

ACTUALIZACIONES / Review

SÍNDROME METABÓLICO Y FRAGILIDAD ÓSEA: MECANISMOS MOLECULARES DE REPROGRAMACIÓN METABÓLICA Y SU CONSECUENCIA EN LAS ALTERACIONES DE LA CALIDAD ÓSEA

María P. Combina Herrera[✉], Gabriela N. Ávila Sabbatini[✉], Valeria A. Rodríguez[✉], Gabriela Picotto*[✉]

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D Dr. Fernando Cañas. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina

Resumen

El síndrome metabólico (SM) se asocia a un incremento del riesgo de fractura por fragilidad esquelética que ocurre de manera independiente de la densidad mineral ósea (DMO), lo que sugiere una disociación entre la cantidad y la calidad ósea, donde el deterioro de la microarquitectura y las propiedades biomecánicas predomina sobre la pérdida de masa ósea cuantitativa. El propósito de esta revisión es analizar e integrar la evidencia experimental y clínica reciente sobre los mecanismos moleculares que median el impacto del SM en la homeostasis del tejido óseo. La revisión de modelos preclínicos identifica cuatro nodos fisiopatológicos interconectados: 1) inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por un aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β) y un fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) que favorece la osteoclastogénesis, 2) lipotoxicidad y acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), que inducen un sesgo adipogénico en el microambiente medular a expensas de

la formación osteoblástica, 3) disfunción mitocondrial, con una reducción crítica de PGC-1 α que genera una crisis bioenergética tanto en osteoprogenitores como en el músculo esquelético y 4) convergencia epigenética, donde el exceso de lípidos sistémico y la disbiosis intestinal silencian el programa osteogénico y de biogénesis mitocondrial. Se destaca la emergencia del fenotipo de obesidad osteosarcopénica como una vulnerabilidad integrada que requiere abordajes terapéuticos múltiples. En conjunto, estos hallazgos indican que el SM induce una reprogramación molecular del tejido óseo cuya magnitud es subestimada por los métodos densitométricos convencionales, y que la intervención combinada de ejercicio físico, agentes antioxidantes y fármacos insulinosensibilizadores representa la estrategia más prometedora para revertir el daño estructural y metabólico del hueso.

Palabras clave: síndrome metabólico, densidad mineral ósea, microarquitectura ósea, mecanismos moleculares.

*E-mail: gpicotto@conicet.gov.ar



METABOLIC SYNDROME AND BONE FRAGILITY: MOLECULAR MECHANISMS OF METABOLIC REPROGRAMMING AND THEIR CONSEQUENCE ON ALTERATIONS IN BONE QUALITY

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is associated with an increased risk of skeletal fragility fractures that occur independently of bone mineral density (BMD), suggesting a dissociation between bone quantity and quality, with deterioration of microarchitecture and biomechanical properties predominating over quantitative bone mass loss. The purpose of this review is to analyze and integrate recent experimental and clinical evidence on the molecular mechanisms that mediate the impact of MS on bone tissue homeostasis. The review of preclinical models identifies four interconnected pathophysiological nodes: 1) chronic low-grade inflammation, characterized by an increase in proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) and a senescence-associated secretory phenotype (SASP) that favors osteoclastogenesis; 2) lipotoxicity and accumulation of advanced glycation end

products (AGEs), which induce an adipogenic bias in the bone marrow microenvironment at the expense of osteoblast formation; 3) mitochondrial dysfunction, with a critical reduction in PGC-1 α that generates a bioenergetic crisis in both osteoprogenitor cells and skeletal muscle; and 4) epigenetic convergence, where excess systemic lipids and intestinal dysbiosis silence the osteogenic and mitochondrial biogenesis programs. The emergence of the osteosarcopenic obesity phenotype as an integrated vulnerability requiring multifaceted therapeutic approaches is highlighted. Taken together, these findings indicate that metabolic syndrome induces molecular reprogramming of bone tissue, the magnitude of which is underestimated by conventional densitometric methods, and that the combined intervention of physical exercise, antioxidant agents, and insulin-sensitizing drugs represents the most promising strategy for reversing the structural and metabolic bone damage.

Keywords: metabolic syndrome, bone mineral density, bone microarchitecture, molecular mechanisms.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica definida por la coexistencia de al menos tres de los siguientes factores: obesidad central, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperglucemia (o intolerancia a la glucosa) e hipertensión, que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).¹

El SM representa un estado de inflamación de bajo grado cuya influencia sobre tejidos estructurales, como el hueso, ha cobrado creciente interés en los últimos años.^{2,3} Si bien históricamente el aumento de la masa corporal fue considerado protector del esqueleto por el

incremento de la carga mecánica, varios datos preclínicos y experimentales recientes indican que el SM se asocia a un aumento del riesgo de fractura independiente de la densidad mineral ósea.³⁻⁶ Esta aparente disociación entre cantidad y calidad ósea se evidencia en la conservación relativa de la densidad mineral ósea (DMO), pero con deterioro de la microarquitectura, las propiedades biomecánicas y la composición tisular.^{2,5} Estos hallazgos sugieren que la relación entre síndrome metabólico y fragilidad esquelética no puede explicarse únicamente por efectos mecánicos del peso corporal. Por el contrario, el síndrome metabólico genera un entorno metabólico adverso que

altera la homeostasis ósea mediante mecanismos inflamatorios, metabólicos y oxidativos.⁶

En este contexto, la presente revisión narrativa se propone analizar e integrar la evidencia experimental reciente para examinar cómo el SM impacta sobre la homeostasis ósea con principal énfasis en la comunicación molecular entre estos ejes interrelacionados.

Desarrollo

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed® entre octubre y diciembre de 2025. Se consideraron artículos originales publicados entre los años 2020 y 2025 en español e inglés. La revisión se centra principalmente en modelos experimentales preclínicos de roedores sometidos a dietas altas en grasas (HFD), ricas en fructosa (FRD) o combinadas, que replican parcialmente los componentes del SM humano. Además, se integraron de manera complementaria diversos estudios clínicos que validan los mecanismos observados en la investigación básica. Se emplearon los siguientes descriptores y términos relacionados: *metabolic syndrome, bone, bone remodeling, osteoporosis, rats, mice, experimental model, animal model, RANKL, RANK ligand, OPG, osteoprotegerin, Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-1, TNF- α , IL-17, leptin, adiponectin, antioxidants, flavanones, naringin, naringenin, oxidative stress*. Se aplicó un filtro por año de publicación, y se priorizaron trabajos experimentales en modelos animales que evaluaran la interacción del síndrome metabólico y el metabolismo óseo. La selección de los artículos se basó en su relevancia temática.

1. Alteraciones en la estructura y calidad del tejido óseo asociadas al síndrome metabólico

Los modelos experimentales convergen en la noción de que los componentes del SM no inducen simplemente pérdida ósea cuantitativa, sino también una reprogramación estructural y material del tejido que abarca

la microarquitectura trabecular y cortical, el compartimento subcondral y el equilibrio del remodelado celular.

1.1 Compromiso de la microarquitectura trabecular y cortical

Modelos preclínicos en ratas y ratones sometidos a HFD, FRD o dietas combinadas revelan una reducción consistente del volumen óseo trabecular (BV/TV), un descenso en el número de trabéculas (Tb.N) y un aumento de la separación trabecular (Tb.Sp), junto con marcado adelgazamiento cortical evaluado por microtomografía computada (μ CT).⁷⁻¹⁹ La disminución de los marcadores dinámicos de formación sugiere una reducción de la actividad osteoblástica.¹³

La composición de la dieta determina la magnitud y el patrón del daño óseo. En ratas Wistar, la HFD se asocia con una reducción significativa de la DMO, el área cortical y el número de osteoblastos, con incremento concomitante de osteoclastos respecto de dietas con contenido moderado de grasa.⁷ Se documenta un dimorfismo sexual relevante: las hembras exhiben mayor reducción de DMO, mientras que, en los machos, el envejecimiento reduce significativamente la densidad osteocitaria. Asimismo, la edad avanzada combinada con una HFD incrementa el porcentaje de células TUNEL-positivas, indicando una mayor fragmentación del ADN y muerte celular por apoptosis de los osteocitos.⁸

La HFD compromete específicamente la viabilidad de los osteocitos,⁸ un elemento central en la regulación del remodelado óseo. Más allá de su función mecanosensora, el osteocito es la principal fuente de esclerostina y RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear κ B). La senescencia osteocitaria deteriora la mecanotransducción e incrementa los niveles de esclerostina, bloqueando la vía Wnt/ β -catenina y favoreciendo un desacople entre formación y resorción ósea.^{13,20}

La deficiencia del receptor de leptina (LepR) configura un fenotipo particular que



disocia microarquitectura de mineralización: ratas Lund MetS, con deficiencia congénita de LepR, presentan reducción del BV/TV y alteraciones en la organización cortical, pese a conservar la composición de la matriz mineralizada.⁹ Este patrón es coherente con el rol de la leptina como modulador de la diferenciación de células progenitoras óseas y del remodelado cortical.^{9,21} En contextos de obesidad y SM, la acumulación de lípidos y las condiciones de hiperglucemia promueven que las células madre mesenquimales se diferencien hacia el linaje adipocitario en lugar del osteoblástico, favoreciendo la adipogénesis sobre la osteoblastogénesis.²¹ Asimismo, la leptina ejerce efectos directos en el remodelado cortical a través de la activación de sus receptores en las células óseas y mediante un equilibrio entre los mecanismos de acción centrales y periféricos, cuya alteración compromete la calidad estructural del hueso a pesar de conservar una composición de matriz mineralizada normal.^{9,21}

1. 2 Impacto del síndrome metabólico en la unidad osteocondral

El hueso subcondral es altamente vulnerable en el SM por la convergencia de carga mecánica articular e inflamación sistémica. En el modelo murino WNIN/GrOb, el daño subcondral sigue una progresión temporal: a los 3 meses se observa elevación de TNF- α , IL-6 y productos finales de glicación avanzada (AGEs); a los 6 meses, formación de osteofitos y pico de TNF- α ; a los 9 meses, quistes subcondrales y degradación del cartílago mediada por MMP-13.²² En contraste con la pérdida trabecular observada en otras regiones se produce un incremento del BV/TV en la placa subcondral con esclerosis, lo que reduce la capacidad de amortiguación viscoelástica y transfiere las cargas mecánicas directamente al cartílago hialino, efecto agravado por la rigidez de la matriz extracelular inducida por AGEs. La interacción del IL-6 y TNF- α estimula la secreción de MMP-13 por condrocitos,

consolidando un ciclo de retroalimentación positiva entre hueso y cartílago.²²

Adicionalmente, la senescencia de preosteoclastos inducida por HFD genera un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), con sobreexpresión de COX-2 y secreción elevada de PGE2, RANKL y CCL2, instaurando un microambiente local que favorece la resorción ósea perpetuando la progresión del daño articular.²³

1. 3 Desequilibrio de la interrelación osteoblasto-osteoclasto

La disfunción metabólica del SM altera el equilibrio del remodelado óseo mediante señales inflamatorias y lipotóxicas que favorecen un estado osteorresortivo. Este desequilibrio no se reduce al mayor número de osteoclastos, sino que refleja un microambiente proinflamatorio sostenido caracterizado por elevación de TNF- α e IL-1 β .^{17-19, 24, 25}

La vía RANK/RANKL/OPG constituye uno de los principales sistemas reguladores del remodelado óseo. Las citoquinas proinflamatorias, junto con la acumulación de AGEs que activan el receptor RAGE en precursores osteoclastóticos y desencadenan la señalización de NF- κ B, estimulan la expresión de RANKL y amplifican la osteoclastogénesis.^{10,16,25,26} Sin embargo, el impacto de la interacción AGEs/RAGE sobre osteoclastos es complejo y depende del tiempo de exposición. La interacción a corto plazo o en bajas dosis puede aumentar el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, la exposición crónica y sostenida, característica de contextos clínicos donde el exceso de colágeno óseo-AGEs ejerce un efecto inhibitorio directo, puede disminuir la fusión de preosteoclastos y la resorción ósea.²⁷

Paralelamente, la exposición materna a HFD induce en las crías una predisposición osteoclastogénica duradera: mayor cociente RANKL/OPG, incremento de TRAP (fosfatasa ácida resistente al tartrato) y catepsina K, y reducción del BV/TV y del grosor cortical,¹⁰ lo

que evidencia que estas perturbaciones moleculares pueden ser programadas epigenéticamente desde etapas prenatales.

Simultáneamente, el entorno lipotóxico compromete la formación ósea al desviar el destino de las células progenitoras mesenquimales (MSC). La activación de PPAR γ (receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas) antagoniza la actividad osteogénica mediada por RUNX2, desplazando la diferenciación hacia el linaje adipocítico en detrimento del osteoblástico. Este sesgo se refuerza por la supresión de la vía Wnt/ β -catenina mediada por el incremento de esclerostina, documentado en modelos de dieta ultraprocesada y de osteointegración.^{11,14}

1. 4 Desafíos locales: periodontitis y oseointegración

El impacto del SM sobre el tejido óseo se manifiesta también en contextos locales que permiten diseccionar mecanismos específicos de la interacción de inflamación sistémica y señalización lipídica.

En ratones C57BL/6 con HFD, la exposición conjunta a ácido palmítico (AP) y lipopolisacárido (LPS) de bacterias periodontales activa de forma sinérgica la señalización de NF- κ B en macrófagos tisulares a través de CD36, que actúa como correceptor del complejo TLR4-LPS cuando los niveles de AP son elevados, potenciando la producción de TNF- α e IL-1 β . El resultado es una hiperosteoclastogénesis localizada en el hueso alveolar que supera ampliamente la inducida por la periodontitis en ausencia de SM.²⁴

En un modelo combinado de periodontitis experimental con SM inducido por HFD, la sobreexpresión de esfingomielinasa ácida (AS-Mase) en el tejido alveolar hidroliza la esfingomielina de membrana generando ceramidas, lípidos bioactivos que activan NF- κ B, inducen la producción de IL-1 β y TNF- α y aumentan el cociente RANKL/OPG.²⁵ La inhibición de esta vía mediante imipramina redujo los niveles de TNF- α e IL-1 β y la actividad osteoclástica en

un 60% de células TRAP-positivas, lo que derivó en menor pérdida de hueso alveolar.²⁵

La activación del receptor acoplado a proteína G 40 (GPR40), también conocido como FFAR1 (receptor de ácidos grasos libres 1), ejerce efectos antiinflamatorios en macrófagos mediante la inhibición de NF- κ B y la promoción de la polarización hacia el fenotipo M2. En ratones C57BL/6 *knockout* para GPR40 bajo HFD se observa exacerbación de la pérdida de hueso alveolar, con mayor infiltración de macrófagos M1 y elevación de TNF- α , IL-1 β , NF- κ B y RANKL.²¹

La oseointegración de implantes constituye otro modelo útil para evaluar la competencia osteoblástica en el SM. En el modelo de deficiencia de LepR se evidencia una insuficiencia formadora más que un exceso de resorción:¹¹ si bien el torque de remoción se mantuvo comparable al de los controles, el BV/TV y el contacto implante-hueso (CIH) fueron significativamente menores, hallazgo consistente con los niveles elevados de esclerostina sérica observados, que reducen la formación ósea vía supresión de la señal Wnt/ β -catenina.¹¹

2. Eje hueso-tejido adiposo en el síndrome metabólico: de la disfunción sistémica a la reprogramación medular

La disfunción del tejido adiposo en el SM actúa como un modulador bidireccional de la homeostasis esquelética, emitiendo señales endocrinas y epigenéticas que alteran el balance del remodelado óseo.

Un hallazgo emergente en modelos experimentales es que la falla estructural puede ser precedida por una crisis bioenergética en los propios osteoprogenitores. Aunque estas células dependen de la β -oxidación de ácidos grasos para su diferenciación, el exceso lipídico sistémico compromete paradójicamente este programa oxidativo. En ratones C57BL/6JN machos con HFD, esta insuficiencia energética mitocondrial se traduce en menor actividad osteoblástica y expansión del



tejido adiposo de médula ósea (MAT) antes de que sean detectables cambios morfológicos por imagen.¹³ La preservación de la función mitocondrial a través de la carnitina palmitoil-transferasa I (CPT1) y el receptor PPAR δ actúa como interruptor protector que mantiene la expresión de genes óseos frente al entorno lipotóxico. De este modo, la disfunción mitocondrial podría constituir un evento temprano de daño óseo inducido por el SM, señalando a PPAR δ y la disponibilidad de carnitina como dianas terapéuticas potenciales.¹³

La interacción de obesidad y deficiencia estrogénica potencia sinérgicamente la pérdida de masa ósea y la expansión del MAT. En ratones C57BL/6J hembras sometidas a HFD con ovariectomía (OVX) y sin ella, la combinación de ambos factores produce una pérdida trabecular y cortical mayor, con expansión marcada del MAT y aumento del cociente RANKL/OPG.²⁶ El SM posmenopáusico reproduce esta confluencia desfavorable: el cese estrogénico potencia la activación de PPAR γ y el sesgo adipogénico de las MSC, suprimiendo la osteoblastogénesis por vías independientes, lo que explica la mayor susceptibilidad esquelética de las mujeres con SM en el período posmenopáusico.²⁶

A nivel epigenético, la HFD incrementa la expresión de EZH2 (Homólogo 2 del potenciador de zeste) y la marca de silenciamiento H3K27me3 (histona de metiltransferasa de EZH2) en genes relacionados con el remodelado óseo, con aumento concomitante de la metilación global del ADN óseo correlacionada inversamente con la DMO y positivamente con los niveles séricos de ácidos grasos no esterificados. La HFD incrementa además la expresión del factor transcripcional osteoclástico NFATc1 en células de médula ósea.¹² La suplementación con isoflavonas de soja previno estos daños mediante la modulación de EZH2 y la inhibición de la hipermetilación del ADN óseo, favoreciendo un perfil epigenético que preserva el programa osteogénico.¹²

En un modelo de FRD en ratas Wistar, la

activación del receptor RAGE por AGEs acumulados en el entorno hiperglucémico activa la vía NF- κ B, retroalimenta la inflamación medular y contribuye al sesgo adipogénico, con reducción de la expresión de RUNX2 en médula ósea. El tratamiento con metformina revirtió esta disminución, redujo la adiposidad medular y disminuyó la expresión de PPAR γ .²⁸ Este efecto es probablemente mediado en parte por la activación de AMPK –vía conocida de la metformina– que fosforila e inhibe PPAR γ y puede activar coactivadores de RUNX2.

La comunicación intercelular amplifica este microambiente disfuncional: la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M1 inducida por HFD promueve la liberación de vesículas extracelulares (VE) cargadas con MiR-155-5p, que inhiben directamente la osteoblastogénesis, promueven la adipogénesis medular y reducen PGC-1 α en las células progenitoras,²⁹ conectando la acción macrofágica con el compromiso de la biogénesis mitocondrial.¹³

La FRD suprime además el receptor de hormona tiroidea beta (Thrb) en células óseas, lo que deriva en acumulación de colesterol en el microambiente óseo. Esta lipotoxicidad por colesterol inhibe la diferenciación osteoblástica y estimula activamente la resorción osteoclástica,²⁰ identificando a Thrb como regulador de la homeostasis lipídica intraósea.

La hiperleptinemia, paradójicamente coexistente con resistencia periférica a la señal leptínica en el SM, desarticula el control del diseño geométrico óseo. Los modelos de deficiencia de LepR indican que la señal leptínica es necesaria para mantener la arquitectura ósea óptima, actuando fundamentalmente a través de mecanismos indirectos: expansión del MAT, aumento de esclerostina, sesgo adipogénico de las MSC y disminución de la respuesta formadora.^{9,11}

La evidencia revisada permite proponer un modelo integrador de múltiples mecanismos: inicialmente, el exceso lipídico compromete la β -oxidación mitocondrial de los

osteoprogenitores,¹³ mientras la activación AGEs/RAGE expande el MAT;²⁸ en una segunda instancia, las modificaciones epigenéticas vía EZH2 e hipermetilación del ADN silencian el programa osteogénico y activan NFATc1,¹² mientras la supresión de Thrb acumula colesterol intraóseo;²⁰ finalmente, los macrófagos M1 mediante VE consolidan un estado proadipogénico y disfuncional a nivel mitocondrial autoperpetuado,²⁹ potenciado transversalmente por la deficiencia estrogénica.²⁶

3. Eje intestino-hueso y microbiota en el SM

La microbiota intestinal constituye un modulador relevante de la homeostasis ósea en el SM en modelos experimentales recientes. La disbiosis inducida por HFD o las dietas basadas en alimentos ultraprocesados altera la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*^{14,30} y se correlaciona con reducción de la DMO femoral y tibial, deterioro de la microarquitectura trabecular ($\downarrow$ BV/TV, $\downarrow$ Tb.N, $\uparrow$ Tb.Sp) y disminución de marcadores de formación ósea, junto con niveles elevados de leptina y FGF-23 (factor de crecimiento de fibroblastos 23), y reducción de fosfato y calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$).³⁰

El vínculo mecanístico entre disbiosis y hueso involucra el aumento de la permeabilidad intestinal, que permite la translocación de lipopolisacárido (LPS) a la circulación sistémica. El LPS activa receptores tipo Toll 4 (TLR4) en precursores osteoclasticos y osteoblastos, estimulando la producción de TNF- α , IL-1 β y RANKL.^{15,16} Los modelos de suplementación con probióticos en animales con SM inducido por HFD demostraron efecto protector: *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 revirtió daños estructurales óseos: incrementó biomarcadores óseos, tanto de remodelado (osteocalcina) y de formación (P1NP), moduló el cociente OPG/RANKL, mejoró la barrera intestinal (proteínas ocludina y ZO-1) y redujo TNF- α e IL-1 β .¹⁶ La suplementación con VSL#3 (un probiótico de alta potencia) actuó directamente sobre el osteoblasto, interfiriendo con la cascada LPS/TLR4 e induciendo Tfam

con restauración de la función mitocondrial, recuperación del BV/TV y la fuerza mecánica.¹⁵

A nivel molecular, el eje LPS/TLR4 activa una cascada epigenética de alta precisión: la señal de TLR4 induce la expresión de miR-138, que suprime la histona desmetilasa JMJD3 (Kdm6b). La pérdida de JMJD3 impide la eliminación de la marca represiva H3K27me3 en el promotor del gen Tfam, silenciando la biogénesis mitocondrial en el osteoblasto.¹⁵ Este mecanismo converge con el descrito en la Sección 2: mientras la lipotoxicidad aumenta la actividad de la histona metiltransferasa EZH2 en células progenitoras, la disbiosis suprime la desmetilasa JMJD3 en osteoblastos. El resultado neto en ambos casos es el enriquecimiento de H3K27me3 en genes del remodelado óseo y de biogénesis mitocondrial, demostrado globalmente por lipotoxicidad vía EZH2¹² y localizado específicamente en el promotor de Tfam por la supresión de JMJD3,¹⁵ constituyendo un punto de integración epigenético donde el exceso de lípido sistémico y la disbiosis intestinal consolidan un programa represivo común en el SM.

4. Estrés oxidativo e intervenciones antioxidantes en el hueso del SM

El estrés oxidativo representa uno de los mecanismos más tempranos y transversales del daño óseo en el SM. Khan y cols.⁷ documentaron que el desequilibrio redox compromete las propiedades mecánicas del tejido antes de que sean detectables cambios morfológicos por μ CT, señalando al estado oxidativo como un evento centinela en la cascada de deterioro óseo. En el entorno hiperglucémico-dislipémico del SM, la glicación no enzimática de proteínas de la matriz genera una acumulación progresiva de AGEs que activan el receptor RAGE, desencadenando señalización intracelular proinflamatoria y prorroresortiva.^{17,18,28} Este eje AGEs/RAGE activa NF- κ B, amplifica la inflamación local y retroalimenta la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), consolidando un circuito autoperpetuado en



el que la lipotoxicidad y la hiperglucemia se potencian mutuamente. En el modelo de FRD de Rivoira y cols.¹⁹ la depleción de glutatión y la caída de la actividad de la catalasa fueron acompañadas por deterioro simultáneo de la microarquitectura trabecular y cortical, reforzando la conexión entre el compromiso redox y la pérdida estructural ósea.

Las intervenciones antioxidantes experimentales han demostrado revertir este deterioro por vías complementarias. La naringina (flavanona derivada de cítricos) restauró el balance redox en ratas con FRD mediante el incremento de glutatión y de la actividad de catalasa, y la reducción del superóxido; además reconfiguró el microambiente medular hacia un estado menos adipogénico y osteoclastogénico, y mejoró los parámetros de microarquitectura trabecular y cortical.²³ El ácido fólico actuó a través de la restauración de la vía AMPK, que inhibe mTORC1 –promotor de adipogénesis y osteoclastogénesis– y activa PGC-1 α , promoviendo la biogénesis mitocondrial osteoblástica.¹⁸ La tabla 1 resume los principales hallazgos experimentales sobre las alteraciones óseas estructurales, celulares y moleculares asociadas al SM, así como las intervenciones evaluadas en cada modelo.

5. Implicaciones para la unidad músculo-hueso

En la dimensión cuantitativa se observa una reducción neta de la masa y el peso del músculo esquelético en modelos de SM.³¹ En la dimensión cualitativa, la HFD y el envejecimiento se asocian a reducción de la expresión de cadena pesada de miosina tipo IIb (MyHC IIb), a expensas de un mayor porcentaje de fibras MyHC tipo IIa o IIx.³² Este cambio conduciría a menores picos de fuerza sobre el esqueleto, lo que se traduce en menos mecanotransducción ósea y, por lo tanto, menor formación ósea. En modelos de SM inducido por sacarosa se observa, por otro lado, una reducción de fibras tipo I con capacidad oxidativa deficiente y menor actividad de citrato

sintasa.³³ Esta inflexibilidad metabólica deteriora el perfil secretor del músculo como órgano endocrino, lo que podría reducir la producción de mioquinas osteoanabólicas privando al hueso de señales formadoras esenciales.

Las dietas altas en grasas y sacarosa se asocian además con un incremento del colágeno intramuscular con fibrosis, que altera la transmisión de fuerza al esqueleto y reduce la eficacia de la mecanotransducción con sobreexpresión concomitante de IL-1 β , TNF- α y caspasa-3, y de marcadores miogénicos (MyoD, Myf5, Myogenin) sugestivos de regeneración ante el daño tisular.³⁴ Este aumento de marcadores inflamatorios junto con la acumulación de grasa intramuscular muestra un dimorfismo sexual: mayor en ratas machos que en hembras alimentadas con HFD.³⁵

La disfunción mitocondrial muscular, evidenciada por una reducción de PGC-1 α y morfología mitocondrial aberrante,³⁶ crea un paralelismo directo con la disfunción en osteoprogenitores descrita en la Sección 2.¹³ El SM genera una insuficiencia bioenergética mitocondrial paralela en el músculo y en el hueso; PGC-1 α es, además, consistente con una menor producción potencial de irisina, privando al hueso de un estímulo osteoanabólico clave; sin embargo, la medición directa de este circuito representa un vacío en los modelos experimentales actuales.

La resistencia a la insulina muscular en el SM se caracteriza por reducción en la expresión de genes de la señalización insulínica (INSR, IRS-1, PI3K, GLUT4) y de reguladores de la oxidación lipídica.³⁷ En conjunto, el SM configura una vulnerabilidad musculoesquelética integrada.

A pesar del profundo deterioro descrito, la unidad musculoesquelética conserva una notable plasticidad frente a intervenciones terapéuticas específicas. El ejercicio físico mitiga la atrofia y la fibrosis muscular, mejora el metabolismo oxidativo y recupera la calidad mitocondrial mediante el incremento de la enzima ETFDH (flavoproteína deshidrogenasa de

Tabla 1. Evidencia experimental sobre alteraciones óseas en síndrome metabólico

Ref.	Modelo experimental	Dieta/ inducción	Duración	Hallazgos principales en hueso	Intervención / Efecto
7	Ratas Wistar ♂	OB1: 34% grasas/36% azúcares OB2: 68% grasas/9% azúcares	17 sem	OB2: ↓DMO, ↓área cortical, ↓osteoblastos, ↑osteoclastos OB1: sin cambios significativos en DMO	—
8	Ratón C57BL/6JN ♂♀ (6 y 20 meses)	HFD 45% vs LFD 10%	8 sem	↓área cortical, ↑pérdida trabecular, ↓viabilidad osteocitos, ↑MAT, ↓tenacidad a fractura; hembras: >↓DMO; machos: >osteocitos TUNEL+	—
9	Rata Lund MetS ♂ (LepR-deficiente)	Modelo genético	16 y 20 sem	↓BV/TV trabecular, alteración organización cortical; composición de matriz mineralizada conservada	—
10	Crías ♂♀ de ratas Wistar * <i>in vitro</i>	Madres HFD 60%	4 sem prenatal → dieta control post-destete	↑Tb.N y Tb.Th inicial (3 sem) → pérdida ósea acelerada posterior; ↑osteoclastos/ perímetro ~3x; ↑RANKL, ↑Tnfsf11, ↑Tnfsf11 → Dcstamp (<i>in vitro</i>)	—
11	Rata Lund MetS ♂ (LepR-deficiente)	Modelo genético + implante	28 días	↓BV/TV en zona de reparación, ↑esclerostina sérica, ↓calidad ósea peri-implante; estabilidad biomecánica comparable a controles	—
12	Rata Sprague-Dawley ♀	HFD 45%	días 24–68 postnatal Ventana postnatal temprana	↓BV/TV, ↓DMO, ↓resistencia mecánica, ↑osteoclastogénesis, ↑MAT; ↑EZH2, ↑H3K27me3, ↑NFATc1 en médula	Isoflavonas de soja: ↓EZH2, ↓H3K27me3, ↓metilación ADN óseo, ↓NFATc1 → protección ósea
13	Ratón C57BL/6JN ♂	HFD 60%	8 sem	↓BV/TV, ↓Tb.N, ↓Tb.Th, ↓actividad osteoblástica (↓MS/BS, ↓BFR/BS), ↑MAT antes de cambios morfológicos detectables	—
14	Ratón C57BL/6 ♀	Dieta UPF	3 y 6 sem	↓BV/TV, ↓Tb.N, ↑Tb.Sp, ↓OPG, ↑MAT, ↑esclerostina; ↑ <i>Bifidobacterium</i> , ↑ <i>Parasutterella</i>	Calcio o multivitaminas: ↑ <i>Akkermansia</i> , ↓peso, mejor respuesta glucémica
15	Ratón C57BL/6J ♂ * <i>in vitro</i> (BMSCs)	HFD 42%	8 sem	↓BV/TV, ↓grosor trabecular, ↓fuerza mecánica, ↓DMO, ↑MAT; ↑H3K27me3 en promotor de Tfam, ↓Kdm6b/JMJD3, ↑miR-138, ↓Tfam, disfunción mitocondrial (<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>)	VSL#3 (10 ⁹ UFC): ↑BV/TV, ↑formación ósea, ↑biogénesis mitocondrial (↑Tfam, ↑PGC-1α), ↓miR-138, ↑Kdm6b/JMJD3, ↓H3K27me3 en promotor Tfam



16	Ratón C57BL/6 ♂	HFD 60%	14 sem	↓BV/TV, ↓DMO, ↓Tb.N, ↑MAT; ↑RANKL, ↑RANKL/OPG, ↑TNF-α, ↑IL-6 (suero y hueso)	↓BV/TV, ↓DMO, ↓Tb.N, ↑MAT; ↑RANKL, ↑RANKL/OPG, ↑TNF-α, ↑IL-6 (suero y hueso)
17	Ratón C57BL/6J ♂	HFD 45%	12 sem	↓BV/TV, ↓Tb.N, ↑Tb.Sp, ↓fuerza máxima y rigidez, ↑AGEs en tejido óseo	Licopeno (15 mg/kg): ↑microarquitectura y parámetros mecánicos, ↓AGEs, ↓RAGE, ↓NF-κB, ↑SOD
18	Ratón C57BL/6J ♂	HFD 60%	16 sem	↓DMO, ↓BV/TV, deterioro trabecular, fenotipo osteoporótico, ↑adipocitos medulares, ↑osteoclastos	Ácido fólico (20 µg/mL): ↑DMO, ↑BV/TV, ↓osteoclastos, ↓adipocitos medulares
19	Rata Wistar ♂	FRD 10% p/v	30 días	↓DMO, ↓BV/TV, ↓conectividad trabecular, deterioro cortical y mecánico, ↑osteoclastos, ↑adipocitos, ↓GSH, ↓catalasa, ↑SOD	Naringina (40 mg/kg): ↑GSH, ↑catalasa, ↓SOD → ↑microarquitectura, ↓osteoclastos, ↓adipocitos, ↑osteocitos
20	Ratón C57BL/6 ♂	FRD 30% p/v	24 sem	↓diferenciación osteoblástica, ↓formación ósea, ↑acumulación de colesterol intraóseo, ↓Thrb	—
21	Ratón C57BL/6 KO-GPR40 ♂ * <i>in vitro</i> (macrófagos RAW264.7)	HFD 60% vs LFD 10%	20 sem	GPR40 KO + HFD: ↑pérdida hueso alveolar, ↑macrófagos M1, ↑TNF-α, ↑IL-1β, ↑NF-κB, ↑RANKL; LPS+PA → ↑CD36, <i>mecanismo bidireccional (in vitro)</i>	—
22	Rata WNIN/Gr-Ob ♂ (obesa genética) * <i>in vitro</i> (condrocitos)	Modelo genético	3, 6 y 9 meses	3m: ↑TNF-α, ↑IL-6, ↑AGEs; 6m: osteofitos, pico TNF-α; 9m: quistes subcondrales, ↓COL2A1, ↑MMP-13; ↑BV/TV subcondral en todas las edades (esclerosis)	—
23	Ratón C57BL/6 ♂ * <i>in vitro</i> (preosteoclastos)	HFD 21%	2 sem a 5 meses	↑BV/TV subcondral, ↑SBP.Th, ↑Tb.Th, ↓Tb.N; SASP: ↑COX-2, ↑PGE2, ↑RANKL, ↑CCL2, ↑IL-1β/IL-6 (<i>in vitro</i>)	Celecoxib: ↓alteraciones subcondrales, ↓degeneración cartilago articular
24	Ratón C57BL/6 ♂ * <i>in vitro</i> (macrófagos RAW264.7)	HFD 60% + ligadura periodontal	18 sem	↓hueso alveolar, ↑osteoclastos, ↑GM-CSF, ↑IL-1α/β, ↑IL-6, ↑MCP-1; LPS+PA → acción proinflamatoria vía CD36 (<i>in vitro</i>)	—
25	Ratón C57BL/6 ♂	HFD 60% + periodontitis	20 sem	↑pérdida hueso alveolar, ↑osteoclastos TRAP+, ↑citoquinas proinflamatorias, ↑ASMase alveolar	Imipramina (10 µg/g): ↓TNF-α/IL-1β, ↓osteoclastos TRAP+ ~60%, ↓pérdida hueso alveolar

26	Ratón C57BL/6J ♀ (Sham y OVX)	HFD 60%	12 sem	HFD+OVX: ↑pérdida trabecular y cortical, ↑MAT, ↑RANKL/OPG. Cada condición por separado: daño menor	—
28	Rata Wistar ♂ * <i>in vitro</i> (MSC)	FRD 20% p/v	5 sem	↑MAT femoral, ↑RAGE, ↑PPAR γ , ↓RUNX2 en médula ósea (<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>)	Metformina (100 mg/kg): ↓MAT, ↓PPAR γ , ↑RUNX2 → reversión sesgo adipogénico
29	Ratón C57BL/6J ♂ * <i>in vitro</i> (macrófagos M1/MSC)	HFD 60%	8 sem	↓diferenciación osteoblástica, ↑MAT; VE de macrófagos M1 → ↓Sirt1/PGC-1 α → ↓osteoblastogénesis, ↑adipogénesis (<i>in vitro</i>)	—
30	Rata Wistar ♂	HFD 60%	14 sem	↓DMO femoral/tibial, ↓BV/TV, ↓Ob.S/BS, ↓marcadores de formación; ↑leptina, ↑FGF-23, ↓fosfato, ↓1,25(OH) $_2$ D $_3$; ↑cociente Firmicutes/Bacteroidetes	—

El asterisco (*) indica que el estudio incluye un componente *in vitro*. 1,25(OH) $_2$ D $_3$: 1,25-dihidroxivitamina D $_3$ (calcitriol), AGEs: productos finales de glicación avanzada, ASMase: esfingomielina ácida, BFR/BS: tasa de formación ósea/superficie ósea, BMSCs/MSC: células madre mesenquimales (de médula ósea), BV/TV: volumen óseo/volumen tisular, CCL2: ligando 2 de quimiocina (motivo C-C), COL2A1: colágeno tipo II alfa 1, COX-2: ciclooxigenasa 2, Dcstamp: proteína de fusión específica de osteoclastos dependiente de dendríticas, DMO: densidad mineral ósea, EVs: vesículas extracelulares, EZH2: *enhancer of zeste homolog 2*, FGF-23: factor de crecimiento de fibroblastos 23, FRD: dieta rica en fructosa, GPR40: receptor de ácidos grasos libres 1, GSH: glutatión, H3K27me3: trimetilación de la lisina 27 de la histona 3, HCHF: dieta alta en carbohidratos y grasas, HFD: dieta alta en grasas, IL-1 β : interleucina 1 beta, IL-6: interleucina 6, KO: knock-out (deficiencia genética), LFD: dieta baja en grasas, LPS: lipopolisacárido, MAT: tejido adiposo medular, miR-138: micro-ARN 138, MMP-13: metaloproteinasas de matriz 13, MS/BS: superficie mineralizante/superficie ósea, NF- κ B: factor nuclear kappa B, NFATc1: factor nuclear de células T activadas citoplasmático 1, OPG: osteoprotegerina, OVX: ovariectomía, p/v: peso/volumen, PA: ácido palmítico, PGC-1 α : coactivador-1 alfa del receptor activado por proliferadores de peroxisomas, PGE2: prostaglandina E2, PPAR γ : receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma, RAGE: receptor de productos finales de glicación avanzada, RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B, RUNX2: factor de transcripción 2 relacionado con Runt, SASP: fenotipo secretor asociado a senescencia, SBP.Th: grosor de la placa ósea subcondral, Sirt1: sirtuina 1, SOD: superóxido dismutasa, Tb.N/Tb.Sp/Tb.Th: número, separación y grosor trabecular, Tfam: factor de transcripción mitocondrial A, Thrb: receptor beta de hormona tiroidea, TLR4: receptor de tipo Toll 4, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa, TRAP+: fosfatasa ácida resistente al tartrato positiva, TUNEL+: marcado de deoxinucleotidil transferasa terminal (apoptosis), UPF: alimentos ultraprocesados.

transferencia de electrones) y los complejos de la cadena respiratoria.³⁸ Asimismo restaura la capacidad de generar picos de fuerza de alta intensidad (fibras MyHC IIb), esenciales para suprimir la esclerostina y activar la mecanotransducción ósea, y recupera los niveles de PGC-1 α , favoreciendo potencialmente la secreción de mioquinas anabólicas.^{32,38}

Las intervenciones nutricionales complementan este efecto por dianas distintas: la suplementación con ácidos grasos ω -3 PUFA

mejora la sensibilidad a la insulina, la captación de glucosa intramuscular y la activación de la oxidación de ácidos grasos en el músculo sóleo,³⁷ mientras que las fibras prebióticas reducen específicamente la grasa intramuscular sin incidir sobre el tamaño fibrilar.³⁹ En el plano farmacológico, la liraglutida optimiza el perfil metabólico muscular mientras que la metformina muestra superioridad en hembras al incrementar la capacidad antioxidante muscular (↑CAT, ↑GST) y mejorar la sensibilidad central a la



leptina.⁴⁰ El modelo de Toledo-Pérez y cols.⁴¹ constituye una de las pocas aproximaciones experimentales que aborda explícitamente la obesidad osteosarcopénica como fenotipo integrado. En ratas Wistar hembras de mediana edad sometidas a HFD durante cinco meses se documentó la coexistencia de disminución de DMO, aumento de grasa visceral, atrofia de los músculos gastrocnemio y sóleo, y reducción de la masa y fuerza muscular, acompañada de elevación de TNF- α e IL-6, evidenciando que el SM induce simultáneamente deterioro óseo y muscular. La intervención combinada de metformina (250 mg/kg/día), tBHQ (10 mg/kg/día) y ejercicio físico fue la única estrategia capaz de revertir integralmente este fenotipo, con reducción de masa grasa, recuperación de masa y fuerza muscular y prevención de la pérdida de DMO, superando a cada intervención por

separado.⁴¹ La tabla 2 sintetiza la evidencia experimental sobre las alteraciones musculoesqueléticas inducidas por el SM y el efecto de las intervenciones terapéuticas evaluadas en cada modelo. Por su parte, la figura 1 ilustra esquemáticamente los cuatro nodos fisiopatológicos que convergen sobre el microambiente mesenquimal en el SM y su impacto integrado sobre la calidad ósea.

6. Evidencias clínicas del SM sobre la DMO

La evidencia clínica disponible aborda el impacto del SM sobre la salud ósea principalmente a través de la medición de la DMO por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) y, en menor medida, del índice óseo trabecular (TBS). Los hallazgos son, en apariencia, paradójicos: el SM se asocia frecuentemente con valores preservados o elevados

Tabla 2. Evidencia experimental sobre el músculo-hueso en síndrome metabólico.

Ref.	Modelo experimental	Dieta/ inducción	Duración	Hallazgos principales en hueso / músculo	Intervención / Efecto
31	Rata Sprague-Dawley ♀	HFS (40% grasas/45% sacarosa)	12 sem	↓peso y masa muscular absoluta y relativa (gastrocnemio), ↓concentración de proteínas musculares	—
32	Ratón C57BL/6 ♂	HFD 60% vs LFD 5.6%	4 y 20 meses	↓CSA total, ↓expresión MyHC IIb; cambio fenotípico fibras IIb → IIa/x (HFD y envejecimiento)	—
33	Rata Wistar ♂	Sacarosa 30% p/v	24 sem	↓fibras tipo I (sóleo), ↑fibras IIx/IIb, ↓actividad citrato sintasa, ↓capacidad oxidativa de lípidos, ↓ATP y glucógeno posejercicio	—
34	Rata Sprague-Dawley ♂	HFS (20% grasas/50% sacarosa)	14 sem	↑colágeno intramuscular (fibrosis), ↑IL-1 β , ↑Caspasa-3, ↑TNF- α , ↑IL-6; ↑MyoD, ↑Myf5, ↑Myogenin (marcadores regenerativos)	—
35	Rata Sprague-Dawley ♂♀	HFS (39.2% grasas/43.5% sacarosa)	12 sem	↑IMF con dimorfismo sexual: mayor acumulación en machos que en hembras	—

36	Rata Sprague-Dawley ♂	HFD 43%	28 sem	↓CSA, ↑necrosis, ↑infiltración inflamatoria, ↓fuerza de agarre y resistencia, ↑TNF-α, ↑IL-6, ↓PGC-1α; mitocondrias edematizadas con crestas fragmentadas	—
37	Rata Wistar ♂	HFD 63.4%	16 sem	Resistencia insulínica muscular: ↓INSR, ↓IRS-1, ↓PI3K, ↓GLUT4, ↓PPARα, ↓PPARγ	ω-3 PUFA (EPA:DHA 2:1): ↑captación de glucosa intramuscular, ↑oxidación de AG en sóleo; restauración parcial señalización insulínica
38	Rata ZSF1 ♂	SM genético	20 sem	↑TNF-α, ↑IL-6; remodelado muscular patológico; miosteosis	Ejercicio en rueda: ↓atrofia y fibrosis, ↑metabolismo oxidativo, ↑ETFDH, ↑complejos cadena respiratoria, ↑calidad mitocondrial
39	Rata Sprague-Dawley ♂	HFS (20% grasas/50% sacarosa)	12 sem.	↑IMF, ↓CSA muscular	Fibra prebiótica (oligofructosa 10%): ↓IMF. + Ejercicio: preserva CSA. Combinación: superior a cada intervención por separado.
40	Ratas Sprague Dawley ♂♀	HFS (56% carbohidratos, 28% grasas)	13 sem	↑ de tamaño de adipocitos viscerales; ↑ TNF-α, ↑ IL-6; ↑ miosteosis (mayor en hembras), ↓masa gastrocnemio, ↓AMPK muscular	Liraglutida: ↑perfil metabólico muscular (♂), ↑fosfolípidos/ácidos fosfatídicos. Metformina: ↑CAT, ↑GST, ↑sensibilidad central a leptina (♀)
41	Rata Wistar ♀	HFD 45%	5 meses	Obesidad osteosarcopénica: ↓DMO, ↑grasa visceral, atrofia gastrocnemio/sóleo, ↓masa y fuerza muscular, ↑TNF-α, ↑IL-6	Metformina (250 mg/kg) + tBHQ (10 mg/kg) + ejercicio: ↓grasa, ↑masa/fuerza muscular, prevención ↓DMO. Superior a cada intervención por separado.

El asterisco (*) indica que el estudio incluye un componente *in vitro*. AG: ácidos grasos, AMPK: proteína quinasa activada por AMP, ATP: adenosina trifosfato, CAT: catalasa, CSA: área de sección transversal (*cross-sectional area*), DHA: ácido docosahexaenoico, DMO: densidad mineral ósea, EPA: ácido eicosapentaenoico, ETFDH: flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones, GLUT4: transportador de glucosa tipo 4, GST: glutatión S-transferasa, HFD: dieta alta en grasas, HFS: dieta alta en grasas y sacarosa, IL-1β: interleucina 1 beta, IL-6: interleucina 6, IMF: grasa intramuscular, INSR: receptor de insulina, IRS-1: sustrato del receptor de insulina 1, LFD: dieta baja en grasas, Myf5/MyoD/Myogenin: factores de regulación miogénica, MyHC IIb: cadena pesada de miosina tipo IIb, p/v: peso/volumen, PGC-1α: coactivador-1 alfa del receptor activado por proliferadores de peroxisomas, PI3K: fosfoinositol 3-quinasa, PPARα y PPARγ: receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa y gamma, SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia, tBHQ: terbutilhidroquinona, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa, ω-3 PUFA: ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

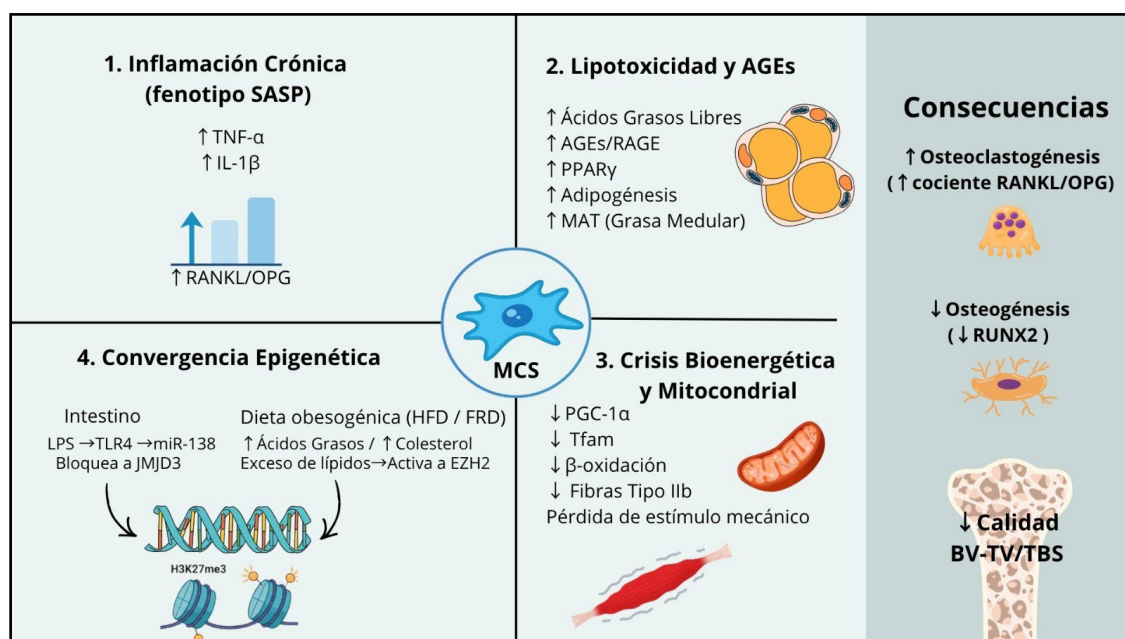


Figura 1. Mecanismos integradores de la reprogramación del microambiente mesenquimal y la fragilidad ósea en el síndrome metabólico

AGEs: productos finales de glicación avanzada; BV/TV: volumen óseo trabecular/volumen total; EZH2: homólogo 2 del potenciador de zeste; H3K27me3: trimetilación de la lisina 27 de la histona 3; HFD: dieta alta en grasas, FRD: dieta rica en fructosa; IL-1 β : interleucina 1 beta; JMJD3: *jumonji domain-containing protein 3*; LPS: lipopolisacárido; MAT: tejido adiposo de médula ósea; miR-138: micro-ARN 138; MSC: célula madre mesenquimal; OPG: osteoprotegerina; PGC-1 α : coactivador 1-alfa del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma; PPAR γ : receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma; RAGE: receptor de productos finales de glicación avanzada; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κ B; RUNX2: factor de transcripción 2 relacionado con Runt; SASP: fenotipo secretor asociado a senescencia; Tfam: factor de transcripción mitocondrial A; TLR4: receptor de tipo Toll 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

de DMO, pero al mismo tiempo con deterioro microarquitectónico y mayor riesgo de fractura. A diferencia de los modelos preclínicos, los estudios clínicos disponibles se centran predominantemente en parámetros densitométricos, con escasa información sobre los ejes de comunicación interórgano descritos en las secciones anteriores.

6.1 DMO y SM: una asociación positiva que oculta deterioro cualitativo

Múltiples estudios poblacionales de gran escala muestran que el SM se asocia a una DMO preservada o incrementada en comparación

con personas sin SM. Tan y cols.,⁴² utilizando datos de las NHANES (n=1924), reportaron que los participantes con SM presentaban IMC (índice de masa corporal) y DMO significativamente elevados en columna lumbar, pelvis y columna torácica; en mujeres posmenopáusicas, el SM se asoció positivamente con la DMO pélvica y torácica, mientras que en hombres la correlación positiva incluyó además la columna lumbar.⁴² En la misma línea, Bagherzadeh y cols.,⁴³ en una muestra iraní de 2380 personas mayores de 60 años (prevalencia de SM: 67% en mujeres, 38% en hombres), confirmaron que la DMO de cuello

femoral, cadera y columna lumbar fue significativamente mayor en los individuos con SM, con menor prevalencia de osteoporosis.⁴³ Lee y cols.,⁴⁴ sobre la base de datos del Biobanco de Taiwán (n=52912), precisaron que las personas con normopeso y SM tenían mayor riesgo de baja densidad ósea, mientras que el sobrepeso/obesidad actuaba como factor protector independientemente del SM, lo que refuerza el papel preponderante de la carga mecánica sobre la DMO.⁴⁴ Hilton y cols.,⁴⁵ en una cohorte de 4906 adultos, mostraron que la masa grasa total se asoció positivamente con la DMO en personas sin obesidad, pero en mujeres con obesidad esta relación se invirtió, y que el tejido adiposo visceral se asoció inversamente con la DMO, en ambos sexos, tras ajuste por HOMA-IR, subrayando que la insulinoresistencia media parcialmente el efecto perjudicial de la adiposidad central sobre el hueso.⁴⁵ Yue Li⁴⁶ utilizando datos de NHANES 2011-2018, describió que la relación entre IMC y DMO lumbar sigue una curva en U invertida con punto de inflexión en 50 kg/m², lo que sugiere que la obesidad extrema puede revertir el efecto protector mecánico.⁴⁶

6.2 La adiposidad central como mediador del deterioro microarquitectónico: el TBS como herramienta discriminadora

El TBS permite aproximar la calidad microarquitectónica de manera independiente de la DMO y, a diferencia de esta última, sí detecta el daño estructural asociado a la adiposidad visceral. Totaro y cols.,⁴⁷ en 3962 mujeres de NHANES de las cohortes 2005-2006 y 2007-2008, encontraron una relación inversa entre TBS y circunferencia de cintura (CC), siendo la CC el mayor predictor de TBS bajo, incluso después de ajustar por IMC, edad, glucemia y perfil lipídico.⁴⁷ Esto es consistente con el papel patogénico de la adiposidad visceral descrito en los modelos preclínicos, donde la expansión del MAT y la señalización de adipocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β) preceden al deterioro morfológico detectable

por imagen.^{13,29} Bagherzadeh y cols.⁴³ observaron que, a diferencia de la DMO, el TBS sí mostró degradación en hombres con SM respecto a los que no tenían SM, sin que esta diferencia alcanzara significación en mujeres, lo que sugiere dimorfismo sexual en la sensibilidad del TBS al SM, en paralelismo con los modelos de roedores que documentan mayor pérdida de DMO en hembras pero mayor senescencia osteocitaria en machos.⁸ Deng y cols.,⁴⁸ en una población china de 3457 participantes, confirmaron que el índice de forma corporal (ABSI), se asoció negativamente con la DMO en mujeres de todas las edades y en hombres mayores de 60 años, mientras que el IMC mostraba asociación positiva.⁴⁸ En conjunto, estos datos validan en los seres humanos la hipótesis preclínica de que la adiposidad visceral, es central en el deterioro de la calidad ósea en el SM.

6.3 Componentes individuales del SM, riesgo de fractura y dimorfismo sexual

El análisis por componentes del SM revela que su impacto sobre el hueso no es homogéneo. Erlangga y cols.,⁴⁹ en una cohorte austríaca de 117.053 personas, identificaron que la hiperglucemia fue el componente más fuertemente asociado al riesgo de fractura en mujeres, mientras que la hipertrigliceridemia lo fue en hombres, con una relación inversa entre IMC y fractura en ambos sexos.⁴⁹ Este dimorfismo sexual encuentra correlato en los modelos preclínicos, donde la señalización estrogénica^{8,26} modula de manera diferencial la respuesta ósea a las dietas obesogénicas, con mayor pérdida de DMO en hembras y mayor vulnerabilidad osteocitaria en machos.⁸ Amouzegar y cols.,⁵⁰ en un estudio longitudinal iraní de 15,9 años (n=7520), confirmaron que la obesidad abdominal duplicó el riesgo de hospitalización por fractura en mujeres, mientras que la hiperglucemia en ayunas mostró una tendencia protectora en hombres, reforzando la hipótesis de que la insulinoresistencia puede ejercer efectos distintos sobre



el hueso según el sexo.⁵⁰ Hanane y cols.,⁵¹ en 100 mujeres marroquíes posmenopáusicas, no hallaron diferencias significativas en DMO ni en marcadores de remodelado óseo entre grupos con SM y sin él, pero encontraron que la osteocalcina se correlacionó inversamente con el HDL y la glucemia en ayunas, y el CTX-1 inversamente con el HDL, lo que sugiere que la dislipidemia y la hiperglucemia pueden suprimir los marcadores de formación ósea de manera independiente de los cambios densitométricos,⁵¹ en línea con la reducción de RUNX2 y osteocalcina observada en modelos de FRD.^{20,28}

6. 4 Marcadores de remodelado óseo, diabetes y SM: continuidades con la evidencia preclínica

La comparación entre SM y diabetes permite diseccionar la contribución específica de la hiperglucemia al deterioro óseo. Starup Linde y cols.,⁵² en 92 hombres escandinavos con sobrepeso, mostraron que los niveles de P1NP fueron comparables entre SM y diabetes tipo 1 (DM1), pero significativamente menores en DM2 con respecto al SM, incluso tras ajuste por edad, IMC y tabaquismo. La DM2 también mostró mayor número de trabéculas y menor espacio intertrabecular con respecto al SM,⁵² un perfil que sugiere mayor esclerosis trabecular, coherente con el daño subcondral, documentada en modelos experimentales.²² En mujeres posmenopáusicas con SM, la adiposidad central se consolida como el determinante más robusto del deterioro óseo cualitativo: en el estudio de Al-Dawood y cols.,⁵³ en 380 mujeres saudíes, la coexistencia de SM y osteoporosis se asoció a mayor IMC, trigliceridemia y edad, y el SM se correlacionó positivamente con la DMO aun en presencia de osteoporosis, reiterando la paradoja densitométrica característica de esta población y la necesidad de incorporar herramientas complementarias como el TBS o la evaluación microarquitectónica.⁵³

6.5 Índices de adiposidad y DMO: la limitación del IMC

El IMC, por ser un indicador de masa corporal global, no discrimina entre tejido adiposo visceral y masa magra, los cuales ejercen efectos opuestos sobre el hueso. Wung y cols.⁵⁴ compararon múltiples índices de adiposidad en pacientes con SM y sin él, encontrando que todos, relación cintura/cadera, relación cintura/estatura, índice de volumen abdominal (VA), índice de redondez abdominal (IRA), índice de conicidad (IC) e índice de adiposidad visceral (IAV), estaban incrementados en el SM, y que los valores altos de IMC, relación cintura/estatura, IAV y IRA se asociaban con puntuaciones T altas en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. Los autores interpretan este patrón como resultado combinado de carga mecánica y regulación de adipocinas osteoprotectoras como vespina y omentina-1.⁵⁴ Jiang y cols.,⁵⁵ utilizando la masa grasa relativa (MGR) en una muestra de 9238 personas de NHANES (2011-2018), identificaron un punto de transición en MGR de 20,58: por debajo de ese umbral, los incrementos en MGR se asociaban con una mayor DMO lumbar; por encima, con una disminución, con una pendiente negativa significativamente más pronunciada.⁵⁵ Esta relación no lineal entre adiposidad y DMO refuerza la idea de que existe un umbral a partir del cual el daño metabólico, incluyendo la acumulación de AGEs, la lipotoxicidad y la inflamación crónica,^{13,17,28} supera el beneficio mecánico de la carga corporal, un fenómeno coherente con los modelos preclínicos en los que la disfunción osteoblástica^{17,28} precede a los cambios morfológicos detectables. Rendina y cols.,⁵⁶ en 880 hombres caucásicos, no encontraron asociación entre SM y osteoporosis como entidad, pero sí una asociación positiva y significativa entre CC y osteoporosis, con un IMC paradójicamente mayor en el grupo con osteoporosis con respecto a aquel sin ella; esto ilustra con claridad cómo el IMC puede enmascarar el efecto perjudicial de la adiposidad

central al elevar simultáneamente la carga mecánica protectora.⁵⁶ En síntesis, la evidencia clínica converge en señalar que el SM, a través de su componente de adiposidad visceral y de la insulinoresistencia asociada, deteriora la calidad ósea de manera que escapa a la medición densitométrica convencional; que la CC es un predictor más robusto que el IMC del daño microarquitectónico, y que la paradoja entre DMO preservada y mayor riesgo de fractura en el SM encuentra su explicación en los mecanismos moleculares identificados en los modelos experimentales.

Discusión

La presente revisión permite avanzar en la comprensión de un fenómeno clínicamente relevante y paradójico: el SM incrementa el riesgo de fractura de manera independiente de la densidad mineral ósea por la participación de otras variables como la adiposidad localizada en el área central,^{47,48} inflamación crónica de bajo grado y alteraciones bioquímicas.⁴⁹ Esto genera una disociación entre cantidad y calidad ósea, sugerida por los modelos experimentales revisados y encuentra respaldo en la evidencia clínica: un metanálisis realizado por Ojo y cols.⁵⁷ demostró que los trastornos metabólicos aumentan significativamente la DMO en columna, cadera y cuello femoral, pero no mejoran los parámetros microarquitectónicos ni el TBS, señalando que las herramientas densitométricas convencionales subestiman el riesgo real de fractura en el paciente metabólico.⁵⁶ En la misma línea, Totaro y cols.⁴⁷ confirmaron que la CC, y no el IMC, es el predictor más robusto de la degradación del TBS, incluso en mujeres jóvenes sin compromiso densitométrico. De esta manera, la adiposidad visceral representa el mediador central del daño estructural, más allá de la visión tradicional del peso corporal como factor puramente protector por el aumento de la carga mecánica.^{44,48,53}

Los modelos experimentales revisados ofrecen una explicación molecular a esta paradoja,

al demostrar que el SM deteriora la microarquitectura y composición tisular ósea antes de que existan cambios cuantitativos significativos en la masa ósea.¹³ Este deterioro emerge de la convergencia de, al menos, cuatro nodos fisiopatológicos interconectados ya revisados: inflamación crónica de bajo grado mediada por TNF- α , IL-1 β , NF- κ B; lipotoxicidad con acumulación de AGEs/RAGE, colesterol intraóseo y sesgo PPAR γ ; disfunción mitocondrial en células progenitoras óseas y musculares; y represión epigenética del programa osteogénico.

Un hallazgo integrador de alta relevancia es que el exceso lipídico sistémico y la disbiosis intestinal convergen sobre el mismo mecanismo represivo: el enriquecimiento de la marca H3K27me3 en genes del remodelado óseo y de biogénesis mitocondrial, demostrado globalmente por lipotoxicidad vía EZH2¹² y localizado específicamente en el promotor de Tfam por la cascada LPS/TLR4/miR-138 con supresión de JMJD3.¹⁵ Este silenciamiento transcripcional frena el anabolismo y deteriora la microarquitectura. Consecuentemente, esta pérdida priva a los osteoblastos de los estímulos de mecanotransducción: la inactivación de proteínas mecanosensoras como YAP, cuya translocación nuclear en condiciones fisiológicas frena la actividad de EZH2 y reduce la marca H3K27me3 en promotores osteogénicos, favorece una retención aún mayor del silenciamiento epigenético, instaurando un círculo vicioso donde el daño estructural perpetúa el silencio genético.⁵⁸

El tejido adiposo medular no es un epifenómeno pasivo sino un modulador activo del tejido óseo: su expansión precede a los cambios morfológicos detectables¹³ y es perpetuada por macrófagos M1 mediante vesículas con miR-155-5p que suprimen la osteoblastogénesis y la biogénesis mitocondrial.²⁹ A nivel sistémico, el desequilibrio de adipocinas (caída de adiponectina y aumento de leptina, IL-6 y TNF- α) favorece un entorno



osteorresortivo² y, como señalan Martiniakova y cols.,⁵⁹ altera el perfil secretor del propio hueso: la reducción de osteocalcina subcarboxilada compromete la sensibilidad a la insulina, mientras que el aumento de esclerostina (de origen osteocítico) se asocia con mayor gravedad de la enfermedad cardiovascular y calcificación coronaria. Este efecto debe distinguirse del papel de la esclerostina de secreción local por células de músculo liso vascular (CMLV), cuya acción es protectora. En este último caso se observa reducción de calcificaciones vasculares por disminución de la transdiferenciación osteogénica de CMLV, y atenuación de la inflamación local debida a un cambio fenotípico de macrófagos de M1 a M2.^{60,61}

La disfunción mitocondrial constituye el hilo conductor que une el hueso con el músculo en el SM sustentando el concepto de obesidad osteosarcopénica.⁴¹ En ambos compartimentos se observa reducción de PGC-1 α , compromiso de la β -oxidación y deterioro morfológico mitocondrial.^{13,36} Esta insuficiencia bioenergética no solo priva al hueso de carga mecánica por la pérdida de fibras MyHC IIb,³² lo que contribuye a explicar la pérdida simultánea de masa y función muscular, sino que altera la comunicación endocrina músculo-hueso. En este eje, Hu y cols.⁶² demostraron que la irisina secretada por el músculo contrarresta la pérdida ósea no solo estimulando a los osteoblastos mediante p38/ERK y AMPK, sino también inhibiendo vías emergentes de muerte celular, piroptosis dependiente de NLRP3 y ferroptosis, directamente relevantes en el contexto inflamatorio-oxidativo del SM.

En el plano terapéutico, el ejercicio físico emerge como la intervención con mayor capacidad de acción simultánea: mejora la función mitocondrial, restaura las fibras MyHC IIb y recupera los niveles de PGC-1 α .^{32,38} Sin embargo, la superioridad de la intervención combinada (metformina, tBHQ y ejercicio) documentada por Toledo-Pérez y cols.⁴¹ subraya

que la complejidad del fenotipo osteosarcopénico requiere abordajes múltiples e integrados. En el lado nutricional, compuestos como la naringina exhiben un perfil mecanístico que va más allá de su acción antioxidante, modulando vías como PI3K/Akt/mTOR, Wnt/ β -catenina y NF- κ B, con efectos sobre la supervivencia osteoblástica y la osteoclastogénesis.⁶³

El marcado dimorfismo sexual observado en múltiples estudios experimentales, con mayor susceptibilidad en hembras frente a dietas obesogénicas, encuentra correlato clínico en el seguimiento prospectivo de Amouzegar y cols.,⁵⁰ quienes confirmaron que la obesidad abdominal duplica el riesgo de fractura en mujeres, mientras que la hiperglucemia en ayunas mostró una tendencia protectora en hombres, lo que refuerza la necesidad de incluir sistemáticamente ambos sexos en los diseños experimentales.⁵⁰

Las investigaciones preclínicas en modelos animales permiten un control riguroso de las variables metabólicas y un análisis histomorfométrico profundo del tejido óseo. Esto representa una limitación para la traslación directa de los resultados. Las diferencias fisiológicas entre especies y la complejidad fenotípica del síndrome metabólico en humanos sugieren que las conclusiones derivadas de modelos experimentales deben interpretarse con cautela. Por lo tanto, es imperativo reconocer esta brecha como un desafío para la aplicabilidad clínica y subrayar la necesidad de estudios longitudinales en seres humanos que corroboren los mecanismos observados en el laboratorio.

Conclusión

El SM configura un entorno molecular adverso para la unidad musculoesquelética, en el que se revisaron cómo cuatro nodos fisiopatológicos (inflamación crónica de bajo grado, lipotoxicidad, crisis bioenergética mitocondrial y convergencia epigenética) actúan de manera sinérgica sobre el hueso y el músculo. La disociación entre cantidad y

calidad ósea que caracteriza al SM impone la necesidad de herramientas diagnósticas complementarias de la DMO. Las intervenciones combinadas representan la estrategia con mayor respaldo experimental para revertir la reprogramación del microambiente óseo y el deterioro musculoesquelético, aunque su validación clínica aún es incipiente.

Recibido: mayo 2026

Aceptado: mayo 2026

Publicado: julio 2026

Contribuciones de las autoras: Investigación, Visualización, Redacción-borrador original, Redacción-revisión y edición: MPCH, GNAS, VAR, GP.

Conflictos de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento: las autoras declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Referencias

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
2. King S, Klineberg I, Brennan-Speranza TC. Adipose Tissue Dysfunction: Impact on Bone and Osseointegration. *Calcif Tissue Int* 2022;110(1):32-40. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00899-0>.
3. Forte YS, Renovato-Martins M, Barja-Fidalgo C. Cellular and Molecular Mechanisms Associating Obesity to Bone Loss. *Cells* 2023;12(4):521. <https://doi.org/10.3390/cells12040521>.
4. Felice JI, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats. *Metabolism* 2014;63(2):296-305. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.11.002>.
5. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Effects of metabolic syndrome on bone mineral density, histomorphometry and remodelling markers in male rats. *PLoS One* 2018;13(2):e0192416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192416>.
6. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(1):35-43. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0070>.
7. Khan J, Sadie-Van Gijzen H, Kotzé-Hörstmann LM, et al. Characterisation of the influence of dietary fat and sugar on bone health utilising densitometry, micro-computed tomography and histomorphometry. *Bone* 2025;192:117380. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117380>.
8. Brown K, Vahidi G, Hislop BD, et al. Short-term high-fat diet impacts bone material properties and metabolism for adult and aged C57BL/6JN mice. *Commun Biol* 2025;8(1):850. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08263-w>.
9. Micheletti C, Jolic M, Grandfield K, et al. Bone structure and composition in a hyperglycemic, obese, and leptin receptor-deficient rat: Microscale characterization of femur and calvarium. *Bone* 2023;172:116747. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116747>.
10. Kushwaha P, Khambadkone SG, Li M, et al.



- Maternal High-Fat Diet Induces Long-Lasting Defects in Bone Structure in Rat Offspring Through Enhanced Osteoclastogenesis. *Calcif Tissue Int* 2021;108(5):680-692. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00801-4>.
11. Jolic M, Ruscsák K, Emanuelsson L, et al. Leptin receptor gene deficiency minimally affects osseointegration in rats. *Sci Rep* 2023;13:15631. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42379-5>
 12. Caviness PC, Belcher B, Lazarenko OP, et al. Soy Isoflavones Prevent Bone Quality Loss Induced by High-Fat Diet in Rats Through Epigenetic Modifications. *FASEB J* 2025;39(20):e71158. <https://doi.org/10.1096/fj.202500767RRR>.
 13. Nandy A, Helderan RCM, Thapa S, et al. Enhanced fatty acid oxidation in osteoprogenitor cells provides protection from high-fat diet induced bone dysfunction. *J Bone Miner Res* 2025;40(2):283-298. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae195>.
 14. Travinsky-Shmul T, Beresh O, Zaretsky J, et al. Ultra-Processed Food Impairs Bone Quality, Increases Marrow Adiposity and Alters Gut Microbiome in Mice. *Foods* 2021;10(12):3107. <https://doi.org/10.3390/foods10123107>.
 15. Behera J, Ison J, Voor MJ, Tyagi N. Probiotics stimulate bone formation in obese mice via histone methylations. *Theranostics* 2021;11(17):8605-8623. <https://doi.org/10.7150/thno.63749>.
 16. Fernández-Murga ML, Olivares M, Sanz Y. Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 reverses the adverse effects of diet-induced obesity through the gut-bone axis. *Bone* 2020;141:115580. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115580>.
 17. Xia B, Zhu R, Zhang H, et al. Lycopene improves bone quality and regulates AGE/RAGE/NF- κ B signaling pathway in high-fat diet-induced obese mice. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:3697067. <https://doi.org/10.1155/2022/3697067>.
 18. He H, Zhang Y, Sun Y, et al. Folic Acid Attenuates High-Fat Diet-Induced Osteoporosis Through the AMPK Signaling Pathway. *Front Cell Dev Biol* 2022;9:791880. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.791880>.
 19. Rivoira MA, Rigalli A, Corball L, Tolosa de Talamoni N, Rodríguez V. Naringin prevents bone damage in the experimental metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet. *Appl Physiol Nutr Metab* 2022;47(4):395-404. <https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0473>.
 20. Chen J, Jiang X. A high-fructose diet leads to osteoporosis by suppressing the expression of Thrb and facilitating the accumulation of cholesterol. *Cell Death Discov* 2025;11(1):159. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02445-5>.
 21. Li Y, Lu Z, Kirkwood CL, et al. GPR40 deficiency worsens metabolic syndrome-associated periodontitis in mice. *J Periodontol Res* 2023;58(3):575-587. <https://doi.org/10.1111/jre.13107>.
 22. Pragasam SSJ, Venkatesan V. Metabolic Syndrome Predisposes to Osteoarthritis: Lessons from Model System. *Cartilage* 2021;13(1 Suppl):1598S-1609S. <https://doi.org/10.1177/1947603520980161>.
 23. Su W, Liu G, Mohajer B, et al. Senescent preosteoclast secretome promotes metabolic syndrome associated osteoarthritis through cyclooxygenase 2. *eLife* 2022;11:e79773. <https://doi.org/10.7554/eLife.79773>.
 24. Lu Z, Li Y, Yu H, et al. High-fat diet-induced metabolic syndrome increases ligature-induced alveolar bone loss in mice. *Oral Dis* 2023;29(3):1312-1323. <https://doi.org/10.1111/odi.14105>.
 25. Li Y, Lu Z, Zhang L, et al. Inhibition of acid sphingomyelinase by imipramine abolishes the synergy between metabolic syndrome and periodontitis on alveolar bone loss. *J Periodontol Res* 2022;57(1):173-185. <https://doi.org/10.1111/jre.12951>.
 26. Ali D, Figeac F, Caci A, et al. High-fat diet-induced obesity augments the deleterious effects of estrogen deficiency on bone:

- Evidence from ovariectomized mice. *Aging Cell* 2022;21(12):e13726. <https://doi.org/10.1111/ace1.13726>.
27. Plotkin LI, Essex AL, Davis HM. RAGE Signaling in Skeletal Biology. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17(1):16-25. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00499-w>.
28. Lasalvia S, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Wanionok NE. Metformin treatment prevents experimental metabolic syndrome-induced femoral bone marrow adiposity in rats. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2024;41(1):28-36. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2024.411.13333>.
29. He C, Hu C, He WZ, et al. Macrophage-derived extracellular vesicles regulate skeletal stem/progenitor cell lineage fate and bone deterioration in obesity. *Bioact Mater* 2024;36:508-23. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.06.035>.
30. Rodrigues FG, Ormanji MS, Meca R, et al. Effects of a high-fat diet on gut microbiota and possible implications for bone health in male Wistar rats. *Lipids* 2025;60(5):261-72. <https://doi.org/10.1002/lipd.12440>.
31. Wada N, Abe N, Miyauchi K, Makino S, Kakizaki H. High-Fat and High-Sucrose Diet Leads to Skeletal Muscle Loss and Bladder Dysfunction in Rat. *Res Rep Urol* 2023;15:305-313. <https://doi.org/10.2147/RRU.S406808>.
32. Tagawa T, Eshima H, Kakehi S, Kawamori R, Watada H, Tamura Y. A chronic high-fat diet does not exacerbate muscle atrophy in fast-twitch skeletal muscle of aged mice. *Exp Physiol* 2023;108(7):940-5. <https://doi.org/10.1113/EP091106>.
33. Eduardo RC, Karla C. Sucrose-induced metabolic syndrome differentially affects energy metabolism and fiber phenotype of EDL and soleus muscles during exercise in the rat. *Physiol Rep* 2024;12(13):e16126. <https://doi.org/10.14814/phy2.16126>.
34. Delgado-Bravo M, Hart DA, Reimer RA, Herzog W. Alterations in skeletal muscle morphology and mechanics in juvenile male Sprague Dawley rats exposed to a high-fat high-sucrose diet. *Sci Rep* 2023;13:12013. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38487-x>.
35. Smith HE, Abughazaleh N, Seerattan RA, et al. Sex-specific response of intramuscular fat to diet-induced obesity in rats. *Sci Rep* 2025;15(1):2147. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-85084-7>
36. Zhu H, Sun Q, Tang H, et al. A novel rat model of sarcopenic obesity based on aging and high-fat diet consumption. *Biogerontology* 2023;24(2):235-44. <https://doi.org/10.1007/s10522-022-10010-1>.
37. Chávez-Ortega MP, Almanza-Pérez JC, Sánchez-Muñoz F, et al. Effect of Supplementation with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Metabolic Modulators in Skeletal Muscle of Rats with an Obesogenic High-Fat Diet. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17(2):222. <https://doi.org/10.3390/ph17020222>.
38. Nogueira-Ferreira R, Santos I, Ferreira R, et al. Exercise training impacts skeletal muscle remodelling induced by metabolic syndrome in ZSF1 rats through metabolism regulation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2023;1869(6):166709. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166709>.
39. de Brito Fontana H, Ríos JL, Michaiel J, et al. Skeletal Muscle Composition and the Effects of Exercise and/or Prebiotic Fiber in Preventing Diet Related Morbidities. *J Funct Morphol Kinesiol* 2025;10(2):113. <https://doi.org/10.3390/jfmk10020113>.
40. Ivić V, Zjalić M, Blažetić S, et al. Elderly rats fed with a high-fat high-sucrose diet developed sex-dependent metabolic syndrome regardless of long-term metformin and liraglutide treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1181064. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1181064>.
41. Toledo-Pérez R, López-Cervantes SP, Hernández-Álvarez D, et al. Metformin and tBHQ Treatment Combined with an Exercise Regime Prevents Osteosarcopenic Obesity



- in Middle-Aged Wistar Female Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:5294266. <https://doi.org/10.1155/2021/5294266>.
42. Tan MY, Zhu SX, Wang GP, et al. Impact of metabolic syndrome on bone mineral density in men over 50 and postmenopausal women according to U.S. survey results. *Sci Rep* 2024;14(1):7005. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57352-z>.
43. Bagherzadeh M, Sajjadi-Jazi SM, Sharifi F, Larijani B, Ostovar A. Effects of metabolic syndrome on bone health in older adults: the Bushehr Elderly Health (BEH) program. *Osteoporos Int* 2020;31(10):1975-84. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05455-4>.
44. Lee CY, Chuang YS, Lee CH, et al. Linking metabolic syndrome with low bone mass through insights from BMI and health behaviors. *Sci Rep* 2023;13(1):14393. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41513-7>.
45. Hilton C, Vasan SK, Neville MJ, Christodoulides C, Karpe F. The associations between body fat distribution and bone mineral density in the Oxford Biobank: a cross sectional study. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;17(1):75-81. <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2008238>.
46. Li Y. Association between obesity and bone mineral density in middle-aged adults. *J Orthop Surg Res* 2022;17(1):268. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03161-x>.
47. Totaro M, Barchetta I, Sentinelli F, et al. Waist circumference, among metabolic syndrome components, predicts degraded trabecular bone score: a retrospective study of a female population from the 2005-2008 NHANES cohorts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1476751. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1476751>.
48. Deng G, Yin L, Li K, et al. Relationships between anthropometric adiposity indexes and bone mineral density in a cross-sectional Chinese study. *Spine J* 2021;21(2):332-42. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.10.019>.
49. Erlangga D, Brozek W, Peter RS, et al. Metabolic factors and hip fracture risk in a large Austrian cohort study. *Bone Rep* 2020;12:100244. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100244>.
50. Amouzegar A, Asgari S, Azizi F, Momenan AA, Bozorgmanesh M, Hadaegh F. The role of metabolic syndrome and its components in incident fracture: a 15-year follow-up among the Iranian population. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(5):e1968-e1983. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab023>.
51. Hanane B, Madiha B, Abdelmajid S. Metabolic syndrome in postmenopausal women with osteoporosis and its relationship with bone density and turnover markers. *Reumatologia* 2025;63(5):321-30. <https://doi.org/10.5114/reum/203545>.
52. Starup-Linde J, Ornstrup MJ, Kjær TN, et al. Bone density and structure in overweight men with and without diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:837084. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.837084>.
53. Al-Dawood E, Zafar M. Association between metabolic syndrome and bone mineral density among menopausal Saudi women: case-control study. *Med J Islam Repub Iran* 2021;35:26. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.26>.
54. Wung CH, Chung CY, Wu PY, et al. Associations between Metabolic Syndrome and Obesity-Related Indices and Bone Mineral Density T-Score in Hemodialysis Patients. *J Pers Med* 2021;11(8):775. <https://doi.org/10.3390/jpm11080775>.
55. Jiang XA, Zhang HL, Ye BT, et al. Negative correlation between relative fat mass and bone mineral density: NHANES 2011-2018. *Front Public Health* 2025;13:1584293. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1584293>.
56. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Rendina M, Viceconti R, Strazzullo P. Metabolic syndrome is not associated to an increased risk of low bone mineral density in men at risk for osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2022;45(2):309-15. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01638-w>.
57. Ojo O, Onilude Y, Brooke J, Apau V,

- Kazangarare I, Ojo O. The effect of type 2 diabetes on bone quality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* 2025;22(6):910. <https://doi.org/10.3390/ijerph22060910>.
58. Xu X, Wang W, Zou J, Kratz K, Deng Z, Lendlein A, Ma N. Histone modification of osteogenesis related genes triggered by substrate topography promotes human mesenchymal stem cell differentiation. *ACS Appl Mater Interfaces* 2023;15(25):29752-66. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c01481>.
59. Martiniakova M, Mondockova V, Kovacova V, et al. Interrelationships among metabolic syndrome, bone-derived cytokines, and the most common metabolic syndrome-related diseases negatively affecting bone quality. *Diabetol Metab Syndr* 2024;16(1):217. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01440-7>.
60. González-Salvatierra S, García-Fontana C, Lacal J, et al. Cardioprotective function of sclerostin by reducing calcium deposition, proliferation, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22(1):301. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02043-8>.
61. Zhang N, Wang L, Li X, et al. Role of Sclerostin in Cardiovascular System. *Int J Mol Sci* 2025;26(10):4552. <https://doi.org/10.3390/ijms26104552>.
62. Hu X, Wang Z, Wang W, et al. Irisin as an agent for protecting against osteoporosis: a review of the current mechanisms and pathways. *J Adv Res* 2024;62:175-86. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.09.001>.
63. Gan J, Deng X, Le Y, Lai J, Liao X. The development of naringin for use against bone and cartilage disorders. *Molecules* 2023;28(9):3716. <https://doi.org/10.3390/molecules28093716>.