo en mujeres

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA

postmenopáusicas más tempranas (menores de 53 hasta 56 años), no siendo significativo en las mayores de 56.

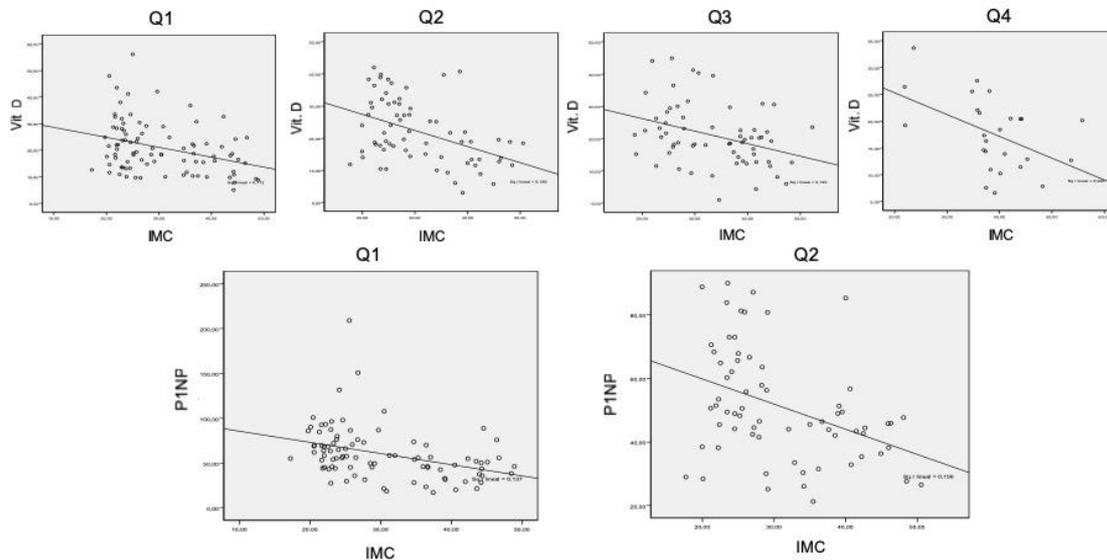


Figura 6. Gráficas de regresión. En la primera fila se muestran las gráficas de regresión entre el IMC y la Vitamina D en Q1, Q2, Q3 y Q4 respectivamente. En la segunda fila se representan las gráficas de regresión de P1NP en Q1 y Q2.

5.3. Riesgo de fractura a cinco años y factores de riesgo relacionados con el metabolismo óseo.

5.3.1. Riesgo de fractura a cinco años

No se observaron diferencias en el riesgo de fractura a cinco años en función del IMC, tal y como aparece reflejado en la figura 7.

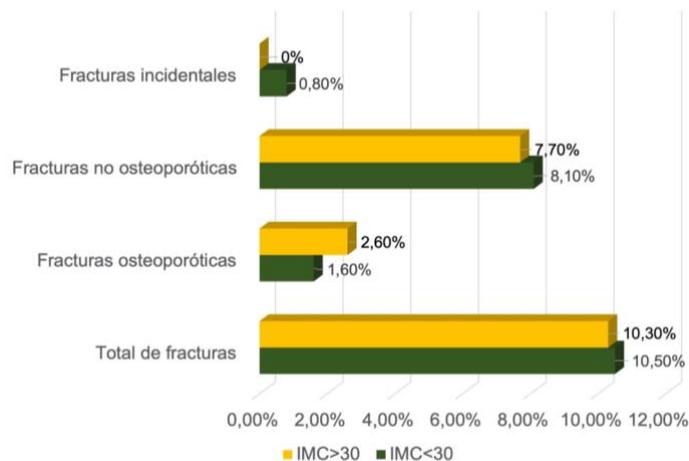


Figura 7. Comparación de fracturas entre mujeres con y sin obesidad.

5.3.2. Factores de riesgo relacionados con el metabolismo óseo

Se realizó un análisis multivariante estratificado para evaluar los factores de riesgo de fractura tales como el tabaco, alcohol o el ejercicio sin detectar datos de relación entre el IMC y dicho riesgo.

6. DISCUSIÓN

En el estudio realizado se observó un descenso de la vitamina D en mujeres con obesidad independientemente de la edad. Al evaluar los parámetros de metabolismo óseo se objetivó un aumento de los marcadores de formación ósea significativo en mujeres postmenopáusicas no obesas de menor edad y un aumento significativo de resorción ósea (β -CrossLaps) en las postmenopáusicas con obesidad de mayor edad.

Se encontró una relación inversa entre el IMC y los niveles de Vitamina D, de tal manera que mujeres con obesidad presentaron menos Vitamina D circulante, sobre todo en las mujeres de 59 años, junto con un aumento de los valores de PTH intacta respecto a las mujeres que no presentaban obesidad. Este efecto puede relacionarse con que la Vitamina D tiene un influjo de inhibición sobre la PTH(23).

El mecanismo más probable puede ser debido a la dilución de la Vitamina D (al ser una vitamina liposoluble) en los grandes depósitos de grasa, disminuyendo su concentración en sangre (23). La base de esta dilución se encuentra en el secuestro de la Vitamina D por el tejido adiposo(13). Otros mecanismos pueden ser una baja exposición solar, una alimentación deficiente o una disminución de la 25-hidroxilación de la Vitamina D en el hígado, pero, también pueden influir, junto con otros factores, la inflamación o la resistencia a la insulina. Sin embargo, no existe evidencia de que estos niveles disminuidos de vitamina D que se dan en personas con obesidad tengan consecuencias en el tejido óseo, aunque si que pueden tener efectos en otros órganos(24).

En mujeres postmenopáusicas con obesidad se observó un aumento de la resorción junto con una disminución de la formación ósea respecto a las mujeres postmenopáusicas no obesas. El marcador de formación ósea, P1NP, junto con la fosfatasa alcalina se encontraron aumentados en mujeres con un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ hallándose una relación inversa entre estos y el IMC, aunque esta diferencia solo fue significativa en mujeres postmenopáusicas de edades más tempranas (desde las menores de 53 hasta las de 56 años) no resultando significativo en las mujeres mayores. Respecto al marcador de resorción ósea (β -CrossLaps) en mujeres no obesas se encontró una disminución de los valores respecto a las mujeres con obesidad, aunque tan solo fue significativo en las mujeres postmenopáusicas de mayor edad.

La causa podría ser que, en las mujeres que no presentaban obesidad y que se encontraban en una etapa temprana de la menopausia, el nivel de estrógenos no había descendido demasiado como para disminuir la formación ósea ya que como Cui et al.

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA

demonstraron en su estudio, el descenso significativo de masa ósea se produce desde los 45-49 a los 55-59 años(25). Este hecho podría cuestionar la creencia de que la obesidad protege al tejido óseo(6) ya que, aunque las personas con obesidad mantienen los estrógenos circulantes parcialmente (debido a la aromatización periférica de los andrógenos) (1)) y que, por tanto, muestran niveles más altos de estrógenos circulantes que las no obesas(26)(18), los niveles de estrógenos no son los únicos reguladores de la masa ósea. De hecho, en estudios como el realizado por Corina et al. no se observó que la acción estrogénica del tejido adiposo tuviera un efecto significativo sobre el hueso, sobre todo en el caso de pacientes postmenopáusicas(27). Además, el tejido adiposo también, secreta citoquinas proinflamatorias que podrían interferir en el balance entre la resorción y la formación ósea(2).

No se encontraron diferencias en el riesgo de fractura a cinco años, siendo el número de fracturas entre mujeres obesas y no obesas similar (con un total del 10,30% en obesas frente a 10,50% en no obesas) y dentro de estas, en las fracturas de tipo osteoporótico un 7,70% correspondía a mujeres obesas mientras que un 8,10% pertenecían a mujeres no obesas. Respecto a las de tipo osteoporótico fueron 2,6% en obesas contra un 1,60% en no obesas. El motivo de no hallar diferencias en el riesgo de fractura entre mujeres obesas y no obesas podría ser que ya existen alteraciones a nivel metabólico en el tejido óseo pero que aún no existe un grado de enfermedad suficiente como para aumentar el riesgo de fractura en mujeres obesas. Sin embargo, un metaanálisis de 25 cohortes de mujeres con una edad de 63 años en adelante, de manera prospectiva, mostró que las fracturas osteoporóticas son menos frecuentes en mujeres obesas, pero, sin embargo, las de muñeca son más frecuentes frente a las no obesas. No se encontró asociación respecto a la parte más distal de la extremidad inferior pero se piensa que estas diferencias en la localización se relacionan con el patrón de caídas, con la fuerza mecánica inducida por la caída y que el bajo IMC de los controles podría haber enmascarado el riesgo de fractura asociado a la obesidad(28). También, se ha visto que, la distribución de la masa grasa puede ser importante para la salud ósea ya que en dos recientes metaanálisis se observó que la obesidad abdominal conllevaba una mayor tasa de fracturas de cadera(29)(30).

En cuanto a las principales limitaciones del estudio, el haber escogido dos cohortes de mujeres con menopausia reciente interfiere con la valoración adecuada del riesgo de fractura, pues el influjo negativo del descenso de estrógeno no ha sido suficiente. Otra limitación asociada podría ser el haber escogido un tiempo corto de

*INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO
ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA*

seguimiento (5 años) ya que se habrían podido encontrar un mayor número de fracturas en un seguimiento más a largo plazo. Por último, el no tener estudios de imagen que nos indiquen la densidad mineral ósea limita la evaluación adecuada del influjo sobre el metabolismo óseo.

A la vista de los resultados, existen varias líneas de investigación posibles como pudieran ser el efecto de los estrógenos circulantes en mujeres obesas postmenopáusicas sobre el tejido óseo, y de la funcionalidad de estos, ya que, no existen muchos estudios que identifiquen esta funcionalidad. Aunque, en algunos como el de Corina et al no se ha observado que la acción estrogénica tenga un efecto significativo sobre el hueso(27).

Asimismo, también, sería interesante realizar un estudio prospectivo de larga duración acerca del efecto perjudicial o beneficioso neto de la obesidad sobre la masa ósea (mediante la utilización de pruebas de imagen) y la categorización adecuada del riesgo de fractura.

7. CONCLUSIONES

La interacción entre la obesidad y el metabolismo óseo es compleja, ya que influyen diversos factores mecánicos, hormonales e inflamatorios, con lo que, la creencia de que la obesidad protege frente a la osteoporosis no está tan clara:

- Las mujeres con obesidad mostraron un descenso de los niveles de marcadores de formación ósea (P1NP), en especial, en edades más tempranas.
- Las mujeres con edad más avanzada y obesidad mostraron un aumento de los marcadores de resorción ósea(β -crossLaps).
- Las mujeres postmenopáusicas con obesidad presentaron un descenso en los niveles de Vitamina D independientemente de la edad junto con un aumento de la PTH intacta.
- Se observó una correlación inversa entre el IMC y la Vitamina D y el marcador de formación ósea (P1NP) mientras que se halló una relación positiva entre el IMC y la PTH intacta.
- La obesidad no supuso un incremento en el riesgo de fractura a cinco años en mujeres postmenopáusicas.
- En el grupo de las pacientes estudiadas no se detectaron datos de relación entre el IMC y factores de riesgo de fractura tales como tabaco, alcohol o el ejercicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Gómez JJ, Pérez Castrillón JL, de Luis Román DA. Influencia de la obesidad sobre el metabolismo óseo. *Endocrinol Nutr*. 2016 Dec 1;63(10):551–9.
2. Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, Gatti D, Adami G, Giollo A, et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. 2018 Jun;23(3):293–302.
3. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011 Dec;6(1–2):59–155.
4. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013 Dec;8(1–2):136.
5. OMS | 10 datos sobre la obesidad [Internet]. WHO. [cited 2020 Feb 6]. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
6. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Dec 1;6(6):273–86.
7. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(1):9–14.
8. Holecki M, Więcek A. Relationship between body fat mass and bone metabolism [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Relationship-between-body-fat-mass-and-bone-meta-Holecki-Wi%C4%99cek/cb61b49343f56f126d2cca4c30197e5cd1366f84>
9. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. 2011;7.
10. Yang D-H, Yang M-Y. The Role of Macrophage in the Pathogenesis of Osteoporosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 28 [cited 2020 Jan 16];20(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539137/>
11. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Lappe JM, Zhou H, Zwahlen A, et al. Abdominal Fat Is Associated With Lower Bone Formation and Inferior Bone Quality in Healthy Premenopausal Women: A Transiliac Bone Biopsy Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):2562–72.
12. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal Relations of Subcutaneous and Visceral Fat to Bone Structure and Strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3387–93.
13. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Mex)*. 2019 Sep;55(9):541.

14. Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Feb 23 [cited 2019 Oct 10];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829464/>
15. Bone Metabolism in Obesity and Weight Loss [Internet]. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016236/>
16. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone11Published simultaneously at BoneKEy-Osteovision (<http://www.bonekey-ibms.org>), a Web site sponsored by the International Bone and Mineral Society. *Bone*. 2002 Nov 1;31(5):547–55.
17. Jensen GL, Hsiao PY. Obesity in older adults: relationship to functional limitation: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jan;13(1):46–51.
18. Zhao L-J, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. Correlation of Obesity and Osteoporosis: Effect of Fat Mass on the Determination of Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008 Jan;23(1):17–29.
19. Janochova K, Haluzik M, Buzga M. Visceral fat and insulin resistance - what we know? *Biomed Pap*. 2019 Feb 18;163(1):19–27.
20. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Jan 14];11(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682882/>
21. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Apr 1;105(13):5266–70.
22. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Res Int* [Internet]. 2018 May 22 [cited 2020 Feb 10];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987305/>
23. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*. 2019 Apr;9(1):20–31.
24. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jun 1;103(6):1465–71.
25. Yao W-J, Wu C-H, Wang S, Chang C-J, Chiu N-T, Yu C-Y. Differential Changes in Regional Bone Mineral Density in Healthy Chinese: Age-Related and Sex-Dependent. *Calcif Tissue Int*. 2001 Jul 1;68:330–6.
26. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Nov 1;503(1):20–7.

*INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LOS MARCADORES DE METABOLISMO
ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA*

27. Corina M, Vulpoi C, Brănișteanu D. Relationship between bone mineral density, weight, and estrogen levels in pre and postmenopausal women. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012 Dec;116(4):946–50.
28. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. *Hormones*. 2018 Jun;17(2):205–17.
29. Li X, Gong X, Jiang W. Abdominal obesity and risk of hip fracture: a meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int*. 2017 Oct;28(10):2747–57.
30. Sadeghi O, Saneei P, Nasiri M, Larijani B, Esmailzadeh A. Abdominal Obesity and Risk of Hip Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr Int Rev J*. 2017 Sep;8(5):728–38.