

Fisiología del Hueso

Curso Universitario Postgrado de Formación
en Climaterio

Ana María Galich

Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de
Buenos Aires.

Sector de Osteopatías Metabólicas

ana.galich@hospitalitaliano.org.ar



Fisiología del Hueso

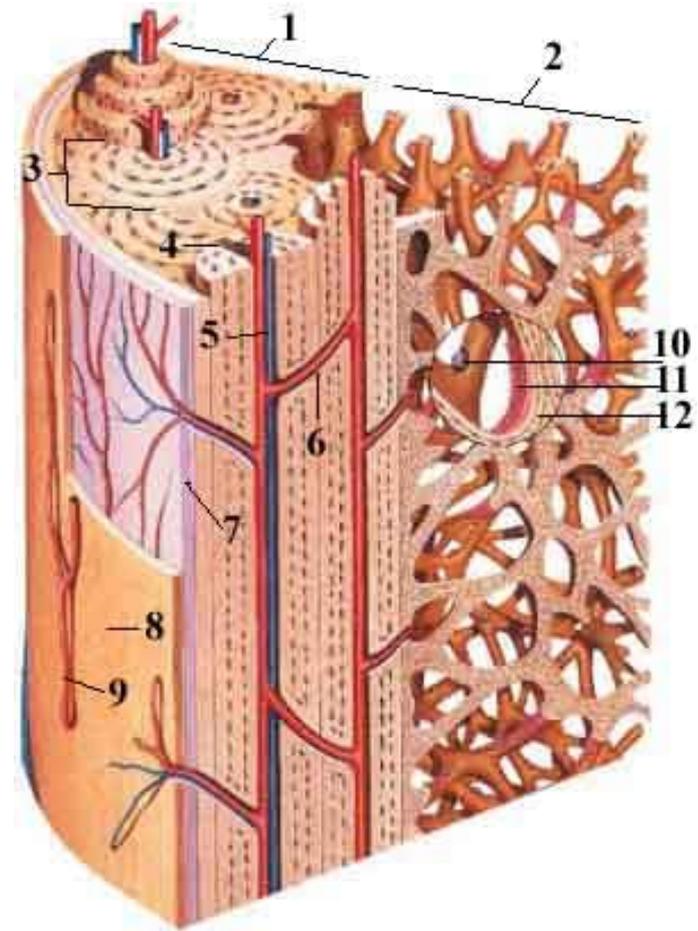
- El esqueleto está compuesto por 206 huesos.
- Contiene el 99% del calcio total.
- Preserva órganos nobles.
- Contiene la médula ósea roja.
- Brinda el sitio de inserción a músculos y tendones.



Hueso

2 tipos:

1. Cortical: 80%
Forma y resistencia.
2. Trabecular: 20%
> actividad metabólica.



Proporción de huesos

Varía según los diferentes sitios esqueléticos:

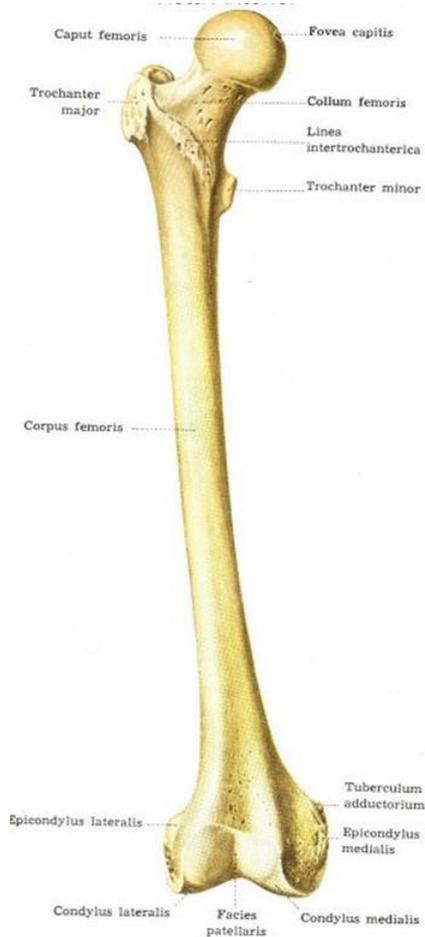
- **Vértebras:** 75% trabecular y 25% cortical.
- **Cabeza femoral:** 50% trabecular y 50% cortical.
- **Diáfisis de radio:** 5% trabecular y 95% cortical.

Hueso cortical:

- Rodeado por periostio.



Composición del hueso



Matriz mineral:
Hidroxiapatita

Matriz orgánica:
**Colágenas y otras
proteínas**



Matriz ósea orgánica

Capas de **colágena tipo 1**.

- Dispuestas ordenadamente: resistencia.

Otras proteínas: 10-15%

- Proteínas no colágenas (NCP)
 - Derivadas del suero.
 - Proteoglicanos.
 - Proteínas glicosiladas.
 - Gla proteínas (osteocalcina, gla proteína de matriz, prot S)



Fisiología del Hueso

- La forma de los huesos depende del **modelamiento**.
 - Proceso de formación no acoplado.
 - Aposición perióstica y endóstica = ganancia MO
- La renovación del hueso depende del **remodelamiento**.
 - Proceso acoplado de resorción y formación.

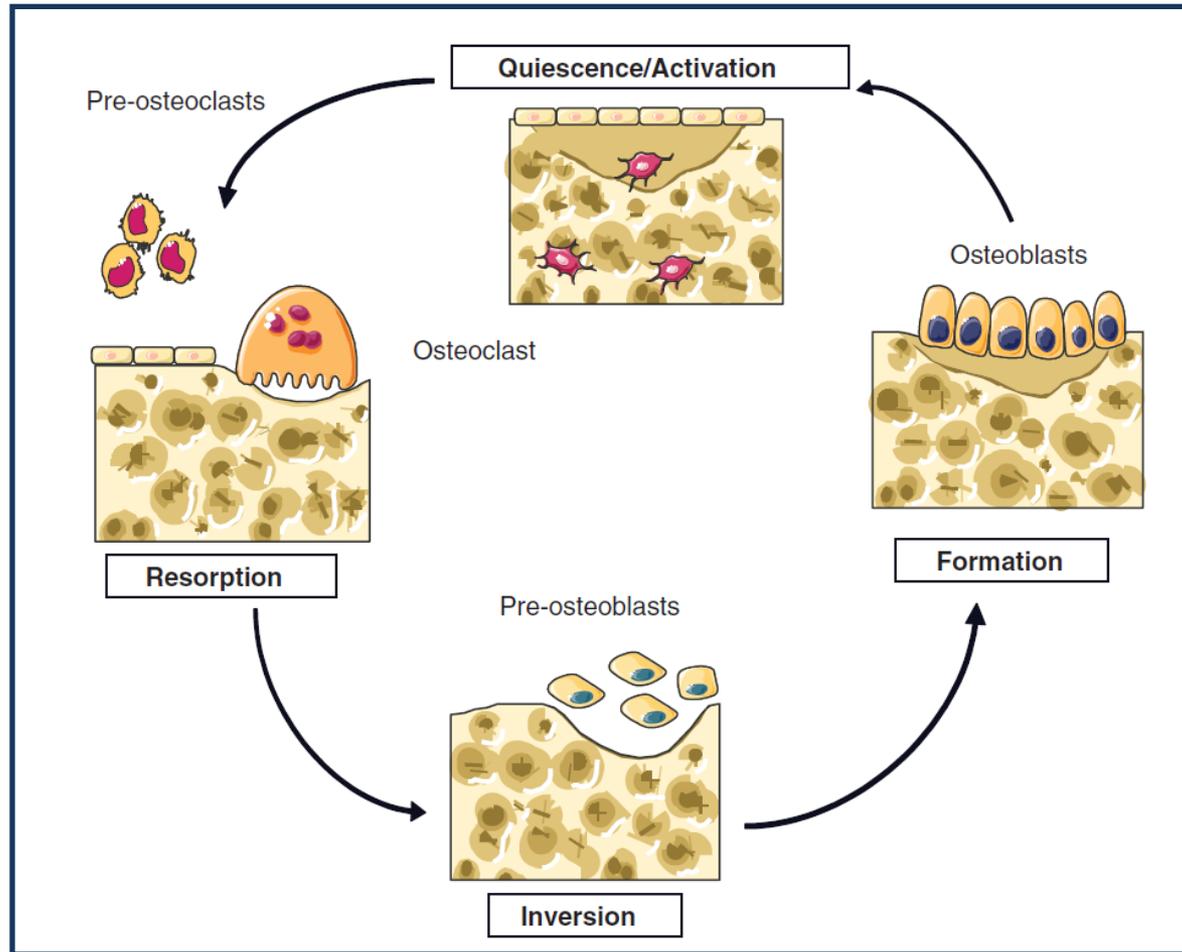


Remodelamiento

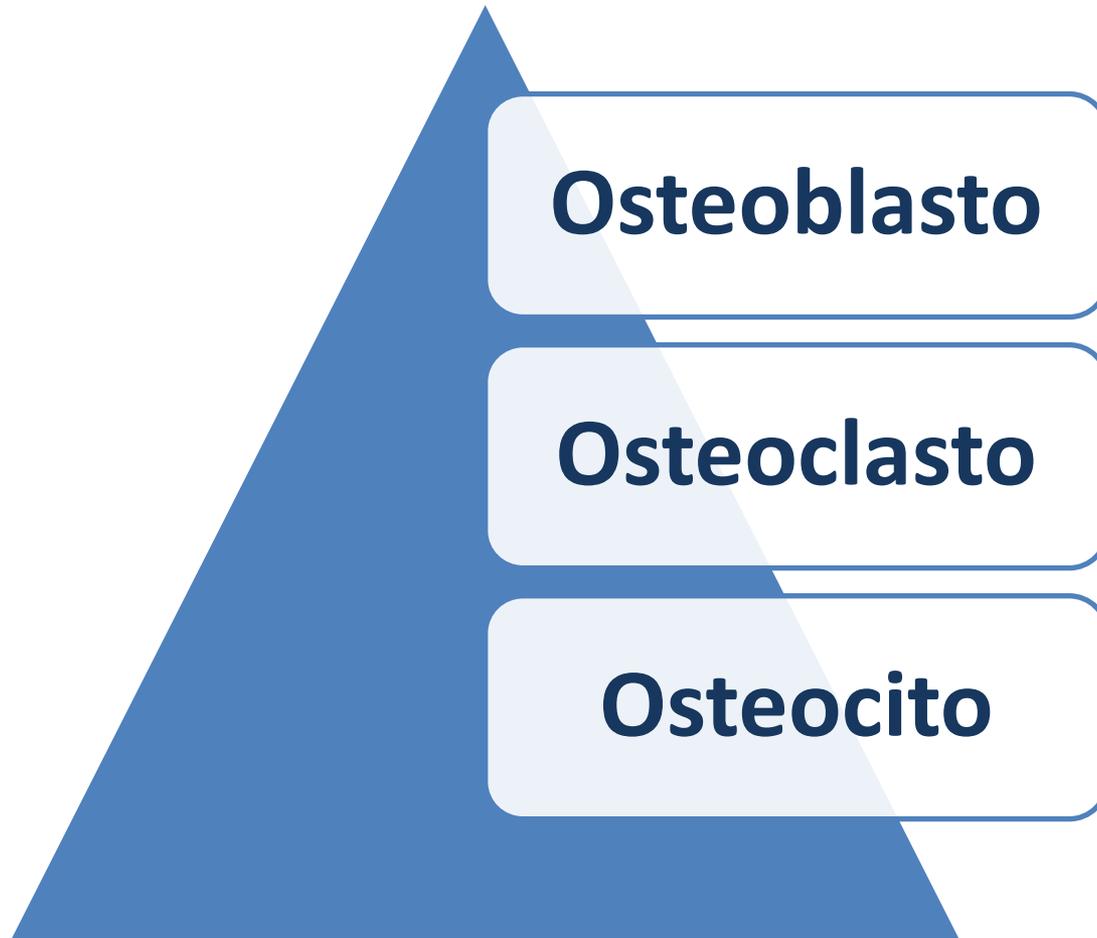
- Regulación finamente controlada.
- Resorción y formación coordinadas.
- Participación de unidades multicelulares básicas (BMU).
- Predominante en hueso trabecular.



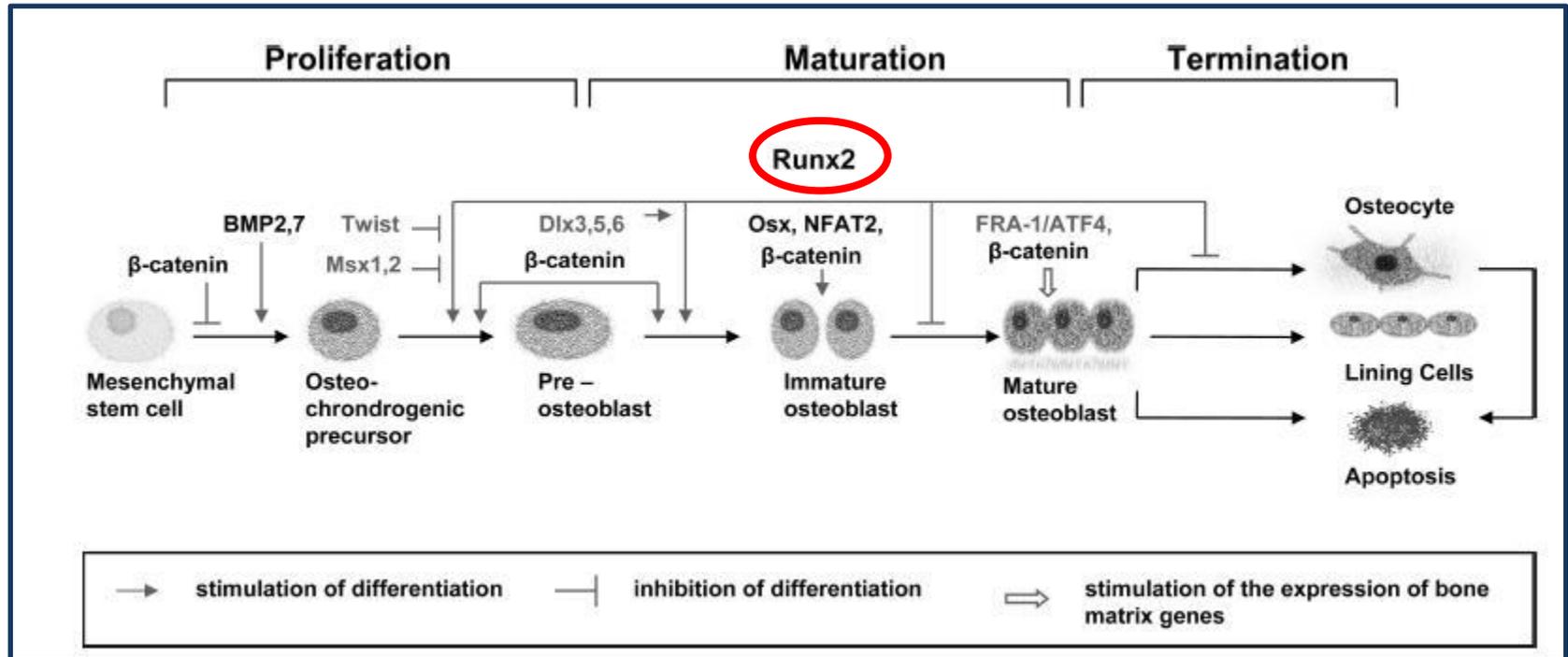
Ciclo de remodelado



Componente celular óseo



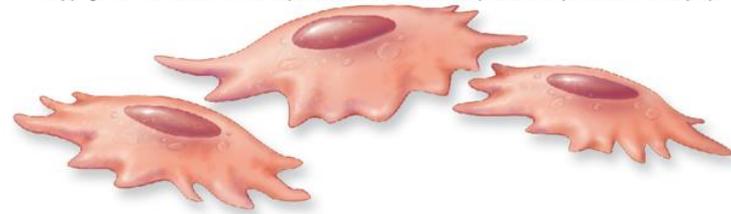
Osteoblastos: Diferenciación desde células mesenquimatosas



La presencia de factor de transcripción **RUNX 2** (antes llamado CBfa1) lleva la diferenciación celular a osteoblastos



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

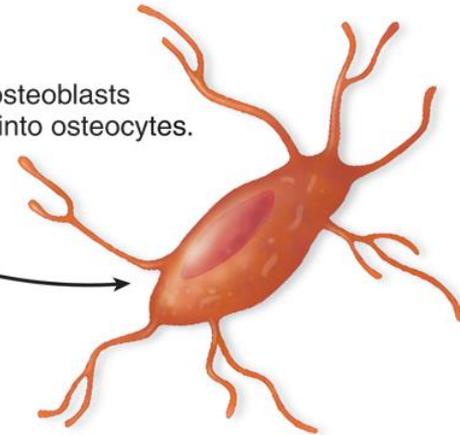


Osteoprogenitor cells develop into osteoblasts.



Osteoblast
(forms matrix of bone tissue)

Some osteoblasts differentiate into osteocytes.



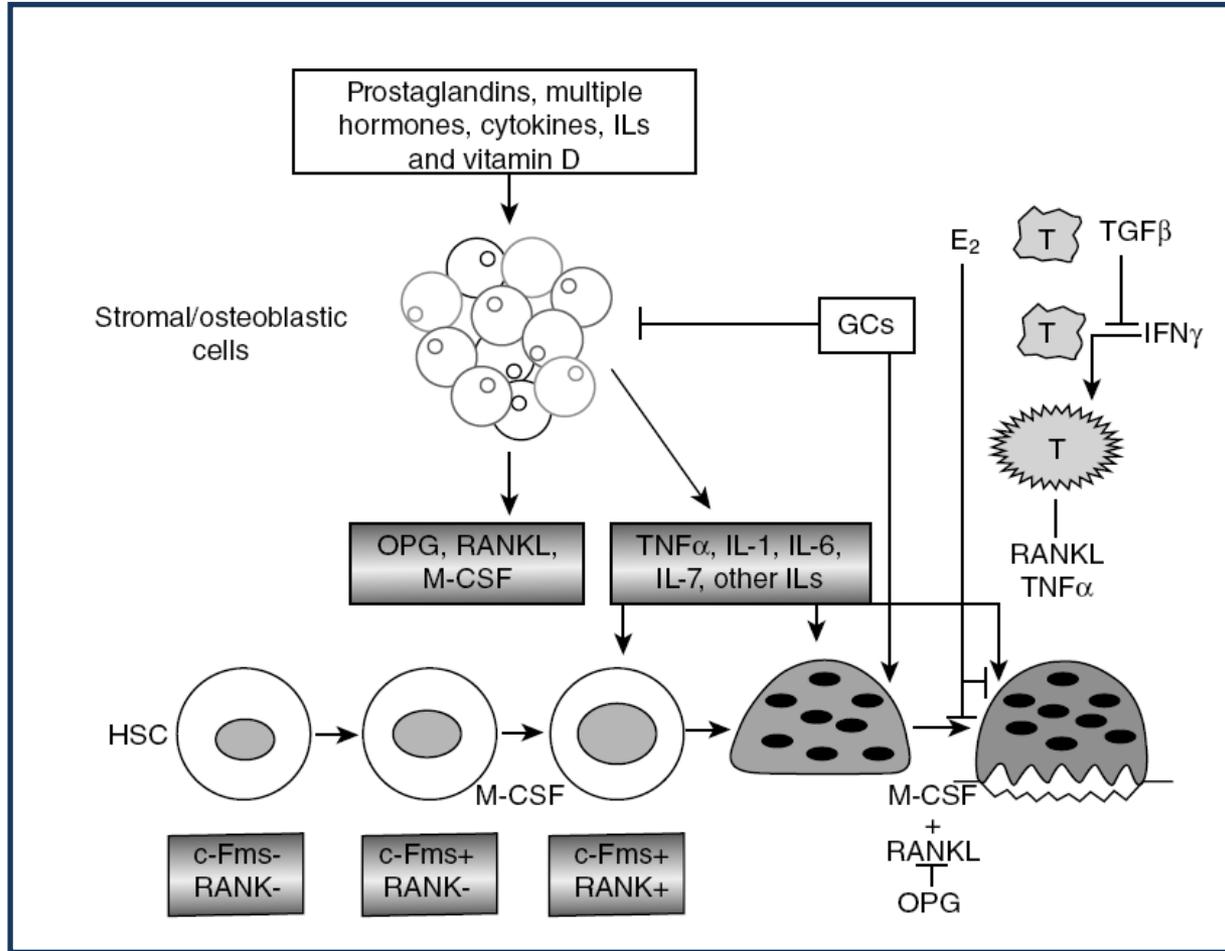
Osteocyte
(maintains matrix of bone tissue)

(a) Bone cells

Osteoblastos y precursores



Osteoclasto



Miembro de la familia monocito-macrofágica



Osteoclasto

Prostaglandins, multiple hormones, cytokines, ILs

**La osteoclastogénesis necesita 2 citocinas:
RANKL
M-CSF**

Estas proteínas existen en forma soluble o unidas a la membrana.

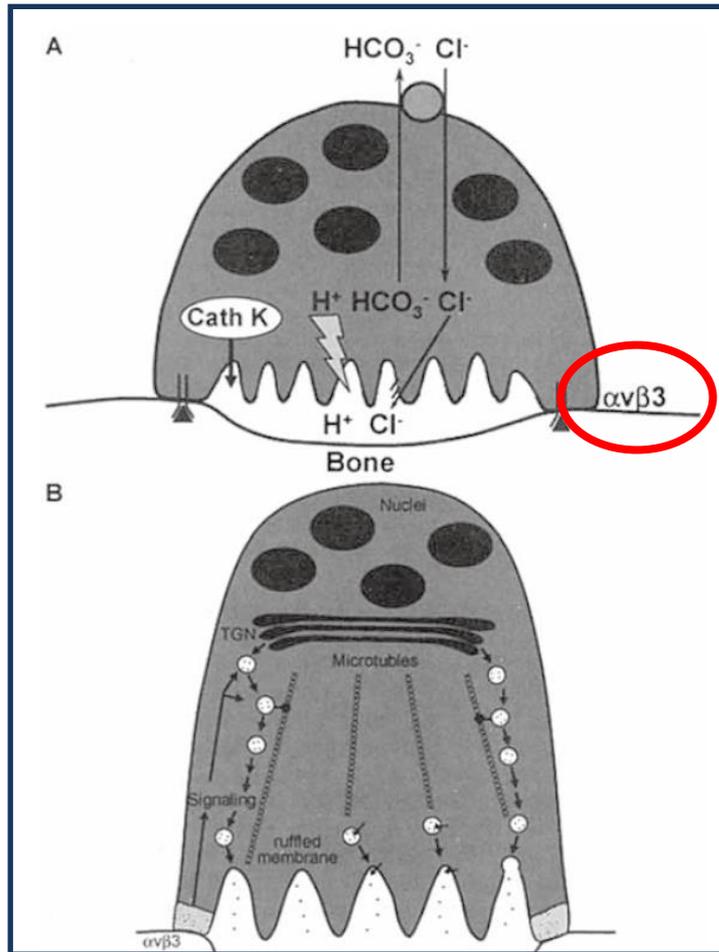
Son producidas por las células del estroma y por OB.



Miembro de la familia monocito-macrofágica



Osteoclastos



Los OC resorben hueso creando una cavidad ácida (pH 4,5):

Bomba de protones
Canales de Cloro

- Desintegración del mineral.
- Exposición de la matriz.

Degradación por Catepsina K.

Productos de degradación se transportan en vesículas

Integrinas determinan la resorción

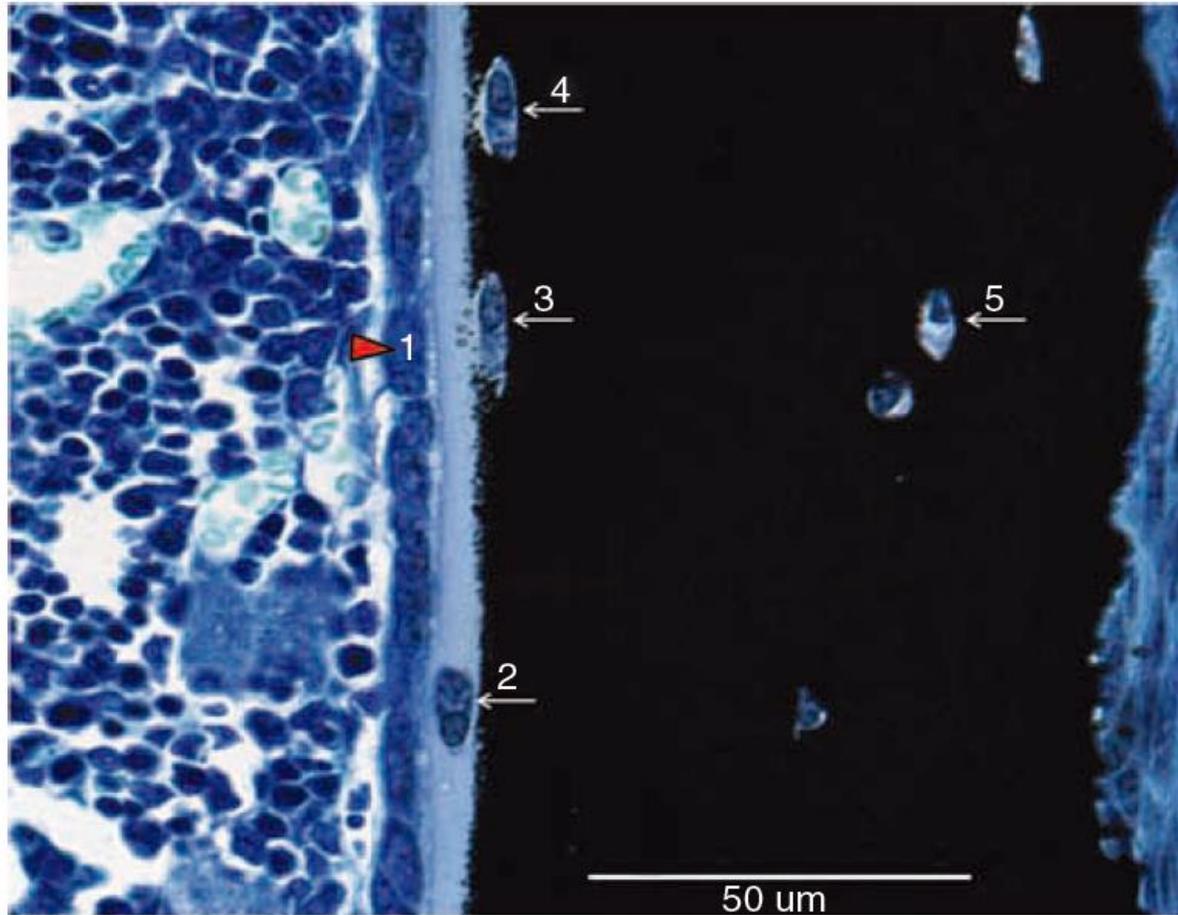
Integrinas: proteínas de adhesión celular



Osteocito



Proceso de formación de osteocitos



1- OB sintetizando matriz osteoide. 2- Osteocito osteoide. 3- Ocito en proceso de embeberse. 4- Nuevo Ocito embebido. 5- Ocito maduro



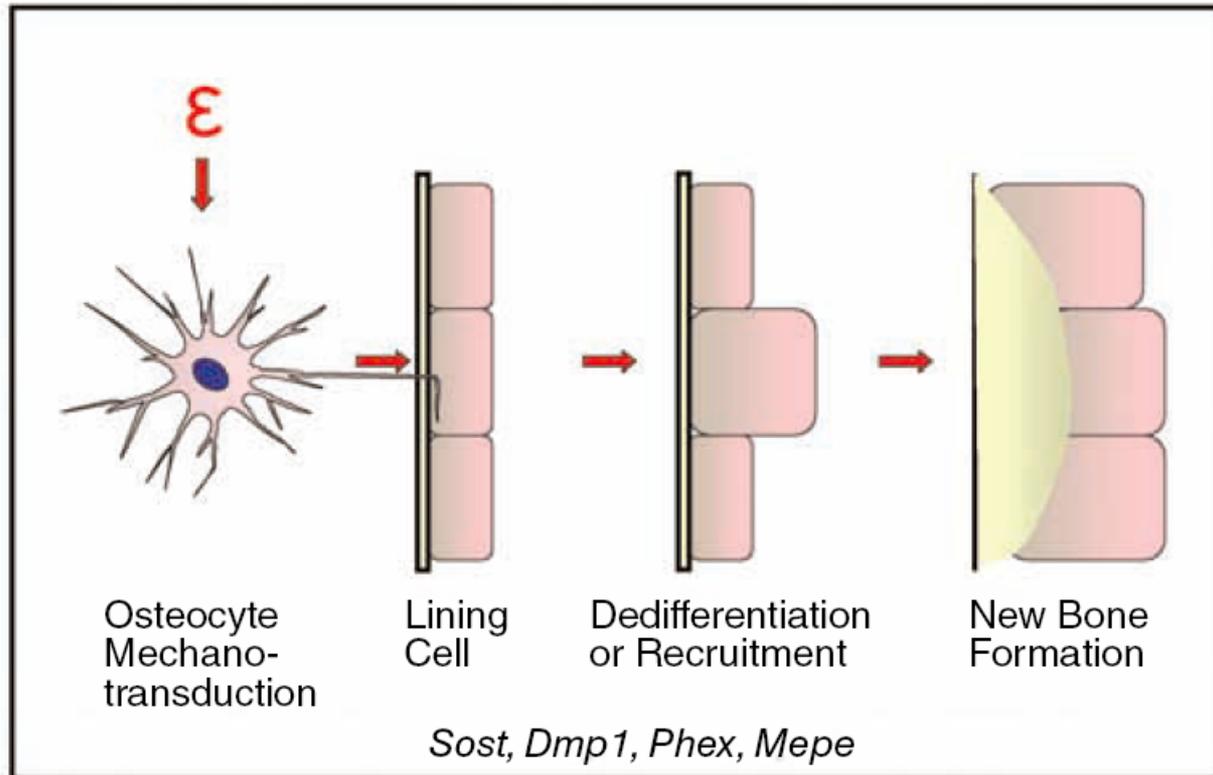
Red de osteocitos



Red de células sensoriales que registran los efectos de las cargas mecánicas merced al sistema canalicular



The Role of the Osteocyte in Bone Formation



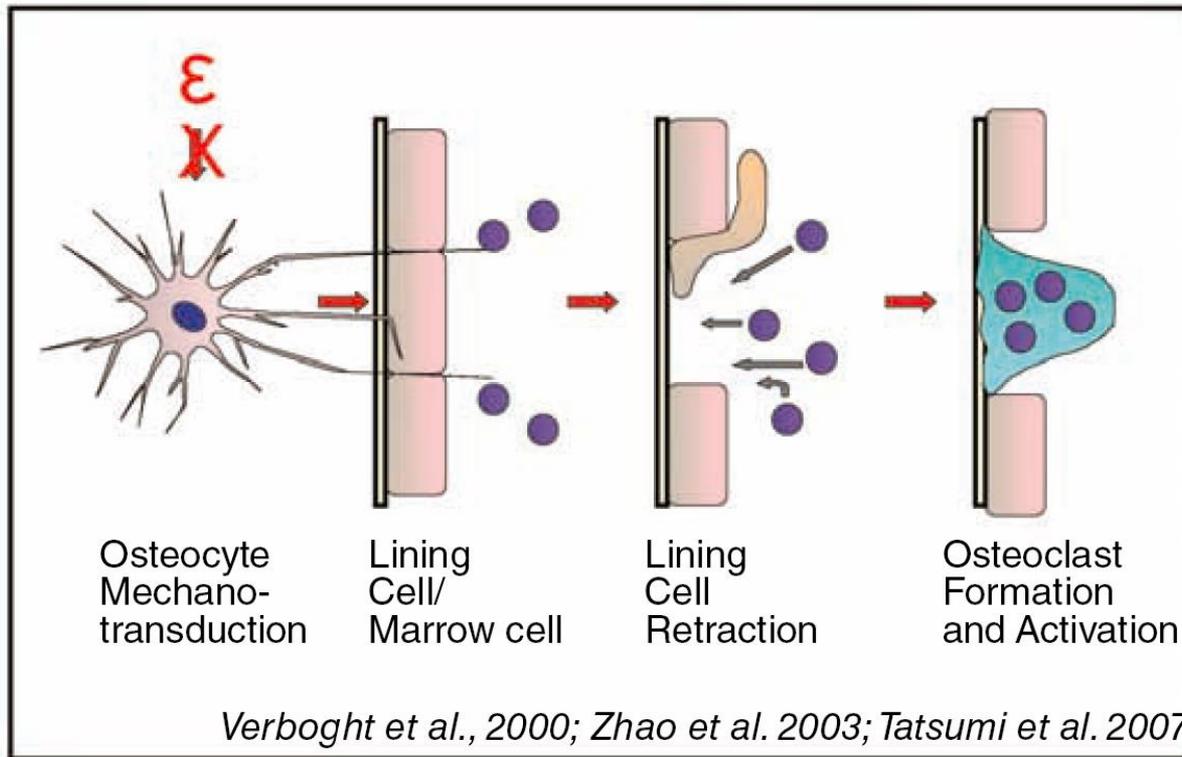
Generan señales mecánicas para formación o resorción.

Controlan el metabolismo del fósforo

Funcionan como glándula endócrina



The Role of the Osteocyte in Bone Formation

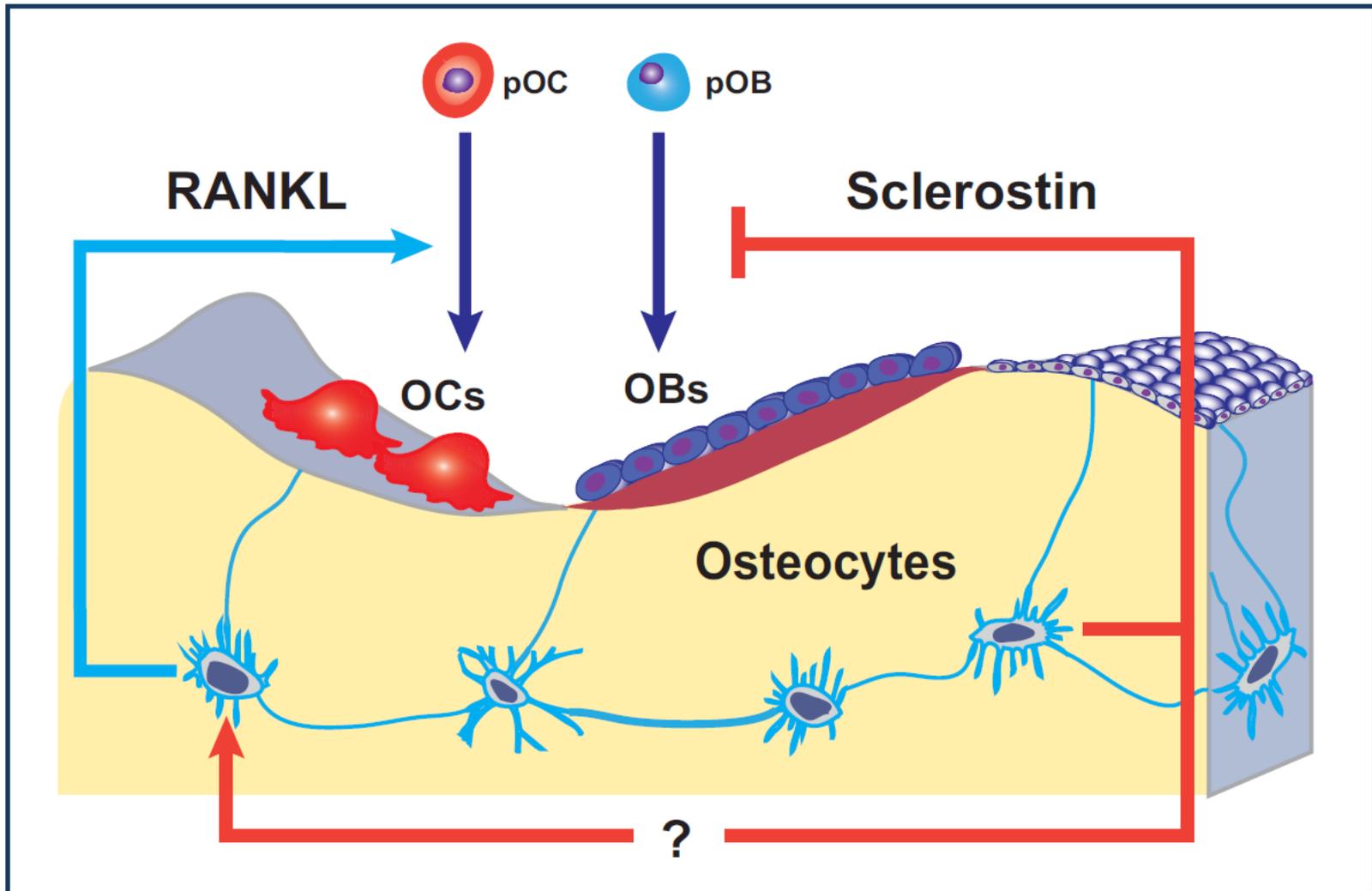


La *muerte* de los osteocitos = regula la resorción y formación ósea.

En las regiones de microdaños hay *Ocitos apoptóticos* y moléculas pro-apoptóticas y anti-apoptóticas (1-2 mm del daño).



Osteocito: control del remodelado

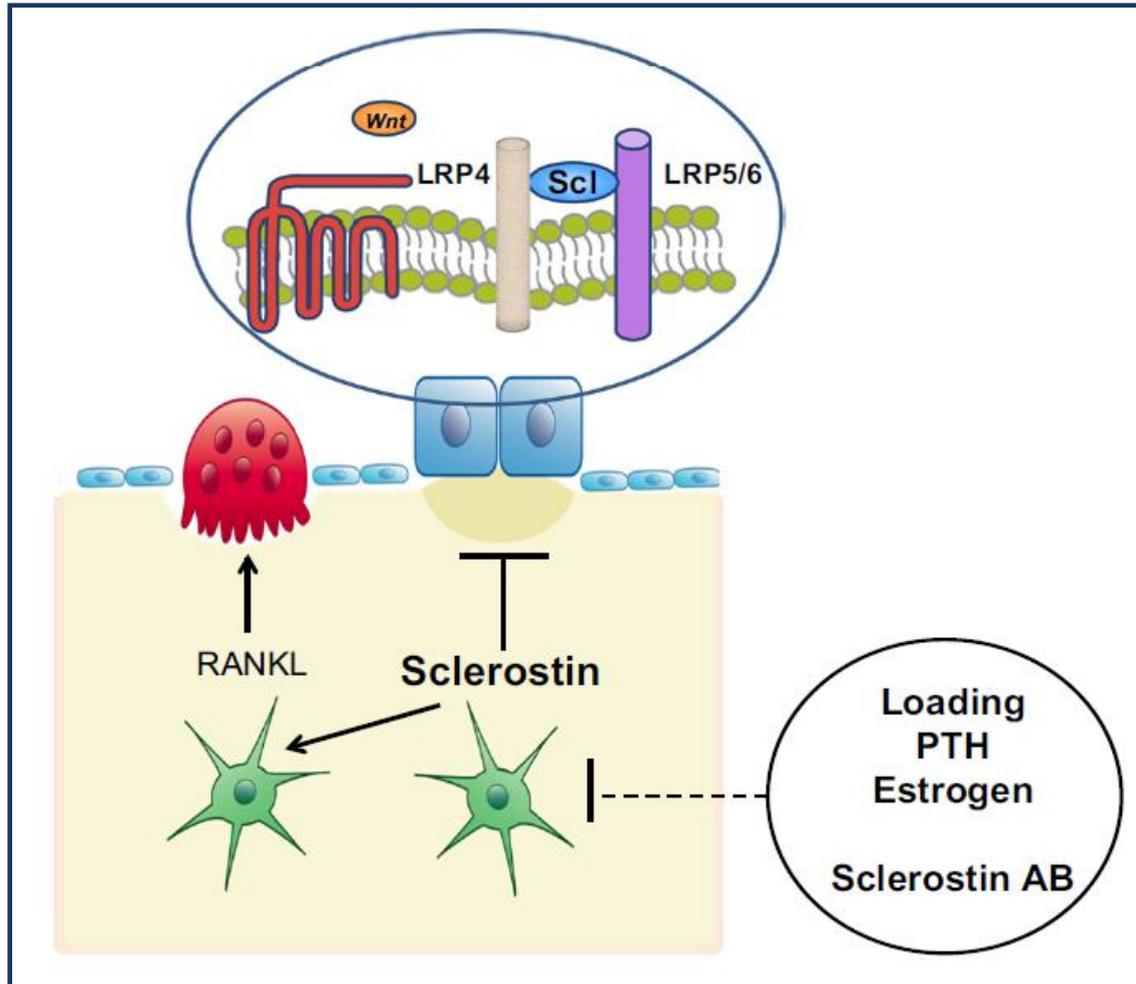


**Pueden controlar la resorción
y formación**

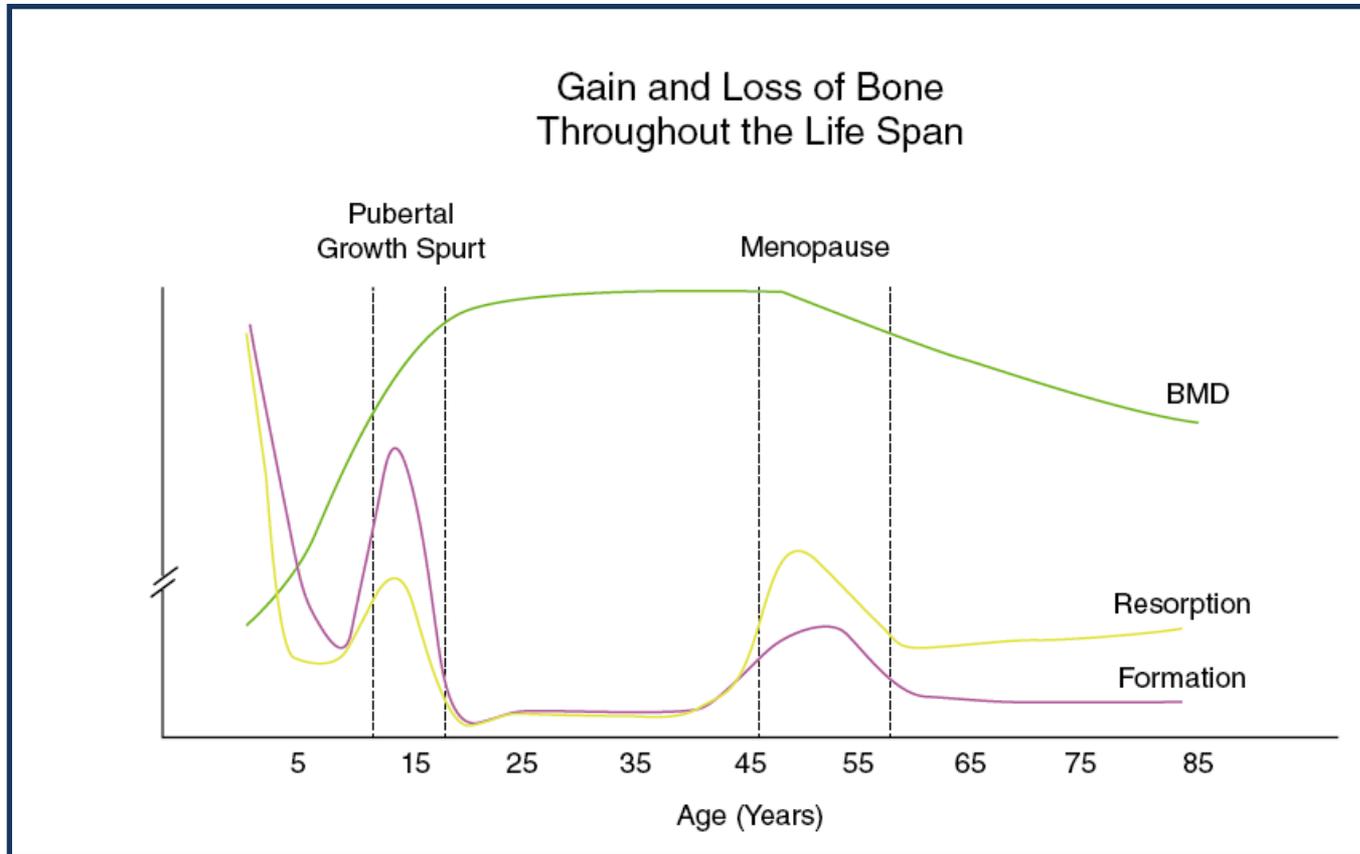
Xiong J et al. JBMR 2012; 27: 499-505



Acciones de esclerostina



Masa ósea: ganancia y pérdida durante la vida



Kleerekoper M. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorder of Mineral Metabolism, Eighth Edition. 2013 - Ch 39.



Esteroides sexuales y pérdida ósea en la mujer

Disminución estradiol: 85-90%

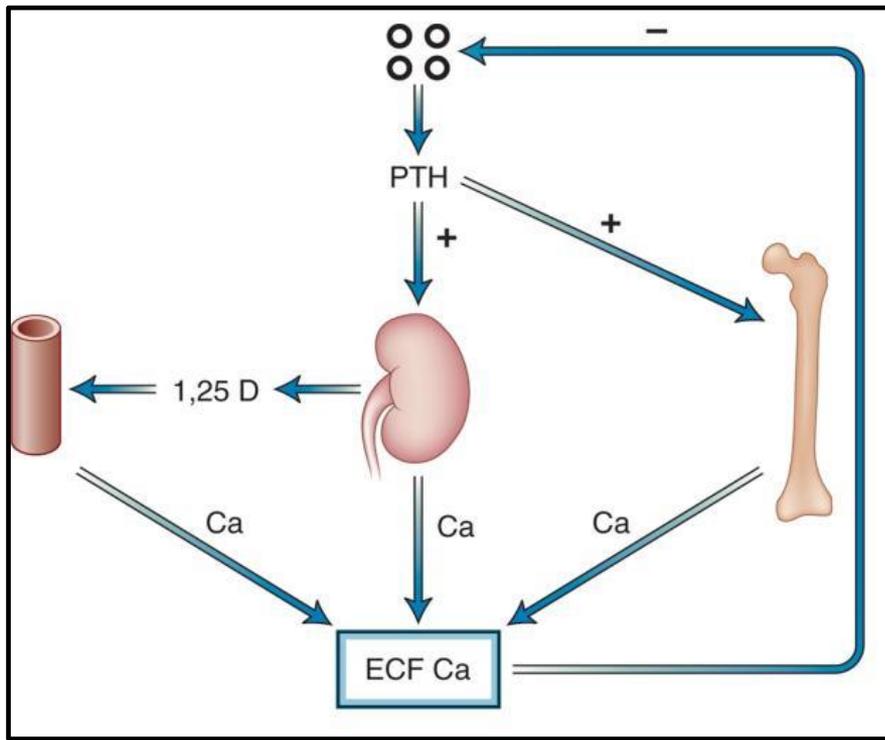
Disminución estrona: 65-75%



Estrógenos y pérdida ósea

Aumento número y frecuencia de BMUs
Extensión del período de resorción.
Acortamiento del período de formación.

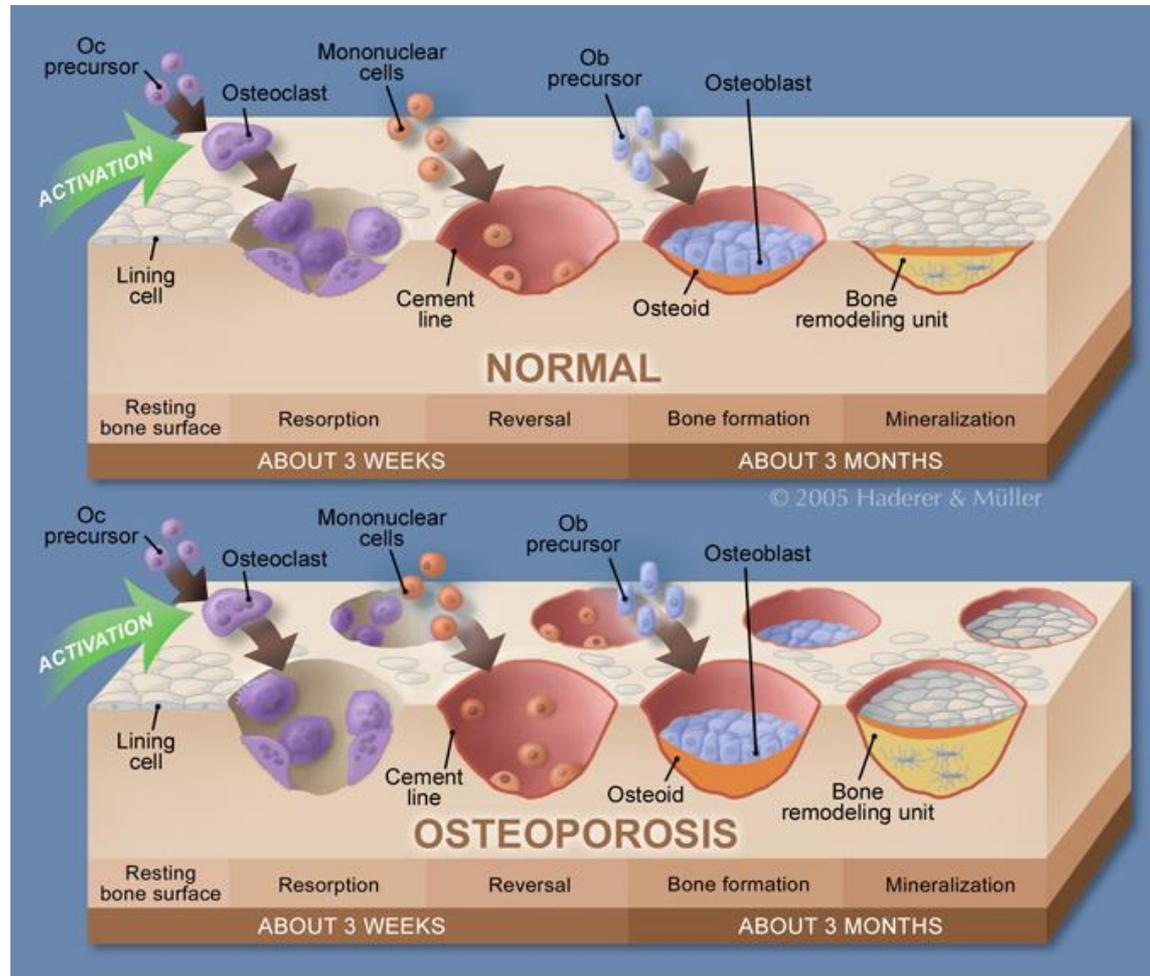
Riesgo HIPERCALCEMIA



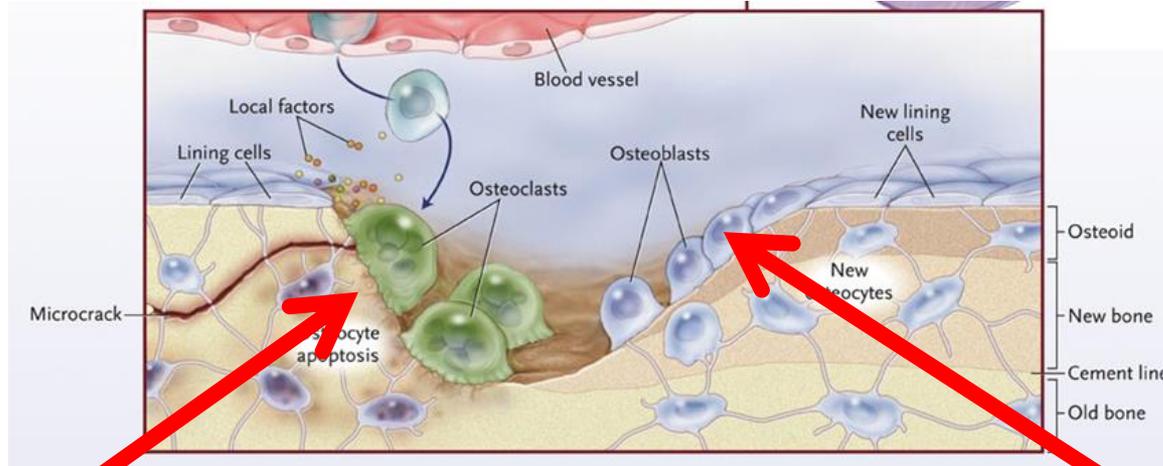
Defensa:
1- Renal
2- Intestinal
3- Paratiroideo



Menopausia: Remodelado óseo acelerado



Efecto molecular de los estrógenos



Aumento apoptosis precursores Oc y OC maduros.
Disminuyen diferenciación de OC desde los precursores:
x **disminución** de RANKL, IL-1, IL-6, TNF-a, M-CSF

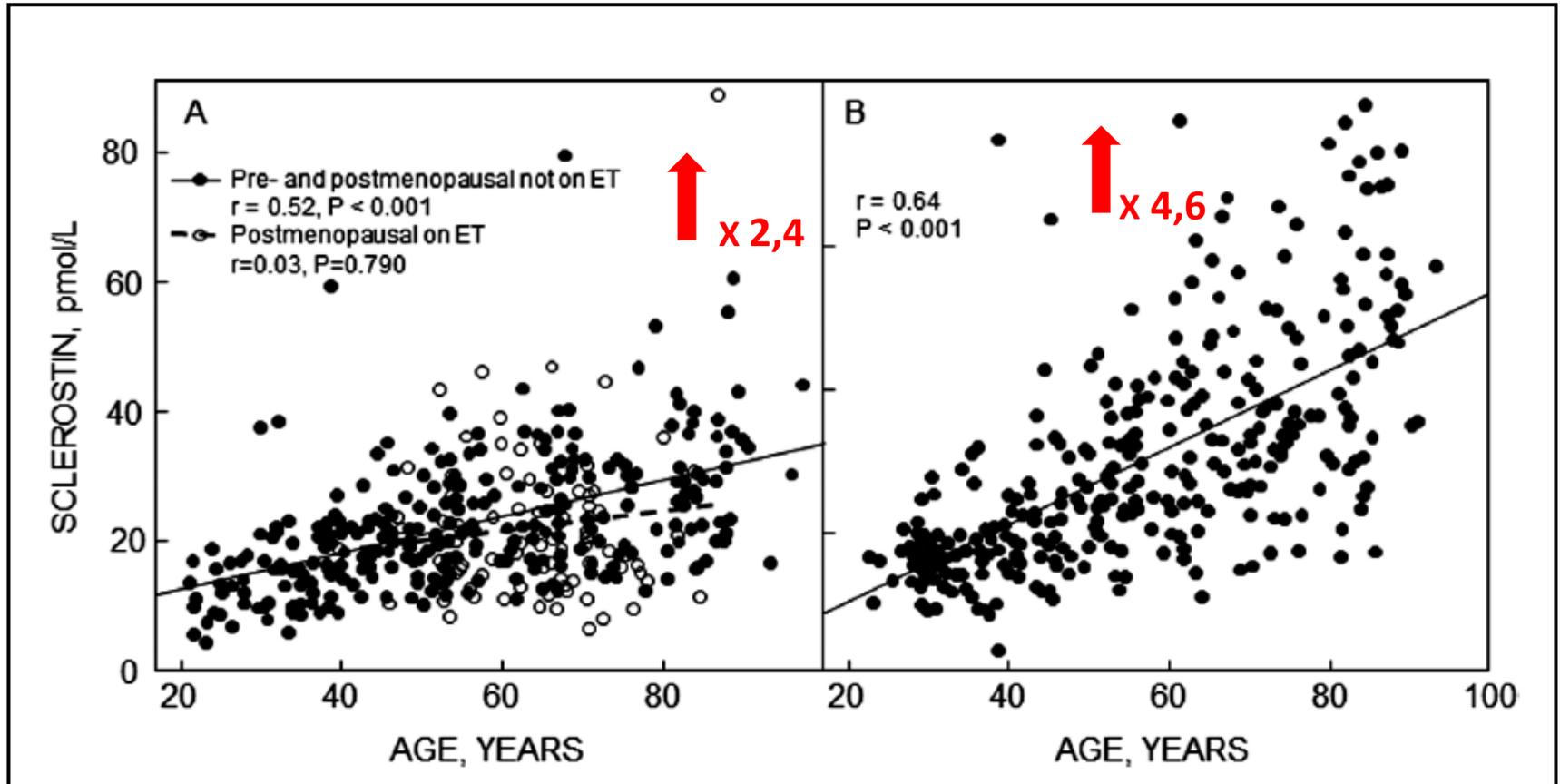
Aumentan diferenciación de:
Cél precursores a OB
Pre OB a maduros.
Disminución apoptosis de OB y osteocitos
Aumentan producción de:
IGF-1, TGF-b y síntesis colágeno y OPG
Disminuyen esclerostina y RANKL



Si el remodelado está acoplado, por qué en la menopausia aumenta 90% la resorción y sólo 40% la formación?



Niveles de esclerostina en y



Khosla S. J Gerontol 2013; 68: 1226-1235



Mecanismo de acción de estrógenos

Genómicos

NO genómicos



Estrógenos: Receptores

- Receptores nucleares clásicos:
 - ER- α
 - ER- β
- Codificados por genes separados y localizados en cromosomas diferentes
- Receptores de membrana:
 - GPR30
 - ER-X



Receptores estrogénicos

ER- α :

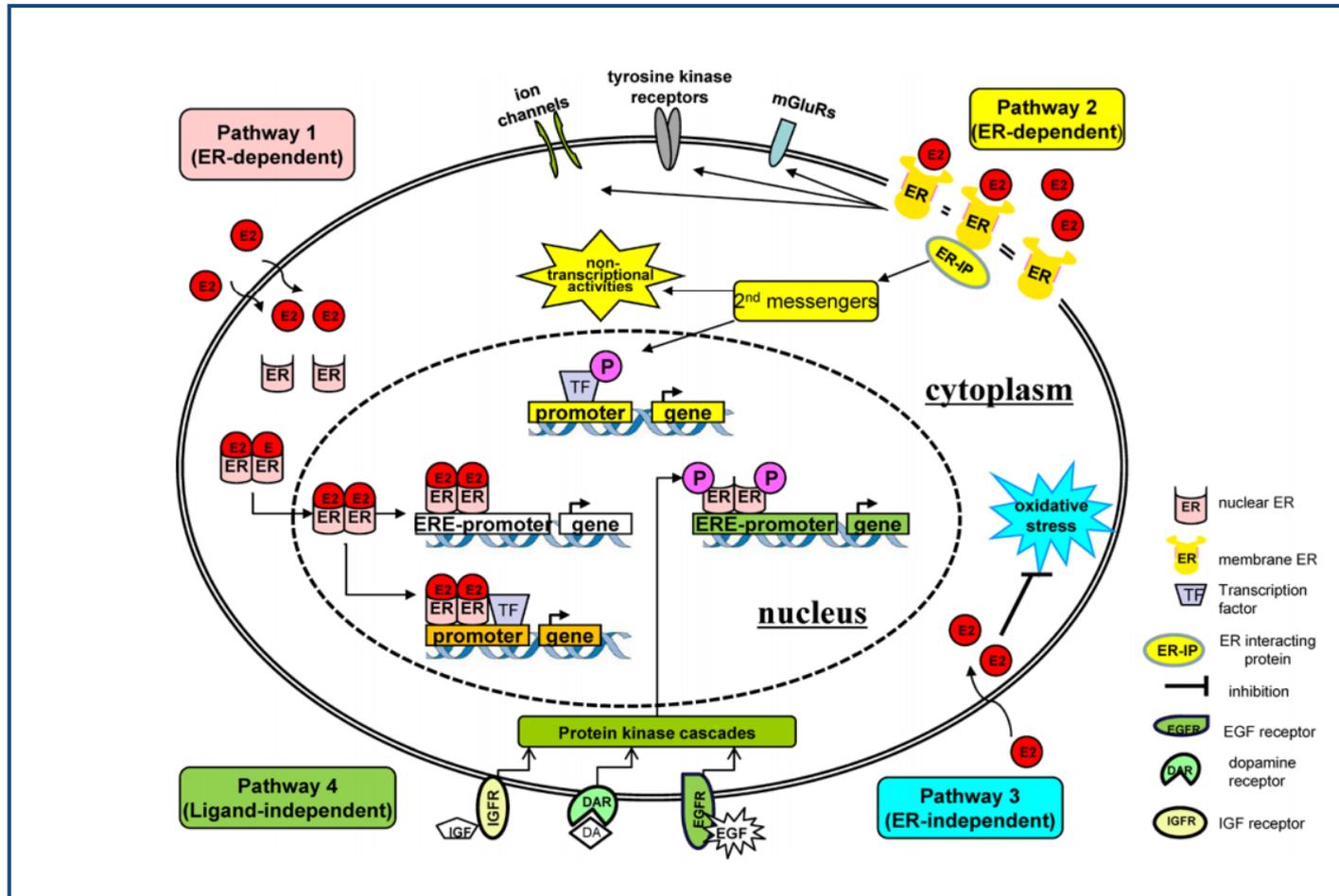
- Primariamente gonadal:
 - Útero
 - Ovario
 - Próstata
 - Testículo
 - Mama
 - *Cerebro*

ER- β :

- Extragonadal:
 - Colon
 - Hueso
 - Hígado
 - Riñón
 - Tejido adiposo
 - *Cerebro*
 - Vasos, pulmones



E2: Vías de señalización



Efectos de estrógenos en mantenimiento de MO



Efecto de E₂ sobre células óseas

Tipo celular	Efecto de estrógenos	Mecanismo
Osteoclasto	Inducción de la apoptosis (activación ERK/JNK)	Genómico y no genómico
Estromal/OB y linfo T	Inhibición de citocinas pro-Osteoclastogénicas (IL-1, IL-6 y TNFa)	Genómico
OB y osteocitos	Inhibición de apoptosis	No genómico



Envejecimiento



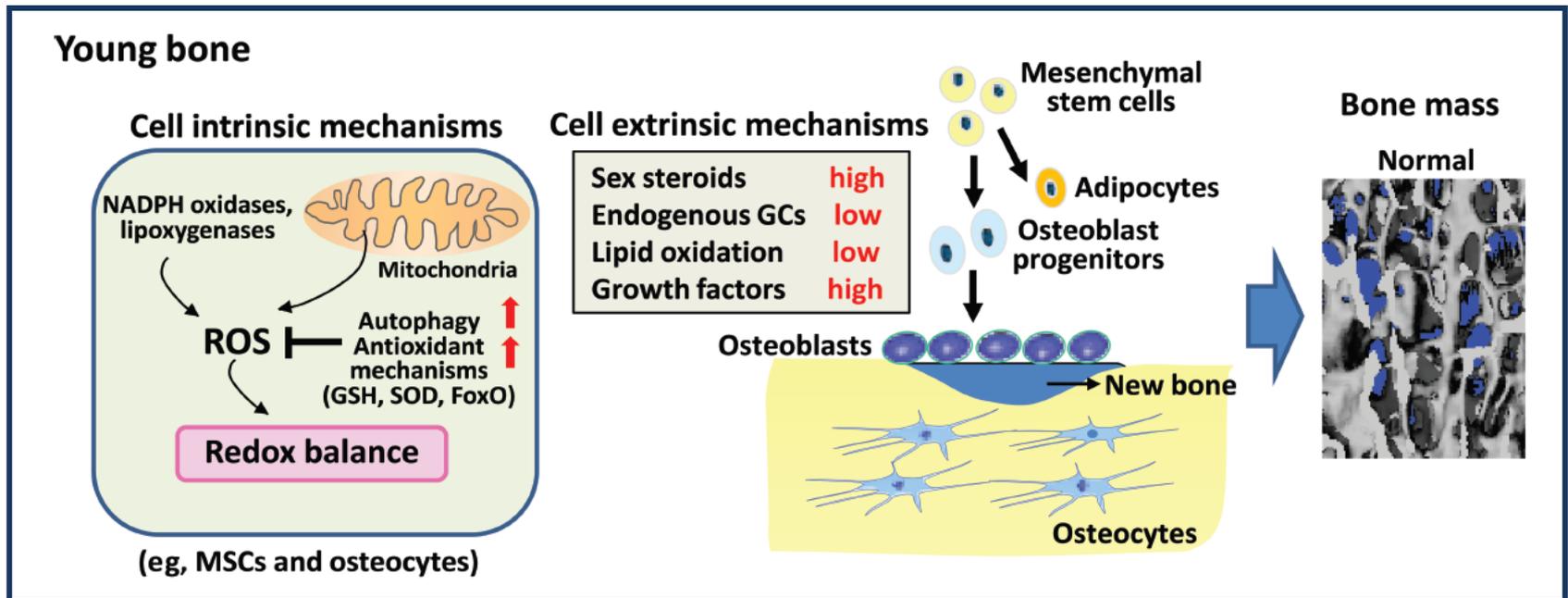
Efecto de la deficiencia de E2

Tipo celular	Número	Nacimiento	Muerte
Osteoclastos	Incremento	Incremento	Disminución
Osteoblastos	Incremento	Incremento	Incremento
Osteocitos	Desconocido	Desconocido	Incremento

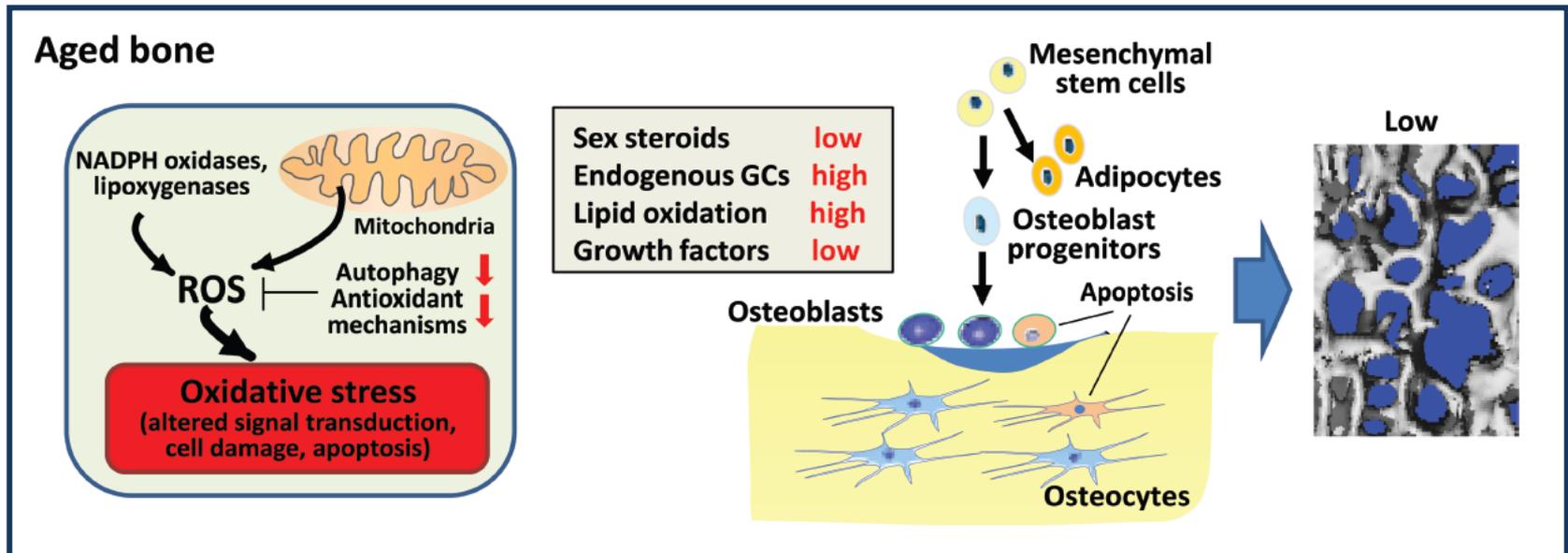
Burr D y Allen MR. Basic Applied Bone Biology 2013



Efectos E2: hueso joven



Efectos E2: hueso añoso



Envejecimiento:

Compromiso celular por mecanismos intrínsecos y extrínsecos:

Aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS)

Acumulación de daño en lípidos, proteínas y DNA.



**Cómo se demuestra este efecto
en la clínica?**



Biopsia de cresta ilíaca: a: placebo, b: Estrógenos

A: aumento del número, volumen y perímetro de adipocitos (20%).

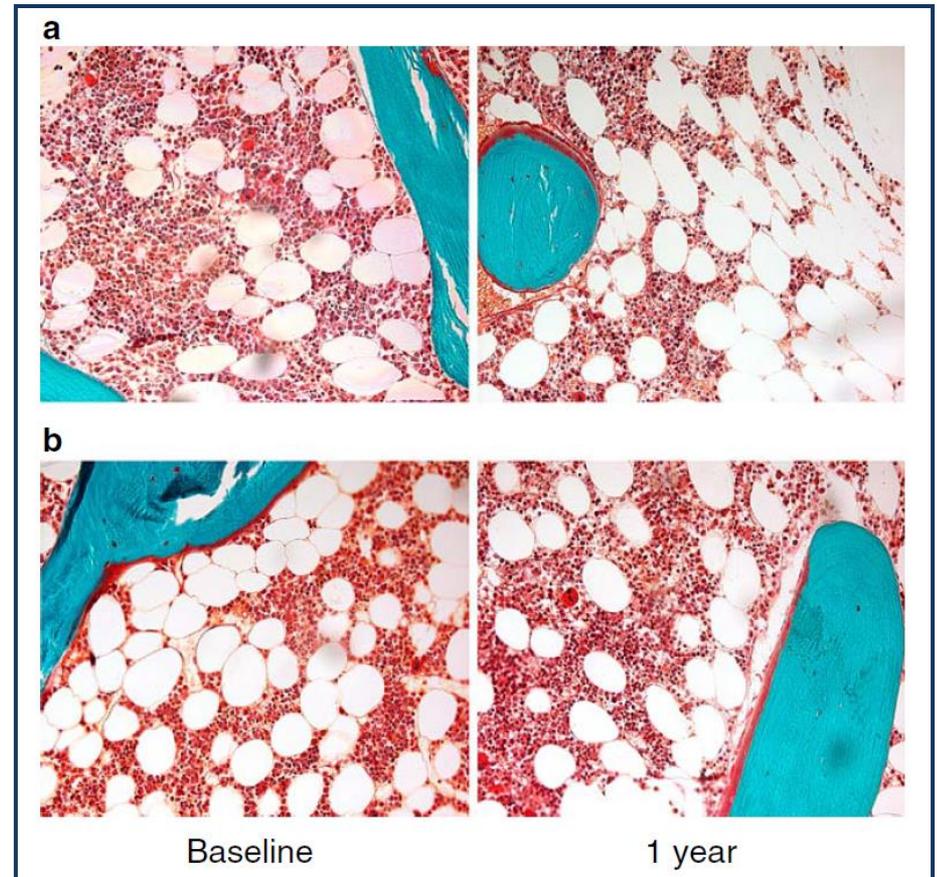
B:

Reducción del tamaño individual de adipocitos

Reducción del volumen adiposo

Mantenimiento del número

56 muj, 63^a, 100 ug/d E2, 1 año



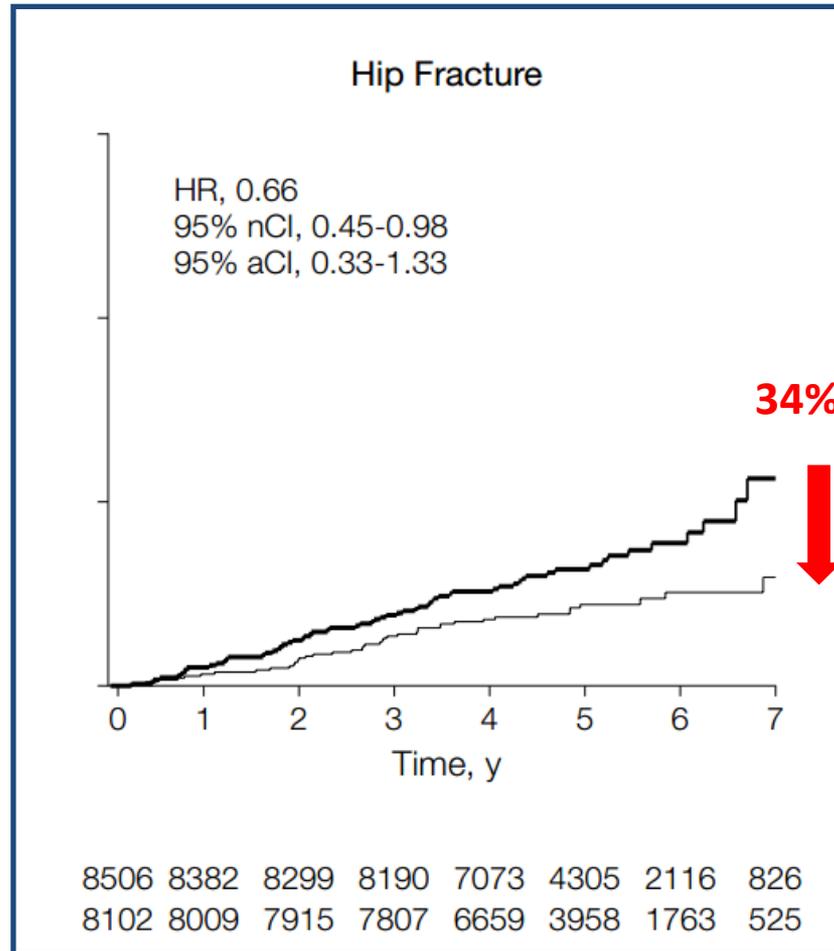
Hay estudios que demuestren la efectividad de los estrógenos en la salud ósea?



Sí, WHI
Nos demostró que...



WHI: **CEE + MPA** 34% disminución fractura de cadera



**CEE 0,625 mg +
MPA 2,5 mg**

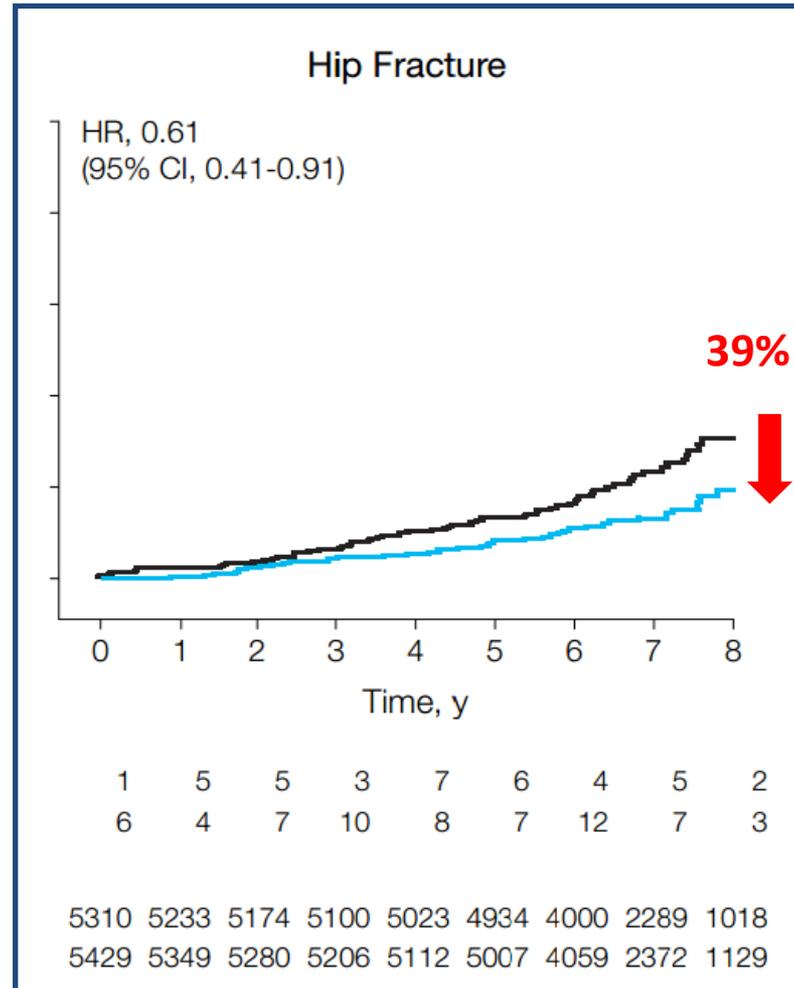
**Edad: 63,2^a
45% = 60-69^a**

**BMI = 28,5
35% = 25-29
34% = + 30**

JAMA. 2002; 288: 321-333



WHI: CEE solos 39% disminución fractura de cadera



CEE 0,625 mg/d

Edad: 63,6^a
45% = 60-69^a
24% = 70-79^a

BMI = 30,1
34% = 25-29
45% = +30



Cómo evaluar la acción de cada célula?



Marcadores del metabolismo óseo

A. FORMACION:

Suero:

- **Fosfatasa alcalina ósea**
- Osteocalcina
- PICP (propéptido carboxiterminal del colágeno tipo I)
- PINP

B. RESORCION

Orina:

- Hidroxiprolina
- Piridinolinas total y libre
- Deoxipiridinolinas
- N-Telopéptidos (NTX)
- Suero:
- TRAP
- **C-Telopéptidos (CTX)**



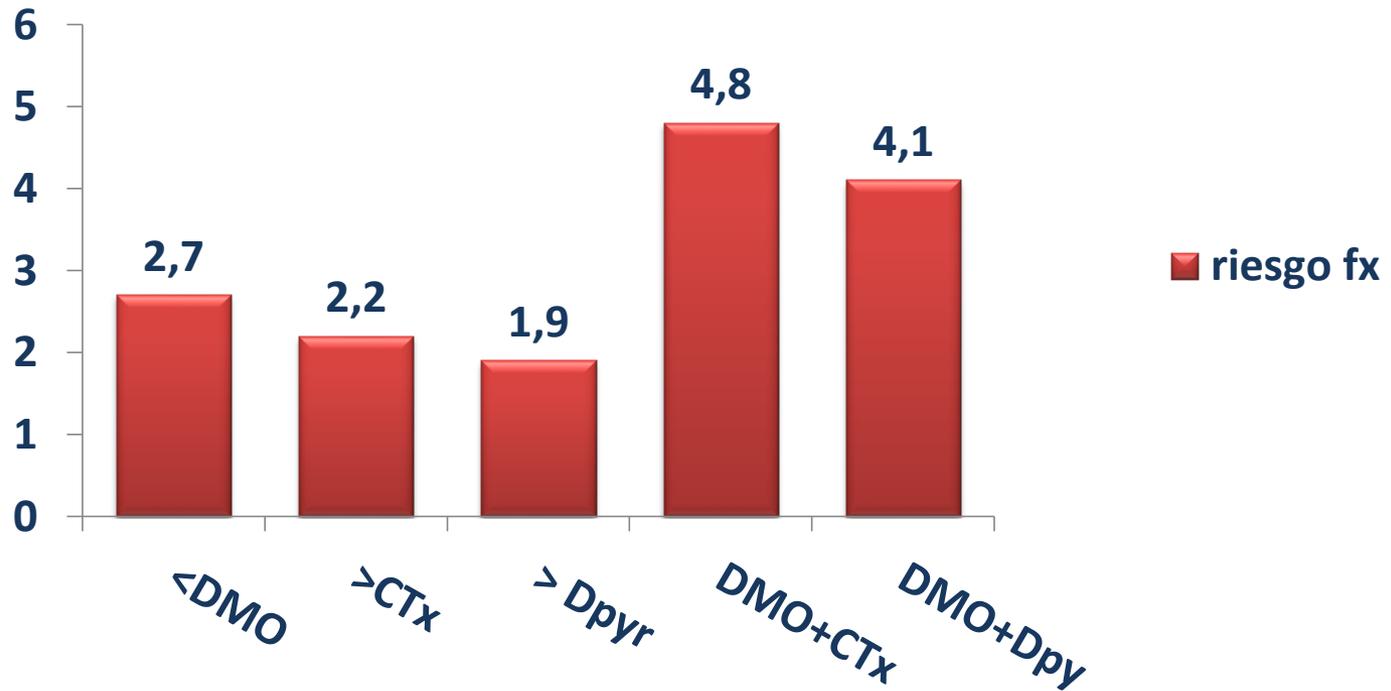
Utilidad clínica de los marcadores

- Predecir pérdida ósea rápida.
- Predecir riesgo de fractura.
- Seleccionar pacientes para terapia.
- Monitorear efectividad del tratamiento.



Combinación de DMO de cadera y dos marcadores de resorción ósea

Garnero et al J.Bone Miner Resear 1996(11)1531-1538.



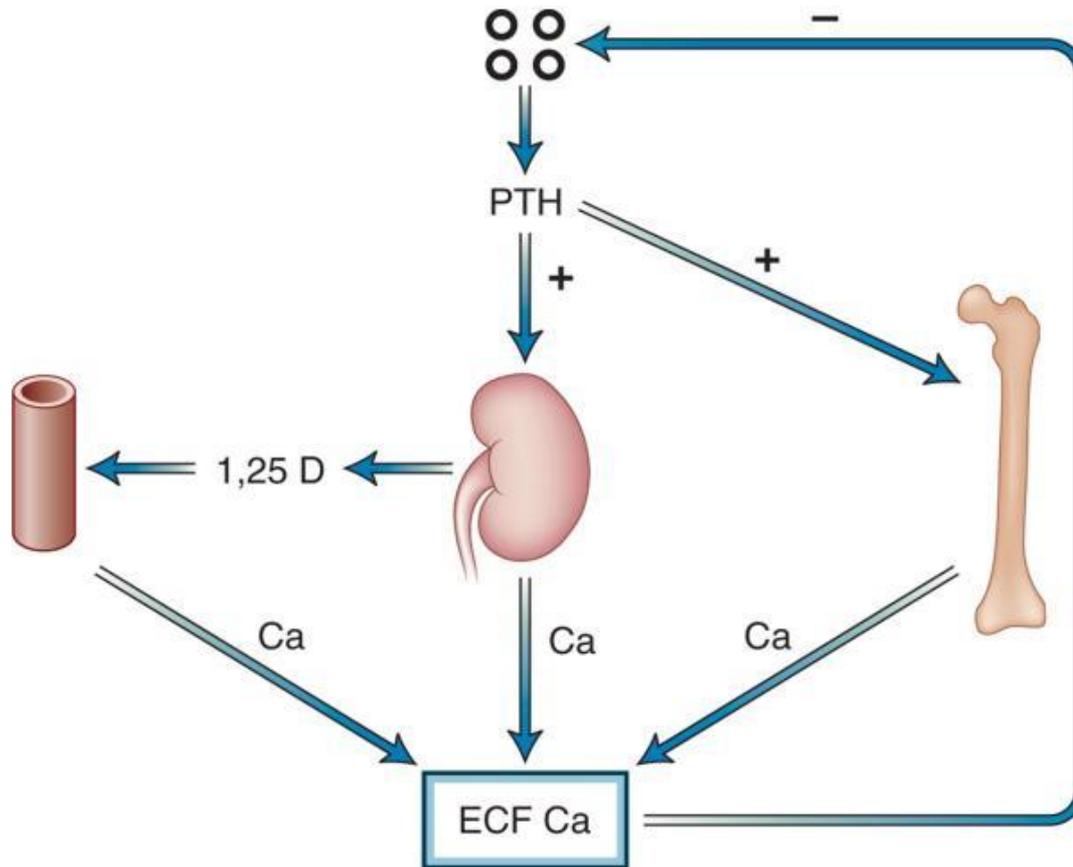
Hormonas que controlan el metabolismo óseo



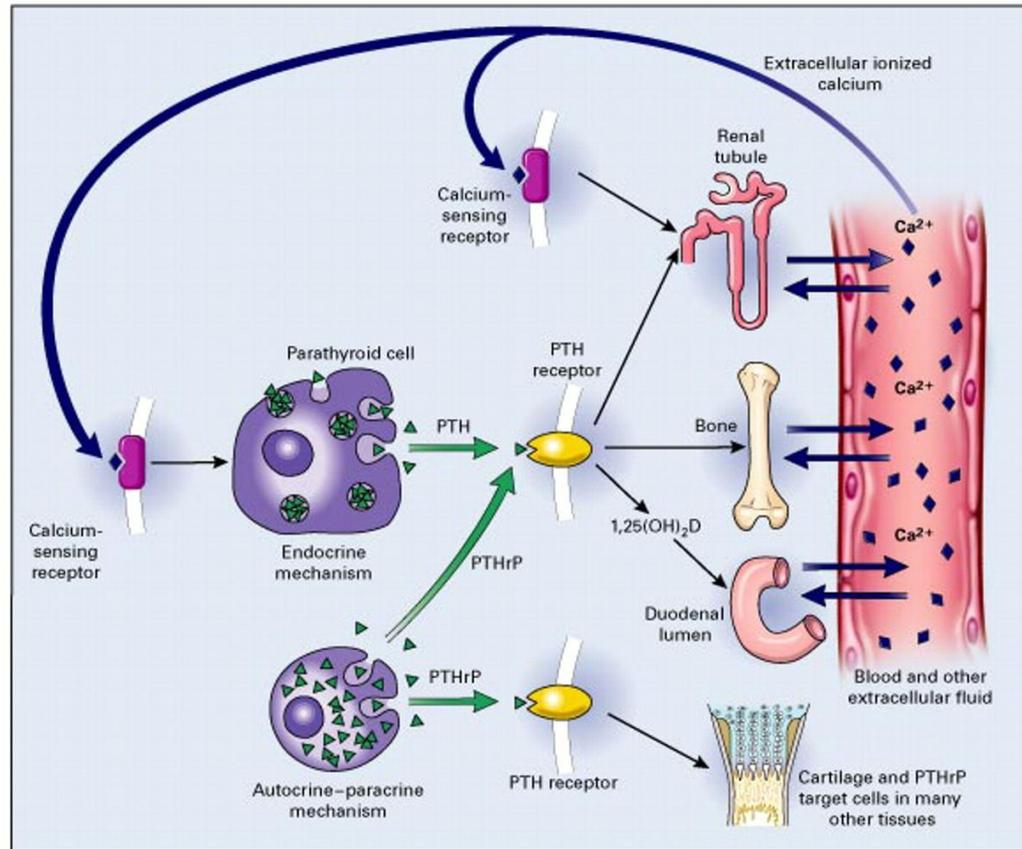
Parathormona y Vitamina D



PTH: acciones



PTH: acciones



Marx. N Eng J Med, 2000; 343 (25):1873-1875.

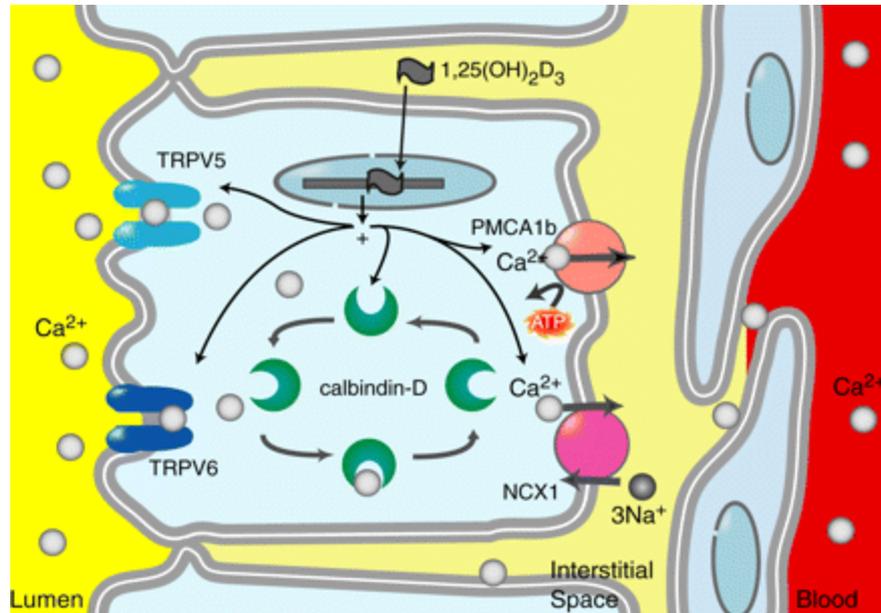


Vitamina D

Mecanismo de acción



Canales de calcio (TRPV5 / 6)



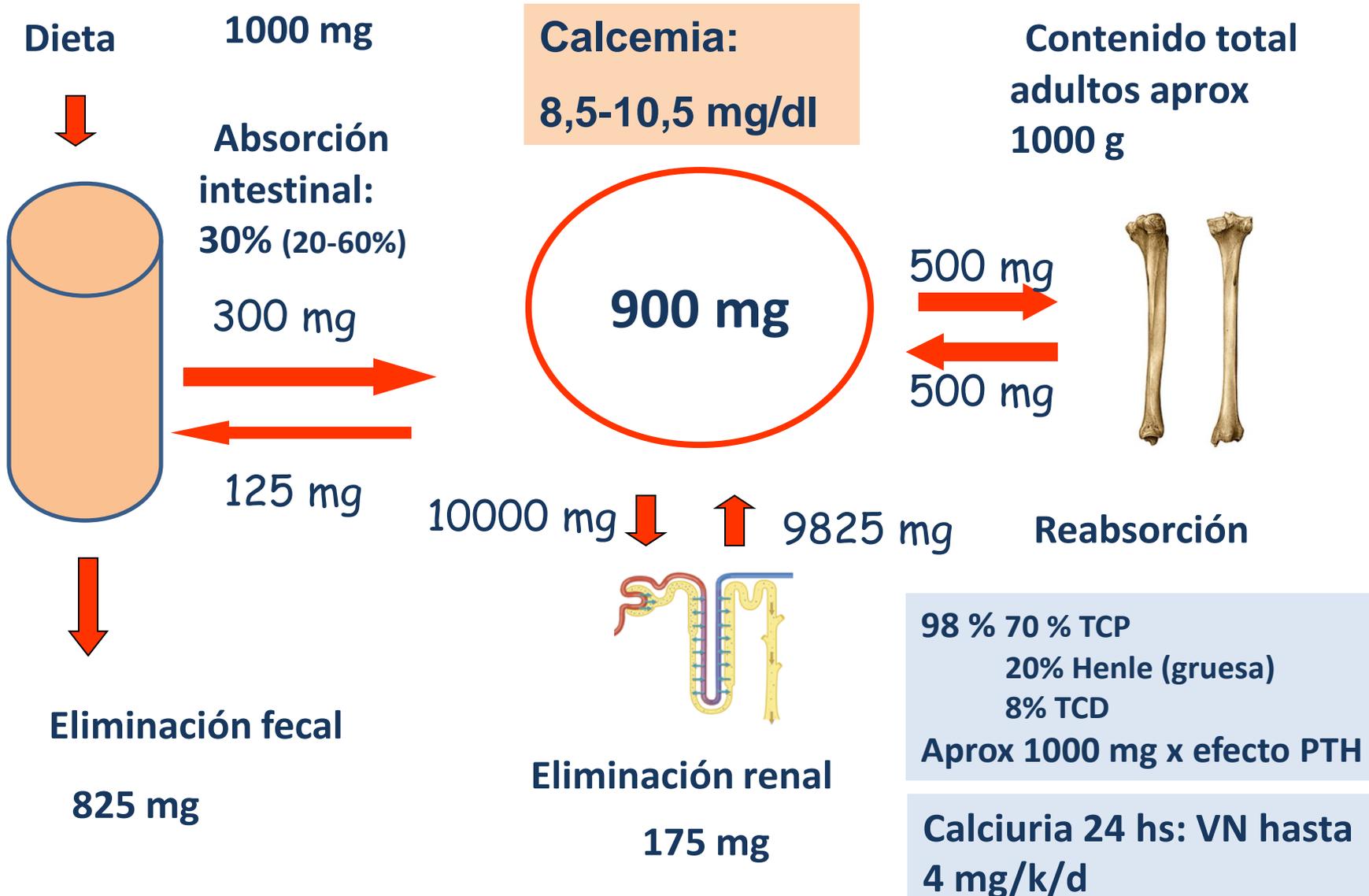
- **TRPV** (transient receptor potential canales) 5 (renal) , 6 (intestinal)
- **Calbindina D:** 9K (intestinal) y 28K (renal)
- **NCX1:** intercambiador Na⁺ / calcio²⁺
- **PMCA1b:** bomba de calcio ATPasa.



Minerales óseos



Regulación metabolismo Ca



Conclusiones

- El hueso es una estructura compleja.
- Tiene metabolismo muy activo.
- Sirve como reservorio de minerales y proteínas.
- Está sometido a un proceso metabólico finamente controlado.



Conclusiones

- Los datos bioquímicos representan el estado metabólico.
- Es necesario optimizar la máxima adquisición de masa mineral en la infancia y juventud temprana.
- La pérdida mineral excesiva puede prevenirse con ejercicios, hábitos sanos y buena alimentación.

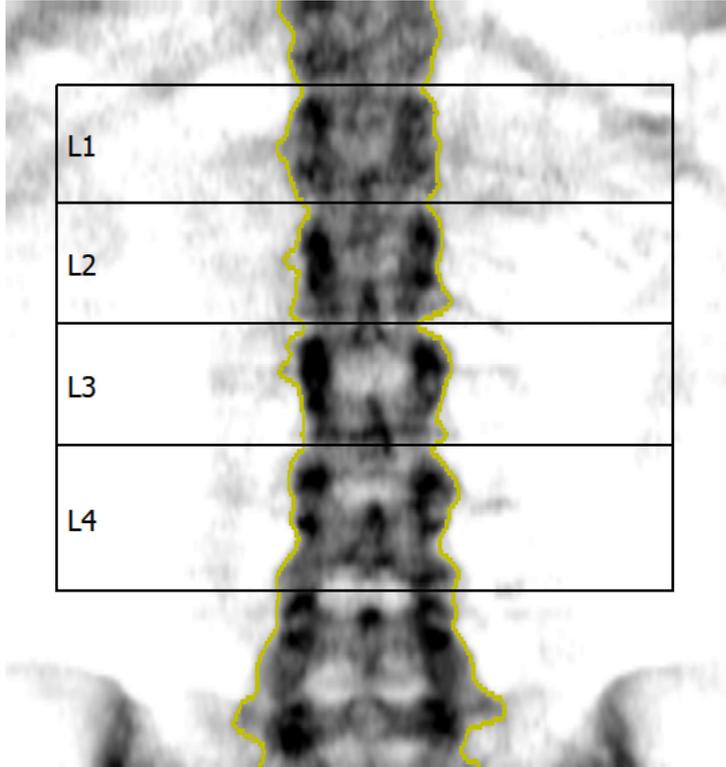


Mujer joven AR y GC sin fracturas

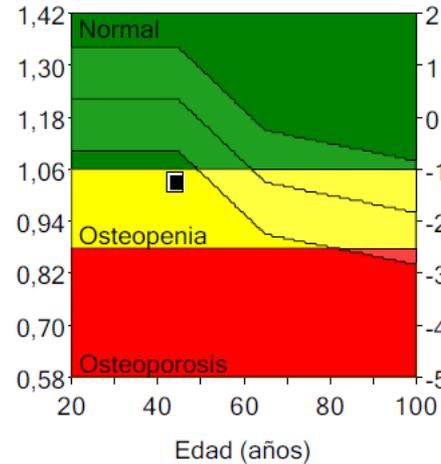
Fecha de nacimiento: 07/09/1971 44,0 años
Estatura / Peso: 148,5 cm 74,8 kg
Sexo / Origen étnico: Mujer Blanco

ID examen: 4445
Medido: 23/09/2015 03:31:01 p.m. (13,20)
Analizado: 23/09/2015 03:34:21 p.m. (13,20)

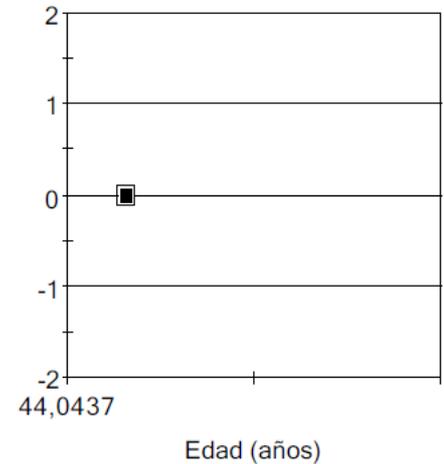
Columna AP Densidad ósea Tendencia



Ref. de la densitometría: L1-L4 (DMO)
 DMO (g/cm²) AJ T-score



Tendencia: L1-L4 (DMO)
 %Cambio con respecto a la línea base



Región	1		2		3	
	DMO (g/cm ²)	Adulto-Joven (%)	Puntuación	Adulto-Joven (%)	Ajust. a edad (%)	Puntuación
L1	1,003	89	-1,1	86	-1,4	
L2	1,018	85	-1,5	82	-1,8	
L3	1,086	91	-0,9	88	-1,3	
L4	1,016	85	-1,5	82	-1,9	
L1-L2	1,010	87	-1,3	84	-1,6	
L1-L3	1,036	89	-1,1	86	-1,4	
L1-L4	1,030	87	-1,2	84	-1,6	
L2-L3	1,052	88	-1,2	85	-1,6	
L2-L4	1,038	86	-1,4	84	-1,7	



Mujer joven AR y GC sin fracturas

Fecha de nacimiento: 07/09/1971 44,0 años
Tamaño / Peso: 148,5 cm / 74,8 kg
Sexo / Raza: Mujer / Blanca

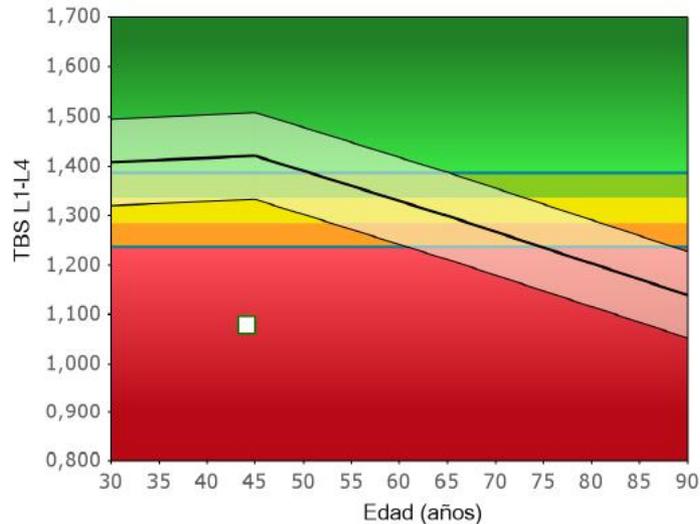
Fecha de adquisición: 23/09/2015
Médico que receta:

INFORME TBS DE LA COLUMNA

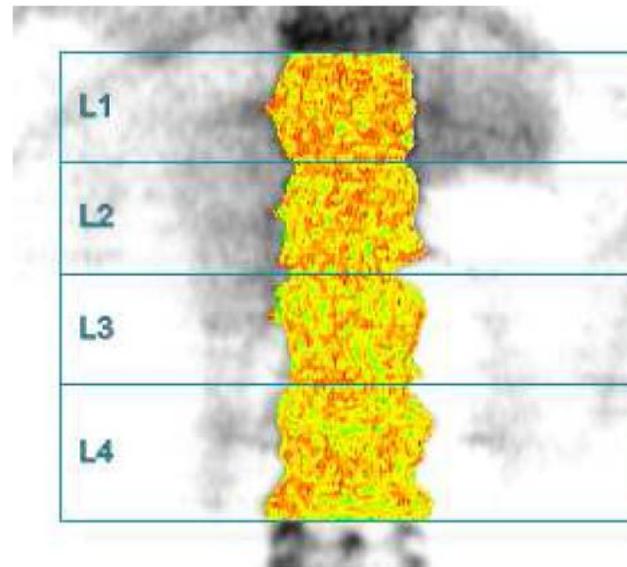
Gráfico de referencia de TBS

Población de referencia: América Latina

TBS L1-L4: 1,080



Cartografía de TBS



TBS valores altos

TBS valores bajos



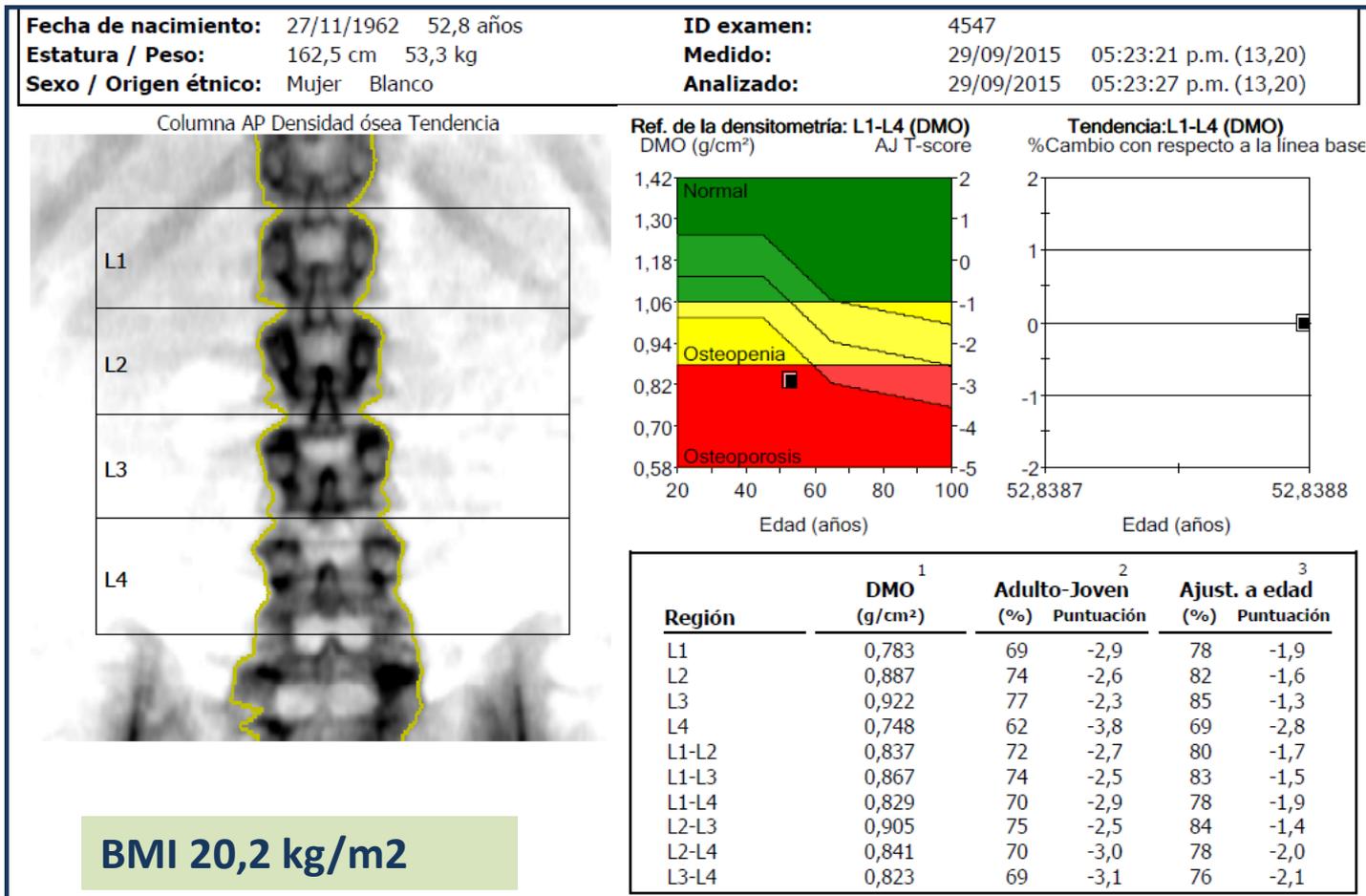
Historia clínica: mujer 52ª

- Antecedentes de litiasis renal controlada con tiazidas.
- Menopausia reciente, muy sintomática.
- Sana, sin hábitos tóxicos. Deportista. Delgada habitual. BMI 20,5 kg/m².
- Trae
- CTX (110-570 ng/ml) = 1,170
- Cau (<250 mg/d) = 372
- PTH (15-72 pg/ml) = 35
- DMO **normal en cadera** y **-1,2** en raquis (< 5% respecto de la previa)
- Cuál es su conducta?



Mujer joven con baja masa ósea

Menarca 16^a - Menopausia 48^a - no gestas- deportista – nunca fracturas ni personales ni familiares – sana sin hábitos tóxicos.



Mujer joven con baja masa ósea

Fecha de nacimiento: 7/11/1962 52,8 años
Tamaño / Peso: 162,5 cm / 53,3 kg
Sexo / Raza: Mujer / Blanca

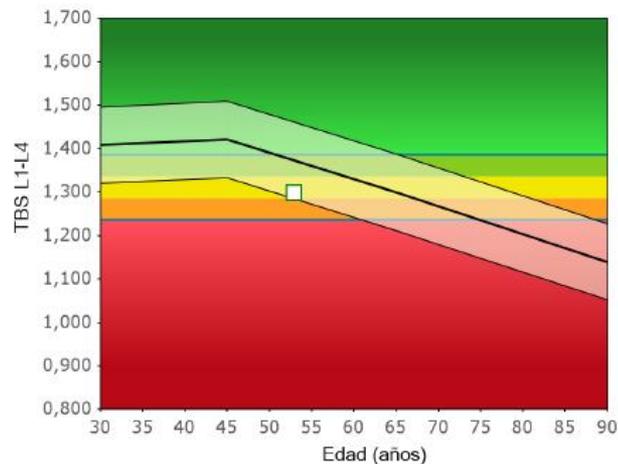
Fecha de adquisición: 29/09/2015
Médico que receta:

INFORME TBS DE LA COLUMNA

Gráfico de referencia de TBS

Población de referencia: América Latina

TBS L1-L4: 1,301



Cartografía de TBS

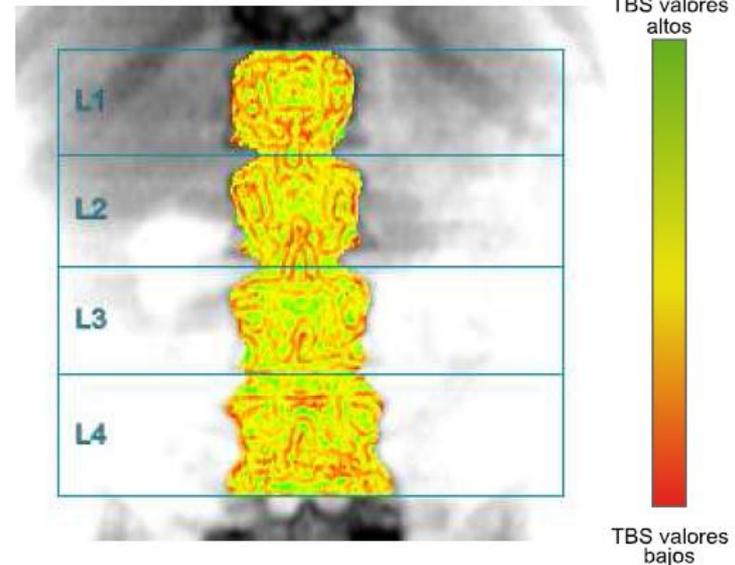


Imagen no diagnóstica

Cuál es su conducta?



Muchas gracias

ana.galich@hospitalitaliano.org.ar

