

El hueso, ¿un regulador del metabolismo energético?

Preciado-Estrella Diego Antonio *

Resumen.

En los últimos años la investigación en torno a los trastornos del metabolismo energético ha conducido a explorar el papel de un actor poco conocido hasta el momento en la regulación endocrina – metabólica del organismo: el hueso. La observación de que pacientes obesos o con sobrepeso (no asociado a Síndrome de Cushing u otras endocrinopatías) suelen poseer una densidad mineral ósea adecuada, llevó a indagar acerca de los responsables de esta situación, identificándose una relación hasta el momento poco conocida entre el hueso, el tejido adiposo y el páncreas, descubriendose así nuevas hormonas que funcionan como reguladores energéticos tales como la leptina, la adiponectina y la osteocalcina. Dichos mediadores podrían constituir a mediano y largo plazo nuevos blancos terapéuticos para el control de enfermedades tan comunes como la diabetes mellitus y la dislipidemia.

Palabras clave: *osteocalcina, hueso, metabolismo, adiponectina, insulina, diabetes.*

Introducción.

Bien sabido es que la primera causa de muerte en el ser humano del siglo XXI son los padecimientos relacionados con el estilo de vida y los malos hábitos higiénico-dietéticos como el sedentarismo. Por citar solo algunos ejemplos de esto tenemos trastornos como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las dislipidemias y por supuesto el sobrepeso y la obesidad.

Dado el impacto social y económico de estos padecimientos la investigación en torno a estos trastornos es fructífera, por lo que las líneas que buscan esclarecer etiologías, nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos son múltiples. Una de las más recientes es el interés por aclarar el papel que desempeña el tejido óseo en el metabolismo energético.

Desarrollo.

Esta inquietud nació de la observación de que las personas con un fenotipo compatible con el síndrome metabólico (sobrepeso, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, etc), solían mantener una densidad mineral ósea (DMO) adecuada (con excepción de algunos trastornos particulares como el Síndrome de Cushing u otras endocrinopatías). De manera análoga se observó que los pacientes con peso adecuado o bajo son más propensos a presentar una

* Médico Interno de Pregrado,
Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde (HCFAA).

Instructor de Fisiología,
Fisiopatología y Terapéutica
Farmacológica del Laboratorio de
Ciencias Fisiológicas, Departamento
de Fisiología del Centro
Universitario de Ciencias de la
Salud (CUCS). Universidad de
Guadalajara. Miembro Activo de la
Centenaria Sociedad Médica de
Guadalajara. Colaborador Becario
del Instituto de Investigación en
Reumatología y Sistema Músculo -
Esquelético (IIRSME) del Centro
Universitario de Ciencias de la
Salud (CUCS). Universidad de
Guadalajara.

Número 2, Volumen 1, Julio-Agosto 2009

REVISTA MÉDICA MD

disminución de la DMO en comparación con personas obesas o con sobrepeso. La explicación propuesta para estas observaciones es que los huesos de las personas obesas están sometidos a una mayor carga mecánica y, por lo tanto, suelen ser huesos fuertes. De esta manera vemos como un trastorno endocrino-metabólico-energético como la obesidad ejerce un efecto final sobre el hueso. La pregunta aquí es: ¿cuál es la respuesta del hueso o su retroalimentación?

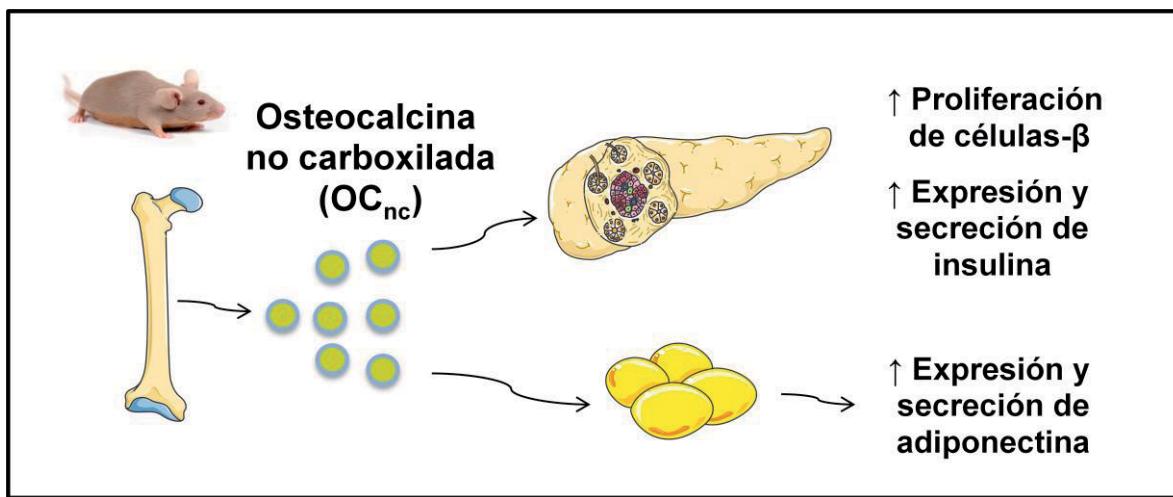


Fig-1. Esquema que demuestra la función biológica en ratones de la Osteocalcina No Carboxilada (OC_{NC}) sobre el tejido pancreático y adiposo, así como sus efectos en el metabolismo energético.

Recientemente se demostró que la leptina, una hormona que regula el metabolismo energético, al unirse a su receptor en neuronas hipotalámicas ejerce una influencia sobre la función ósea, pero al buscar la opción contraria, es decir, la respuesta del hueso sobre el metabolismo se encontró que en ratones el hueso participa en el control glucémico, promoviendo la proliferación de células β, aumentando la expresión y secreción de insulina y adiponectina¹. Al parecer el mediador biológico de estas acciones en el metabolismo energético es la osteocalcina (OC).

La osteocalcina es la molécula proteica no colágena más abundante del hueso que se comporta también como una hormona, siendo producida por los osteoblastos. También se le conoce como BGP por sus siglas en inglés *Bone gla-proteín*. El gen que codifica para esta proteína se localiza en el cromosoma 1q.25 de donde se produce la proteína de 49 aminoácidos que es específica de hueso y de dentina². Se sintetiza durante la fase de mineralización de la osteogénesis. Alrededor de 20% de la OC sintetizada no se incorpora al hueso pasando a la circulación; posteriormente a su síntesis intracelular, la osteocalcina sufre modificaciones postraduccionales convirtiéndose en una de 2 formas: osteocalcina carboxilada (OC_c) y osteocalcina no carboxilada (OC_{nc}). La forma carboxilada suele permanecer en hueso, donde tiene afinidad por iones calcio, hidroxiapatita y fosfolípidos, depositándose como parte de la matriz ósea y funcionando como activador de osteoclastos de acuerdo con las necesidades del hueso. La forma no carboxilada es la que, cuando pasa al torrente sanguíneo, ejerce efectos endocrino – metabólicos principalmente sobre páncreas y tejido adiposo pardo y blanco, incrementando la proliferación de células β y la síntesis de insulina en páncreas, mientras que en la grasa incrementan la síntesis y liberación de adiponectina, hormona que favorece la sensibilidad a la insulina, regulando así el metabolismo de la glucosa y disminuyendo la masa adiposa de los ratones. Sin embargo, este péptido tiene una vida media muy corta, metabolizándose en hígado y riñón rápidamente. (Fig-1)

Estudios *in Vitro* usando islotes de células pancreáticas y de células β y adipocitos han demostrado que cantidades picomolares de osteocalcina son suficientes para regular la expresión de los genes de la insulina y de proliferación de células β, mientras que cantidades nanomolares afectan la producción de adiponectina por parte del adipocito de la grasa parda y blanca. Estudios *In vivo* utilizando ratones han mostrado la misma diferencia en la capacidad de la osteocalcina para regular el metabolismo de la glucosa por un lado, y para influenciar la sensibilidad a la insulina y el tejido graso por el otro.³ Esto mediante diversos experimentos en los que se ha comprobado que una mayor concentración sérica de Osteocalcina en el ratón incrementa la población de células β pancreáticas (verificado histológicamente en tejido pancreático) e induciendo una mayor concentración sérica de adiponectina.¹

Si bien, es cierto que la mayoría de dichos estudios se han realizado en ratones, es posible que la OC_{nc} esté involucrada en el control glucémico en el humano, pues se ha observado que los pacientes diabéticos presentan una baja concentración sérica de Osteocalcina, lo cual hace pensar que al menos en teoría esta hormona podría mejorar la glucemia del diabético si se utilizara como terapéutica.

Durante décadas el hueso ha sido visto como una estructura calcificada más que un tejido activo con importantes funciones endocrinas que proporcione un aporte importante a la homeostasis del organismo.⁴ Una pregunta crítica respecto a esto es si los hallazgos de la osteocalcina, en el metabolismo de los ratones, son extensibles a otros animales y particularmente a los seres humanos; algo que seguramente la investigación en los próximos años aclarará.⁵

Conclusiones

- La osteocalcina no carboxilada (OC_{nc}) ha demostrado en ratones inducir la proliferación de células β pancreáticas, así como aumentar la síntesis y liberación de insulina y adiponectina, reduciendo el tejido adiposo

- La concentración sérica de osteocalcina pueden permitir distintas funciones del metabolismo energético potenciándolas o inhibiéndolas
- Los pacientes diabéticos poseen cifras de osteocalcina sérica más bajas que los no diabéticos

Bibliografía:

- 1.Na Kyung Lee,¹ Hideaki Sowa,¹ Eiichi Hinoi,¹ Mathieu Ferron,¹ Jong Deok Ahn,³ Cyrille Confavreux, et al, Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton, *Cell* 130, 456-469pp 2007 Elsevier Inc.
- 2.Shibing Yu, Renny T. Franceschi, Min Luo, Xiaoyan Zhang, Di Jiang, Yumei Lai, et al, Parathyroid Hormone Increases Activating Transcription Factor 4 Expression and Activity in Osteoblasts: Requirement for Osteocalcin Gene Expression, *Endocrinology* 149(4):1960–1968, 2008 by The Endocrine Society.
- 3.Mathieu Ferron, Eiichi Hinoi, Gerard Karsenty, and Patricia Ducy, Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice *Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences* (2008).
- 4.Eva Kassi and Athanasios G Papavassiliou A possible role of osteocalcin in the regulation of insulin secretion: human *in vivo* evidence?, *Journal of Endocrinology* (2008) 199, 157 – 153.
- 5.Shibing Yu[#], Yu Jiang, Deborah L. Galson, Min Luo, Yumei Lai, Yi Lu, Hong-Jiao Ouyang, Jian Zhang, Guozhi Xiao, et al General Transcription Factor IIA-₊ Increases Osteoblast-specific Osteocalcin Gene Expression via Activating Transcription Factor 4 and Runt-related Transcription Factor 2, *The Journal Of Biological Chemistry* VOL. 283, NO. 9, pp. 5542–5553, 2008.