



METABOLISMO ÓSEO

- Osteoporosis y remodelado óseo. Diagnóstico y tratamientos,
- Microbiota y carboxilación de osteocalcinas.
- Importancia del trabajo visceral en la prevención de la osteoporosis.
- Cofactores del colágeno (hierro, vit C...).

OSTEOPOROSIS

- Enfermedad de carácter sistémico que afecta al esqueleto caracterizada por reducción de la masa ósea reducida, alteración de la arquitectura microscópica generando fragilidad ósea y riesgo de fracturas.
- La incidencia de fracturas por orden de frecuencia son: cadera, vértebras y muñeca.

LA OSTEOPOROSIS SE PUEDE PREVENIR Y TRATAR DESDE MÚLTIPLES ENFOQUES.

Es casi exclusiva de las mujeres (90% de los casos): Porque parte de niveles de masa ósea más bajos y la pérdida de hueso es más rápida que en el hombre.

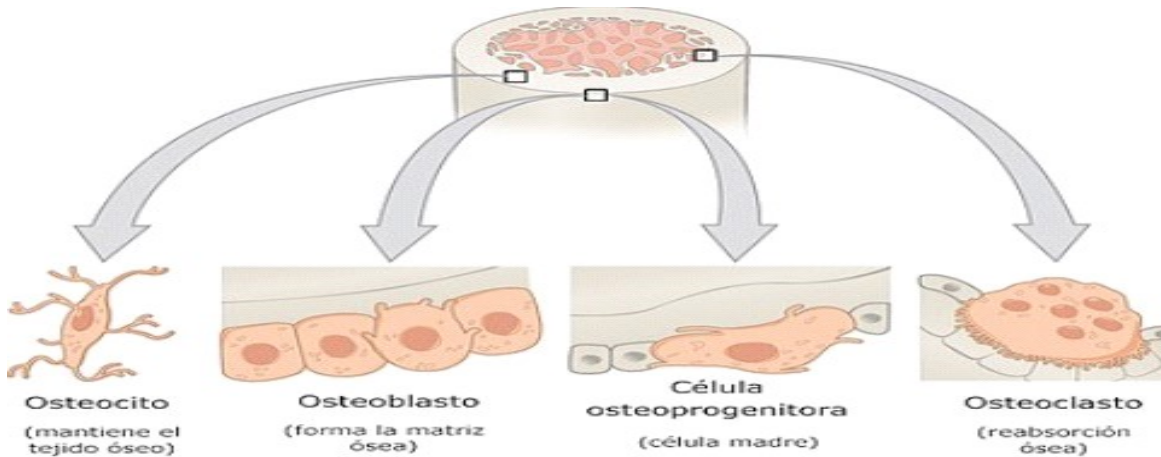


PATOGENIA

- **COMPONENTES DEL HUESO** Colágeno tipo I: proporciona flexibilidad con un límite, sobrepasado se produce deformación
- Cristales minerales: proporciona resistencia
- Estructura geométrica: distribuye las cargas
- Densidad mineral ósea: se mantiene por un proceso de remodelado.

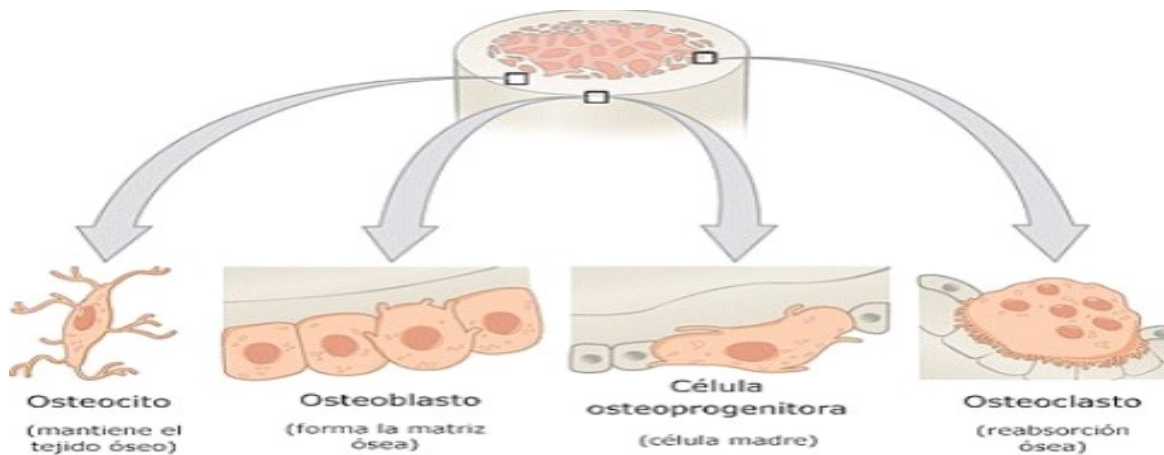


METABOLISMO ÓSEO



PATOGENIA

- COMPOSICIÓN TEJIDO ÓSEO: 2% CÉLULAS (OSTEOPROGENITORAS Y OSTEOCLASTOS) , 98% MATRIZ EXTRACELULAR(70 % sustancia inorgánica rica en calcio y fósforo (hidroxiapatita) 30 % materia orgánica, principalmente fibras de colágeno.
- Los cristales de hidroxiapatita se disponen alrededor de las fibras de colágeno formando un armazón con excepcionales propiedades mecánicas que le da al hueso su gran resistencia).



INSISTIR EN REQUERIMIENTOS PARA FORMAR COLÁGENO.

En todo esto, la vit K2 y la D son fundamentales.

PROCESO DE REMODELADO:

- Permite la renovación de un 5% del hueso cortical y un 20 % del trabecular al año. Aunque el hueso cortical constituye un 75% del total, la actividad metabólica es 10 veces mayor en



METABOLISMO ÓSEO

el trabecular, ya que la relación entre superficie y volumen es mayor (la superficie del hueso trabecular representa un 60% del total).

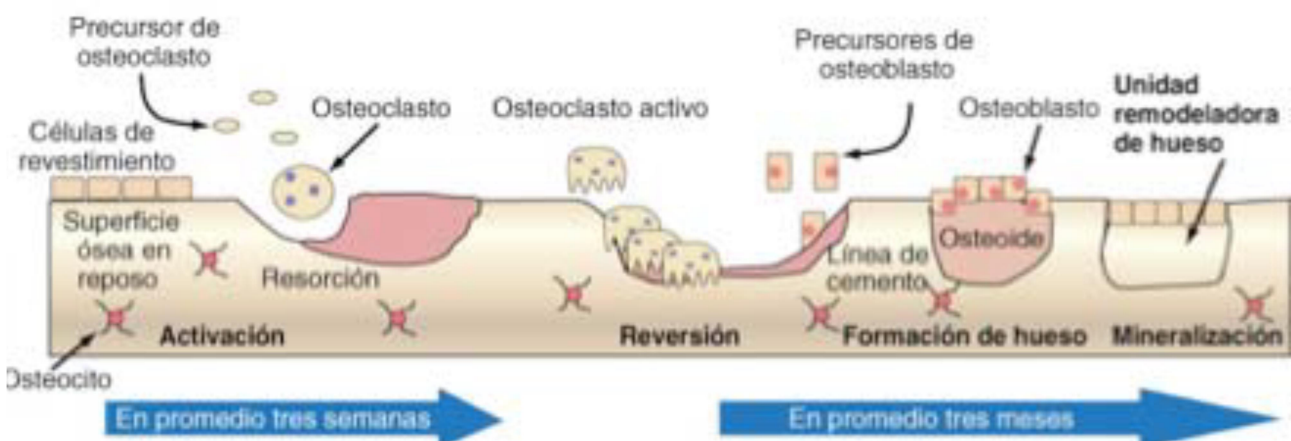
- Por esto la renovación es de un 5-10% del hueso total al año.
- El remodelado óseo existe toda la vida, pero sólo hasta la tercera década el balance es positivo.

El hueso es un tejido que se regenera muy lentamente. En una fractura hay activación del proceso de reparación (y se acelera éste proceso), pero el remodelado es mucho más lento.

Existe remodelado toda la vida, pero en la 3ª edad el balance es negativo. Por eso es importante tener un buen hueso a los 50 años ya que garantizarán que a pesar de la pérdida, no será muy grave.

PROCESO DE REMODELADO:

- Es precisamente en la treintena cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años. A partir de aquí, existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir.
- A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas unidades básicas multicelulares o BMU (*basic multicellular units*). La reabsorción siempre precede a la formación y en el esqueleto joven las cantidades de hueso reabsorbidas son similares a las neoformadas. Por esto se dice que es un proceso balanceado, acoplado en condiciones normales, (1) tanto en el espacio como en el tiempo. La vida media de cada unidad de remodelado en humanos es de 2 a 8 meses y la mayor parte de este período está ocupado por la formación ósea. Existen en el esqueleto humano 35 millones de unidades básicas multicelulares y cada año se activan 3-4 millones, por lo que **el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años.**





METABOLISMO ÓSEO

MECANOSTATO: MODELO DE HAROLD FROST

- CARGA MECÁNICA (FZA DE GRAVEDAD, PESO DEL INDIVIDUO, ACTIVIDAD FÍSICA) → ESTÍMULO REMODELADO VÍA MECANORRECEPTORE OSTEOCITO Y ACTIVACIÓN OSTEOCLÁSTICA / OSTEOBLÁSTICA.
- UN OSTEÓPATA DEBE TRABAJAR LAS LÍNEAS DE CRAVEDAD Y LAS CARGAS / POSTURA DEL PACIENTE
- AYUDARSE DEL TRATAMIENTO DE LA FASCIA Y DE TÉCNICAS DE REEDUCACIÓN POSTURAL Y LA READAPTACIÓN PARA MANTENER SUS CORRECCIONES. LAS MIOQUINAS JUEGAN UN PAPEL ENECIAL EN EL REMODELADO.

MECANOSTATO: MODELO DE HAROLD FROST

1.- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.

2.-Frost HM. The mechanostat. A proposed pathogenetic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987;2:73-85

3.-Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res.* 2018;41(1):14-29. doi:10.1007/s12272-017-0994-y

4.-Hiroshi Kaji . **Effects of myokines on bone** _Bonekey Rep . 2016 Jul 20;5:826. doi: 10.1038/bonekey.2016.48. eCollection 2016¹DOI: 10.1038/bonekey.2016.48

5.-Cointry GR, Capozza RF, Negri AL, Roldán EJ, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:1-11.

OTROS FACTORES:

AUTOCRINOS Y
PARACRINOS.

GENÉTICO-
FAMILIARES.

ENDOCRINO
METABÓLICOS.



METABOLISMO ÓSEO

QUÉ PAPEL JUEGA LA BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y LA OSTEOPATÍA:

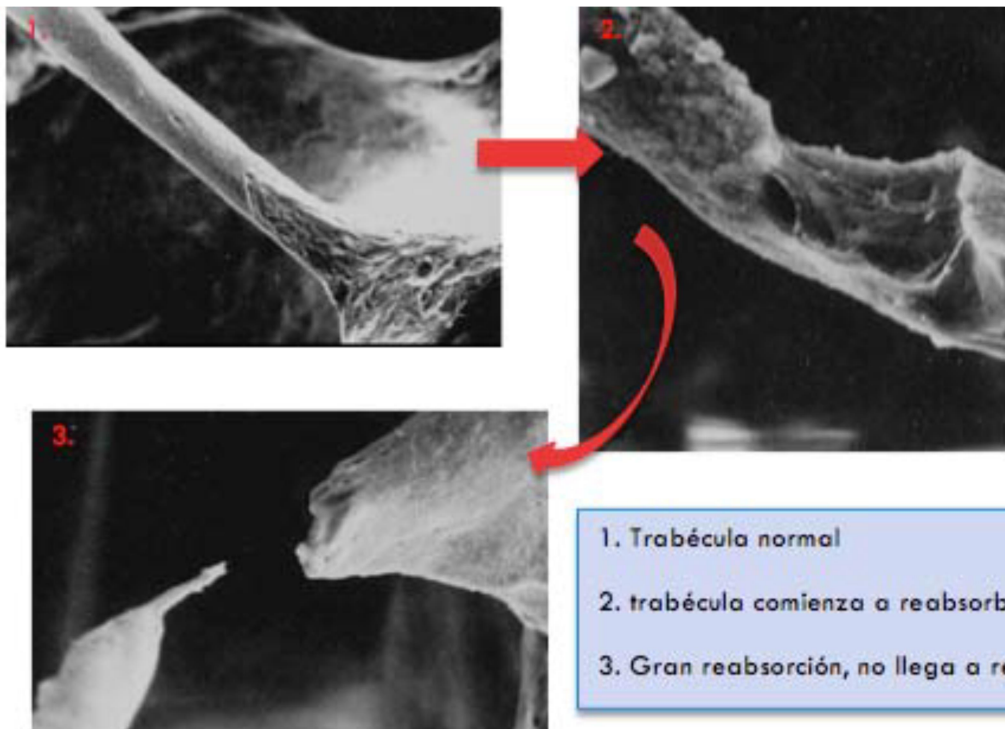
- Las prostaglandinas, las interleuquinas (IL-1, IL-6) , el TNF-alfa, ESTIMULAN LA REABSORCIÓN.
- La IL-4 inhibe la reabsorción.
- Los factores de crecimiento tipo insulínica IGF-1 INHIBEN LA REABSORCIÓN, el TGF-B inhibe la reabsorción.
- El óxido nítrico inhibe la reabsorción.

Mundy GR, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S, et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. Bone 1995;17(Suppl.2):71S-5S.

Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. Endocr Rev 2008;29:155-92.

Las prostaglandinas, las interleuquinas (IL-1, IL-6) , el TNF-alfa, ESTIMULAN LA REABSORCIÓN: POR TANTO , SIEMPRE QUE EL MACRÓFAGO ESTÉ EN TIPO 1, HABRÁ REABSORCIÓN.

El óxido nítrico inhibe la reabsorción. POR TANTO CUANDO TRATO LA ARTERIA Y EL TEJ CONECTIVO, AUMENTO FLUJO Y AUMENTA EL ON EN EL TEJ E inhibe la reabsorción.



1. Trabécula normal
2. trabécula comienza a reabsorberse
3. Gran reabsorción, no llega a repararse y se rompe

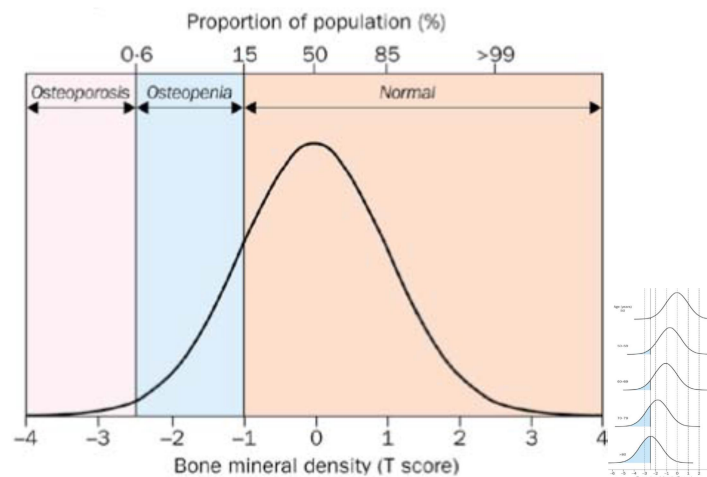


METABOLISMO ÓSEO

DEFINICIONES:

OMS (T-SCORE): Comparación de la densidad mineral ósea de un individuo frente a la máxima teóricamente alcanzada por una persona sana de 30 años de mismo sexo y etnia.

El riesgo de fractura irá aumentando desde la situación 0 hacia la desviación izquierda. Si la densidad ósea está por debajo de 2.5 desviaciones estándar hablamos de osteoporosis.



REFERENCIA POBLACIONAL (Z-SCORE):

- Es la comparación de la densidad mineral ósea de un individuo con los valores considerados normales para su edad y sexo. Densidad ósea (Zscore) por debajo de:

-1; 25% bajo del rango normal → Aumenta el riesgo de fractura x 2

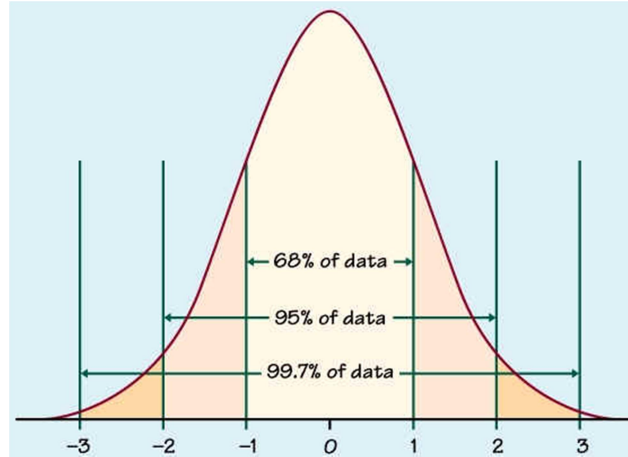
-2; 2.5% bajo del rango normal → Aumenta el riesgo de fractura x 10

Prevalencia según edad:

- A los 50 años solo el 1% de la población está por debajo de un T-score 2.5. Esta prevalencia va aumentando progresivamente con la edad, de forma que la mitad de los pacientes mayores de 80 años tienen un T-score por debajo de 2.5



METABOLISMO ÓSEO



FACTORES DE RIESGO:

GENÉTICOS: Familiares de 1º grado con fracturas patológicas

AMBIENTALES Tabaco, alcohol. Inactividad física. Delgadez (IMC < 19 a mayor riesgo). Dieta baja en calcio. Escasa exposición al sol. Problemas de disbiosis intestinal, déficit de vitamina K y D.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS: Hiperparatiroidismo primario Hipertiroidismo Cushing, Addison

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS: *producen un déficit de osteoprotegrina a mayor resorción ósea.* Mieloma, linfoma, leucemia. Mastocitosis, anemia perniciosa.

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS: Artritis reumatoide. Espondilitis anquilopoyética.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Síndrome de malabsorción. Enfermedades crónicas del hígado

ESTADO MENSTRUAL Menopausia precoz (<45 años) Amenorreas frecuente

FÁRMACOS Glucocorticoides (7.5 mg durante > 6 meses) Fenitoina. Excesiva reposición de T4, o hidrocortisona. Anticoagulantes

Fenitoina (antiepiléptico)

DELGADEZ EXTREMA (IMC < 19) ES RIESGO DE OSTEOPOROSIS

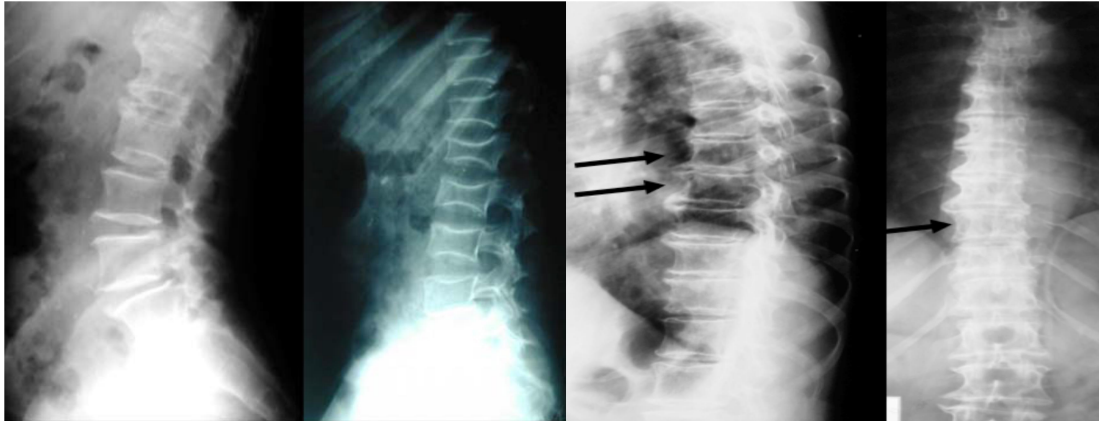
DIAGNÓSTICO:

- **RX: BAJA SENSIBILIDAD.:** Se pueden observar fracturas vertebrales subclínicas y deformidades vertebrales. Si encontramos alteraciones radiológicas es indicativo de enfermedad está muy avanzada. Adelgazamiento de las trabéculas que origina el aspecto de: **“vertebras dibujadas a lápiz”**

Vertebras deformadas: se rompen las trabéculas, se abomban y los discos protruyen hacia las vértebras, el paciente pierde altura y tiende a hacerse más cifótico.



METABOLISMO ÓSEO



MÉTODO PARA LA MEDIDA NO INVASIVA DE LA DENSIDAD ÓSEA:

Técnica	Sitio	Comentarios
S-EXA	Muñeca y calcáneo	Barato, preciso, poca radiación, mide zonas no mejorables por tx
DEXA	Vertebra lumbar, fémur, corporal total	Caro, preciso, poca radiación, mide zonas mejorables con tx y valora el mejor elemento pronóstico
Tomografía cuantitativa	Vertebras, muñeca	Permite medida del hueso trabecular
Ecografía	Calcáneo, dedos, tibia, rotula	Barato, poco preciso, mide zonas no mejorables por tx

Dexa:

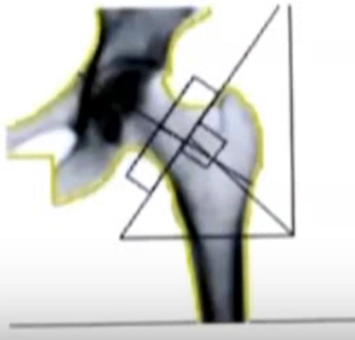
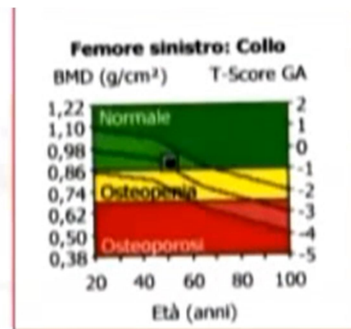
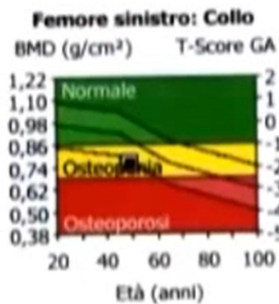
Absorimetría por rayos X de energía doble que calcula el área de tejido mineralizado.

- **Indicaciones:** Fracturas traumáticas previas: (fractura de columna, fractura de colles). Cifosis con demostración de deformación vertebral. Signos radiológicos de osteoporosis. Presencia de factores de riesgo importantes: menopausia precoz (<45 años), amenorrea secundaria mayor de un año, toma de corticoides (> 7.5 mg/día durante > 6 meses), IMC <19 kg/m² y otras patologías de malabsorción



METABOLISMO ÓSEO

El contenido mineral se divide por el área, que se corrige en función del tamaño corporal. Es la técnica estándar para medir la densidad ósea y se realiza en la columna vertebral y cadera. Pero, tiene una serie de **limitaciones** (causas de error en la medida): Osteomalacia, osteoartritis severa. Fracturas previas. Escoliosis. Calcificaciones en la aorta. Obesidad mórbida. Ascitis.



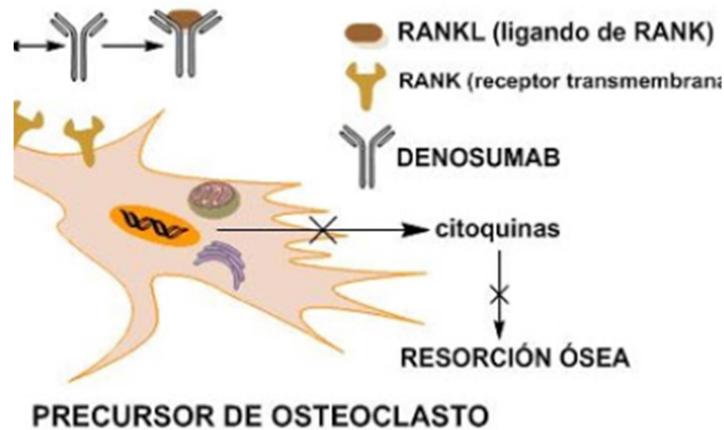
	L1 - L4	Femur
May 08	- 1,4	- 1,9
Nov 10	- 1,8	- 0,7
	T score	T score

PROCESO DE REMODELADO: inhibición

- El descubrimiento de la osteoprotegerina (OPG) y del ligando del receptor activador del factor nuclear kb (RANKL) como efector final en la patogénesis de la osteoporosis, ha supuesto un importante avance en el conocimiento del remodelado óseo.
- Cuando el RANKL se une a su receptor natural (RANK) se inicia la diferenciación y activación de los osteoclastos. La OPG actúa como receptor señuelo que se une al RANKL impidiendo su acción osteorresortiva.



METABOLISMO ÓSEO



OSTEOPROTEREGININA Y LIGANDO RANK:

- Cabe destacar que el proceso de destrucción es muy rápido (promedio de 3 semanas) mientras que el proceso de síntesis es mucho más lento (promedio de 3 meses) y al final acaba siendo deficitario.
- El **RANKL** es un miembro de la familia del TNF, secretado por los osteoblastos y células del sistema inmunitario que activa el receptor RANK (Receptor Activador de factor nuclear kappa-B) de los osteoclastos. FACTOR FAVORECEDOR DE LA RESORCIÓN ÓSEA.
- La **osteoprotegrina** es secretada por osteoclastos, se une al RANKL y lo neutraliza, lo que conduce a un bloqueo de la osteoclastogénesis y una menor supervivencia de los osteoclastos preexistentes. FACTOR CONTRA LA RESORCIÓN

Teoría de la convergencia: el sistema RANK-RANKL-OPG

La remodelación ósea está a cargo de la acción combinada de los osteoclastos y los osteoblastos en una acción secuencial y antagónica aunque independiente, ambos estimulados y modulados por diferentes factores (mecánicos, hormonales, locales).

Tan sólo desde finales de los 90 se conocen los efectores finales de todo este proceso: el ligando del receptor activador del factor nuclear $\text{k}\text{b}\text{k}\beta$ (RANKL), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina (OPG), todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF). El RANKL es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento pro-resortivos. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, el RANK, estimula la fusión de los preosteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis^{21,22}. La OPG es, a su vez, una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis^{22,23} (Figura 4).



METABOLISMO ÓSEO

Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil entender que la remodelación ósea dependa en última instancia del equilibrio entre ambas, que, a su vez, está influido por los múltiples factores que hemos revisado hasta ahora.

Así, la «teoría de la convergencia» considera que el sistema RANK/RANKL/OPG es el efector final de la mayoría de los factores reguladores del remodelado óseo (Figura 5)¹⁹ Los osteoclastos, como se ha dicho antes, derivan de precursores mononucleares de la línea monocito-macrofágica.

Para su diferenciación en osteoclastos maduros es precisa la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-M) por los osteoblastos del estroma, en una acción sinérgica.

Además, para completar el proceso de diferenciación se requiere la expresión del RANKL por los osteoblastos y del RANK por los precursores de los osteoclastos. Los osteocitos regularían el reclutamiento y la función de los osteoclastos induciendo la expresión del RANKL por las células osteoblásticas. Los osteoclastos, a su vez, son capaces de regular positiva o negativamente las funciones de los osteoblastos²³.

Por su parte, las hormonas, las citoquinas y los factores de crecimiento actuarían sobre los receptores en los osteoblastos y otras células para inducir la producción del RANKL. Algunos de estos factores también suprimen la producción de la OPG por los osteoblastos, aumentando el ratio RANKL/OPG. En esta situación, el RANKL libre actúa sobre los precursores de los osteoclastos (CFU-M), aumentando su fusión y maduración, y también sobre los osteoclastos maduros, aumentando su actividad y protegiéndoles de la apoptosis.

Además de PTH, otros agentes pro-resortivos que regulan la expresión de RANKL u OPG incluyen las interleuquinas IL-1, IL-7 e IL-17; TNF α , glucocorticoides y vitamina D. Por otro lado, muchas moléculas que inhiben la resorción ósea, como los estrógenos, el IFN γ , el TGF β y las interleuquinas IL-4 e IL-13, también han demostrado regular el balance RANKL/OPG (Tabla 3).

PROCESO DE REMODELADO:

- Como consecuencia del remodelado óseo se liberan diversos marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO), que nos indican de forma indirecta en qué situación está el proceso de formación/resorción.
- Los más empleados son los telopéptidos C y N, que son porciones terminales de la triple hélice del colágeno tipo I: una de ellas termina con un carbono (C-telopéptido -CTx-) y las otras dos con un nitrógeno (N-telopéptido -NTx-).
- Debido a su bajo peso molecular se eliminan en la orina, que es donde podemos determinar sus niveles; a pesar de ello, en la actualidad la mayoría de los estudios clínicos hacen las determinaciones de los marcadores en sangre periférica

Un aumento de los productos de resorción indicaría un recambio óseo acelerado, manifestando un balance negativo en el remodelado con un incremento de pérdida ósea. Gracias a estos



METABOLISMO ÓSEO

marcadores indirectos, es posible diagnosticar clínicamente y de forma no invasiva la situación metabólica del hueso.

SÍNTESIS Y REABSORCIÓN:

Los **progenitores del osteoblasto** vienen del mesénquima. Por los BMs pasan a **precursores de osteoblastos**. Gracias a una serie de elementos, principalmente a la paratohormona (PTH), vitamina D, e insulina se activa finalmente el **osteoblasto activo**.

- Los **progenitores del osteoclasto** vienen del sistema hematopoyético. Por la estimulación de factores de crecimiento de colonias mielobástica (M-CSF) se activan a **precursores de osteoclasto**. Gracias al ligando RANK, el precursorN pasa a **osteoclasto mononuclear** y por interleukinas (principalmente Il-1) pasa a **osteoclasto activo**.

PROCESO DE SÍNTESIS: Los osteoblastos generan masa ósea osteoide que finalmente se mineraliza.

