

Efecto de la obesidad en hueso

Effect of obesity on bone

Álcala-Camarillo, Karen¹; Ascencio-Guerrero, Javier¹; Casas-Barajas, Ana Paula¹; Santoyo-Pérez, Ilani¹; Rodríguez-Miranda, Esmeralda²

Licenciatura en Médico Cirujano, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato¹.
Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato²
k.alcalacamarillo@ugto.mx
ja.ascencioguerrero@ugto.mx
ap.casasbarajas@ugto.mx
ip.santoyoperez@ugto.mx
erodriguez@ugto.mx

Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa, es decir, aumento del tejido adiposo, que representa un riesgo perjudicial para la salud. El hueso está conformado por células como osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y fibras de colágeno, en estas últimas se encuentran los cristales de hidroxapatita que le confieren rigidez y resistencia al hueso. Tras un análisis de la composición química de fémur de 20 ratones con obesidad mediante espectroscopía infrarroja, se observaron cambios en la composición de la hidroxapatita en los iones carbonato y fosfato, que en conjunto con el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y porosidad del hueso influyen en un mayor riesgo de fractura.

Palabras clave: obesidad, hueso, hidroxapatita, DMO, fractura.

Introducción

La obesidad es un problema de salud que se ha convertido en un factor que contribuye al aumento global de las enfermedades crónicas no transmisibles y ahora se considera una enfermedad crónica. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa, es decir, aumento del tejido adiposo, que representa un riesgo perjudicial para la salud. Existen componentes genéticos, metabólicos y hormonales que influyen en el desarrollo de la obesidad que tienen como consecuencia el desequilibrio energético entre el ingreso y el gasto de calorías. (WHO 2020; Purnell 2023) La estimación del índice de masa corporal (IMC), definido como el peso en kilogramos dividido por la estatura en metros cuadrados, es uno de los criterios que proporciona una medida útil y sencilla para clasificar el sobrepeso y la obesidad de acuerdo sexo, peso y estatura del paciente. A partir del IMC la OMS define como sobrepeso un valor de IMC ≥ 25 <29.9; obesidad IMC ≥ 30 ; Obesidad grado I: IMC entre 30-34.9; Obesidad grado II: IMC entre 35.0-39.9; Obesidad grado III: IMC igual ≥ 40.0 .

Epidemiología de la obesidad

Desde 1975 la prevalencia de la obesidad casi se ha triplicado. En 2016, 39% de la población mundial adulta mayor de 18 años tenía sobrepeso y de estos el 13% eran obesos, de los cuales 15% eran mujeres y 11% hombres. (WHO, 2020; Blüher, 2019). Asimismo, en 2017 se estimó que más de 4 millones de personas mueren cada año como resultado del sobrepeso o la obesidad y las tasas continúan creciendo. En este mismo año, la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) publicó una comparación sobre la prevalencia de la obesidad dentro de los países que la conforman, en donde el 2º lugar era ocupado por México con porcentaje del 72%, solo detrás de Chile con 74.5%. (OCDE, 2019) En México, el 75.2% de los mexicanos padece sobrepeso y casi un tercio parte sufre obesidad; de acuerdo con la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT 2018) del total de adultos de más de 20 años y más, 39.1% tienen sobrepeso y 36.1% obesidad, además de que la prevalencia de obesidad fue mayor en mujeres. (Instituto Nacional de Salud Pública, 2020; Purnell, 2023) En el estado de Guanajuato la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de 78.5% en mujeres y 66.2% en hombres.

Hoy en día, la obesidad representa un gran desafío e incremento de costos en la salud ya que aumenta sustancialmente el riesgo de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad de hígado graso, la hipertensión, infarto al miocardio, accidentes cerebrovasculares, además de asociarse con trastornos óseos y musculares y algunos tipos de cáncer.

Consecuencias de la obesidad

El tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino sumamente complejo y altamente activo que desempeña un papel clave en la regulación de la homeostasis energética. Está formado principalmente por adipocitos cuya función clásica es la síntesis de ácidos grasos y su almacenamiento en forma de triglicéridos. El desarrollo de la obesidad implica la expansión del tejido adiposo al aumentar el número (hiperplasia) y del tamaño (hipertrofia) de los adipocitos, siendo estos últimos la principal causa de disfunción metabólica y de las comorbilidades asociada con la obesidad (Fuster et al, 2016). El tejido adiposo posee a su vez una matriz de tejido conectivo, tejido nervioso, células inmunitarias y del estroma (Frayn et al, 2003; Ráfols, 2014). Además de funcionar como almacén de grasa, el tejido adiposo regula muchos procesos fisiológicos sistémicos a través de la secreción de moléculas señal denominadas, de forma genérica, adipocinas. Actualmente se sabe que la expansión del tejido adiposo conduce a la producción desequilibrada de adipocinas que contribuye al estado proinflamatorio sistémico asociado con la obesidad (Ouch et al, 2011). La acumulación anormal de grasa tanto dentro como fuera del tejido adiposo produce trastornos estructurales y funcionales, como la resistencia a la insulina del propio tejido adiposo y de otros órganos como músculo, hígado, páncreas, hueso, entre otros (Oliveira, 2016). Lo anterior implica que la obesidad representa un factor de riesgo para presentar diversas comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hipertensión arterial, cardiovasculares, neoplasias, hígado graso, ovario poliquístico (Apovia, 2016) y osteoporosis.

El hueso

La parte externa del hueso está formada por una gruesa y densa capa de tejido calcificado, la corteza (hueso compacto) que, en la diáfisis, encierra la cavidad medular donde se aloja la médula ósea hematopoyética. Hacia la metáfisis y la epífisis, la corteza se adelgaza progresivamente y el espacio interno se llena con una red de trabéculas delgadas y calcificadas que forman el hueso esponjoso o trabecular. El hueso cortical y el trabecular están formados por las mismas células (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos principalmente) y los mismos elementos de matriz (fibras de colágeno tipo I), pero existen diferencias estructurales y funcionales. Lo que da lugar a la diferencia funcional es que el hueso cortical cumple principalmente una función mecánica y protectora, mientras que el hueso trabecular es metabólico, no obstante, las trabéculas también participan en la función biomecánica de los huesos, particularmente en huesos como las vértebras. La matriz ósea se compone principalmente de fibras de colágeno tipo I (aproximadamente el 90%) y proteínas no colágenas. Dentro del hueso lamelar, las fibras forman arcos para una resistencia ósea óptima. También se encuentran cristales de hidroxiapatita en las fibras de colágeno (Moreira, 2019). La hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ está compuesta de cristales minerales, resultado de la combinación de dos sales minerales: el fosfato de calcio $[Ca_3(PO_4)_2]$ y el hidróxido de calcio $[Ca(OH)_2]$. Al combinarse con otras sales minerales e iones como el magnesio, el flúor, el potasio y el sulfato se deposita en las estructuras formadas por fibras de colágeno donde posteriormente el tejido endurece, a este proceso se le conoce como mineralización o calcificación. La mineralización de la matriz es un proceso regulado por factores genéticos, hormonales y ambientales; el cual convierte al hueso en un sistema de almacenamiento para el 98% del calcio corporal. La matriz extracelular mineralizada es entonces la responsable de las propiedades biomecánicas del hueso; las fibras de colágeno le proporcionan flexibilidad y resistencia a la tracción mientras que las sales inorgánicas le confieren dureza, rigidez y resistencia a la compresión (Mann, 2001).

Obesidad y hueso

Se ha reportado que existe una afectación de la masa ósea por aumento de la adiposidad medular. Muchas de las adipocinas y otras moléculas señal que los adipocitos liberan de manera normal, se encuentran desregulados en la obesidad modulando negativa y positivamente la función de osteoblastos y osteoclastos respectivamente, propiciando la aparición de enfermedades como la osteoporosis.

La osteoporosis se caracteriza por una menor resistencia ósea y un mayor riesgo de fracturas como resultado de una menor masa y densidad mineral ósea (DMO) anormal (Jackuliak y Payer, 2014). La disminución de la DMO observada en la osteoporosis se asocia con el deterioro de la microarquitectura del hueso, específicamente en los sitios trabeculares que incluyen vértebras, costillas y caderas, así como los sitios corticales (Roy, 2013; Feresin et al., 2014; Bala et al., 2015). Sin embargo, la medición de la DMO no es suficiente por sí sola para definir si un paciente tiene mayor riesgo de fractura, es necesario tomar en cuenta otros parámetros. Paradójicamente, en individuos obesos, se ha reportado una relación positiva entre el IMC y la DMO, es decir, la obesidad parece ser un factor protector contra la osteopenia/osteoporosis (Asomaning et al 2006), sin embargo, presentan un mayor riesgo de fractura (Fassio et al 2018). La DMO más alta en sujetos obesos se le atribuye en parte, al efecto mecánico del peso corporal sobre el hueso (Bergmann et al 2010).

Justificación

Existen diferentes técnicas no invasivas para medir en pacientes la DMO, es decir, la cantidad de calcio y otros minerales que hay en el hueso, tales como la absorciometría de rayos X de energía dual o la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución; esta última evalúa la DMO volumétrica. Sin embargo, para conocer la calidad ósea derivada de la composición de la hidroxiapatita es necesario utilizar metodologías para estudiar al hueso como un biomaterial compuesto en donde la muestra es destruida. Por lo tanto, por razones éticas y legales, es necesario la utilización de un modelo animal que, al ser alimentado con una dieta alta en grasa, presente complicaciones y comorbilidades asociadas a la obesidad, como lo es el daño en el tejido óseo y que sea comparables con lo observado en un paciente con obesidad.

Objetivo

Analizar la composición química de fémur de ratones con obesidad Espectroscopia Infrarroja (FTIR).

Metodología

Animales

Se utilizaron 20 ratones macho de la cepa C57BL/6 de 6 a 8 semanas, se alojaron en el Bioterio del Departamento de Medicina y Nutrición de la División de Ciencias de la Salud, del Campus León de la Universidad de Guanajuato. Los animales se separaron en 2 grupos:

- 1) Grupo sin obesidad (control), alimentación LabChow 5001 (4% de grasa, 14% de proteína y 82% de carbohidrato).
- 2) Grupo con obesidad (experimental), alimentación con dieta alta en grasa (34.4% de grasa, 27.3% de proteína y 38.4% de carbohidrato).

Ambos grupos se mantuvieron en jaulas limpias, a una temperatura constante ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) en ciclos 12:12 horas (encendido de la luz a las 08:00 horas) de luz/oscuridad, dispusieron de agua potable para beber a libre demanda. La manipulación de los animales se realizó de acuerdo con las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio señalado en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y a la ley general de salud (Ver aspectos éticos). Todos los procedimientos estarán diseñados para evitar al máximo el sufrimiento de los animales de acuerdo con el artículo 122 de la ley general de salud en materia de investigación en modelos animales. La eutanasia fue por dislocación cervical que induce inconsciencia y muerte en un tiempo mínimo sin producir signos de pánico o ansiedad (Punto 9.2.2 de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999).

El uso de los ratones en este proyecto estuvo basado, en el Principio de las tres erres (3Rs) en la experimentación animal, el cual hace referencia al reemplazo, reducción y refinamiento. No es posible reemplazar el modelo, sin embargo, de acuerdo trabajos publicados con la cepa C57BL/6, se redujo al mínimo (10 miembros por grupo) el número de animales para obtener la cantidad de muestras suficientes y obtener resultados reproducibles y confiables (Franco-Robles et al 2017). También refinaremos los procedimientos para minimizar el dolor y la angustia, así como para mejorar el bienestar de los animales y así cumplir exitosamente con el objetivo de la investigación.

Diseción del Fémur

Después del sacrificio de los ratones se realizó la disección del esqueleto para separar el tejido del hueso. Los esqueletos aún con poco tejido se colocaron en cajas de plástico con aserrín para su limpieza. Se utilizaron escarabajos del Orden Coleóptera y de la Familia Dermestidae para limpiar los fémures de los

ratones sin utilizar algún tratamiento químico. Una vez que se obtuvieron el fémur derecho y el izquierdo se registró el peso, se les midió la longitud y los diámetros de la diáfisis, epífisis superior e inferior utilizando un vernier digital.

Análisis de fémur por espectroscopia vibracional infrarroja (FTIR)

La cabeza y el cuello del fémur derecho de los ratones se trituro hasta obtener un polvo fino el cual se mezcló con bromuro de potasio. La mezcla se compactó hasta obtener una pastilla consistente. La muestra se colocó en el porta-muestra de un espectrofotómetro FTIR marca Perkin Elmer modelo Spectrum X. Los espectros de absorbancia se obtuvieron en la región del infrarrojo medio (4000 a 400 cm^{-1}) con una resolución de 4 cm^{-1} y 16 barridos.

Disposición final de residuos peligrosos biológicos infecciosos

Todos los residuos peligrosos se dispondrán de acuerdo con la norma oficial mexicana NOM-087- ECOL-SSA1-2002 (Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo).

Resultados y discusión

Como se mencionó previamente, los ratones fueron divididos en 2 grupos: ratones con dieta normal (control) y ratones con dieta alta en grasas (HFD obesidad). Se registró el peso, consumo de agua y alimento semanal. Para el grupo control se observó un consumo de agua promedio de $32.5 \pm 2.9\text{ mL}$, mientras que el grupo con obesidad el promedio fue de $24.2 \pm 1.6\text{ mL}$. El consumo de alimentos promedio semanal por grupo de ratones fue de 214 g para el grupo control y 265 g para el grupo obeso.

En la figura 1A se muestra que ambos grupos iniciaron con un peso promedio de 23.8 g , a partir de la semana 1 se observó un aumento de peso en el grupo con obesidad. Después de la semana 8 el peso fue de $44.8 \pm 1.9\text{ g}$ en el grupo control mientras que en el grupo con obesidad, el peso fue $28.2 \pm 1.9\text{ g}$. En la figura 1B se muestra una foto de un ratón control y otro con obesidad.

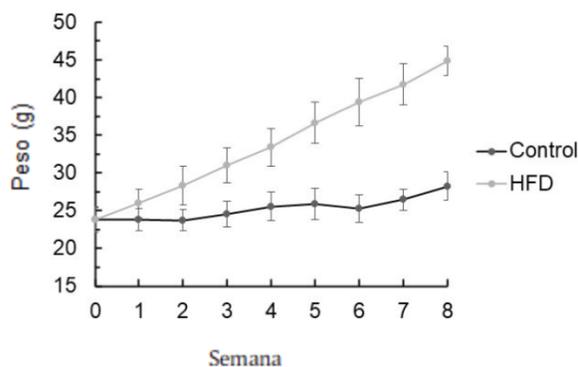


Figura 1A. Registro de peso

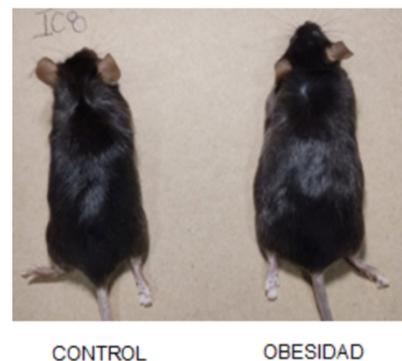


Figura 1B

Después de las 8 semanas, los ratones de ambos grupos se sacrificaron por dislocación cervical, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Se realizó la disección del fémur y se le retiró el exceso de tejido. Posteriormente se colocaron como alimento en un dermestario durante 3-4 semanas para que los escarabajos del Orden Coleóptera y de la Familia Dermestidae limpiaran el hueso. Una vez que el fémur estuvo libre de tejido, se procedió a triturar la cabeza y el cuello para realizar los espectros por espectroscopia en infrarrojo.

Los espectros aparentemente no mostraron una diferencia significativa en las bandas observadas en el rango de 4000 a 500 cm^{-1} (Figura 2A), sin embargo, al expandir la región de los 700 a 500 cm^{-1} se identifican dos grupos de bandas que difieren entre el control y los obesos (Figura 2B). El primer grupo de bandas está situado a los 600 cm^{-1} y el segundo a los 550 cm^{-1} . En esta región se encuentran las vibraciones de flexión de los iones carbonato y fosfato, por lo que la diferencia observada se le puede atribuir a un cambio estructural de la hidroxiapatita sustancia que le da las propiedades mecánicas al hueso y que influye en el riesgo de fractura. Es necesario continuar con el análisis del hueso utilizando otras técnicas espectroscópicas, de

microscopía electrónica de barrido y difracción de rayos X para discernir los cambios en la composición química y estructura de la hidroxiapatita debido a la obesidad.

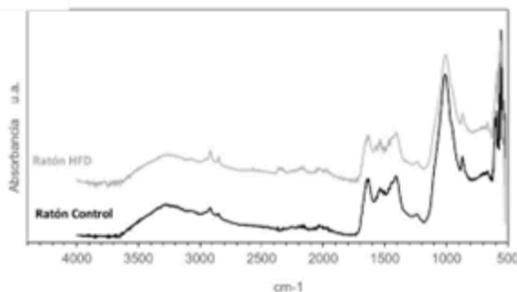


Figura 2A. Bandas en rango 4000-500 cm^{-1}

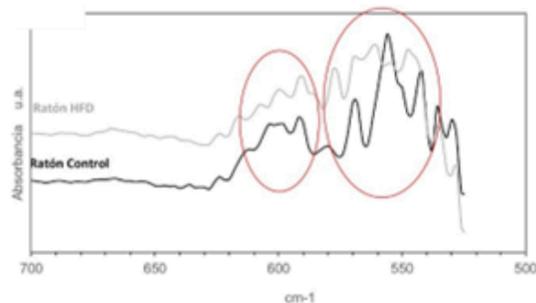


Figura 2B. Región 700-500 cm^{-1}

Conclusión

Cualquiera que sea la etiopatogenia de la obesidad, varios órganos y sistemas resultan dañados conforme al desarrollo de esta condición. Al hablar de los efectos en hueso, mediante espectroscopía en infrarrojo observamos que el principal cambio se da en la estructura química de la hidroxiapatita, mayormente en los iones carbonato y fosfato; alterando la capacidad de la hidroxiapatita de atribuir las propiedades mecánicas del hueso, aumentando a su vez el riesgo de fractura. Sin embargo, será necesario emplear otras técnicas para discernir los cambios en composición química y estructura de la hidroxiapatita debido a la obesidad.

Agradecimientos

Al Dr. Gabriel Herrera Pérez del Departamento de Ingeniería en Materiales del Instituto Tecnológico Superior de Irapuato, por la impartición del curso teórico-práctico “*Espectroscopia Vibracional Aplicada a las Ciencias de la Salud*” y al M. A. Juan José Delgado Corona Coordinador de Ingeniería en Materiales por el apoyo en la gestión para la realización de esta vinculación académica.

A la MVZ Ana Cristina Araiza Martínez responsable técnico del Bioterio de la División Ciencias de la Salud de la Universidad de Guanajuato Campus León.

A la Dirección de Apoyo a la Investigación y Postgrado de la Universidad de Guanajuato, por la beca otorgada a K.A.C., J.A.A.G., A.P.C.B., I.P.S.P. a través del del Programa del XXVIII Verano de la Ciencia.

Referencias

- Apovian C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American journal of managed care*, 22(7 Suppl), s176–s185. <https://www.ajmc.com/view/obesity-definition-comorbidities-causes-burden>
- Asomaning, K., Bertone-Johnson, E. R., Nasca, P. C., Hooven, F., & Pekow, P. S. (2006). The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination. *Journal of women's health*, 15(9), 1028-1034. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.1028>
- Bala, Y., Zebaze, R., & Seeman, E. (2015). Role of cortical bone in bone fragility. *Current opinion in rheumatology*, 27(4), 406–413. <https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000183>

Bergmann, P., Body, J. J., Boonen, S., Boutsen, Y., Devogelaer, J. P., Goemaere, S., Kaufman, J., Reginster, J. Y., & Rozenberg, S. (2010). Loading and skeletal development and maintenance. *Journal of osteoporosis*, 2011, 786752. <https://doi.org/10.4061/2011/786752>

Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. doi:10.1038/s41574-019-0176-8

Camilleri, M., Malhi, H., & Acosta, A. (2017). Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*, 152(7), 1656–1670. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.052>

Csige, I., et al. (2018). The impact of obesity on the cardiovascular system. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/3407306>

ENSANUT Tomado de Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, disponible en https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf (consulta: junio de 2021).

Fassio, A., Idolazzi, L., Rossini, M., Gatti, D., Adami, G., Giollo, A., & Viapiana, O. (2018). The obesity paradox and osteoporosis. *Eating and weight disorders: EWD*, 23(3), 293–302. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0505-2>

Fazeli, P. K., Horowitz, M. C., MacDougald, O. A., Scheller, E. L., Rodeheffer, M. S., Rosen, C. J., & Klibanski, A. (2013). Marrow fat and bone—new perspectives. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 935-945. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3634>

Feresin, R. G., Johnson, S. A., Elam, M. L., Jo, E., Arjmandi, B. H., & Hakkak, R. (2014). Effects of obesity on bone mass and quality in ovariectomized female Zucker rats. *Journal of obesity*, 2014, 690123. <https://doi.org/10.1155/2014/690123>

Franco-Robles, E., Pérez-Vázquez, V., Ramírez-Emiliano, J., González-Amaro, R., & López-Briones, S. (2017). High fat diet induces alterations to intraepithelial lymphocyte and cytokine mRNA in the small intestine of C57BL/6 mice. *RSC Advances*, 7(9), 5322–5330. <https://doi.org/10.1039/c6ra24689c>

Frayn, K., Karpe, F., Fielding, B. MacDonald IA., Coppack SW Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes* 27, 875–888 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802326>

Fuster, J. J., Ouchi, N., Gokce, N., & Walsh, K. (2016). Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation research*, 118(11), 1786–1807. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306885>

Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Resultados de Guanajuato. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020

Jackuliak, P., & Payer, J. (2014). Osteoporosis, fractures, and diabetes. *International journal of endocrinology*, 2014, 820615. <https://doi.org/10.1155/2014/820615>

Mann, S (2001) *Biomineralization: Principles and Concepts in Bioinorganic Materials Chemistry* Oxford University Press

Moreira CA, Dempster DW, Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone – Histogenesis, Growth and Remodeling. [Updated 2019 Jun 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279149/>

Muka, T., Trajanoska, K., Kieffe-de Jong, J. C., Oei, L., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., Dehghan, A., Zillikens, M. C., Franco, O. H., & Rivadeneira, F. (2015). The Association between Metabolic Syndrome, Bone Mineral Density, Hip Bone Geometry and Fracture Risk: The Rotterdam Study. *PloS one*, 10(6), e0129116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129116>

Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Recuperado de:
<http://www.sagarpa.gob.mx/Dgg/NOM/062zoo.pdf>

Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002. Recuperado de:
<http://biblioteca.semarnat.gob.mx/janium/Documentos/Ciga/agenda/DOFsr/DO3015.pdf>

OCDE, Health at a Glance 2019, OECD Indicators, disponible en
<https://www.oecdilibrary.org/docserver/4dd50c09en.pdf?expires=1624570901&id=id&accname=quest&checksum=62C054A1315219B447F8BC9B73B8B8C8>

Oliveira J. B. (2016). Obesity and Reproduction. JBRA assisted reproduction, 20(4), 194.
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160037>

Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature reviews. Immunology, 11(2), 85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>

Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2023 May 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>

Ráfols ME 2014 Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity Endocrinol Nutr 61(2):100-112
<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.03.011>

Rosen CJ, Bouxsein ML. *Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone?* Nat Clin Pract Rheumatol (2006); 2: 35-43. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0070>

Roy,B.(2013). Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. World J. Diabetes 4,101–113. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.101>

Shah, N. M., et al. (2023). Respiratory complications of obesity: From early changes to respiratory failure. <https://breathe.ersjournals.com/content/19/1/220263>

The Texas Heart Institute. (2023, 24 marzo). Calculadora del índice de masa corporal (IMC) | The Texas Heart Institute. <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/calculadora-del-indice-de-masa-corporal-imc/>

Uranga, R. M., & Keller, J. N. (2019). The Complex Interactions Between Obesity, Metabolism and the Brain. Frontiers in neuroscience, 13, 513. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00513>

Verma, S., Rajaratnam, J. H., Denton, J., Hoyland, J. A., & Byers, R. J. (2002). Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. Journal of clinical pathology, 55(9), 693-698. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.9.693>

World Health Organization: WHO. (2020). Obesity. www.who.int. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1

Ylli, D., et al. (2022). Endocrine changes in obesity. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279053/>