

EL HUESO COMO FUENTE DE HORMONAS

ARIEL SÁNCHEZ*

Centro de Endocrinología, Rosario

Resumen

Clásicamente se ha visualizado al hueso como un elemento de sostén, un punto de apoyo para los músculos y la locomoción. Sin embargo en los últimos años se ha desentrañado el complejo papel del hueso como verdadero órgano endocrino, fuente de múltiples hormonas y citoquinas, y actor importante en el equilibrio energético del organismo, con ejes complejos: tejido graso, leptina, SNC, recambio óseo y masa ósea.

Palabras clave: hueso, hormonas, vitamina D, PTH, FGF23, serotonina, esclerostina, osteocalcina, periostina.

THE BONE AS A SOURCE OF HORMONES

Abstract

Classically, the bone has been visualized as a support element, a lever for muscles and locomotion. However, in recent years the complex role of bone as a true endocrine organ, a source of multiple hormones and cytokines, and an important player in the energy balance of the body, has been unraveled, with the understanding of complex axes: fatty tissue, leptin, CNS, bone turnover and bone mass.

Key words: bone, hormones, vitamin D, PTH, FGF23, serotonin, sclerostin, osteocalcin, periostin.

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.
Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org

Introducción

Hasta hace una década el hueso era considerado principalmente como un elemento anatómico, estructural, básico para el movimiento de los animales superiores.

Por cierto, ya se reconocía su papel en la homeostasis fosfocálcica: principal reservorio de calcio, y blanco de sus principales reguladores (PTH, vitamina D).

Recientemente ha crecido el interés por otros reguladores de la masa y el metabolismo óseos. Además, ha habido un gran desarrollo en el conocimiento de sustancias originadas en el hueso y que tienen impacto en otros órganos y sistemas (adiponectina, osteocalcina, etc.).¹

Hay una compleja interacción humoral entre el hueso y otros órganos como el riñón, el intestino y el páncreas. Si disminuye la fosfatemia la reabsorción tubular de fósforo cae. El FGF23 originado en hueso disminuye la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal, con lo que baja la síntesis de calcitriol y aumenta la del 24,25-dihidroxicolecalciferol, considerado un producto catabólico, inactivo.² También en el hueso se segrega osteocalcina, que en su forma activa (no carboxilada) estimula a las células beta del páncreas para segregar insulina y a los adipocitos para segregar adiponectina; al mismo tiempo, aumenta la sensibilidad muscular a la insulina y favorece la captación y utilización de la glucosa por parte de los miocitos.²

Hay varios rulos homeostáticos interesantes y poco conocidos entre el hueso y otros tejidos. La paratiroides, mediante la PTH, favorece el flujo del calcio depositado en el tejido óseo hacia el medio interno. Pero el hueso estimulado por la PTH segrega FGF23, que tiene una acción inhibitoria sobre las células paratiroides y la secreción de PTH.³

La osteocalcina originada en el hueso estimula a los adipocitos para que segreguen leptina. Esta citoquina tiene un efecto frenador sobre los centros cerebrales que habitualmente favorecen el recambio óseo.³

De modo que ya podemos visualizar al hueso en el centro de por lo menos dos circuitos homeostáticos importantes: el energético y el mineral.

FGF23

Si disminuye el calcio sérico aumenta la secreción de PTH, la que aumenta la fosfatemia inhibiendo dos enzimas clave en los túbulos renales donde se produce habitualmente la reabsorción de fósforo; aumenta tam-

bién la síntesis de calcitriol, con mayor absorción intestinal de calcio y mayor reabsorción tubular de calcio en el riñón. Con todo lo cual se logra restaurar el nivel de calcio plasmático sin alterar la fosfatemia, que no había sido el perturbador inicial del equilibrio mineral.³

Recordemos al FGF23 como un potente agente fosfatúrico. En la insuficiencia renal sus niveles séricos aumentan en paralelo a los de la PTH, lo que se interpreta como un intento de excretar el fósforo que se acumula en el medio interno por la disminución del filtrado glomerular.³

Osteocalcina

La insulina inhibe la síntesis de osteoprotegerina (OPG). Esto estimula a los osteoclastos, creando además un medio ácido, favorable para la decarboxilación de la osteocalcina (OC). Pero es la OC carboxilada la que se unirá a la matriz ósea; su carboxilación está favorecida por la proteína tirosinafosfatasa, presente en osteoblastos y células de Sertoli, y depende de la vitamina K. La OC decarboxilada (la carboxilación la inhibe) interviene en el metabolismo del fósforo y la vitamina D. Es un potente estimulador de la síntesis de insulina en el páncreas, y regula además el metabolismo de los ácidos grasos en el hígado. Tiene que ver con el aparato reproductor masculino y la cognición. Actúa mediante el receptor GPRC6A (ubicuo).⁴ Los ratones GPRC6A (-/-) tienen hiperglicemia; hay relación inversa entre osteocalcina y resistencia insulínica y adiposidad corporal.⁵

Serotonina

Otro regulador de la función endocrina del hueso es la serotonina. Las células cromafínicas intestinales tienen la hidroxilasa 1 del triptofano y sintetizan serotonina. Hay receptores para serotonina en hueso, donde esta sustancia inhibe la vía Creb (*cyclic-AMP responsive element binding protein*), con lo cual anula la función osteoblástica. LRP5 aumenta la formación ósea inhibiendo la expresión de la hidroxilasa 1 del triptofano en el duodeno.⁶

Esclerostina

El hueso produce otras sustancias que tienen efecto sistémico. Los osteocitos no cargados mecánicamente sintetizan esclerostina (SOST), la que inhibe los osteoblastos y la formación ósea; esto ayuda para entender la pérdida de masa ósea que se da en la inmovilidad o en la ingravidez. Producen además RANKL (ligando del

RANK, receptor activador del factor nuclear *kappa*), fuerte activador de los osteoclastos y de la resorción ósea. La esclerostina circulante aumenta en la transición a la menopausia; los estrógenos la disminuyen. Los niveles de esclerostina están en relación inversa con la densidad mineral ósea (DMO).⁵

La esclerostina circulante aumenta en atletas... Éste fue un dato inquietante, pero la información reciente es que favorece la adaptación al ejercicio a través de señalización en miofibrillas.⁷

Se ha documentado aumento de la esclerostina sérica en la uremia; su papel podría ser defensivo, evitando la calcificación vascular.³

Los osteocitos poseen 1α -hidroxilasa, y generan calcitriol, con efecto local (paracrino) y posiblemente sistémico; producen también fosfatonas, la más conocida de las cuales es el FGF-23. Ambas hormonas regulan el metabolismo del fósforo:⁵

- el calcitriol promueve su absorción intestinal,
- el FGF-23 favorece su excreción renal.

El FGF-23 actúa sobre un receptor en la superficie de las células blanco (en paratiroides, túbulo renal, etc.) llamado Klotho: es una proteína transmembrana que tiene 251 aa.

Hay mucha investigación sobre el papel de Klotho en los procesos de envejecimiento.

Además, el dúo FGF-23/Klotho se estudia en el síndrome metabólico, la cirrosis, la hipertensión arterial y la hipertrofia ventricular, etc.⁵

Osteocalcina y aparato reproductor

La osteocalcina estimula la síntesis de LH y de testosterona, en un sistema no retrorregulado. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre niveles de osteocalcina y el conteo espermático o los niveles séricos de LH o testosterona. El tema está en estudio.⁸

Osteocalcina y cognición

Se ha encontrado una correlación positiva entre niveles circulantes de osteocalcina y cognición en mujeres.⁹

Periostina

Otro regulador sistémico del metabolismo fosfocálcico se denomina periostina pues es abundante en el periostio. La periostina es una proteína expresada también por los osteocitos. Estimula la vía anabólica Wnt;

los ratones sin este gene tienen osteopenia y menor resistencia ósea. El tratamiento con teriparatida en pacientes con osteoporosis aumenta 6-12% los niveles circulantes de periostina, y éstos se correlacionan con la ganancia de masa ósea (por DXA) en columna lumbar y cuello femoral.¹⁰

Osteoprotegerina

La osteoprotegerina (OPG) es un receptor soluble producido por los osteoblastos, que se une al RANKL, bloqueándolo e impidiendo que estimule a los osteoclastos. De tal manera que en un determinado sitio de recambio óseo se da una oposición entre los estímulos resortivos y los antiresortivos: de cuál predomine dependerá la pérdida o ganancia neta de hueso en ese sitio.¹¹

Rol de la médula ósea

Un componente importante de la médula ósea son los adipocitos, que comparten con las células óseas un antecesor común: las células madre mesenquimáticas. Hoy se considera a la grasa medular como un importante regulador del balance energético del hueso, de la hematopoyesis, de la osteogénesis y del recambio óseo.¹²

La osteogénesis y la adipogénesis son controladas por mecanismos de señales específicas, citoquinas circulantes y factores de transcripción como Runx2 y Ppar γ . Una hipótesis es que la adipogénesis es una vía secundaria, la que se activa si están ausentes los estímulos osteogénicos.¹³

Factores osteogénicos locales como los ligandos del Wnt, el Wnt1 (sintetizado por los osteoblastos) y el Wnt10b disminuyen la adipogénesis. Los efectos locales de la leptina y la adiponectina todavía están en estudio. Los antagonistas del Wnt, como la esclerostina (segregada por los osteocitos), el Dkk1 (*Dickkopf related protein 1*, sintetizado por células madre, osteoblastos y osteocitos) o el sFRP1 (*Secreted Frizzled Related Protein 1*) segregado por células madre y preadipocitos de la médula ósea) inhiben la osteoblastogénesis y promueven la adipogénesis. La deficiencia de estrógenos o de PTH y el exceso de glucocorticoides también favorecen la adipogénesis.¹⁴

Estas condiciones podrían además alterar la actividad de los adipocitos medulares.

Estas células podrían estimular la osteoclastogénesis por medio de la síntesis de RANKL, TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) e IL6 (interleuquina). Los adi-

pocitos pueden liberar ácidos grasos saturados, capaces de alterar la función y la sobrevivencia de los osteoblastos. Finalmente, los adipocitos podrían estimular su propia expansión segregando sFRP1 y quemerina la cual es tanto proadipogénica como anti-osteoblastogénica.¹⁴

Una rápida enumeración nos recordará los factores y citoquinas originadas en los adipocitos: adiponectina, leptina, TNF- α , PAI-1, IL6, IL8, resistina, osteoprotegerina, RANKL, M-CSF, catepsina, visfatina, etc. La evidencia de los efectos sistémicos de algunas de estas sustancias derivan de estudios *in vitro* y animales.¹⁵

Paradoja observada durante la restricción calórica

Como sabemos, caen la grasa subcutánea y la grasa visceral, pero aumenta el tejido adiposo medular. Los

factores implicados serían el descenso de leptina y de estradiol, el aumento de la ghrelina, del FGF-21, y del cociente cortisol/corticosterona... El descenso de peso disminuye la masa ósea (efecto más rápido y marcado en el hueso trabecular). Cómo se relaciona la osteopenia con el aumento de la adiposidad medular está en estudio.¹⁶

Conclusión

Debemos entender al hueso como un actor importante en el equilibrio energético del organismo, con ejes complejos: tejido graso, leptina, SNC, recambio óseo, masa ósea.¹⁷

Conflicto de intereses: ninguno.

Bibliografía

- Brunetti G, D'Amelio P, Wasniewska M, Mori G, Faienza MF. *Bone: endocrine target and organ (Editorial)*. Front Endocrinol 8:354, 2017.
- Fukumoto S, Martin TJ. *Bone as an endocrine organ*. Trends Endocrinol Metab 20:230-6, 2009.
- Bruzzese A, Lacquaniti A, Cernaro V, et al. *Sclerostin levels in uremic patients: a link between bone and vascular disease*. Ren Fail 38:759-64, 2016.
- Cappariello A, Ponzetti M, Rucci N. *The "soft" side of the bone: unveiling its endocrine functions*. Horm Mol Biol Clin Invest 28:5-20, 2016.
- Zofkova I. *Involvement of bone in systemic endocrine regulation*. Physiol Res 67:669-77, 2018.
- Sánchez A. *Serotonina: un mensajero entre el cerebro, el intestino y el hueso*. Actual Osteol 8:79-85, 2012.
- Mera P, Laue K, Ferron M, et al. *Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise*. Cell Metab 23:1078-92, 2016.
- El-Kamshoushi AAM, Hassan EM, Hassan PS. *Evaluation of serum level of osteocalcin hormone in male infertility*. Andrologia 49: 12755, 2017.
- Bradburn S, McPhee JS, Bagley L, et al. *Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults*. Age Aging 45: 844-9, 2016.
- Gossiel F, Scott JR, Paggiosi MA, et al. *Effect of teriparatide treatment on circulating periostin and its relationship to regulators of bone formation and BMD in postmenopausal women with osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab 103:1302-9, 2018.
- Manolagas SC. *Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption*. UpToDate. UpToDate Inc., Waltham, Massachusetts (consultado el 16-11-20).
- Hawkes CP, Mostoufi-Moab S. *Fat-bone interaction within the bone marrow milieu: Impact on hematopoiesis and systemic energy metabolism*. Bone 119:57-64, 2019.
- Pierce JL, Begun DL, Westendorf JJ, McGee-Lawrence ME. *Defining osteoblast and adipocyte lineages in the bone marrow*. Bone 118:2-7, 2019.
- Rharass T, Lucas S. *Mechanisms in Endocrinology: bone marrow adiposity and bone, a bad romance?* Eur J Endocrinol 179:R165-82, 2018.
- Sulston RJ, Cawthorn WP. *Bone marrow adipose tissue as an endocrine organ: close to the bone?* Horm Mol Biol Clin Invest 28:21-38, 2016.
- Suchacki KJ, Roberts F, Lovdel A, et al. *Skeletal energy homeostasis: a paradigm of endocrine discovery*. J Endocrinol 234:R67-79, 2017.
- DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S. *The skeleton as an endocrine organ*. Nat Rev Rheumatol 8:674-83, 2012.