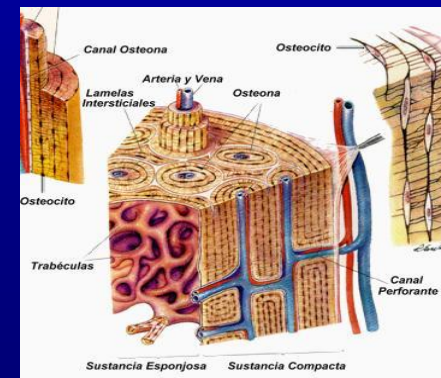


EL HUESO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

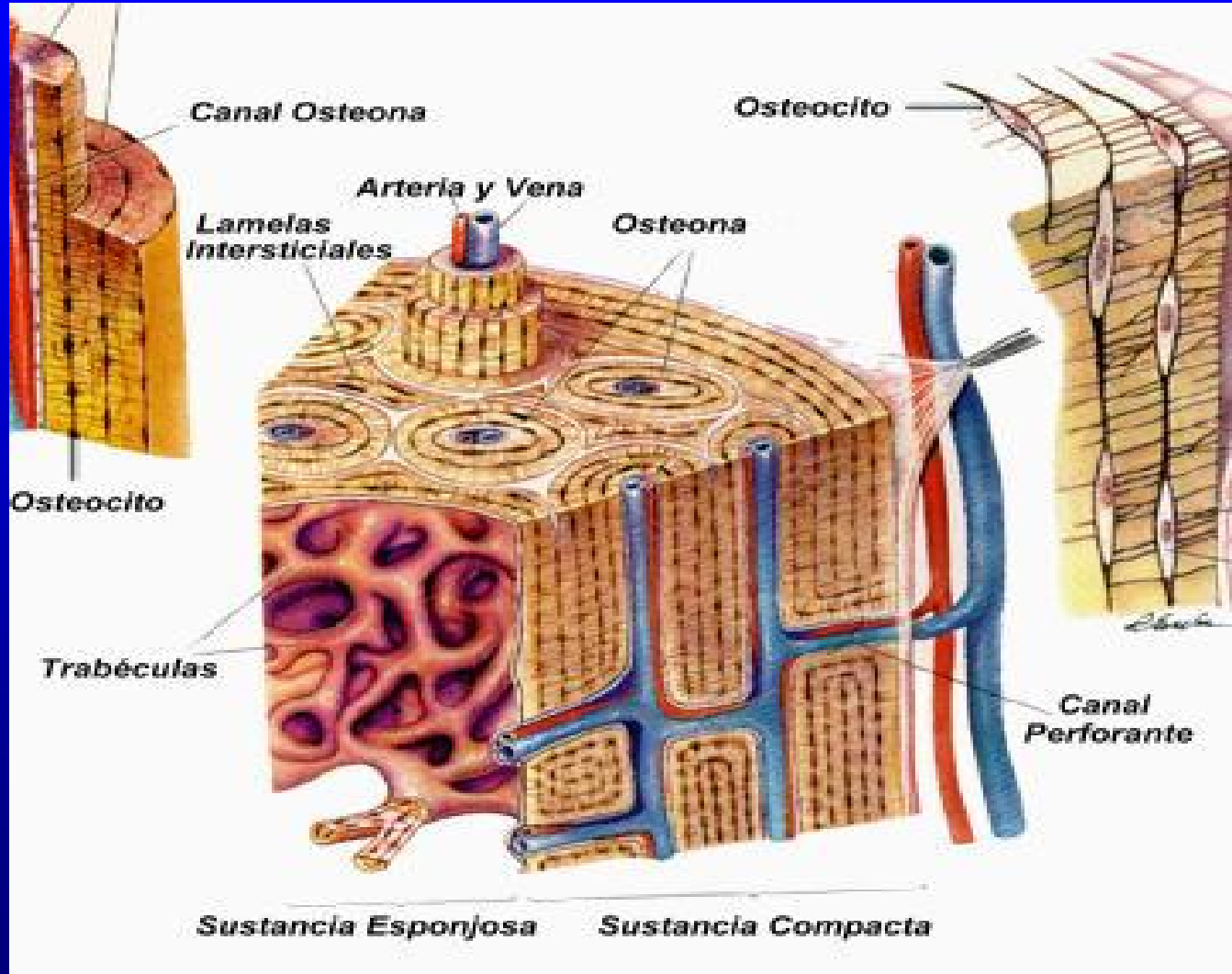
V REUNIÓN DE OSTEOPOROSIS

*PROF. MANUEL SERRANO RÍOS
CATEDRÁTICO DE MEDICINA INTERNA II*

*GRUPO OSTEOPOROSIS FEMI
23-25 de Abril, 2009. Elche, ALICANTE*



LA SUSTANCIA ÓSEA COMPACTA ESTÁ FORMADO POR LÁMINAS ÓSEAS CONCÉNTRICAS



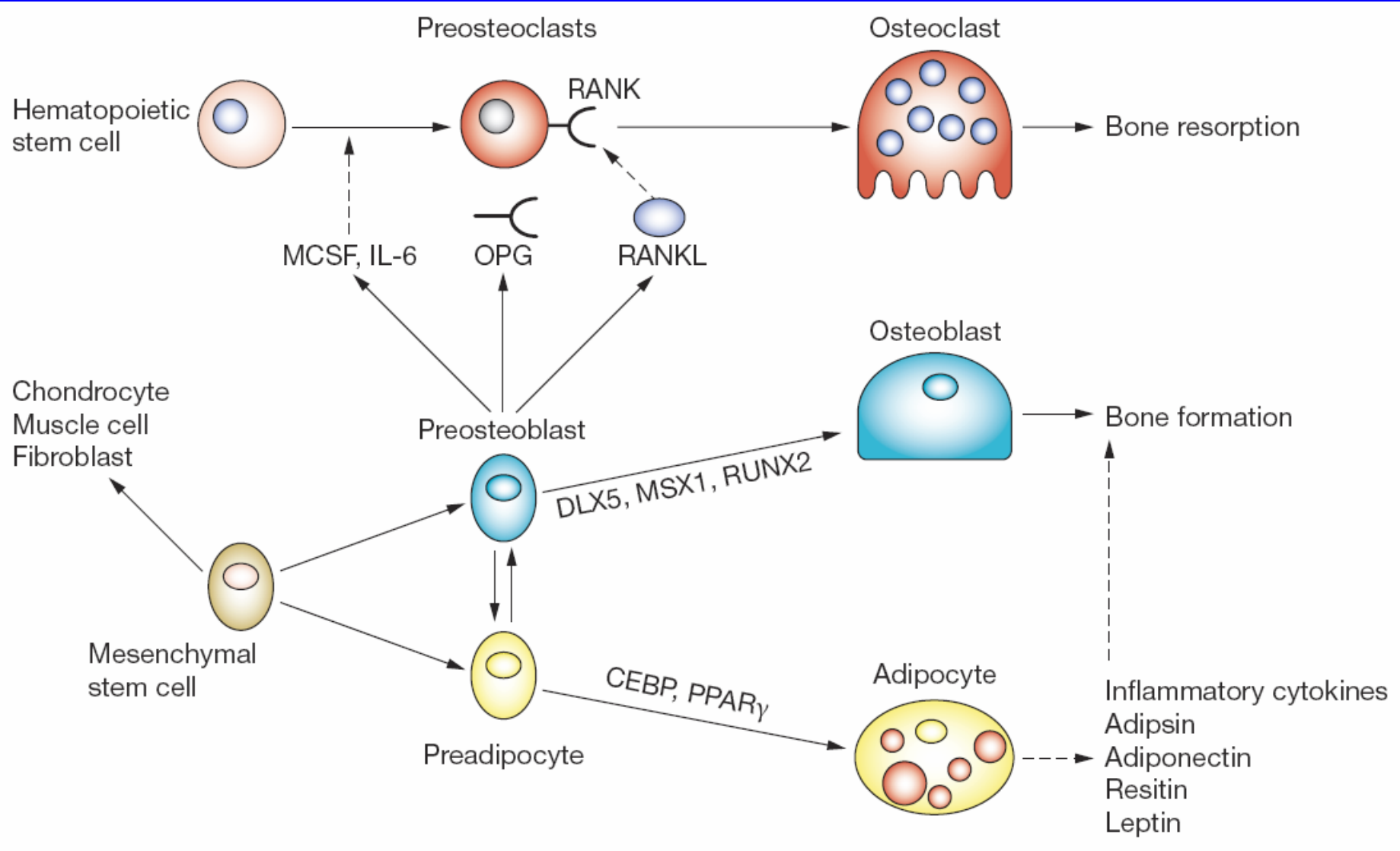
Hasta fecha muy reciente se consideró que las relaciones metabolismo-hueso eran en dirección en aquel sentido únicamente.... pero numerosos datos en modelos animales, sobretodo, y clínicos indican que las relaciones entre aquellos (metabolismo-hueso) es bidireccional lo que sería congruente con el concepto del hueso como órgano endocrino

**- REMODELADO ÓSEO
Y SU RELEVANCIA BIOLÓGICA**

Este proceso incluye dos eventos celulares sucesivos:

a) Resorción o destrucción de la matriz ósea mineralizada por la especie celular específica de osteoclastos.

b) Osteogénesis o formación de hueso, por la otra especie celular típica del hueso: “osteoblastos”.
osteoclastogénesis y osteogénesis se mantienen en condiciones fisiológicas en un dinámico equilibrio regulado por múltiples factores (nutricionales, mecánicos, hormonales).



“Ese constante ciclo de destrucción (reabsorción/osteoclastosis) y formación (osteogénesis/osteoblastos) tiene como objetivo principal reparar micro/y macro daños estructurales (ej.: Prevenir y reparar micro/macrofracturas)...una función que en el largo curso de la evolución humana, sirve de modo fundamental, con otros procesos, a la supervivencia de género humano”

(Adaptado de N.Kyung Lee, G. Karsenty. Trends in Endocrinology and Metabolism 2008; 19: 161-166.

Bone remodeling

Bone marrow precursors

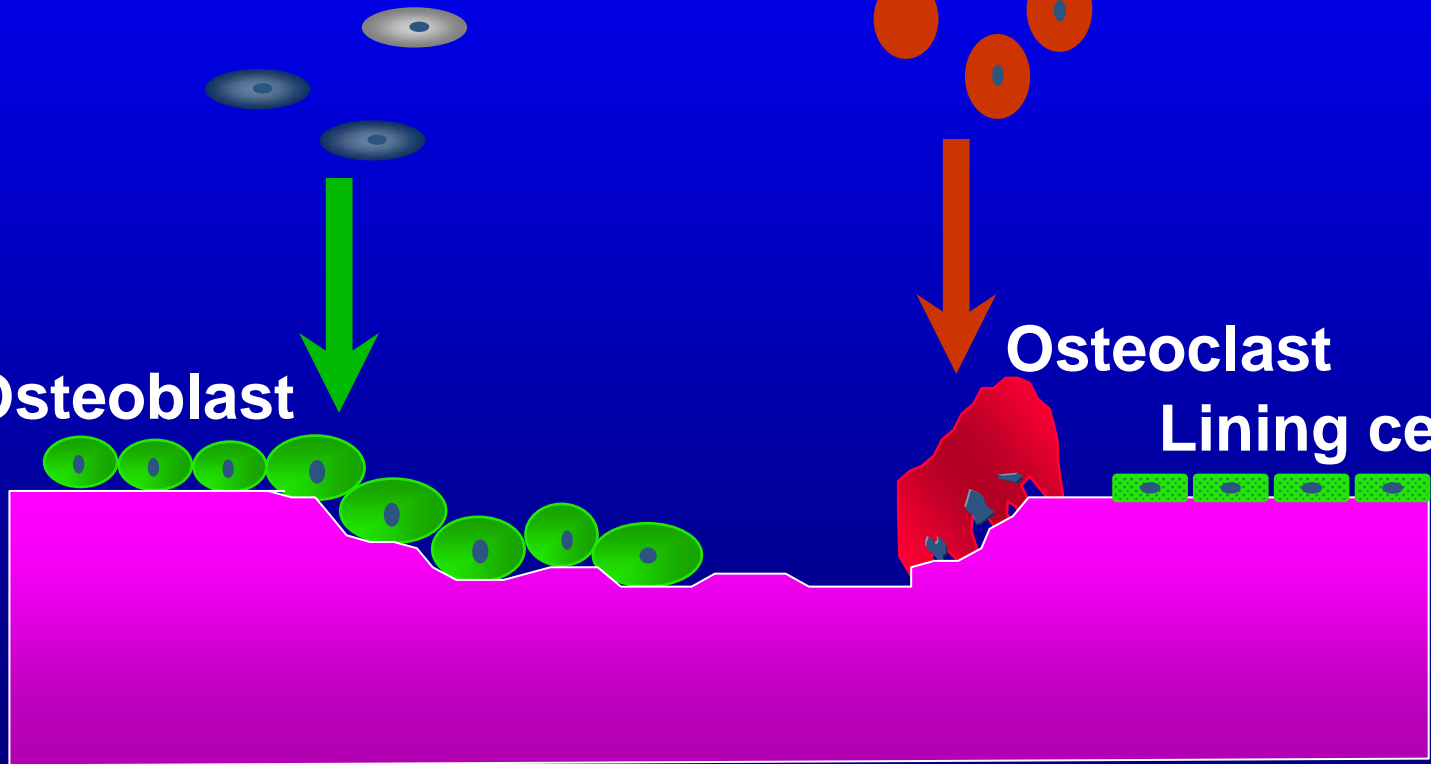
Mesenchymal cells

Hematopoietic cells

Osteoblast

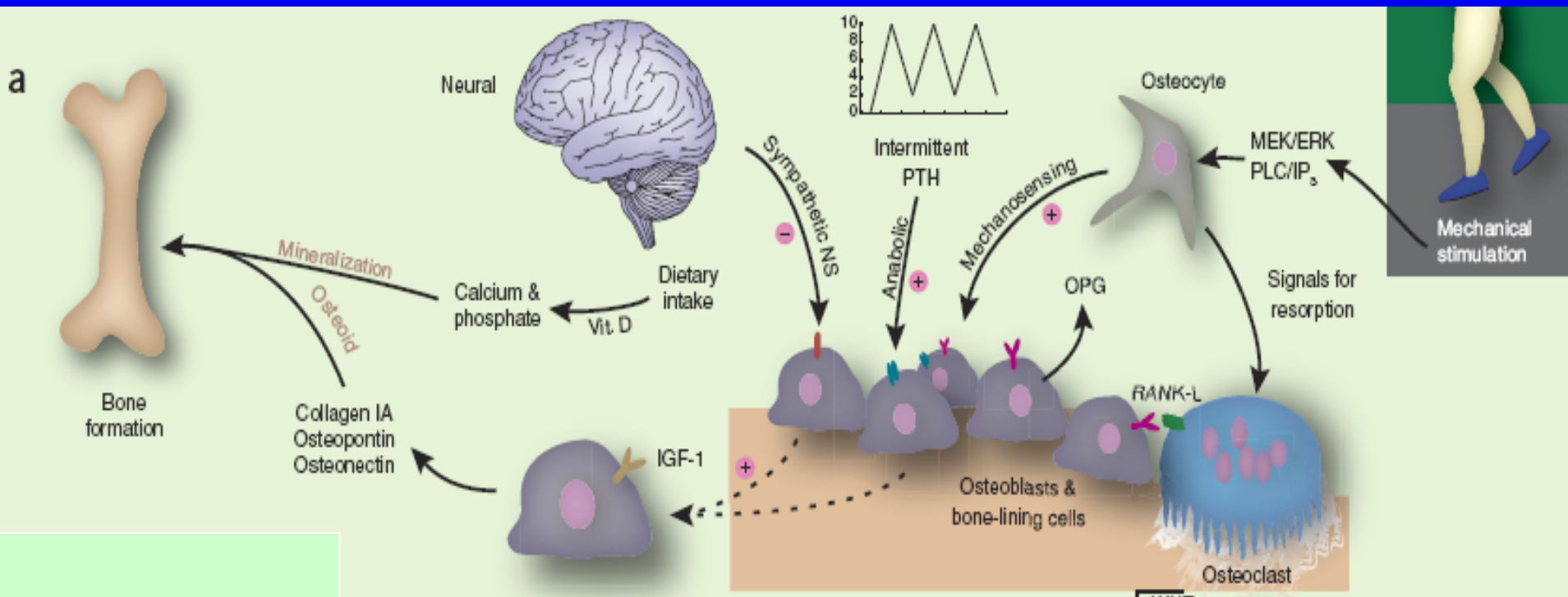
Osteoclast

Lining cells

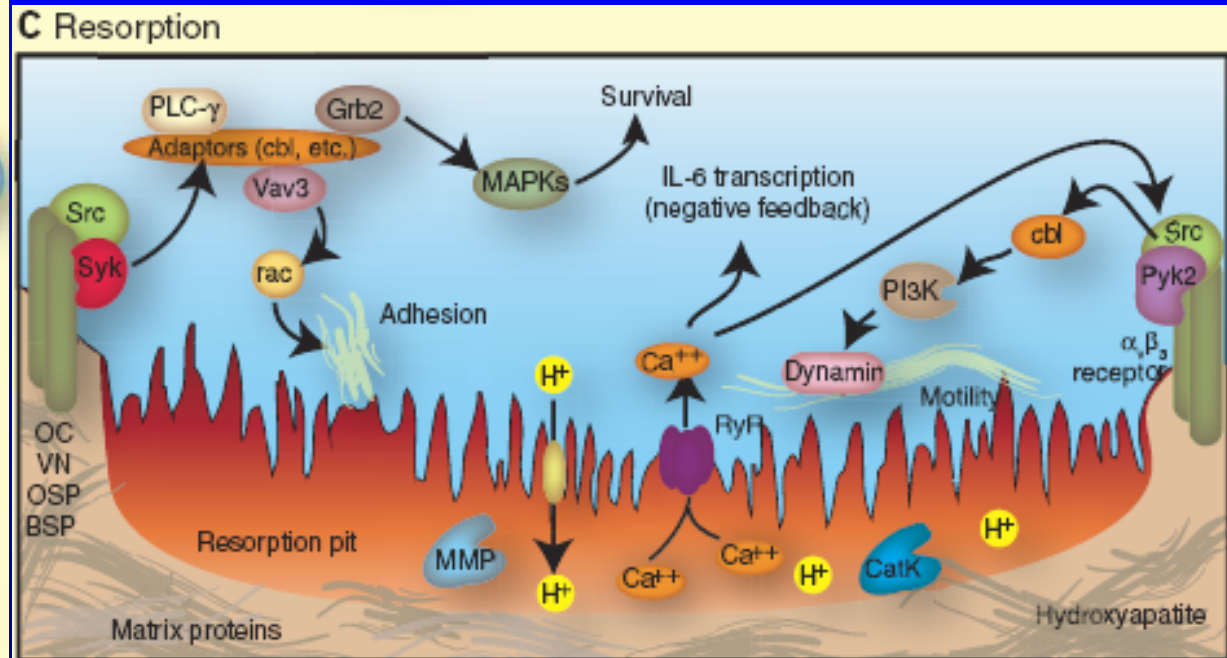
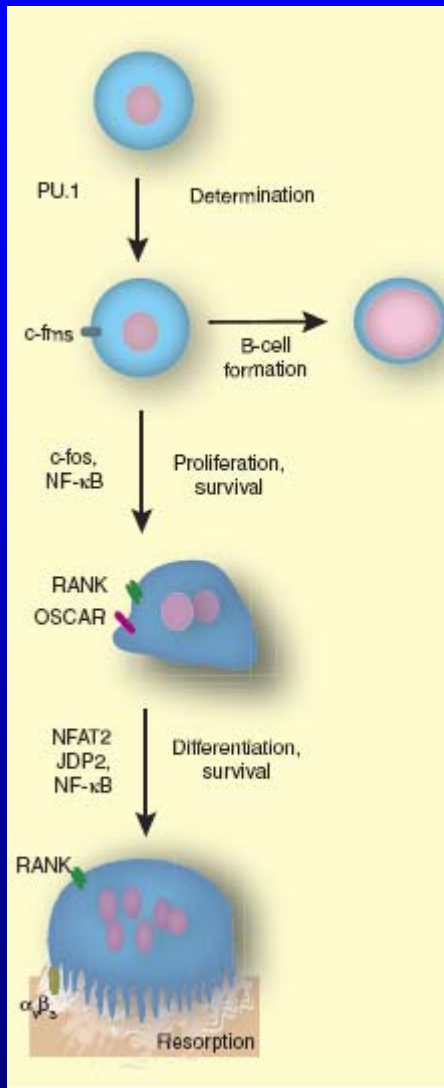


REMODELADO ÓSEO

Skeletal remodeling in health and disease

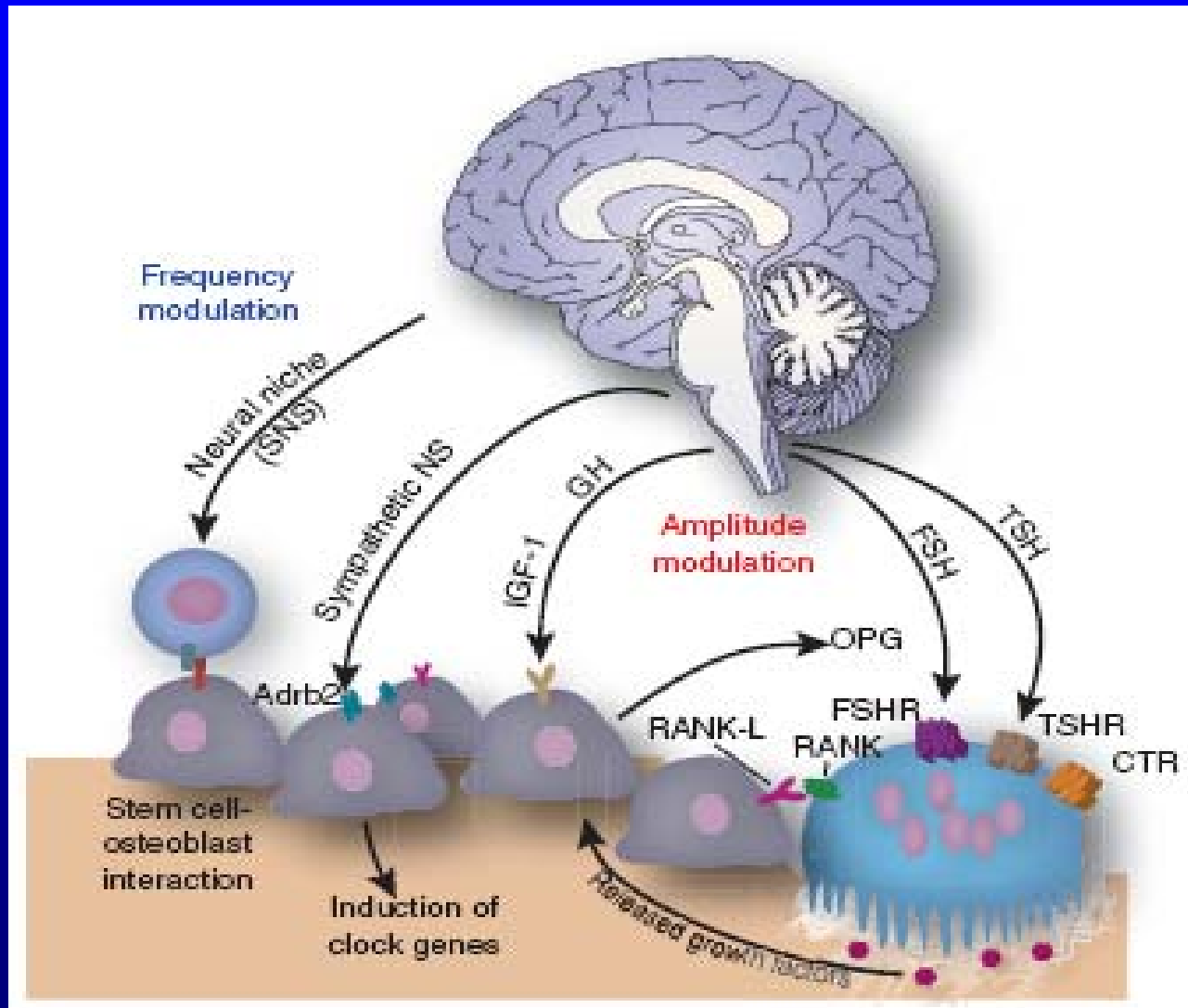


Molecular mechanisms underlying osteoclastogenesis and bone resorption.



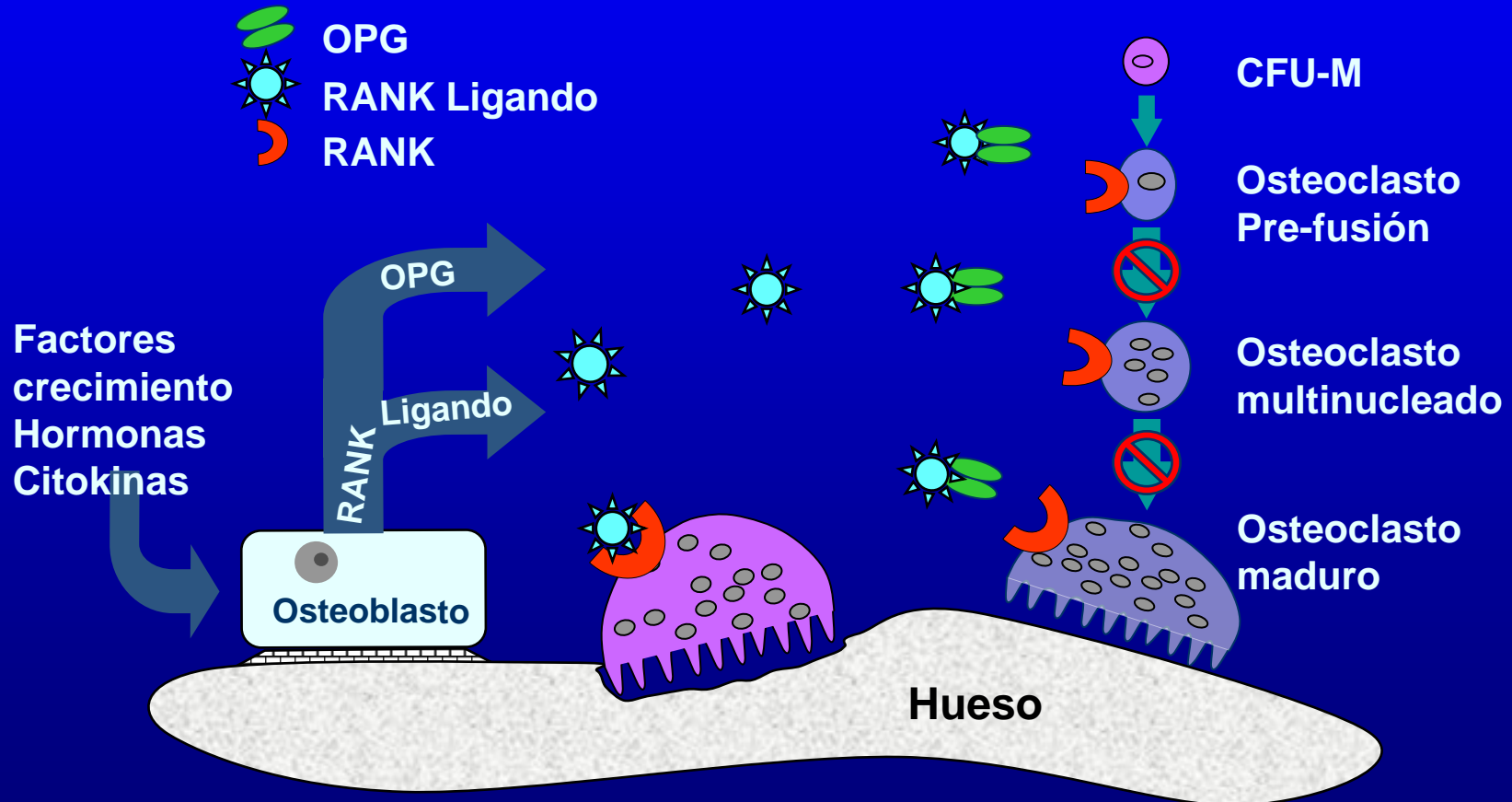
SKELETAL REMODELING IN HEALTH AND DISEASE

Neural and neurohumoral regulation of bone mass.



El organismo produce una proteína denominada Osteoprotegerina (OPG), que bloquea al RANK Ligando

La formación, función y supervivencia del Osteoclasto es Inhibida por OPG

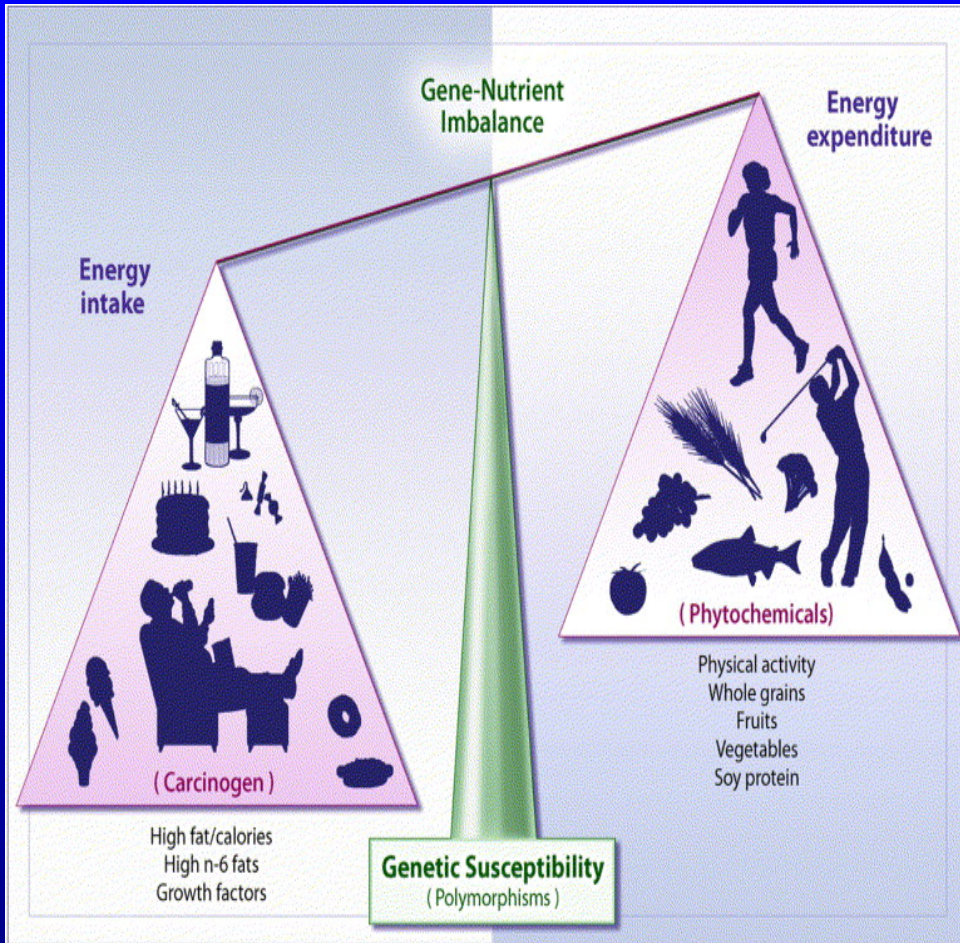


El remodelado óseo es un proceso de elevado coste energético tanto en la osteogénesis como en la osteoclastogénesis que exige un aporte constante de energía a ambas especies celulares.

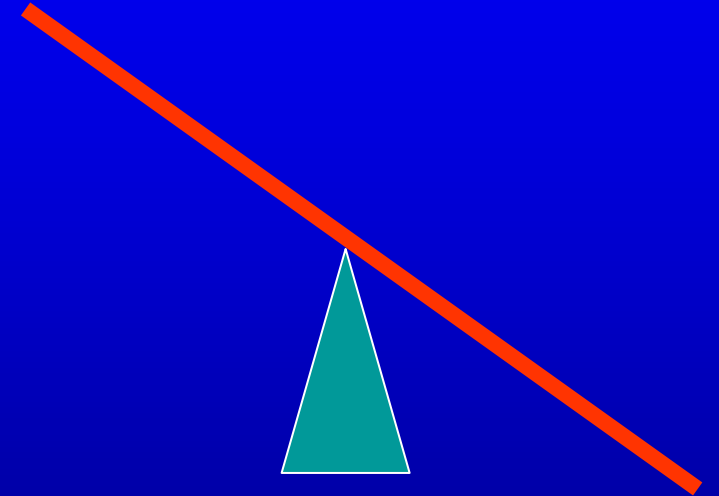
El metabolismo energético y el del esqueleto óseo comparten, una relación bidireccional mutuamente indispensable para la común fisiología integrativa normal.

Este equilibrio es superponible, en otro escenario fisiológico, al de la homeostasis energética o balance de la energía en la que gasto e ingreso se compensan dinámicamente y cuyo desequilibrio común en patología está representado por el exceso de ingesta sobre el de gasto que define la obesidad y sus “malas” compañías (DM2, SM).

Susceptibilidad genética



BONE RESOPTION



BONE FORMATION

Trujillo E. et al. J Am Diet Assoc. 2006; 106: 403-413.

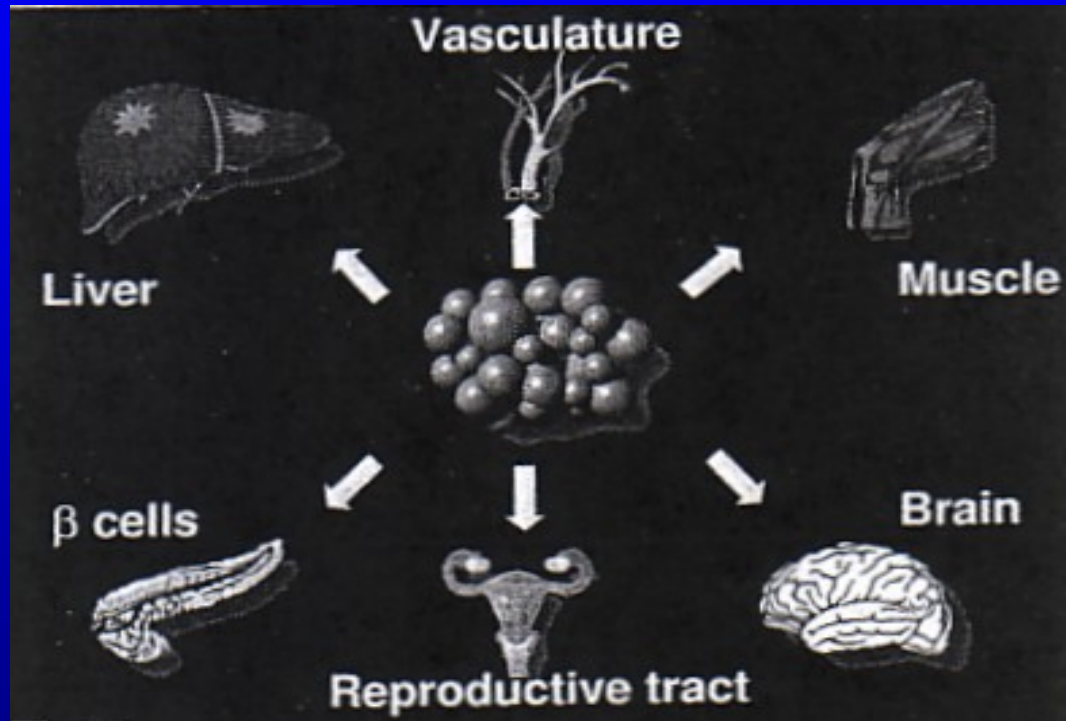
Esta similitud entre Remodelado óseo como “**Equilibrio**” entre destrucción y Reabsorción óseas con la homeostasis energética como dinámica relación (de equilibrio) entre gasto y aporte energético suscita una interrogante de doble dirección o de control recíproco:

- a)** Impacto de factores reguladores del metabolismo energético (ej.: neuroendocrino) sobre el remodelado óseo,
- b)** e inversamente el hueso como fuente emisora de señales reguladoras del “**equilibrio de la energía**”

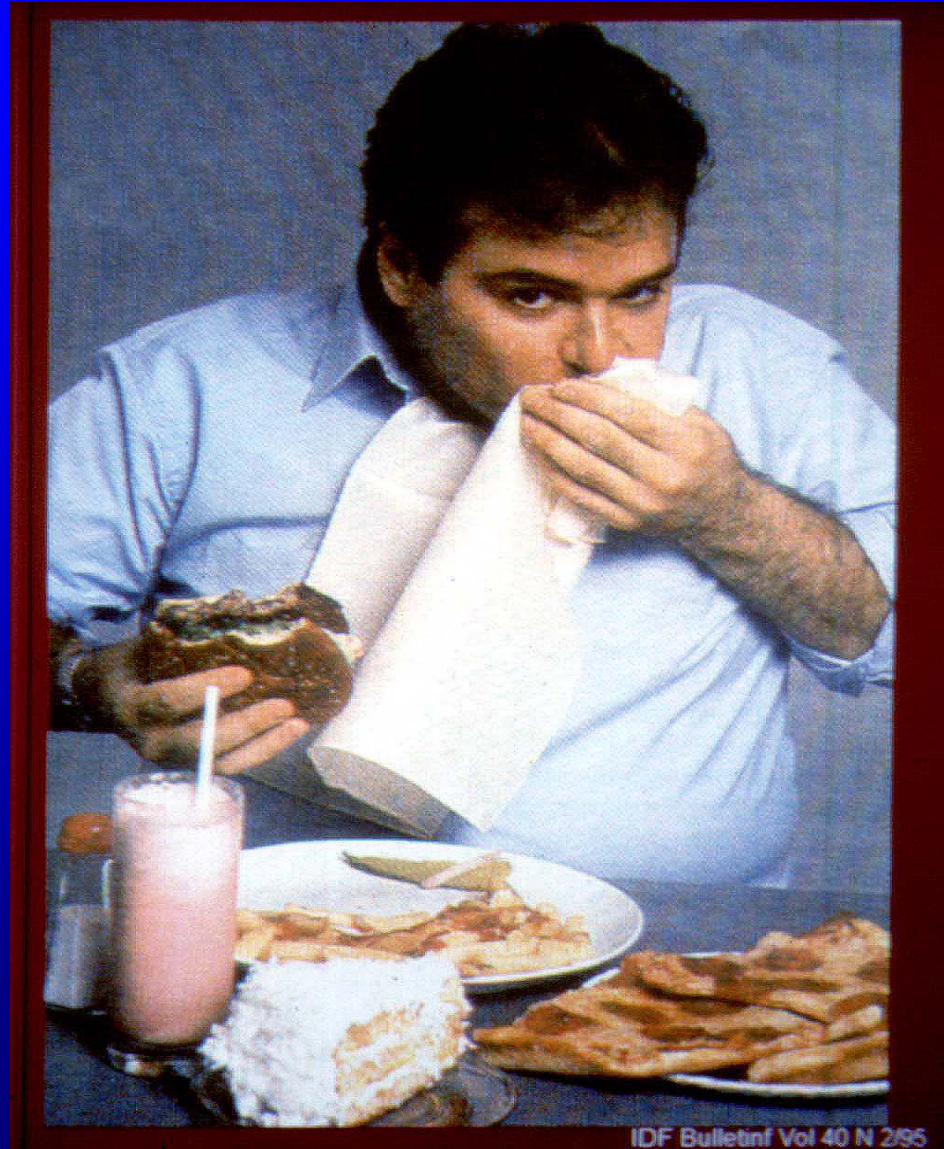
**EL HUESO COMO ÓRGANO ENDOCRINO:
UN CAMINO: DOBLE DIRECCIÓN
El hueso como “Diana” Hormonal**

- **Control neuroendocrino del remodelado óseo.
El eje SNC-Tejido adiposo-hueso.**

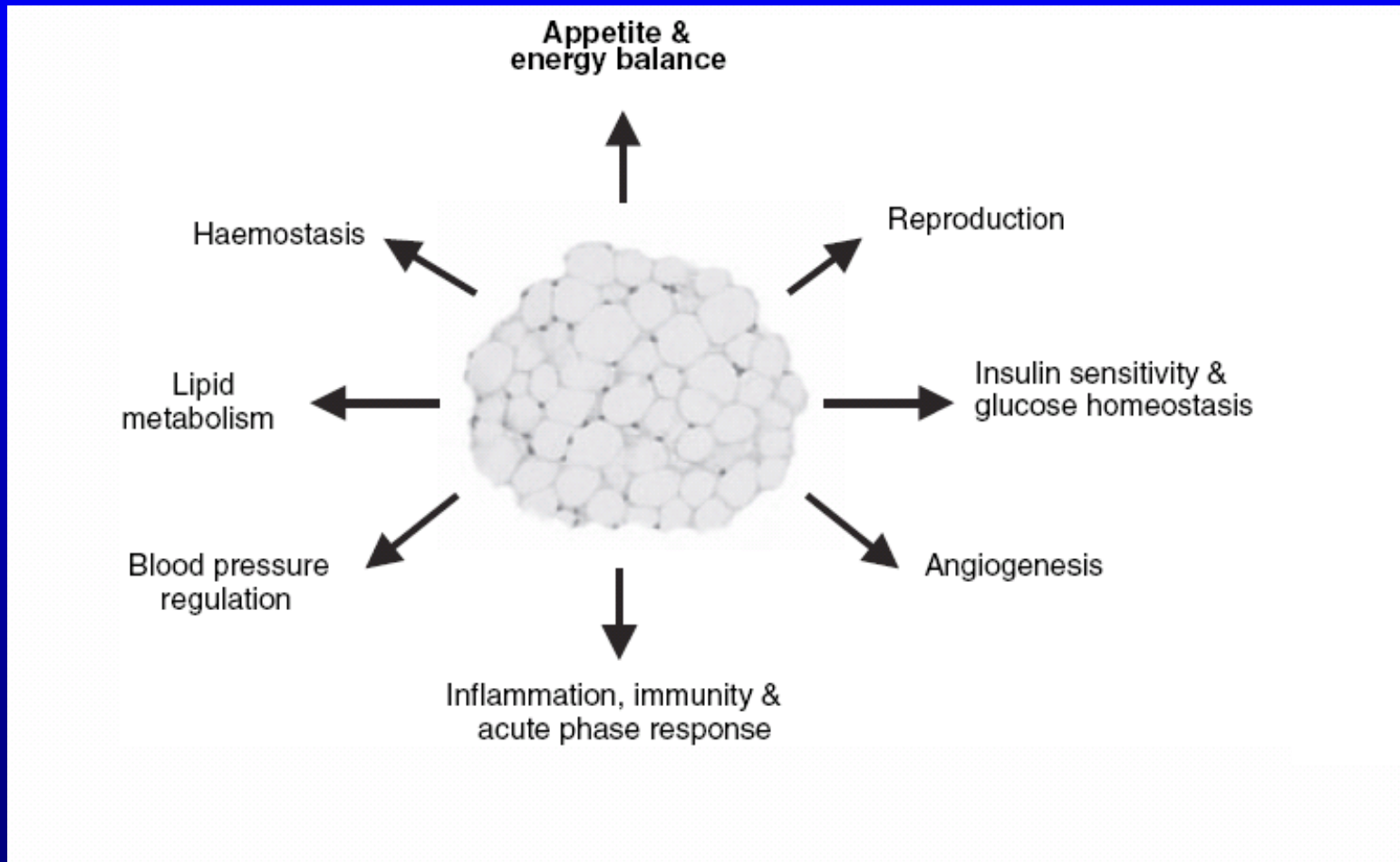
TEJIDO ADIPOSO Y HUESO



OBESIDAD Y DENSIDAD ÓSEA



TEJIDO ADIPOSO: SECRECIÓN DE ADIPOCITOQUINAS PROCESO FISIOLÓGICO Y METABÓLICO.



For (obesity protective)	Against (obesity detrimental)
Increased loading on the cortical skeleton	Inflammatory cytokines impair bone formation
Increased protection against falls and fractures	Fatty acids stimulate resorption
Leptin directly stimulates bone formation	Leptin inhibits bone formation via sympathetic system
Greater aromatase activity increases estradiol, which would lead to: decreased bone resorption due to inhibition of RANKL ?stimulation of bone formation ?decreased sympathetic tone	Hyperglycemia impairs bone formation
	Insulinopenia impairs bone formation
	PPAR γ activation, which would lead to: inhibition of bone formation stimulation of resorption

EL HUESO EN LA DIABETES MELLITUS: DM2

Una síntesis basada en Meta-análisis (Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. Curr Med Res Opin. 2009 Mar)

Conclusiones: (Meta-análisis: 836 individuos con DM2 y 139000 casos incidentes de fracturas):

1- La DM2 se asocia con riesgo muy aumentado de fracturas no vertebrales (RR: 1.3), de cadera (RR: 1.7) y pie (RR: 1.3)

2- El riesgo de fractura de cadera (RR: 1.7) persiste tras ajustar por edad, actividad física e IMC; mayor en varones y con la duración de la Diabetes.

3- Los mecanismos fisiopatológicos de estos riesgos de fractura no vertebrales en DM2 son múltiples: hiperglucemia, Resistencia a la Insulina, estilo de vida y complicaciones macro-micro vasculares-neurológicos.

EL HUESO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

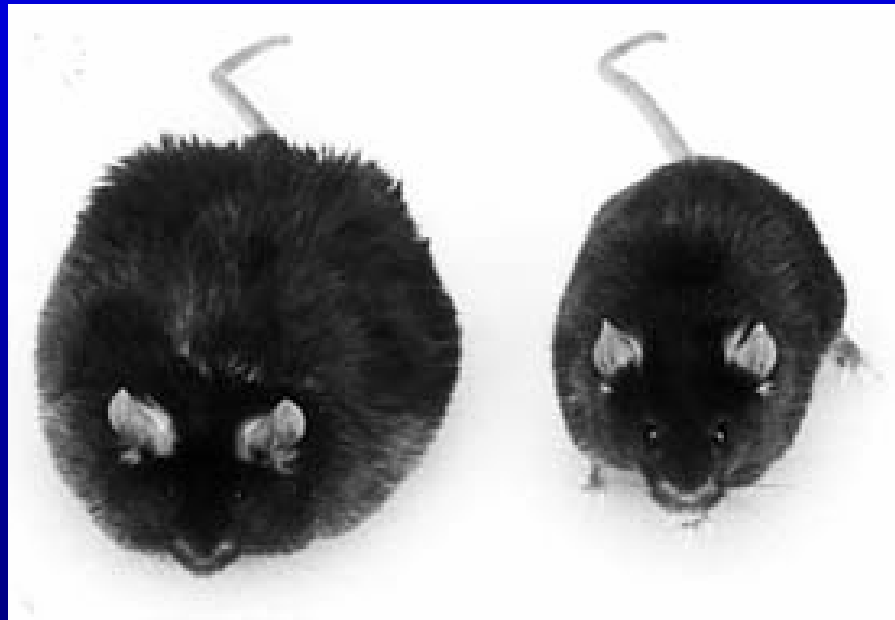
(Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. Curr Med Res Opin. 2009 Mar 17.)

**El estudio de la literatura pertinente (en inglés-japonés. Enero 1970-Nov 2008),
Demuestra estas conclusiones**

1- Los pacientes con DM1 tienen una mas reducida masa ósea (que los no diabéticos y mayor riesgo de fracturas –*fragility*- espontánea no vertebral (cadera, peroné, otros....))

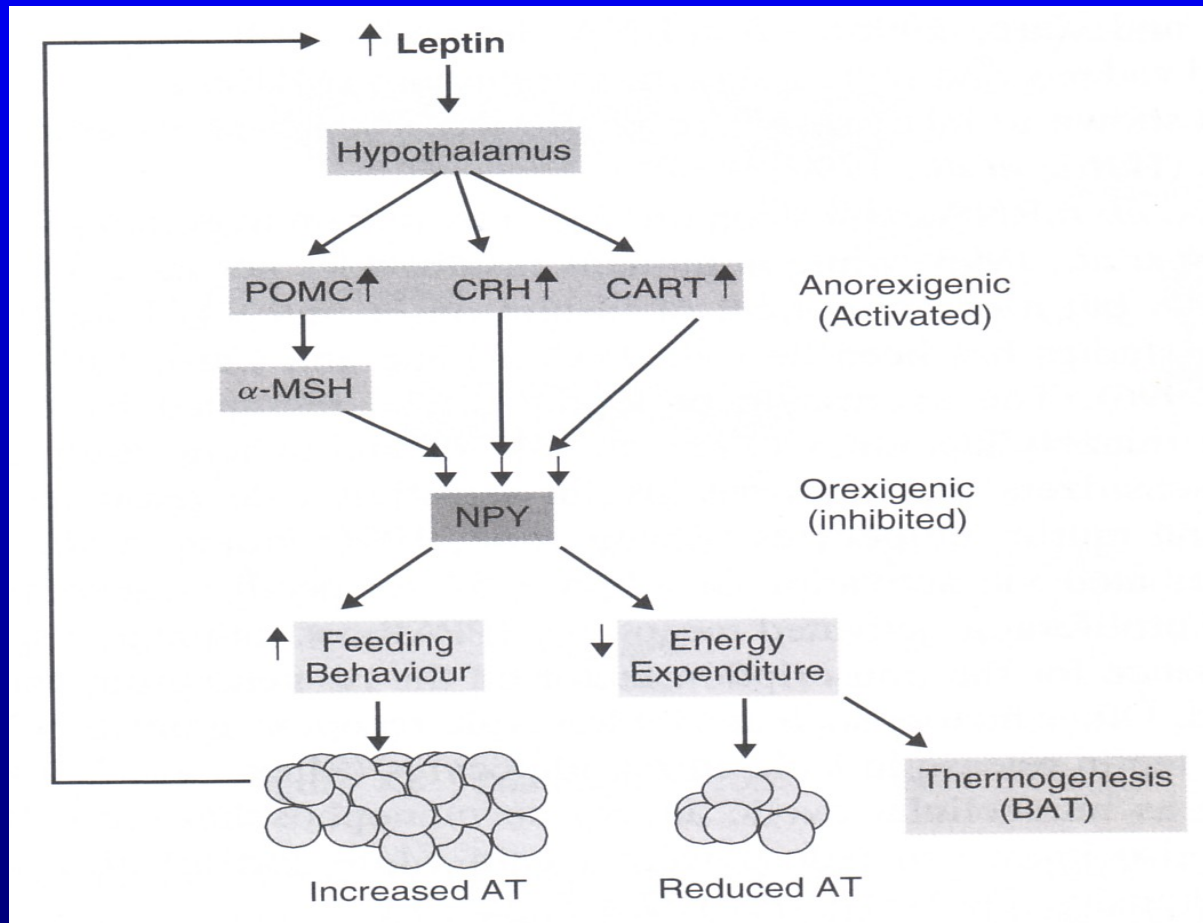
2- En contraste: la DM2 con una masa ósea, generalmente normal o incluso aumentada (asociada, seguramente a la Obesidad coexistente) tienen mayor riesgo de fracturas de cadera frente a traumas poco intensos

RATÓN LEPTINA /DEFICIENTE

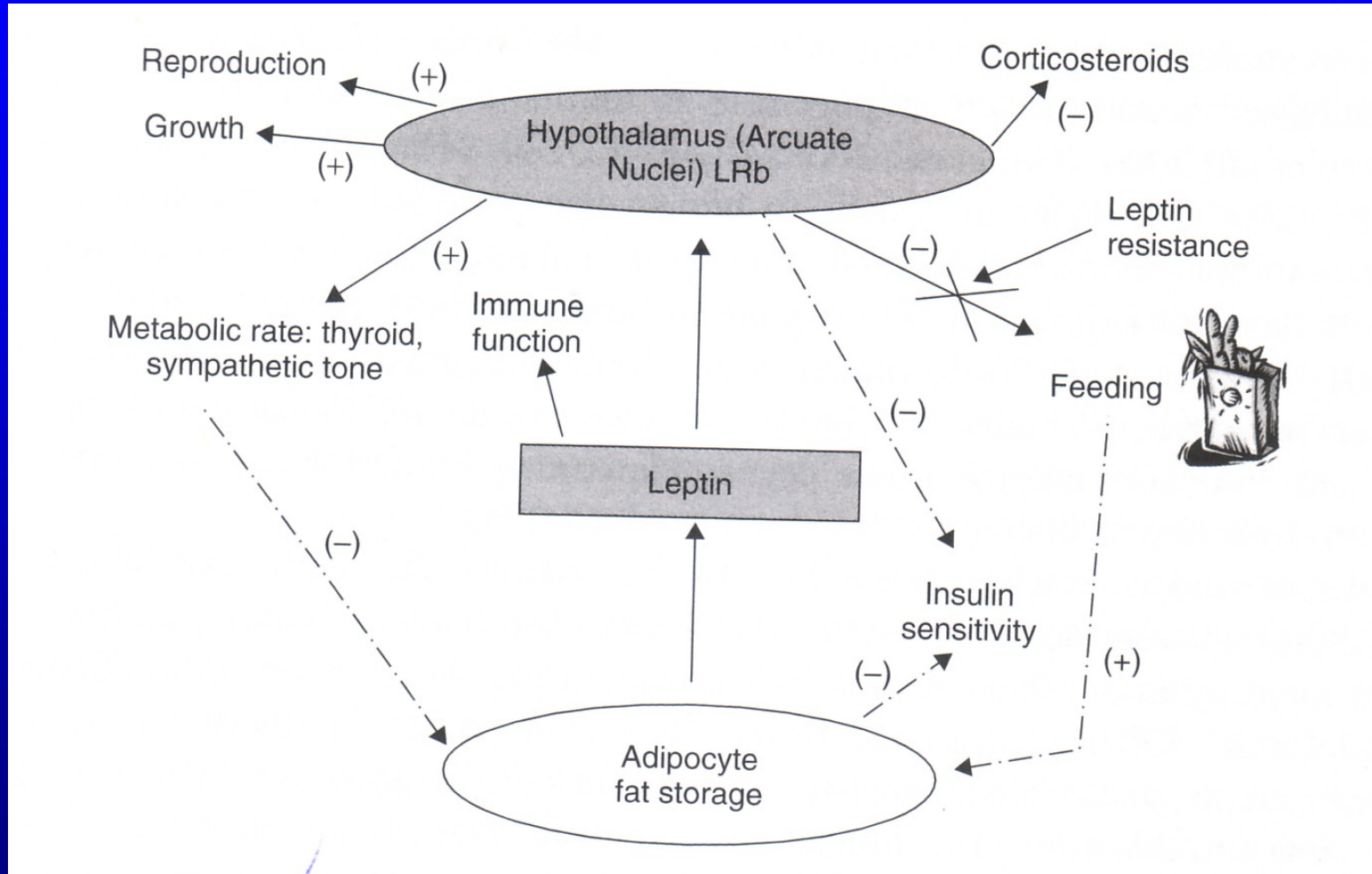


LA LEPTINA COMO PARADIGMA

The schematic action of leptin in the human body

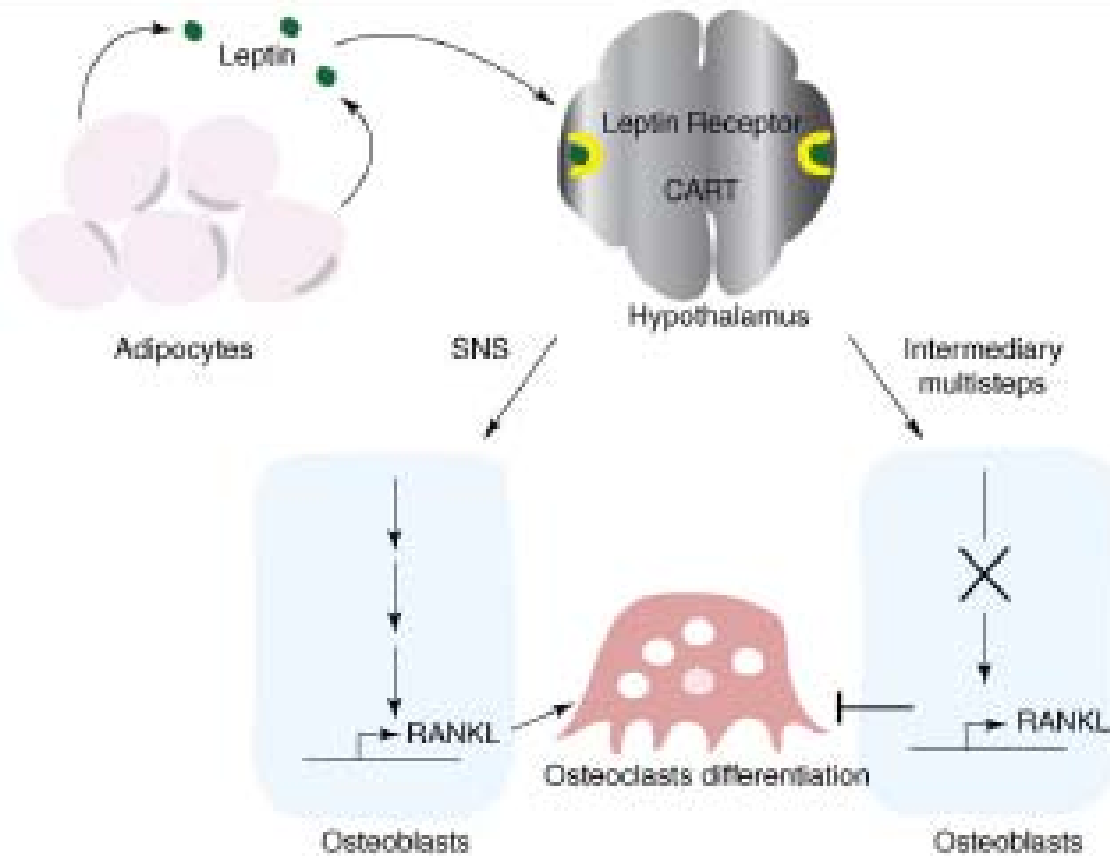


MÚLTIPLES ROLES DE LA LEPTINA



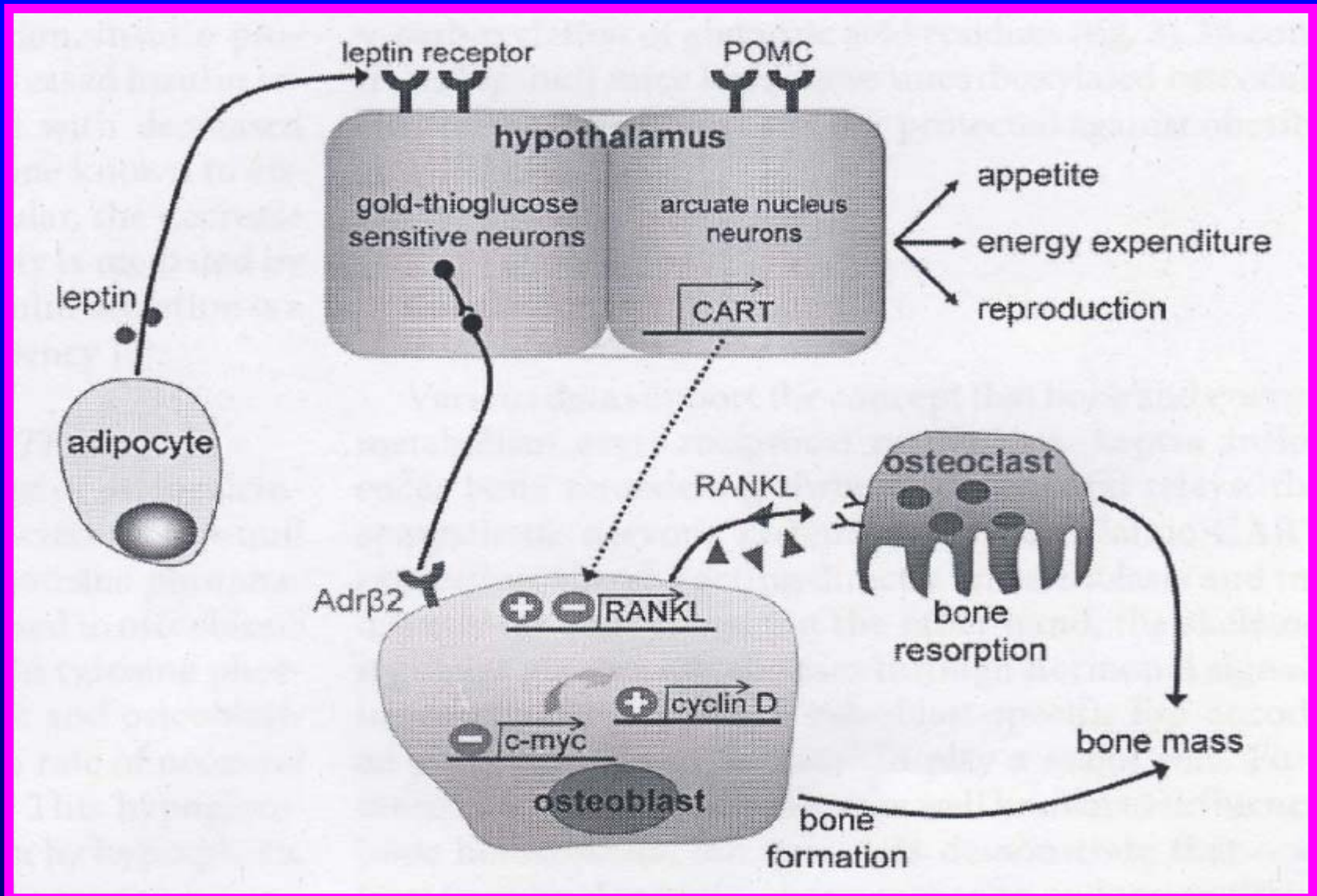
BONE-DEPENDENT REGULATION OF ENERGY METABOLISM

Schematic representation of bone mass regulation by fat



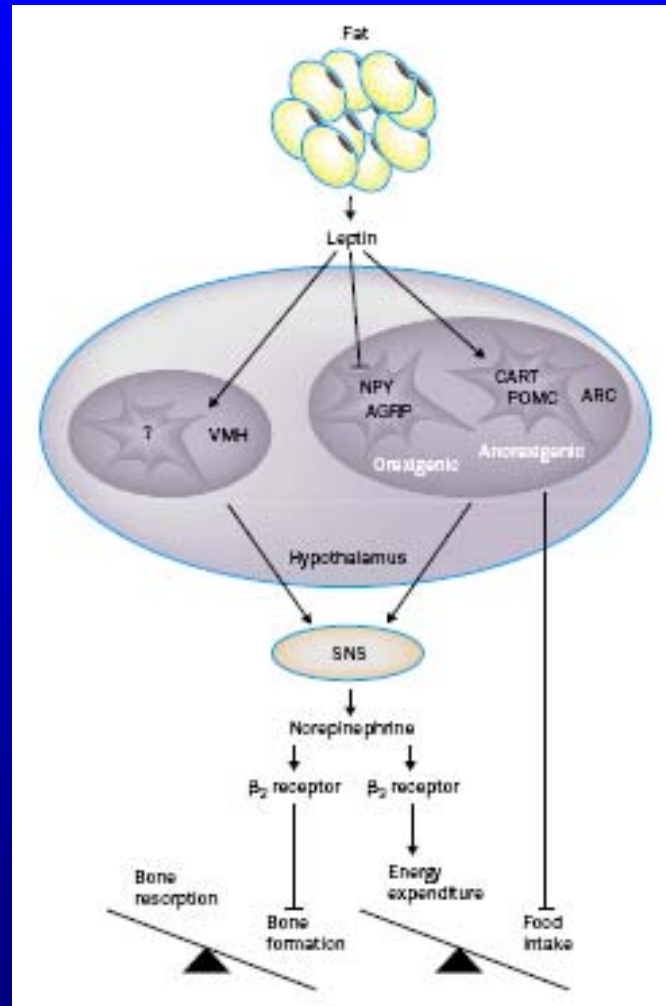
TRENDS in Endocrinology & Metabolism

BONE AND METABOLISM A COMPLEX CROSSTALK



LA LEPTINA COMO PARADIGMA

Leptin's signalling pathways



Leptin activates neurons in hypothalamus
Terrie-Anne Cock, et al. Lancet 2003; 362: 1572-74

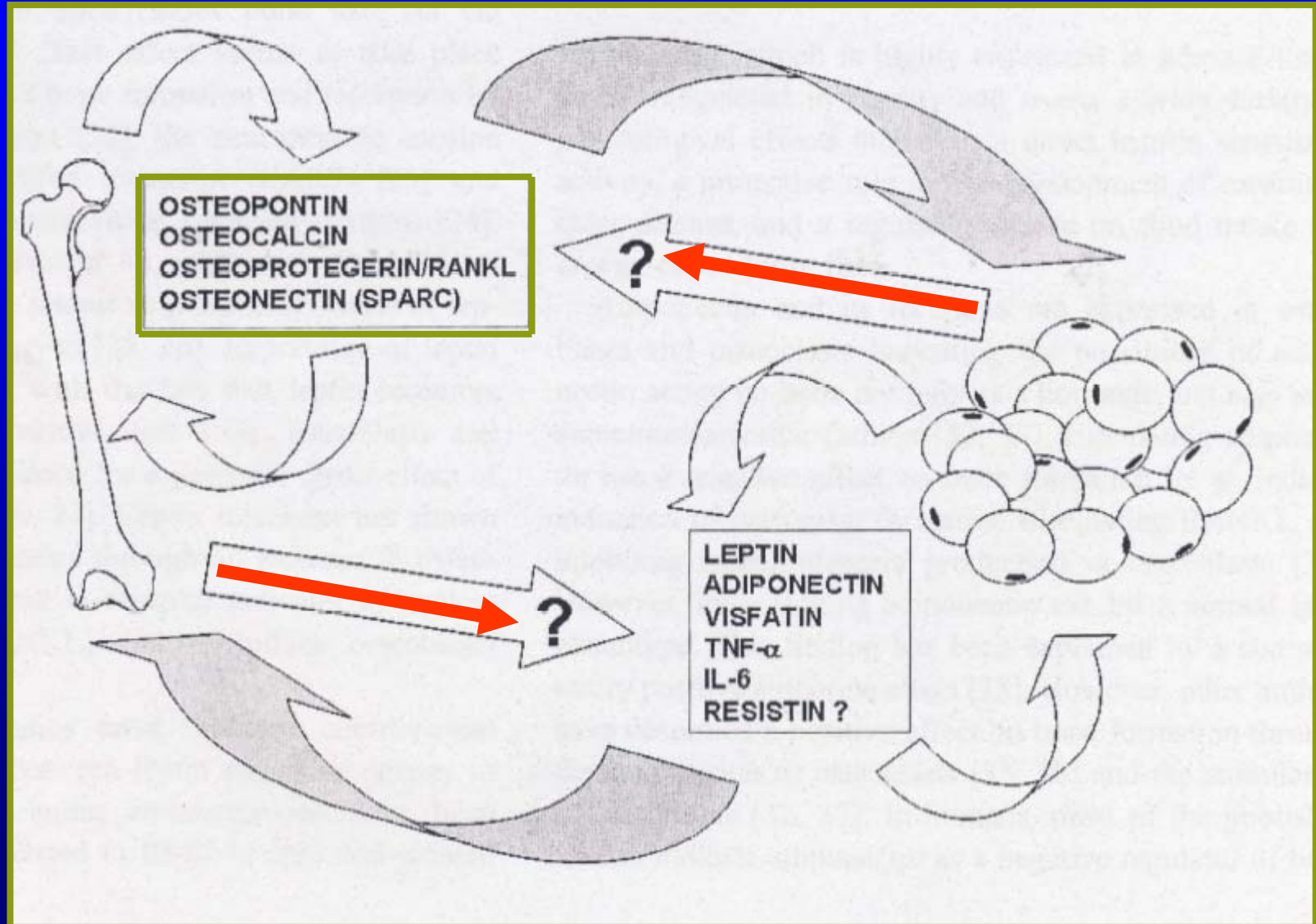
ADIPOCITOQUINAS CON RELEVANCIA EN EL METABOLISMO DEL HUESO

Adipocitoquina

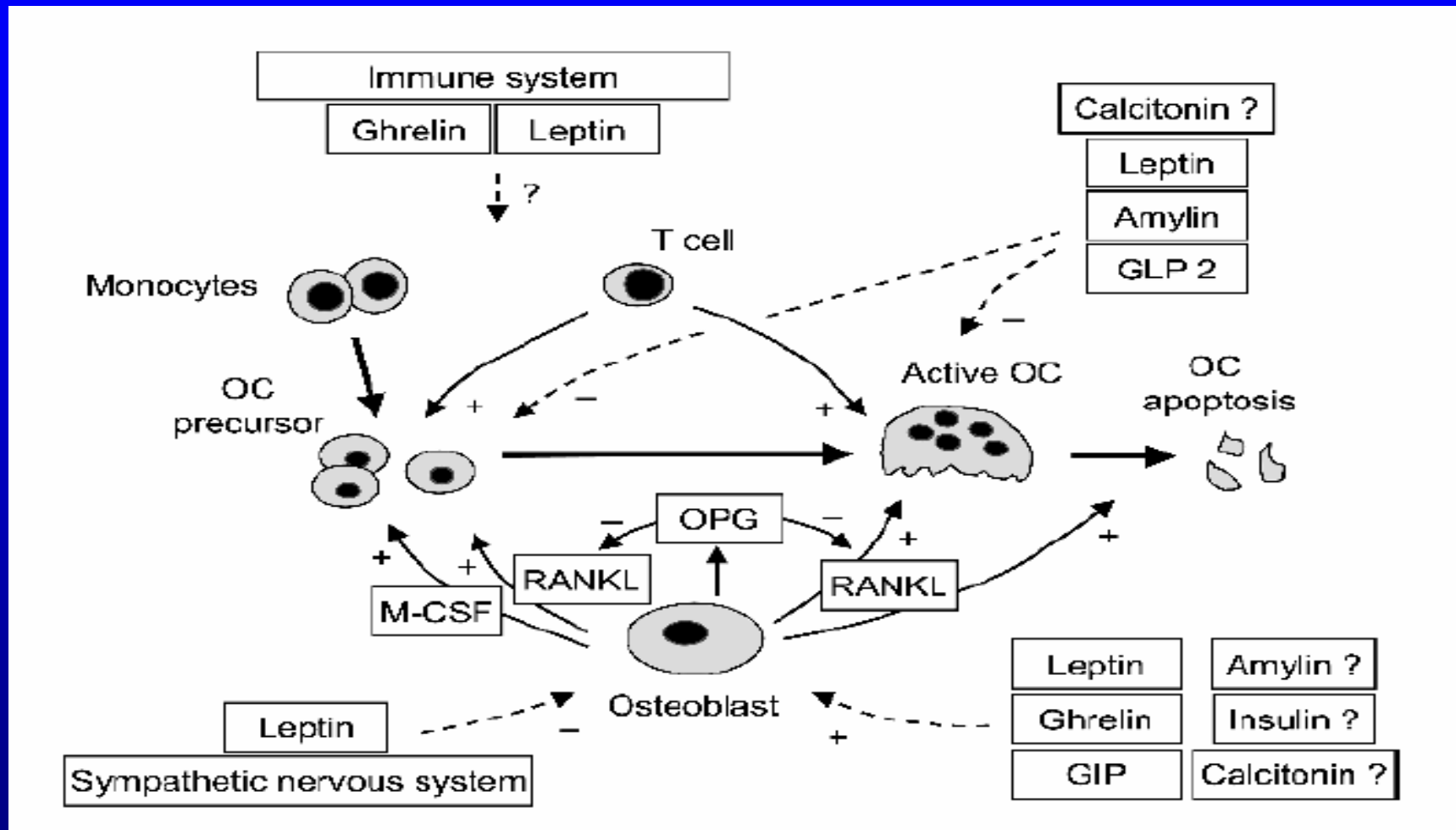
- Leptina** Bimodal respuesta en los diferentes efectos de la Leptina central vs periférico.
- Adiponectina** Efecto negativo sobre la formación del hueso por una indirecta inducción en la formación de osteoclastos.
- Resistina** Estimulante de la osteoclastogénesis y la proliferación de osteoblastos. Negativo determinante de la densidad mineral ósea de la espina lumbar en humanos.
- Visfatina** No tiene una aparente relación con la densidad mineral ósea en humanos.
- IL-6** Puede ser considerada como un factor de reabsorción del hueso. Asociado con disminución o cambios en la masa ósea.
- TNF α** Estimulador de la reabsorción del hueso “in vitro” e “in vivo”. Evidencia el efecto de estimulación directa sobre osteoclastogénesis.

DIAGRAMA DE INTERRELACIÓN ENDOCRINA ENTRE TEJIDO ADIPOSO Y HUESO

Resumen del eje Tejido Adiposo-Hueso



POTENCIAL ROLE OF PANCREATIC AND ENTERIC HORMONES IN REGULATING BONE TURNOVER



POTENCIAL PAPEL DE LAS HORMONAS PANCREÁTICAS Y ENTERICAS EN LA REGULACIÓN ÓSEA

Hormonas Pancreáticas y Entéricas: Efectos sobre el Hueso

Hormonas Pancreáticas o Entéricas

Efecto *in vitro*

Efecto *in vivo*

Amilina	↑ Número OB ↓ Diferenciación OC	Anabólica en roedores (Dosis Farmacológica) Ratón Knock ↓ BMD trough ↓ Diferenciación OC
Calcitonina	Receptores en OC CGRP ↑ número de OB y ↓ de OC	CT/CGRP KO normal resorción ósea sin efecto de oofrectomía CTR ± KO ↑ formación de hueso y no tiene efecto en la resorción ósea
GIP	Receptores en OB ↑ Síntesis de colágeno tipo I y ALP ósea	No posee efecto sobre la resorción ósea en humanos GIP previene la oofrectomía inducida por pérdida de hueso Ratón transgénico: ↑ gormación ósea y ↑ BMD Ratón knockout: ↓BMD
GLP 1	No se identificaron receptores en OB	No posee efectos agudos en la resorción ósea
GLP 2	Receptores en OC ↓ Resorción Ósea	↓ Aguda de resorción ósea en humanos (Dosis Farmacológica)
Leptina	Receptores en OB ↑ Diferenciación y Mineralización de OB ↓ Diferenciación OC	↓ oofrectomía inducida por pérdida de hueso Ratón deficiente de Leptina (<i>ob/ob</i>) ↑ BMD y ↑ actividad OB

EL HUESO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

UN CAMINO: DOBLE DIRECCIÓN

- El hueso como emisor de señales endocrinas**

OSTEOQUINAS Y TEJIDO ADIPOSO

- Osteoquina:** Impacto sobre el tejido adiposo (TA)
- Osteopontina:** Expresión aumentada en TA murino y humano, posible cooperador en el estado proinflamatorio subclínico de la Obesidad
- Osteoprogerina:** Expresada en diversos territorios de TA y durante la diferenciación de adipocito, probable protectora de inflamación y angiogénesis
- Osteocina:** Impacto sobre el tejido adiposo
- Osteonectina :** Expresión y niveles circulantes elevados en la Obesidad; posible papel en el crecimiento y diferenciación del adipocito
- Osteocalcina:** Regula la homeostasis de energía /glucosada; mejora la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina, estimula la secreción insulínica y la expresión de esta hormona en la célula beta y de la adiponectina en el TA

OSTEOCALCINA: CARACTERÍSTICAS:

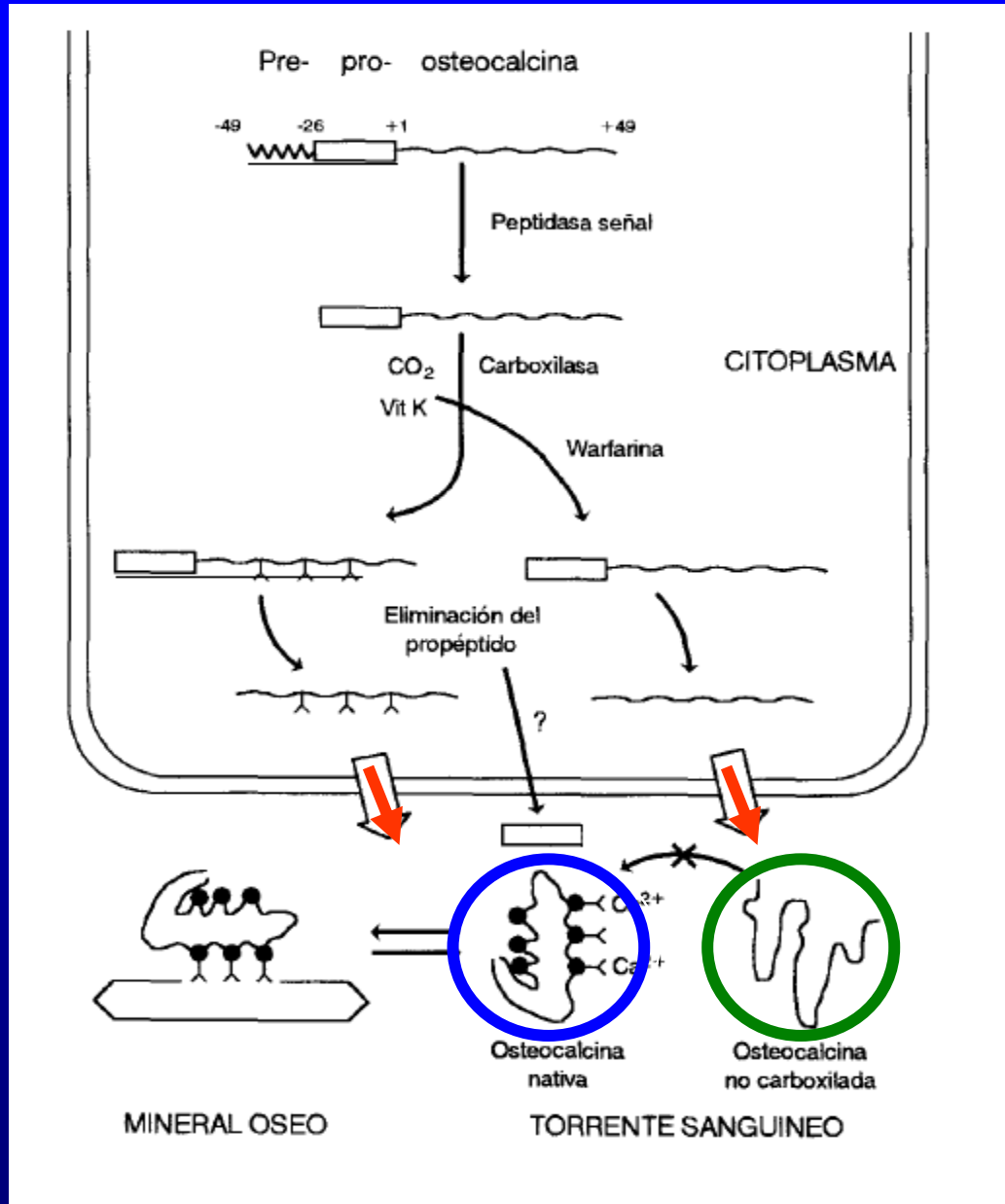
Osteocalcina: Proteína específica de osteoblasto.

Sintetizada como pre-promolécula (similar a las hormonas Polipetídicas tradicionales). Segregada a la circulación en formas carboxiladas y no carboxiladas (activa).

Funciones: similar a la formación ósea sin alterar la reabsorción ni la mineralización de la matriz extra ósea.

Regular el metabolismo de la energía y homeostasis de la glucosa

BIOSÍNTESIS DE OSTEOCALCINA EN EL OSTEÓBLASTO



EL HUESO COMO EMISOR DE SEÑALES ENDOCRINAS

-El metabolismo de la energía y su regulación por el hueso como órgano endocrino. La osteocalcina como paradigma.

Los argumentos:

- 1) Experimentales (modelos animales).**
- 2) Estudios clínicos.**

MODELOS ANIMALES CLAVES

a) Ratones KO-gen Esp

b) Ratones KO-osteocalcina

ENSEÑANZAS DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES

(N K Lee et al 2007-2008)

La manipulación genética de una cepa específica de ratón ha permitido (N Y Lee et al. 2007) por primera vez vincular inequívocamente el hueso a las funciones esenciales (fisiología integrada a nivel molecular) de órganos claves en la regulación de la energía: tejido adiposo, hígado, páncreas endocrino y otros.

Na Kyung Lee et al. Cell 2007; 130, 456-469.

M Ferran et al. PNAS 2008; 105: 5266-5270.

1-Argumentos experimentales: Modelos animales.

Los modelos críticos:

a)-Ratones homocigotos KO para gen de osteocalcina (con obesidad visceral), intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina.

b)-Modelo inspirado en el anterior caracterizado por inactivación del gen Esp (o Ptpov) expresado en osteoblastos, codificante de la proteína OSTPTP (Protein-tyrosine-phosphatase) reguladora de la diferenciación ósea y testicular.

EL RATÓN ESP-/- Y SUS FENOTIPOS

Modelo experimental:

Ratones Esp- deficientes (osteoblastos).

Estudios:

Tolerancia a la glucosa (2gr/Kg. de peso i. Peritoneal).

Test de tolerancia a la insulina (0.2U/Kg. de peso i. Peritoneal).

Test de resistencia insulínica (“Clamp” euglicémico-hiperinsulinémico).

Curva de Peso/Dieta experimental

Analítica (suero): Glucosa, Triglicéridos, Ácidos grasos libres.

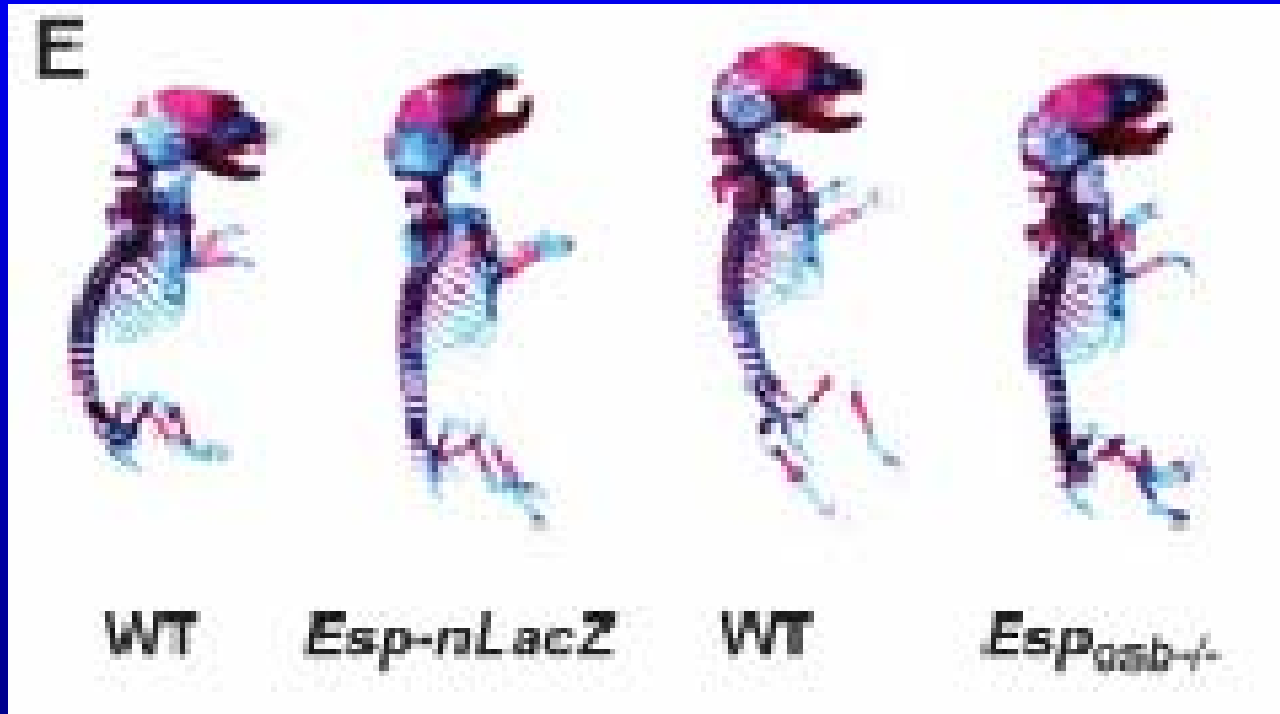
Hormonas: Insulina, Leptina, Adiponectina, Resistina, Amilina, Osteocalcina (ratón/humana).

Obtención de islotes de Langerhams.

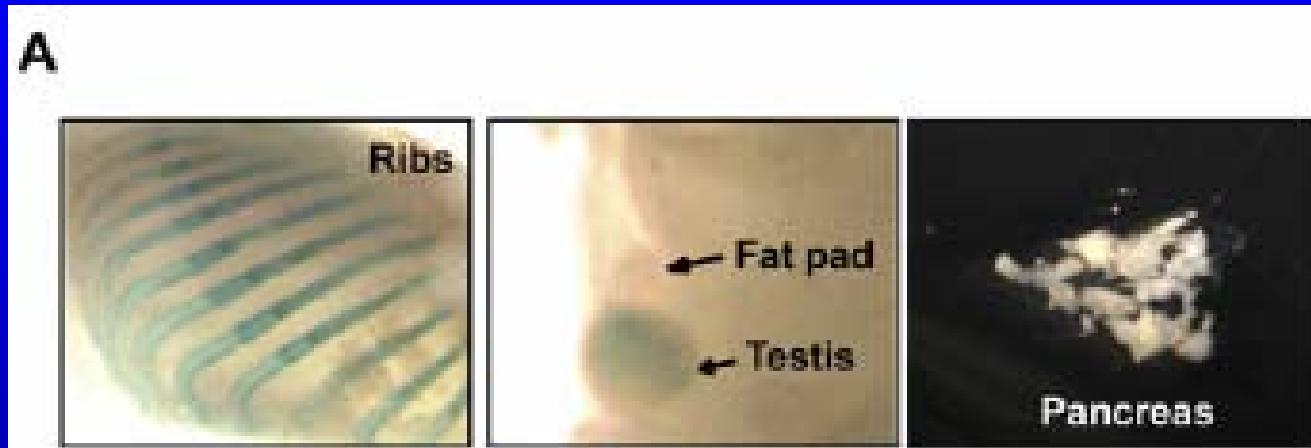
Aislamientos celulares (piel), Cultivos (primarios), Islotes, Adipocitos, Osteoblastos. Fibroblastos.

Expresión tisular de genes (RT-PCR) y estudios (inmuno) histológicos: hígado, páncreas.

MODELO ESP-

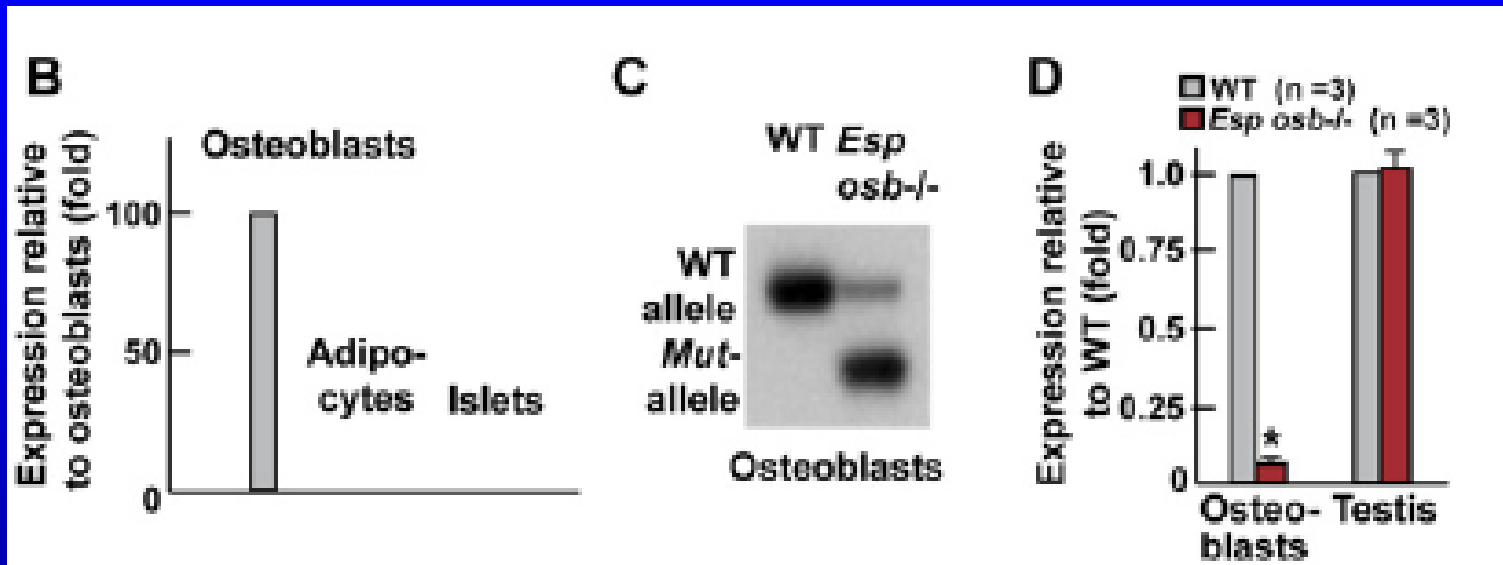


EL GEN ESP: EXPRESIÓN HUESO- TESTÍCULO



LacZ-stained tissues from newborn *Esp*⁺ mice demonstrating *Esp* locus activity in bone and testis but not in pancreas or fat pads.

EL GEN ESP: EXPRESIÓN OSTEOBLASTO-ADIPOCITO

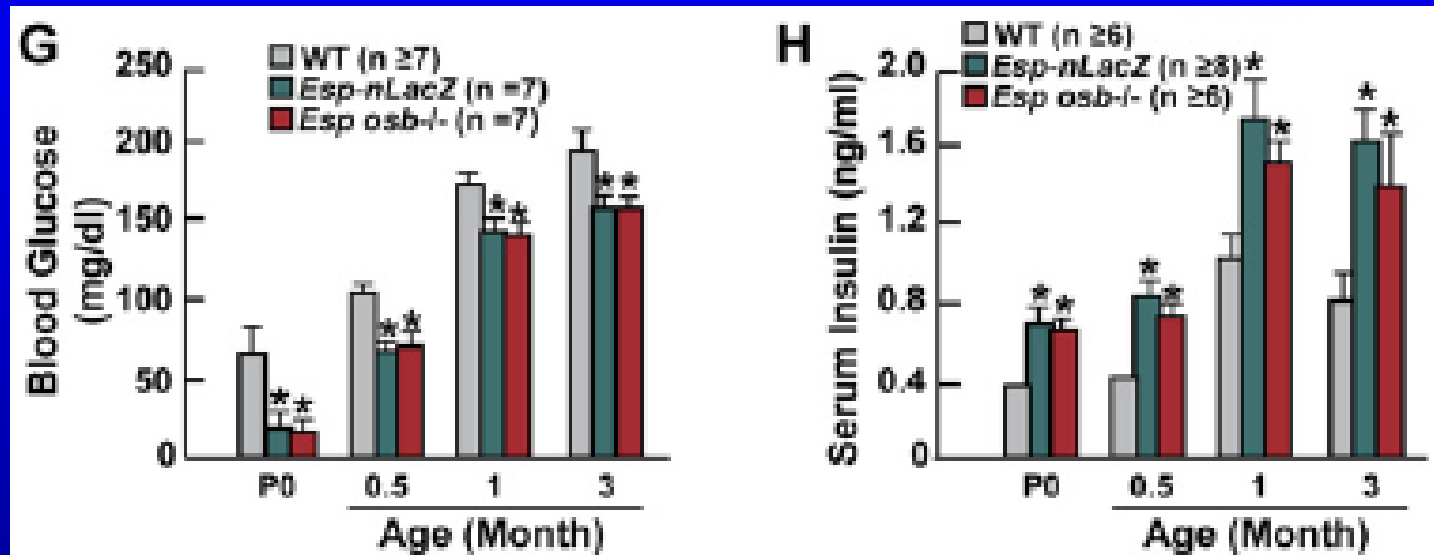


(B) Expression of *Esp* in osteoblasts, adipocytes, and pancreatic islets by real-time PCR in 1-month-old mice.

(C) Southern blot analysis showing efficient recombination at the *Esp* locus in osteoblasts of *Esp*^{osb}/ mice.

(D) Using real-time PCR *Esp* expression is 90% decreased in osteoblasts but not altered in testis of *Esp*^{osb}/ mice.

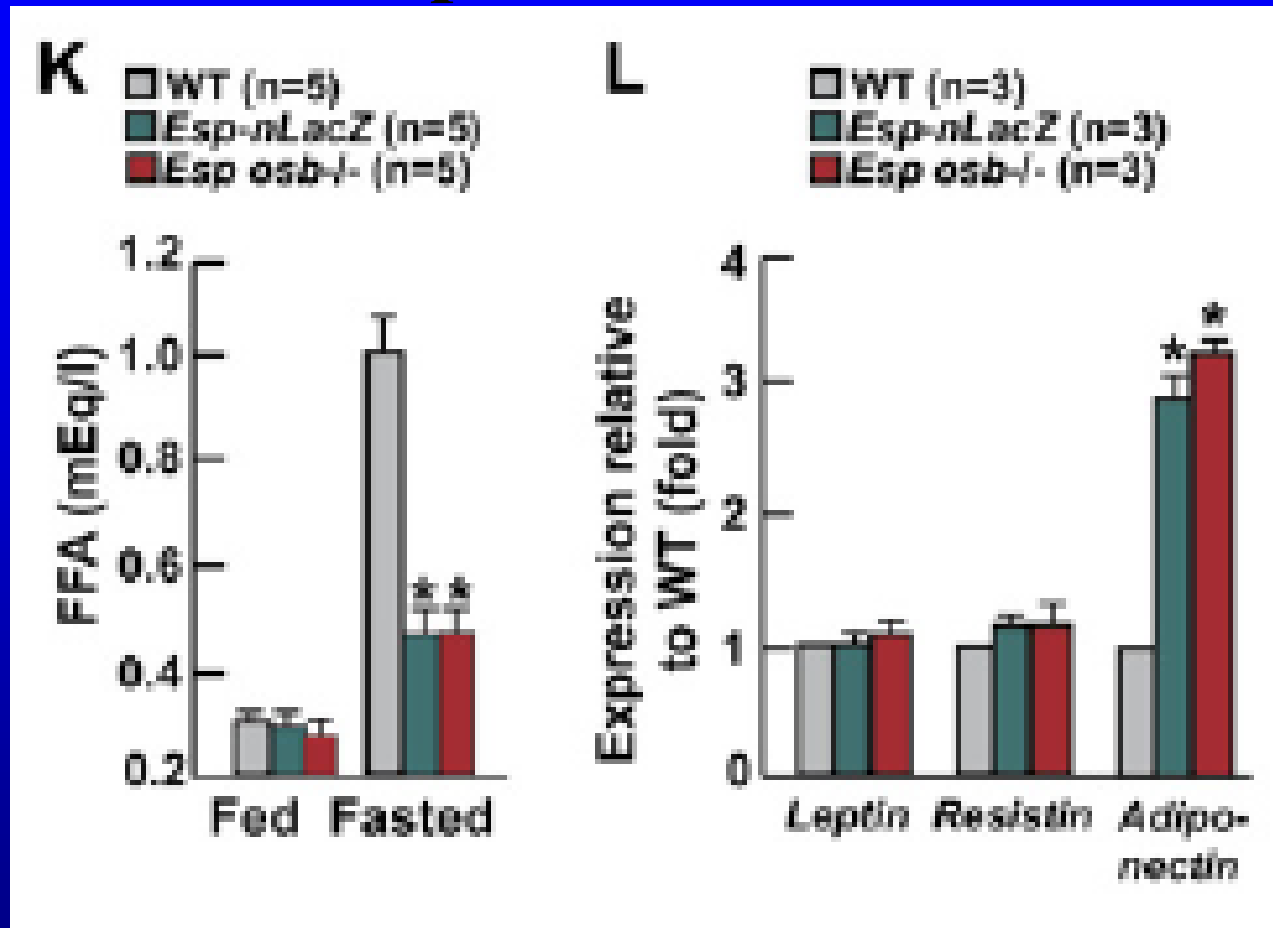
FENOTIPOS: GLUCOSA- INSULINA



(G and H) Blood glucose levels (G) and serum insulin levels (H) in WT and Esp/ newborn before feeding (P0) or after random feeding at indicated ages.

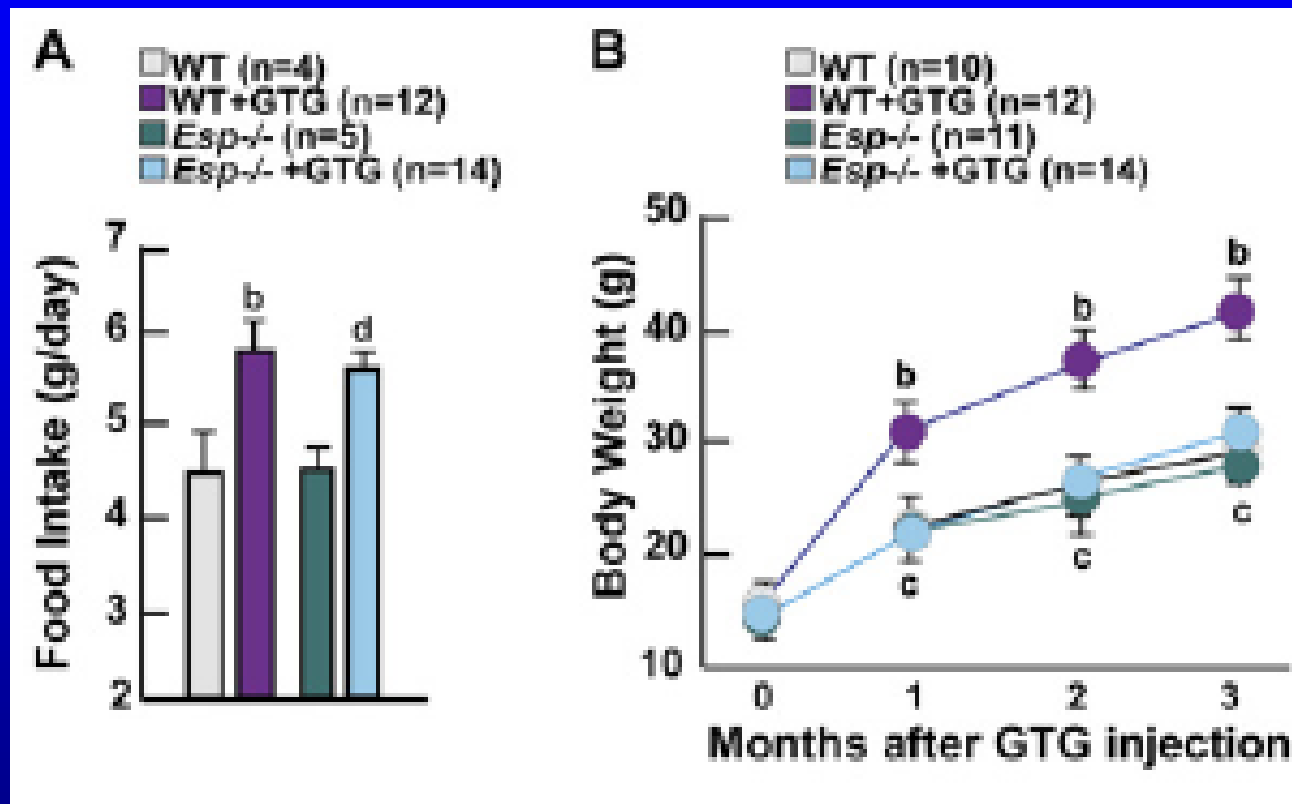
FENOTIPOS: TRIGLICÉRIDOS/ FFA

Expresión Génica



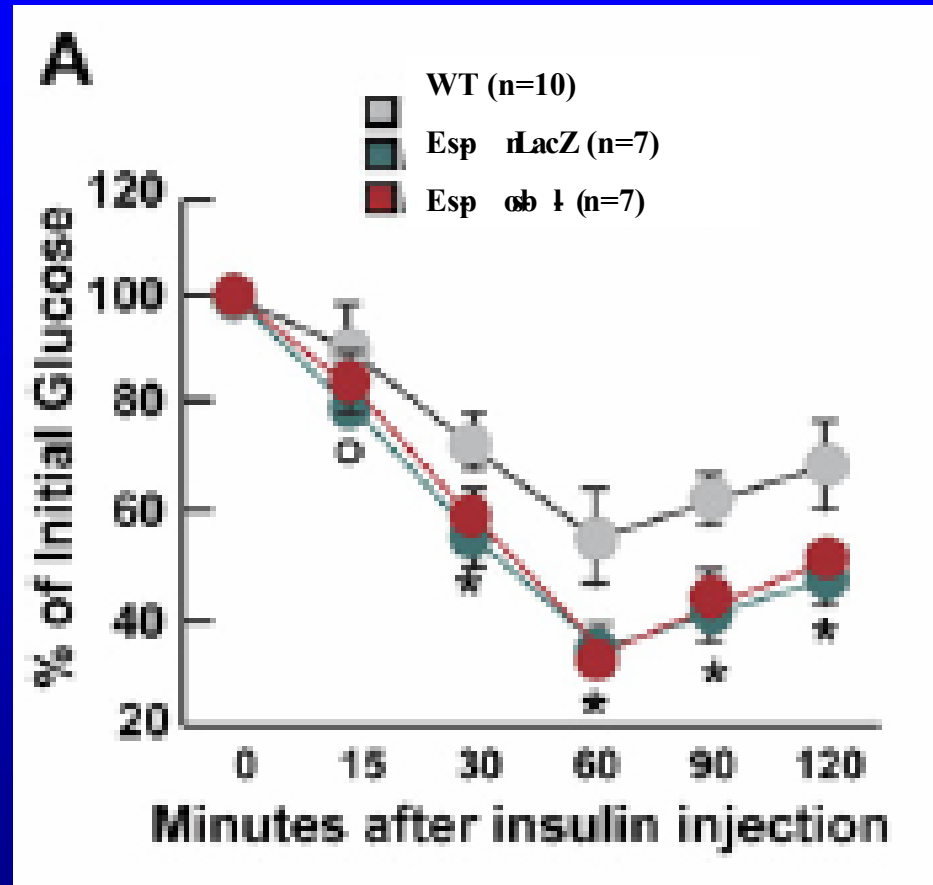
(K) Serum free fatty acid (FFA) in fed and overnight-fasted mice. **(L)** Expression of Leptin, Resistin, and Adiponectin in fat.

ENDOCRINE REGULATION OF ENERGY METABOLISM BY THE SKELETON



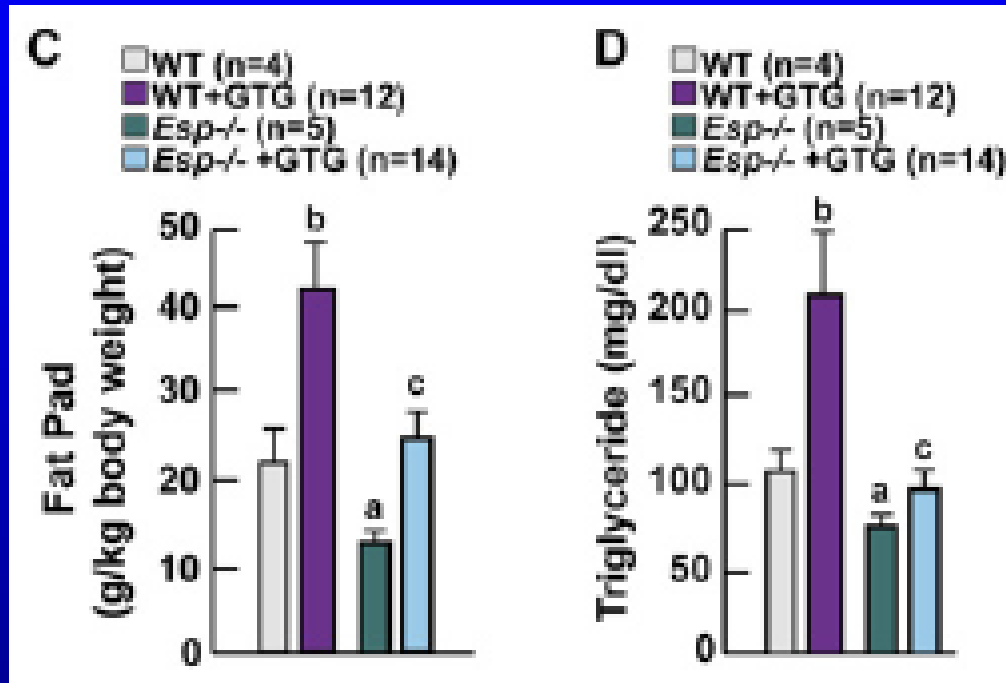
(A) Food intake per day, (B) body weight curve

FENOTIPOS: SENSIBILIDAD A LA INSULINA



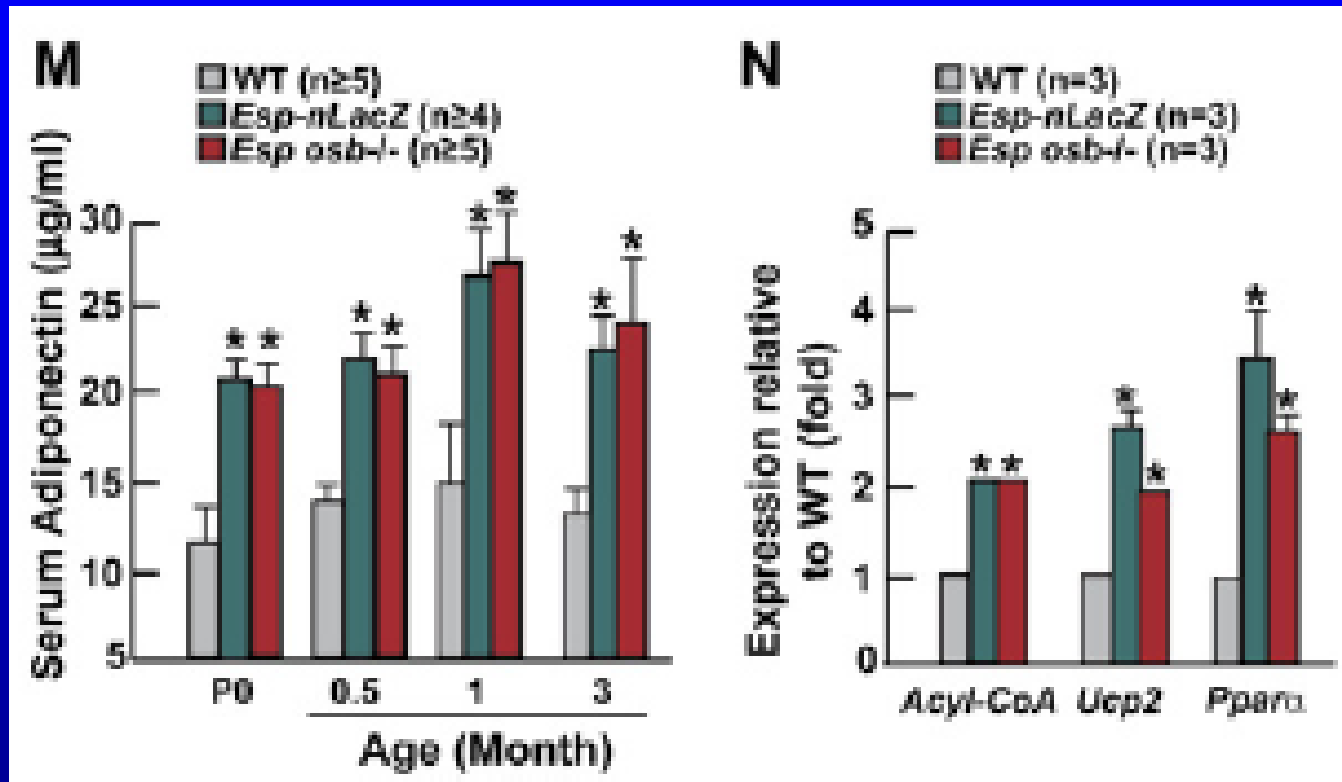
(A) Insulin Tolerance Test

ENDOCRINE REGULATION OF ENERGY METABOLISM BY THE SKELETON



(C) Fat pad mass , (D) serum trygliceride levels

FENOTIPOS Esp- Y ADIPONECTINA



(M) Serum levels of adiponectin in newborn mice before feeding (P0) and after random feeding at other indicated ages.

(N) Expression of adiponectin target genes in tissues of WT and Esp/ mice.

In (A), $p < 0.05$ versus WT and $*p \% 0.001$ versus WT (ANOVA followed by post hoc analysis); in (B)–(N), $*p < 0.01$ versus WT (Student's t test).

MODELO DEL RATÓN ESP -/-.FENOTIPOS OSTEOBLASTO ESPECÍFICOS CON NIVELES DE OSTEOCALCINA CIRCULANTE NORMALES:

CONCLUSIONES

- 1- Aumento de la secreción de Insulina e Hipoglucemia.**
- 2- Aumento en la Proliferación masa y tamaño de la población celular Beta pancreática.**
- 3- Aumento en la sensibilidad a la insulina a través de una expresión aumentada de Adiponectina en el Tejido Adiposo.**
- 4- Paradójica disminución en la masa grasa total a pesar de los anteriores efectos.**

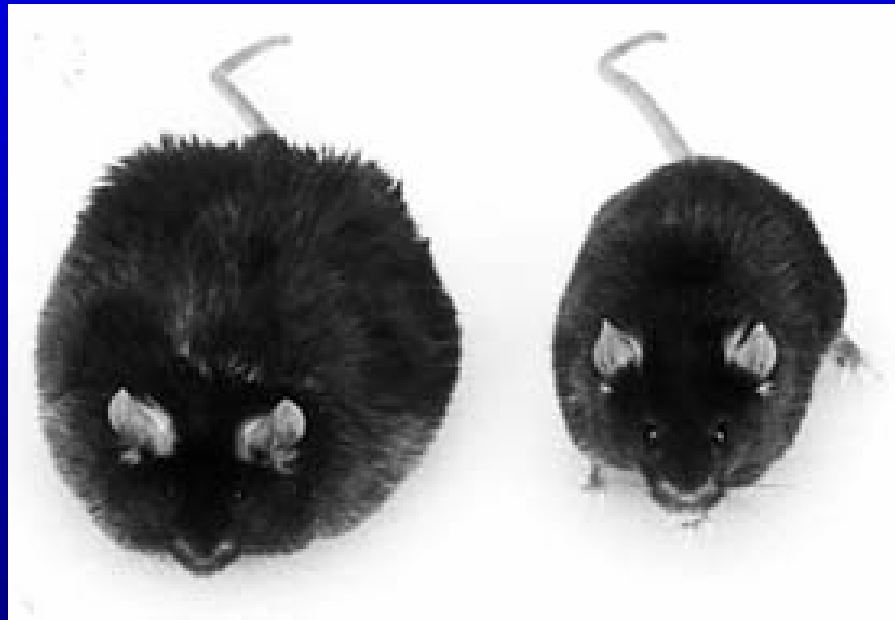
**MODELO DEL RATÓN ESP -/-.FENOTIPOS
OSTEOBLASTO ESPECÍFICOS CON NIVELES DE
OSTEOCALCINA CIRCULANTE NORMALES:**

**Este modelo de fenotipos en el raton Esp -/- es el opuesto al
exhibido por el ratón homocigoto deficiente en
Osteocalcina y permitió identificar a esta como la molécula
responsable de regular la homeostasis de la glucosa.**

CONCLUSIONES MODELO Esp-:

La osteocalcina en su forma no carboxilada es responsable de esos efectos del osteoblasto sobre el metabolismo energético, regula la expresión diferencial de genes de Insulina y marcadores de proliferación de la célula beta del páncreas. Y afecta la expresión del gen de Adiponectina en la célula adiposa (tejidos marrón y blanco).

RATÓN OSTEOCALCINA /DEFICIENTE



MODELO RATÓN OSTEOCALCINA DEFICIENTE

El modelo murino osteocalcina KO

El fenotipo de la cepa de ratones homocigotos deficientes en osteocalcina exhibe típicamente: Hiperglucemia / Intolerancia a la glucosa, disminución en la secreción de Insulina, resistencia a esta hormona. Es similar al fenotipo de la DM2.

MODELO RATÓN OSTEOCALCINA DEFICIENTE

1- Las pruebas experimentales que permitieron identificar la Osteocalcina como la “molecula ausente” fueron: 1- La induccion de Hiperfagia por destruccion de las neuronas (Hipotalamo) controladoras del apetito no reprodujo el fenotipo DM2 del raton Osteocalcina negativo ni tras sobrecarga con dieta grasa.

MODELO RATÓN OSTEOCALCINA DEFICIENTE

2- Los ratones Esp Heterocigotos para el gen de Osteocalcina no desarrollan los fenotipos de la cepa nativa Esp -/-.

MODELO RATÓN OSTEOCALCINA DEFICIENTE

3- En la hiperfagia inducida por tioglucosa (destrucción de núcleos hipotalámicos) en ratones, el tratamiento prolongado con osteocalcina atenúa o corrige los defectos metabólicos asociados: intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina.

MODELO RATÓN OSTEOCALCINA DEFICIENTE

4- La osteocalcina aumenta la expresión del gen de insulina en islotes de ratón (cultivo murino).

CONCLUSIONES MODELO Esp-: CONCLUSIONES DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES

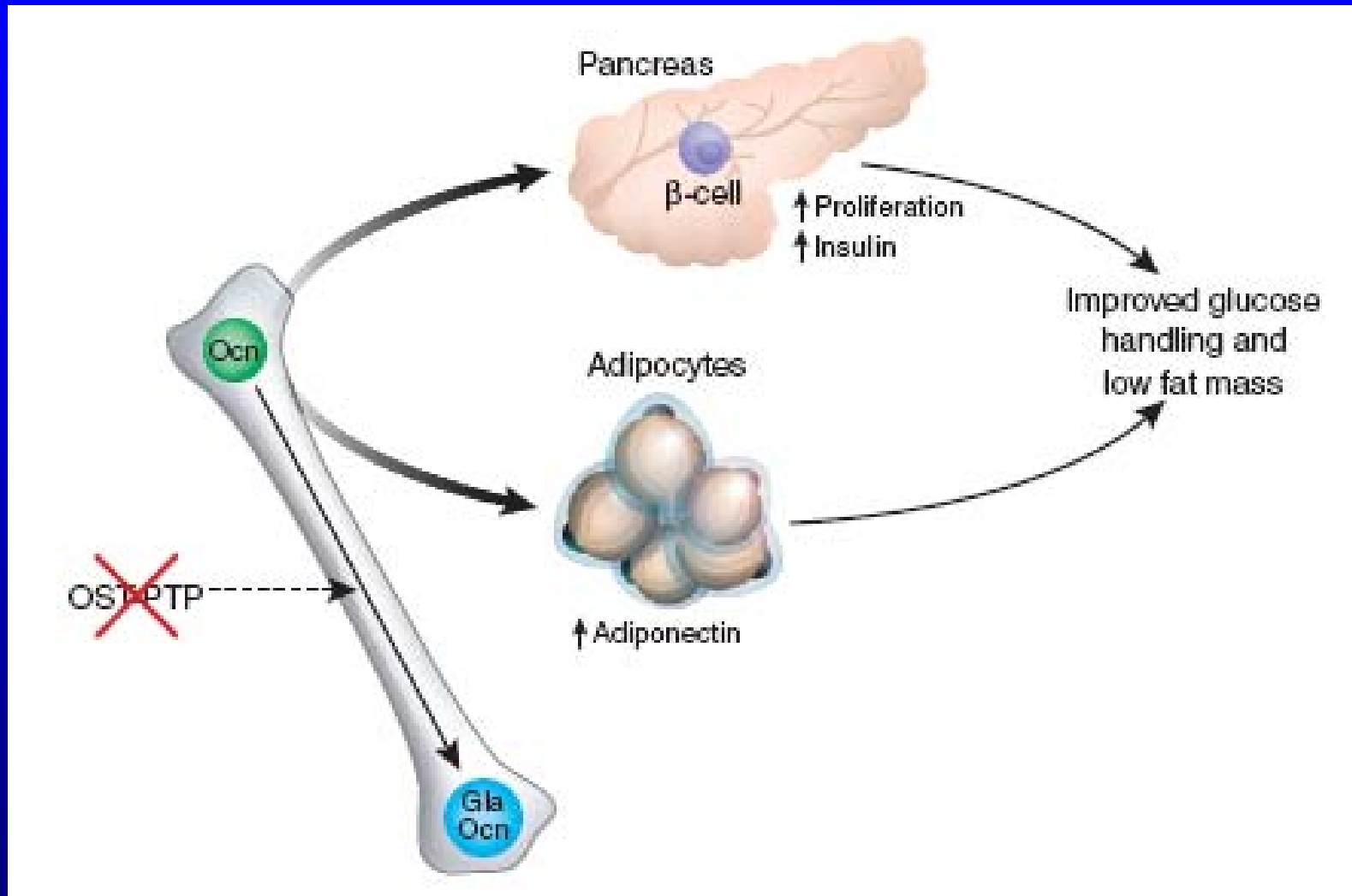
El modelo murino osteocalcina KO

Los osteoblastos a través (fundamentalmente) de la hormona del hueso, osteocalcina, regula la masa celular y las funciones biológicas de la célula beta pancreática: secreción de Insulina. Y a nivel de órganos periféricos: hígado, músculo esquelético, tejido adiposo) la sensibilidad a la Insulina.

CONCLUSIONES DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES

En este modelo animal la osteocalcina protege, en modelos animales, frente al deterioro de la homeostasis de la energía, tolerancia a la glucosa e insulino resistencia asociadas a Obesidad y DM. Lo que sugiere su uso potencial en la prevención y/o tratamiento de estas enfermedades metabólicas.

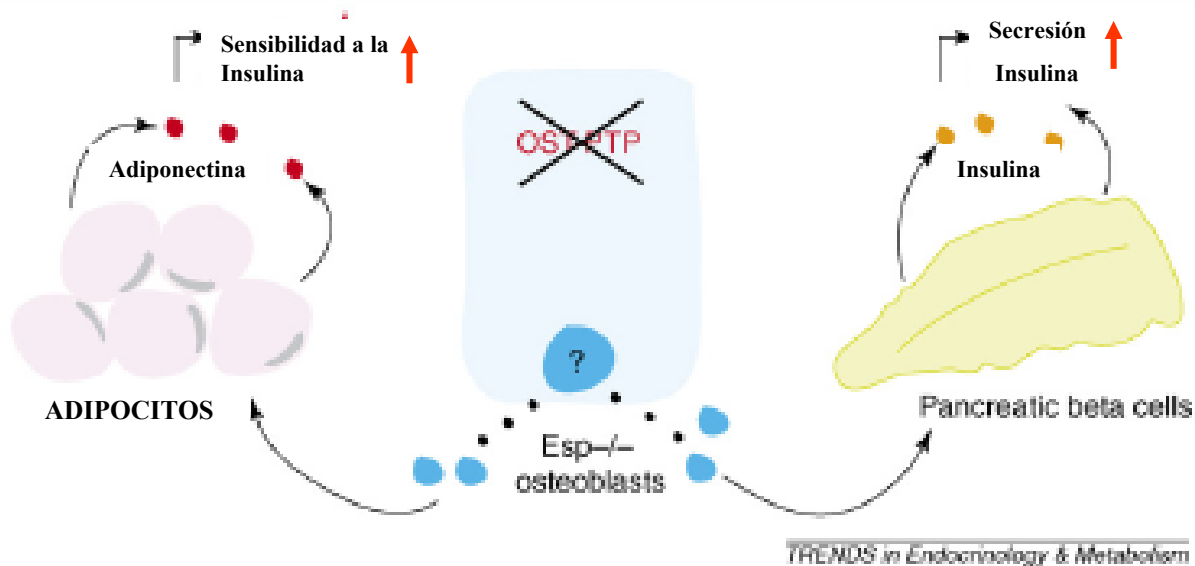
A SKELETON KEY TO METABOLISM



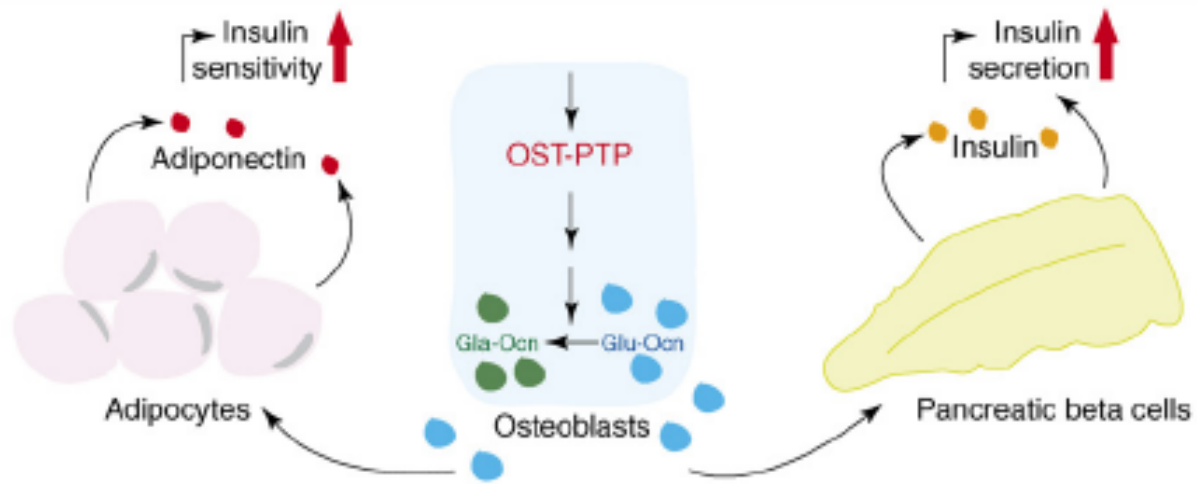
RESUMEN

OSTEOCALCINA, HORMONA DERIVADA DEL HUESO, REGULACIÓN DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

Cell biology evidence that osteoblasts regulate insulin gene expression in b cells and adiponectin gene expression in adipocytes.



RELEVANCIA MÉDICA DE LA OSTEOCALCINA



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

ESTUDIOS EN HUMANOS
(Seleccionados 2008-2009)

ESTUDIOS DE REFERENCIA

Estudio I:

THE RELATIONSHIP OF SERUM OSTEOCALCIN CONCENTRATION TO INSULIN SECRETION, SENSITIVITY, AND DISPOSAL WITH HIPOCALORIC DIET AND RESISTANCE TRAINING

ESTUDIO A:

Estudios **TRANSVERSAL** (observacionales) en sujetos no diabéticos Antecedente: Estudio experimental: Lee NK et al. Cell 2007.

Justificación: Escasos y conflictivos estudios en humanos sobre osteocalcina circulante, secreción y sensibilidad a la insulina. Impacto de dieta y entrenamiento físico.

ESTUDIO B:

Estudios **LONGITUDINAL**

Parte A:

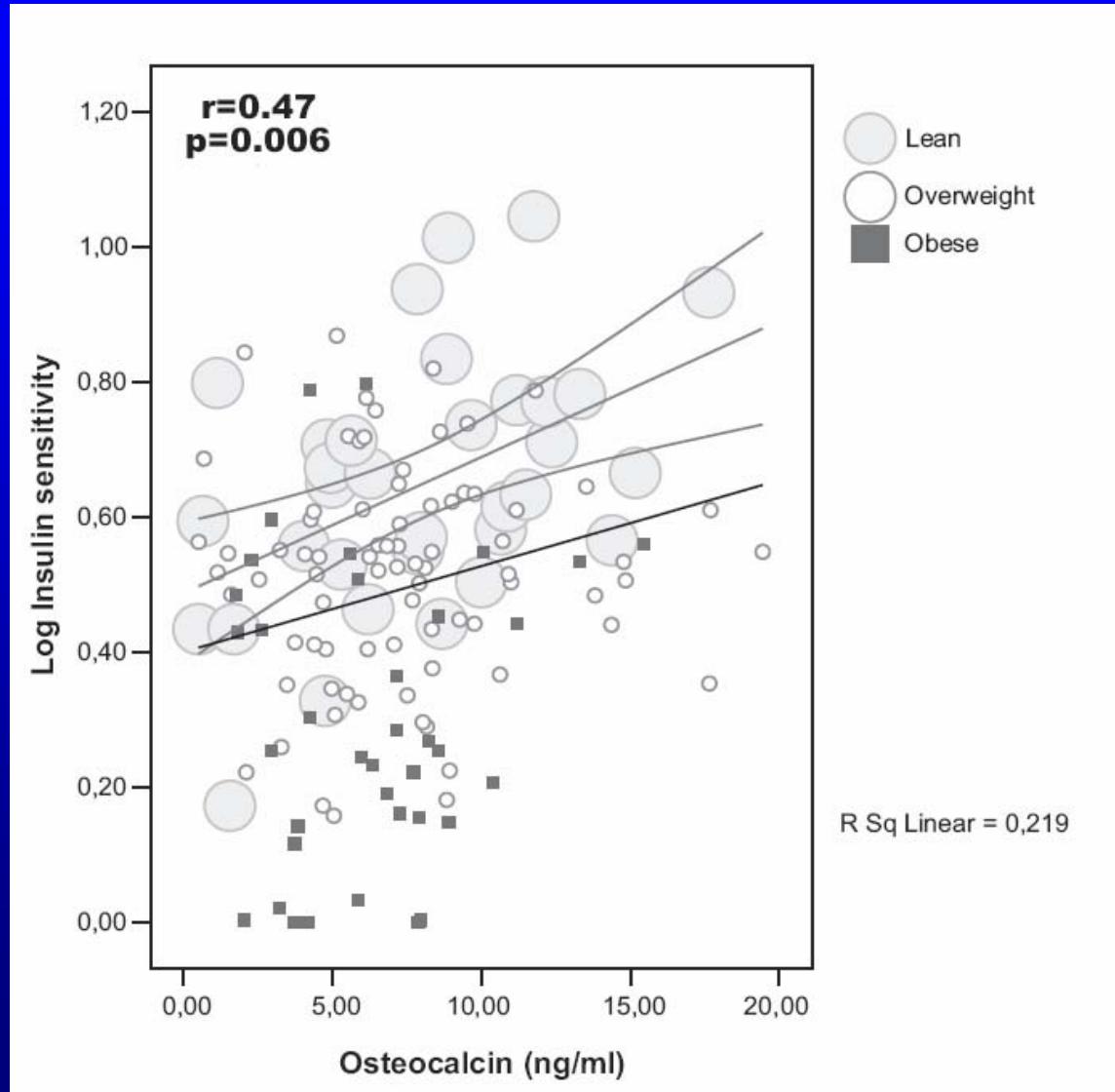
Diseño transversal. Randomizado n= 149 varones, edad 50.2 ± 11.7 años (30-68 años), IMC: 27.6 kg/m² ±3.5 Kg.

Reclutados de Estudio Poblacional sobre sensibilidad a la Insulina.

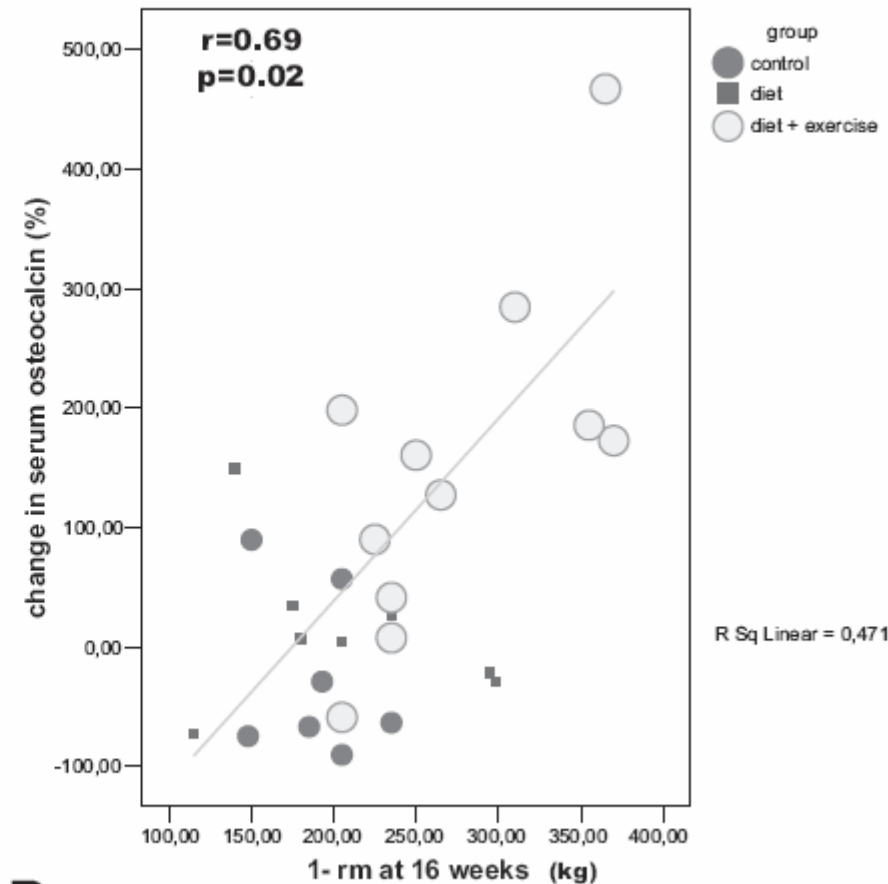
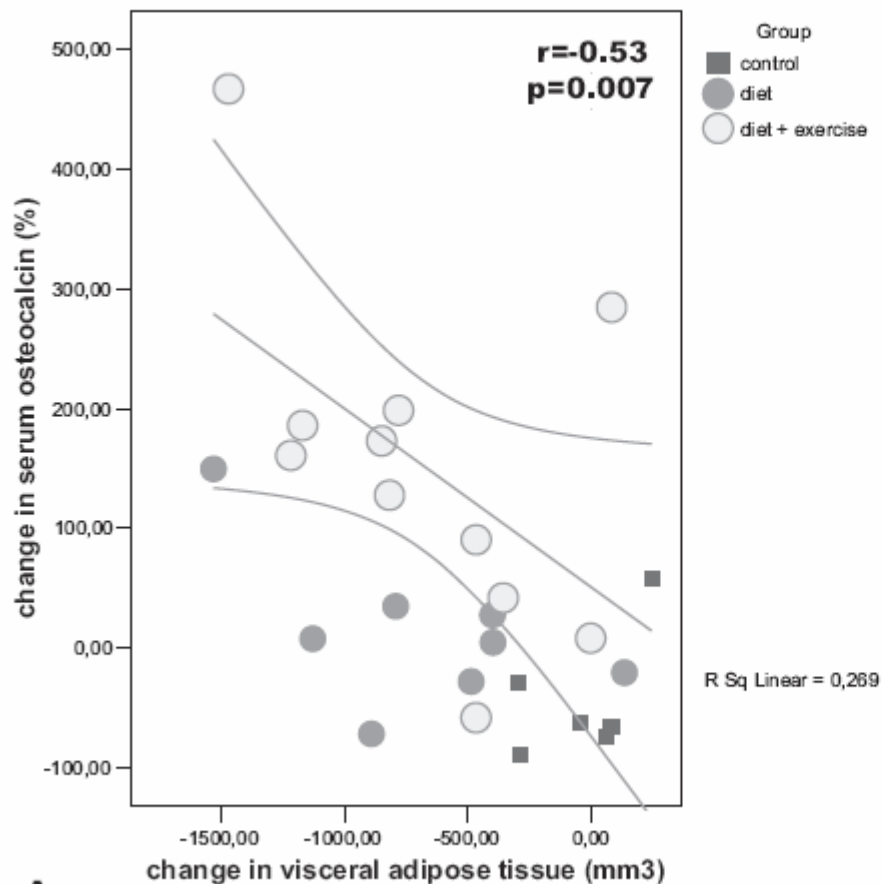
Parámetros antropométricos/metabólicos convencionales (TOG, Perfil bioquímico general etc.) . Sensibilidad y secreción de Insulina (inducida por glucosa) en límites normales para población general española.

Objetivo principal: correlación niveles de osteocalcina en suero, Adiponectina y sensibilidad a la insulina en relación a IMC (< 25 Kg/m²; 25-29 Kg/m²; > 30 Kg/m²)

RESULTADOS: OSTEOCALCINA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA



FACTORS ASSOCIATED WITH CHANGING OSTEOCALCIN IN OBESE WOMEN ENROLLED IN THE SLIGHT WEIGHT LOSS INTERVENTION



A

B

PARTE B:

Diseño longitudinal. Mujeres obesas Edad 40-60 años (BMI > 30 o < 40 Kg/m²) reclutadas aleatoriamente a través de la prensa.

Examen general, perfil C-V de riesgo. Tres grupos aleatorizados:

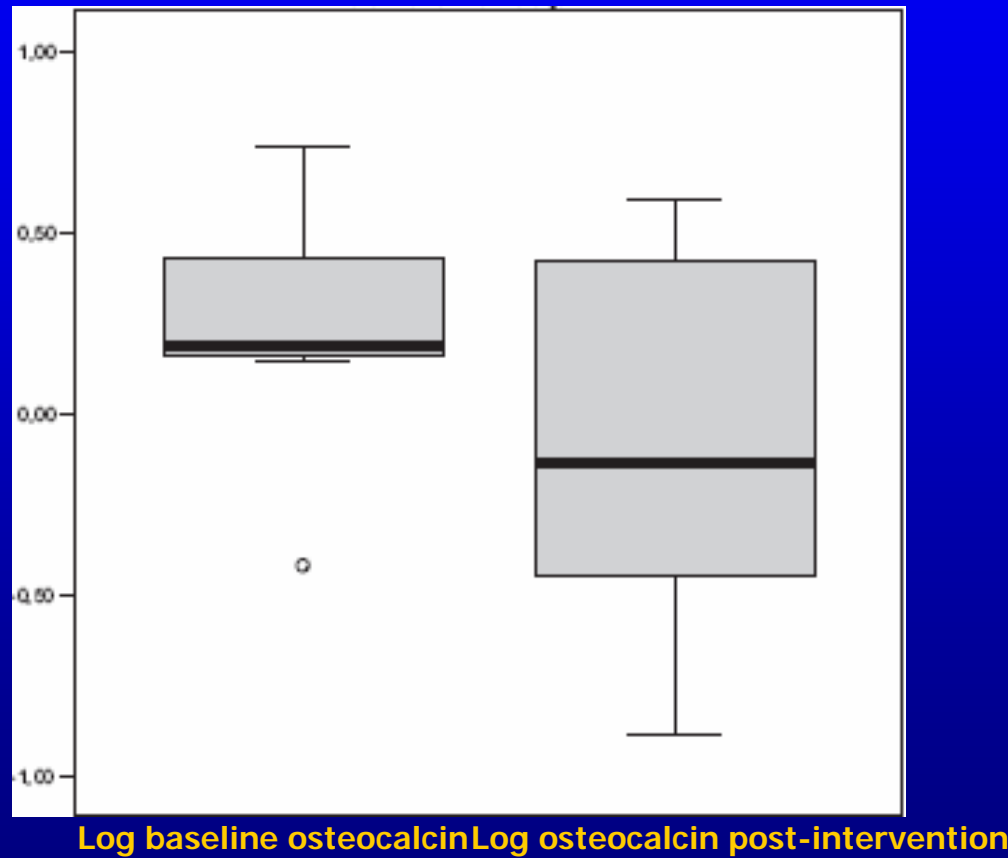
A) Control (n= 7), **B)** Dieta hipocalórica (n=8), **C)** Dieta restringida en calorías + entrenamiento (resistencia) físico. Observación: 16 semanas. **D)** Voluntarios obesos (9 varones/11 mujeres, edad 21-66 años).

Objetivo principal

Evaluación de la pérdida de peso y su impacto metabólico general y específico (TOG, secreción de insulina, sensibilidad a la insulina. Impacto sobre los niveles circulantes de osteocalcina.

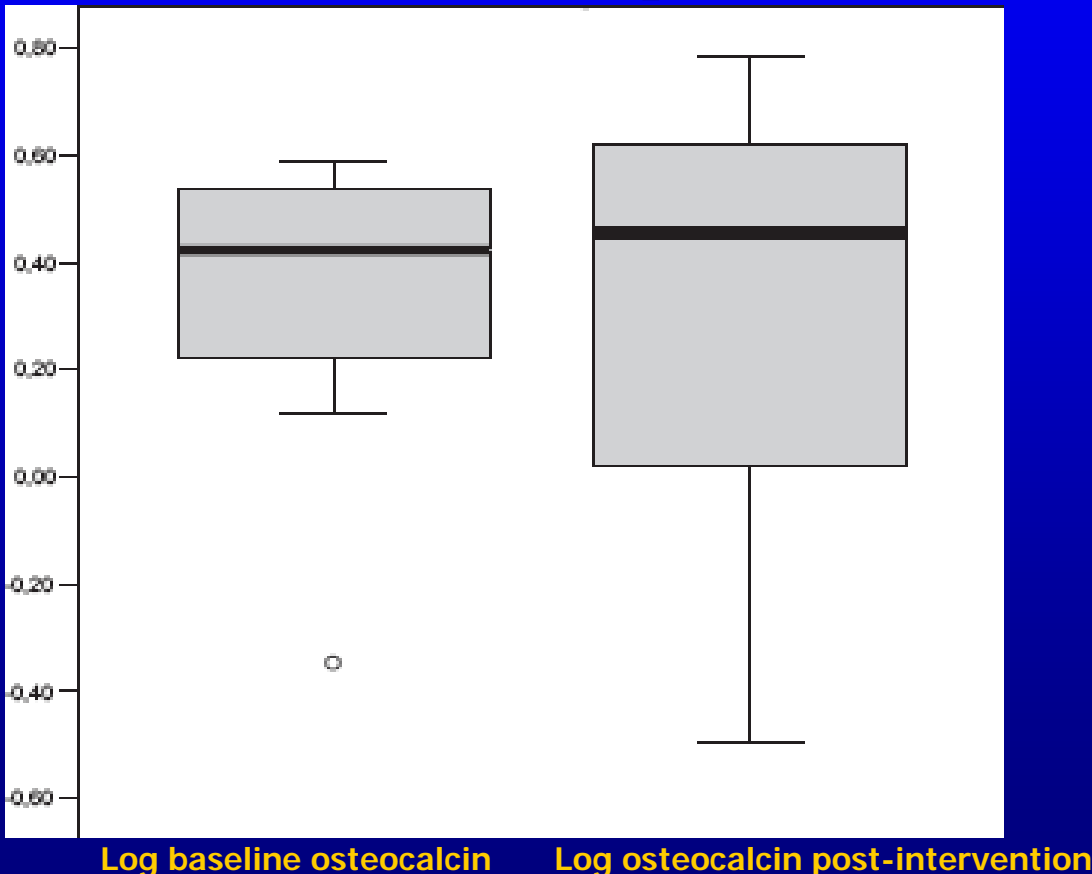
Resultados: The Relationship Of Serum Osteocalcin Concentration To Insulin Secretion, Sensitivity, And Disposal With Hipocaloric Diet And Resistance Training

A- Control Group



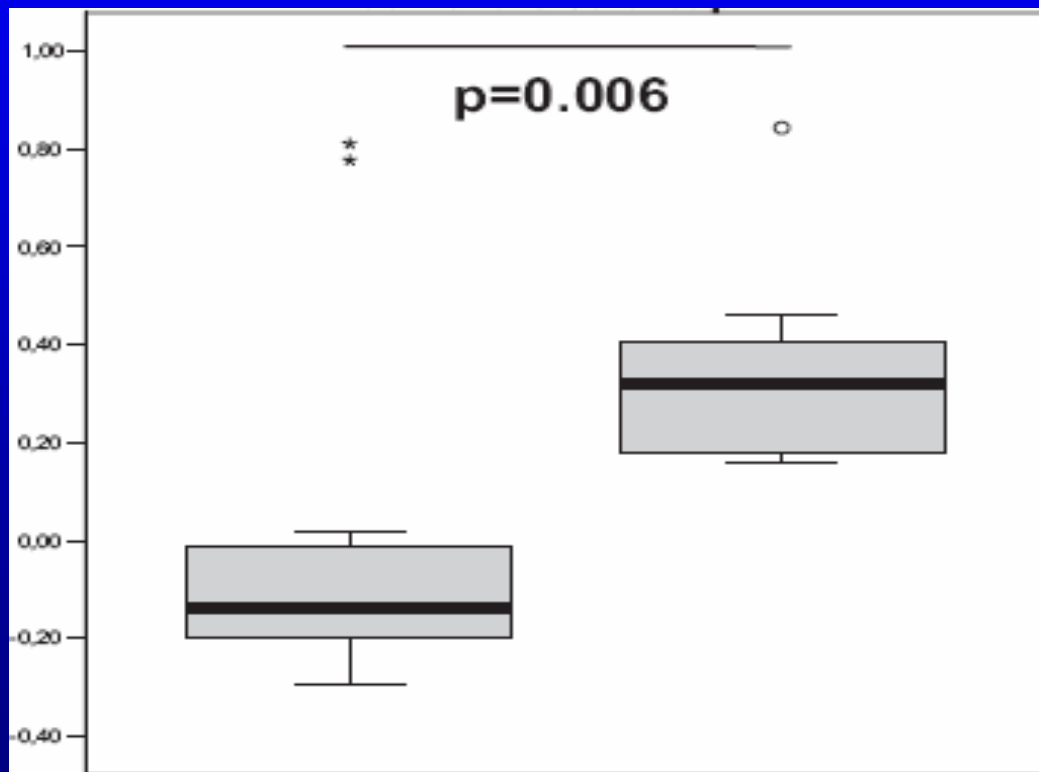
Resultados: The Relationship Of Serum Osteocalcin Concentration To Insulin Secretion, Sensitivity, And Disposal With Hipocaloric Diet And Resistance Training

B- Diet Group



Resultados: The Relationship Of Serum Osteocalcin Concentration To Insulin Secretion, Sensitivity, And Disposal With Hipocaloric Diet And Resistance Training

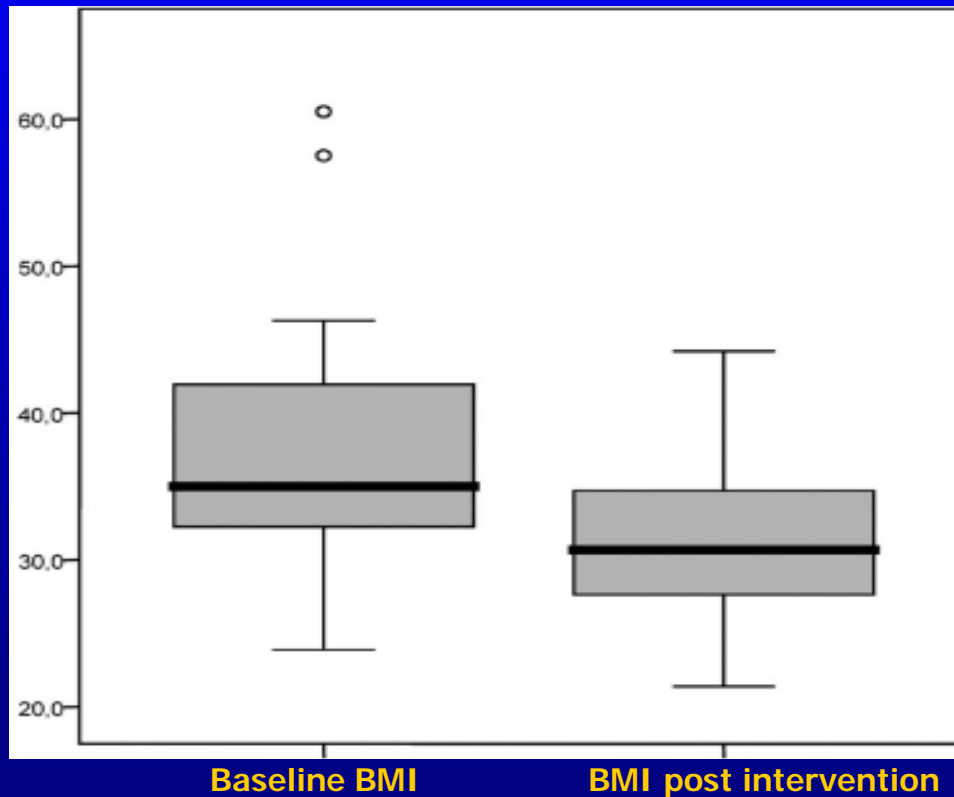
C- Diet + exercise Group



Log baseline osteocalcin Log osteocalcin post-intervention

Resultados: The Relationship Of Serum Osteocalcin Concentration To Insulin Secretion, Sensitivity, And Disposal With Hipocaloric Diet And Resistance Training

BMI (Kg/m²)



CONCLUSIONES: PARTE A y B

- 1-Asociación entre niveles circulantes de osteocalcina y sensibilidad a la insulina/secreción y disponibilidad (disposition index) en sujetos delgados.**
- 2- La dieta hipocalórica “per se” y la pérdida de peso sin impacto aparente sobre los niveles de osteocalcina circulante.**
- 3- Asociación entre niveles elevados de osteocalcina circulante debido a actividad física (fitness training) asociada a disminución de masa grasa visceral, independiente de la sensibilidad a la insulina o del nivel de triglicéridos.**

COMENTARIO

Estudio original. Resultados discrepantes con estudios previos (Impacto de la pérdida, moderada de peso) en humanos con protocolos diferentes.

Villareal DI et al. Arch Intern Med 2006; 166: 2502-2510.

- **Resultados concordantes:**

Niveles de osteocalcina reducidos en pacientes con DM2-Obesidad en Ref 4,5,6, y 7 de Fernández Real

ESTUDIO II

Artículo de Referencia

OSTEOCALCIN IN INVERSELY RELATED TO FAT MASS AND PLASMA GLUCOSE IN ELDERLY SWEDISH MEN

Kindblom JM et al. JBMR 2008 DOI 10.1359/JBMR 081234,

Diseño Observacional. Aleatorizado. Reclutamiento de población general (Gotenburg) identificados en Registro Nacional. N= 1010, edad 70-81 años. DM n= 153.

Estudios: Antropometría (BMI). Absorciometría Dual Rayos X.

Hematimetría/Bioquímica General (Glucosa y otros).

Determinaciones especiales: Osteocalcina total (Carboxilada + no carboxilada)

Procolageno Tipo 1 (propéptido N-Terminal). Leptina. Insulina.

HOMA

Evaluación por Absorciometría dual rayos X (Masa Corporal)

Evaluación grasa abdominal por TAC

Analítica especial: Peptido C.

Osteocalcina.

Métodos especiales: Ecografía Carótida. Medida de rigidez arterial.

OBJETIVOS: Investigar la relación entre la osteocalcina plasmática y parámetros que están relacionados con la homeostasis de la glucose y de la masa grasa en humanos.

Resultados: Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly swedish men

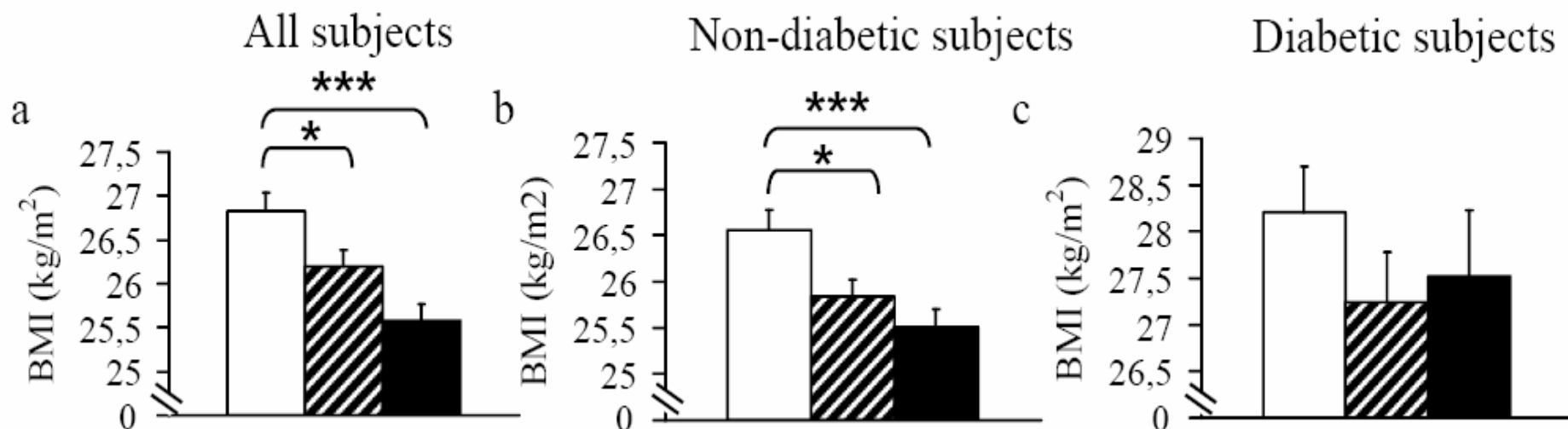
(I)

Variable	All subjects, n =1010	Non-diabetic n=857	Diabetic n= 153
Age (yr)	75.3±3.2	75.3±3.2	75.1±3.3NS
Height (cm)	175.7±6.4	175.7±6.4	175.9±6.4NS
Weight (kg)	81.0±12.2	80.2±11.7	85.6±14.0***
BMI (kg/m ²)	26.2±3.5	25.9±3.3	27.7±4.2***
<i>DXA</i>			
Total fat mass (kg)	18.5±5.7	18.2±5.6	20.6±5.9***
Total lean mass (kg)	59.3±6.8	59.0±6.7	60.7±7.0**
Trunk fat (kg)	9.7±3.6	9.4±3.5	11.3±3.7***
Percent body fat (%)	22.7±4.8	22.5±4.7	24.2±4.7***

PLASMA OSTEOCALCIN IS INVERSELY RELATED TO FAT MASS AND PLASMA GLUCOSE IN EDERLY SWEDISH MEN (II)

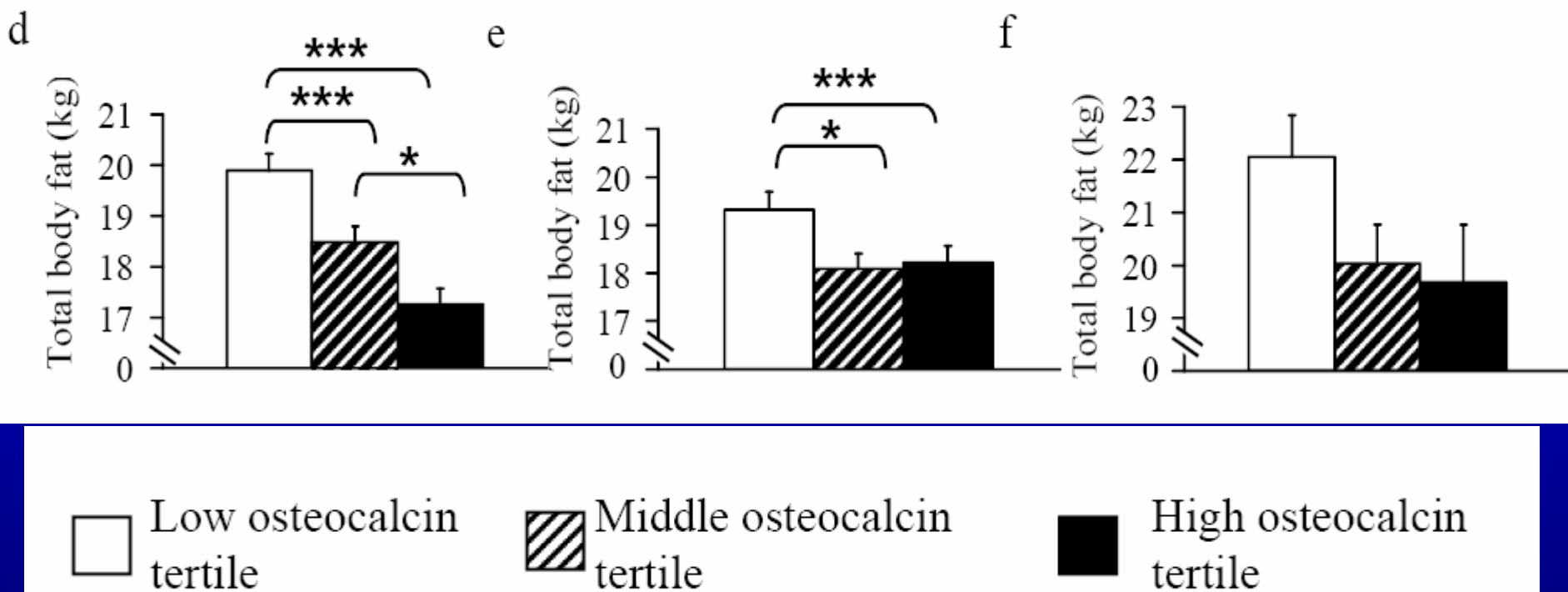
Variable	All subjects, n =1010	Non-diabetic n=857	Diabetic n= 153
<i>Serum/plasma parameters</i>			
Osteocalcin (µg/l)	26.8±13.3	27.8±13.8	21.7±8.2***
Insulin (microU/ml)	10.6±11.2	9.5±8.6	17.0±19.1***
Glucose (mmol/l)	5.8±1.5	5.4±0.6	8.2±2.4***
HOMA index	2.9±4.0	2.3±2.0	6.3±8.2***
Leptin (ng/ml)	22.5±20.9	20.3±17.6	34.7±31.3***
Triglycerides (mmol/l)	1.5±0.8	1.4±0.7	1.8±1.1***
Total cholesterol (mmol/l)	5.4±1.0	5.5±1.0	5.2±1.2***
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.5±1.0	3.6±0.9	3.2±1.0***
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.3±0.4	1.3±0.4	1.1±0.3***
Cystatin C (mg/l)	1.1±0.2	1.1±0.2	1.1±0.3NS

RESULTS: Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men

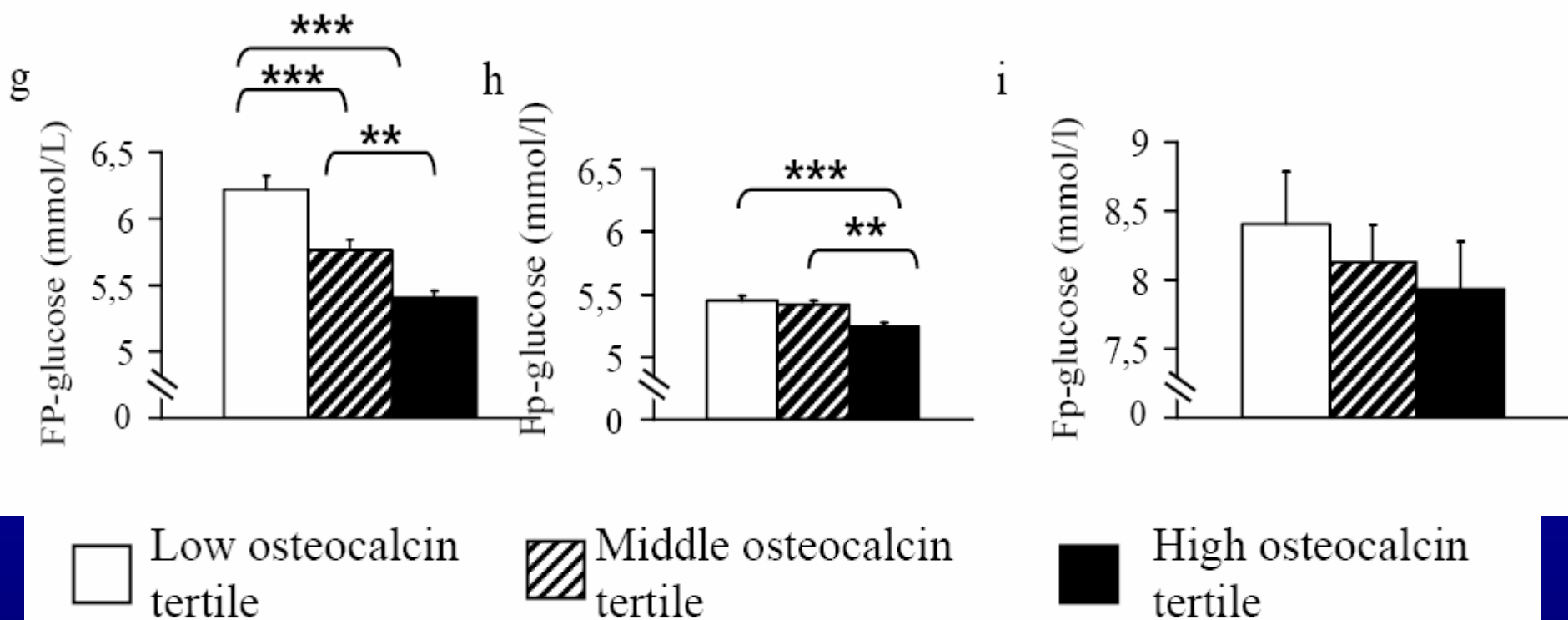


□ Low osteocalcin tertile ▨ Middle osteocalcin tertile ■ High osteocalcin tertile

Results: Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men



Results: Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men



CONCLUSIONES

Kindblom JM et al. Dec (Online) 2008

1) Este estudio demuestra, por primera vez, que en humanos (de edad avanzada y solo varones).

2) Los niveles circulantes de osteocalcina están negativamente asociados con la masa grasa y el nivel de glucosa plasmático.

Comentario: Factores limitantes: Estudio observacional. Población de edad muy avanzada. Específica situación poblacional) en términos de Genética-Ambiente (intensidad lumínica- ciclos solares). Área restringida a un sector de la población sueca (Gotenburg). Osteocalcina total

Intolerancia a la glucosa, Diabetes Mellitus tipo 2 y parámetros de Enfermedad Vascular Aterosclerótica.

Ref. Básica (2009).

Serum osteocalcin is associated with glucose metabolism and Atherosclerosis parameters in Type 2 Diabetes Mellitus

I Kanazawa et al: J Clin Endocrinol Metab 94: 45-49, 2009

Serum osteocalcin is associated with glucose metabolism and Atherosclerosis parameters in Type 2 Diabetes Mellitus

OBJETIVOS: Relación entre marcadores óseos, Osteocalcina sérica, metabolismo de la glucosa, masa grasa, parámetros vasculares.

DISEÑO Transversal-observacional.

Población:

179 varones, 149 mujeres posmenopáusicas con DM2 (50-83 años; 50-84 años respectivamente).

Reclutamiento a nivel Hospitalario. Fenotipación clínica-Analítica general y control glucémico/factores de riesgo C-V convencionales macro-microvasculares u otras.

SERUM OSTEOCALCIN LEVEL IS ASSOCIATED WITH GLUCOSE METABOLISM AND ATHEROSCLEROSIS PARAMETERS IN Type 2 Diabetes Mellitus

	Osteocalcin			
	Men		Women	
	r	P	r	P
→ %Fat	-0.133	0.0467	-0.003	0.9592
Trunk fat, %	-0.113	0.1282	-0.113	0.2453
Visceral fat area	0.038	0.6171	-0.049	0.4856
Subcutaneous fat area	0.040	0.5538	0.027	0.6277
Visceral to sc fat ratio	-0.048	0.5883	0.118	0.2383
→ Fasting plasma glucose	-0.242	0.0013	-0.190	0.0290
→ HbA _{1c}	-0.164	0.0318	-0.274	0.0015
Fasting C-peptide	-0.064	0.4038	0.039	0.6146
→ Log(total adiponectin)	-0.023	0.7666	0.301	0.0003
Log(HMW adiponectin)	-0.002	0.9844	0.136	0.1059
→ Right baPWV	-0.204	0.0032	-0.114	0.0914
Left baPWV	-0.183	0.0072	-0.055	0.4176
IMT	-0.181	0.0234	0.022	0.8029

SERUM OSTEOCALCIN LEVEL IS ASSOCIATED WITH GLUCOSE METABOLISM AND ATHEROSCLEROSIS PARAMETERS IN Type 2 Diabetes Mellitus

	BAP			
	Men		Women	
	r	P	r	P
%Fat	-0.084	0.2146	0.086	0.1220
Trunk fat, %	-0.093	0.2212	0.001	0.9906
Visceral fat area	-0.087	0.2486	0.001	0.9934
Subcutaneous fat area	-0.026	0.6929	0.009	0.8754
Visceral to sc fat ratio	-0.042	0.6395	0.145	0.1513
Fasting plasma glucose	0.070	0.3479	-0.162	0.0674
HbA _{1c}	0.097	0.1936	-0.111	0.2136
Fasting C-peptide	-0.035	0.6400	0.014	0.8535
Log(total adiponectin)	0.104	0.1700	0.031	0.7281
Log(HMW adiponectin)	0.148	0.0731	0.046	0.5927
Right baPWV	-0.045	0.5169	-0.061	0.3778
Left baPWV	-0.051	0.4495	-0.043	0.5313
IMT	0.015	0.8463	0.149	0.1010

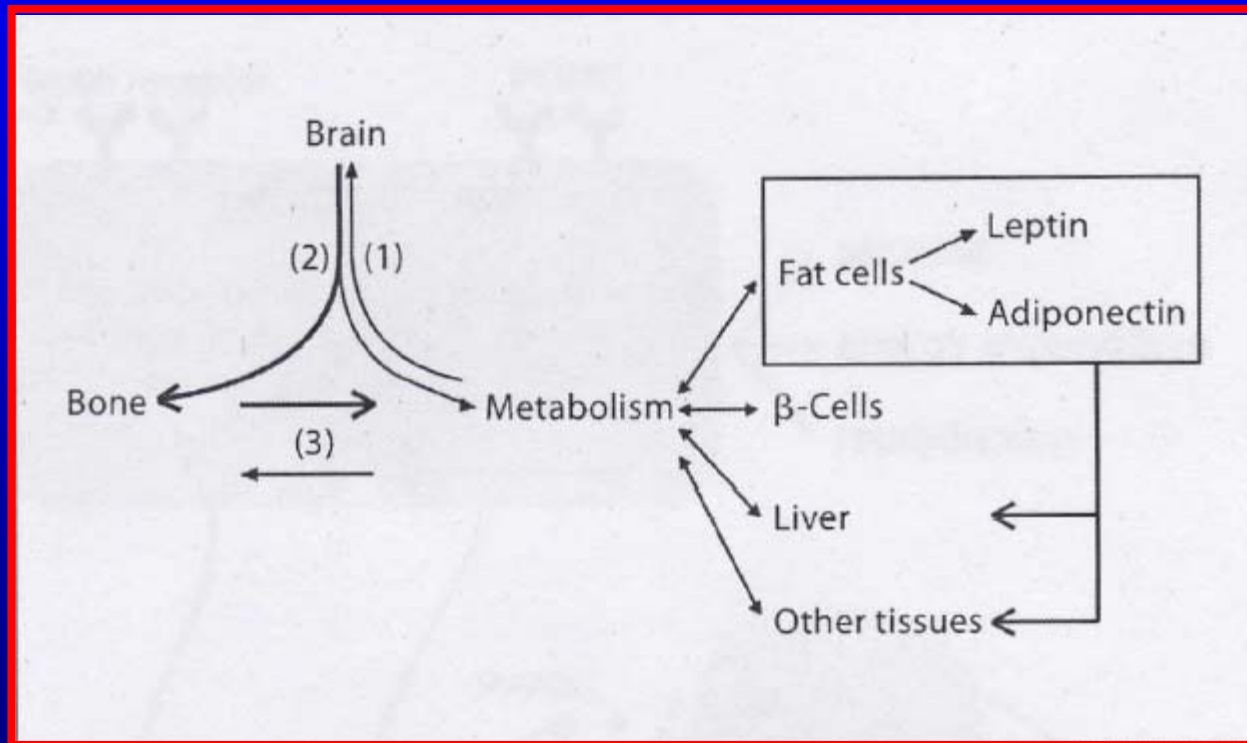
CONCLUSIONES

En este estudio los niveles circulantes de Osteocalcina se asocian:

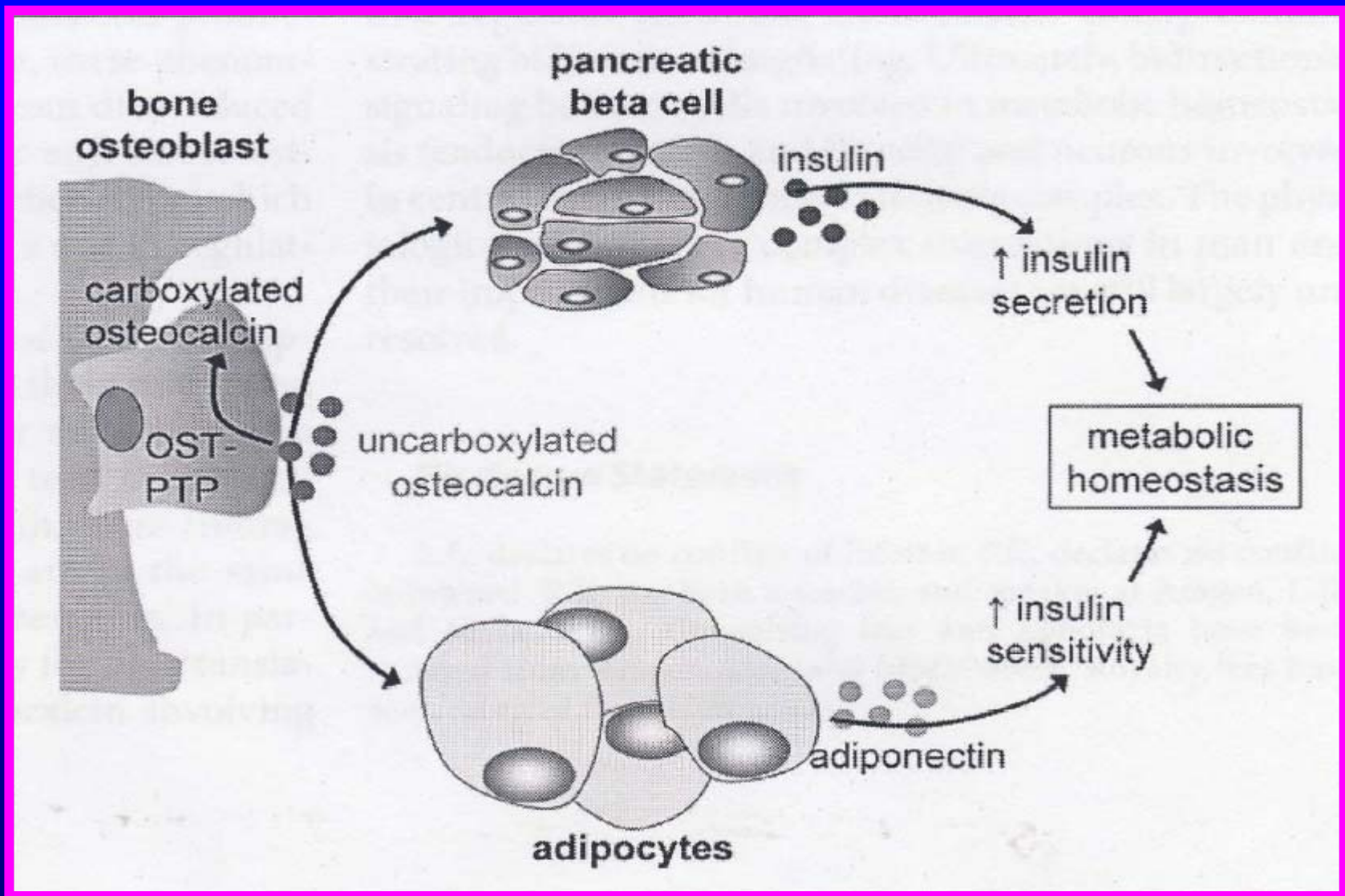
- a) Los niveles de glucosa y de Adiponectina.**
- b) Con parámetros de Aterosclerosis (rigidez arterial, grosor de la íntima arterial) en pacientes con DM2**

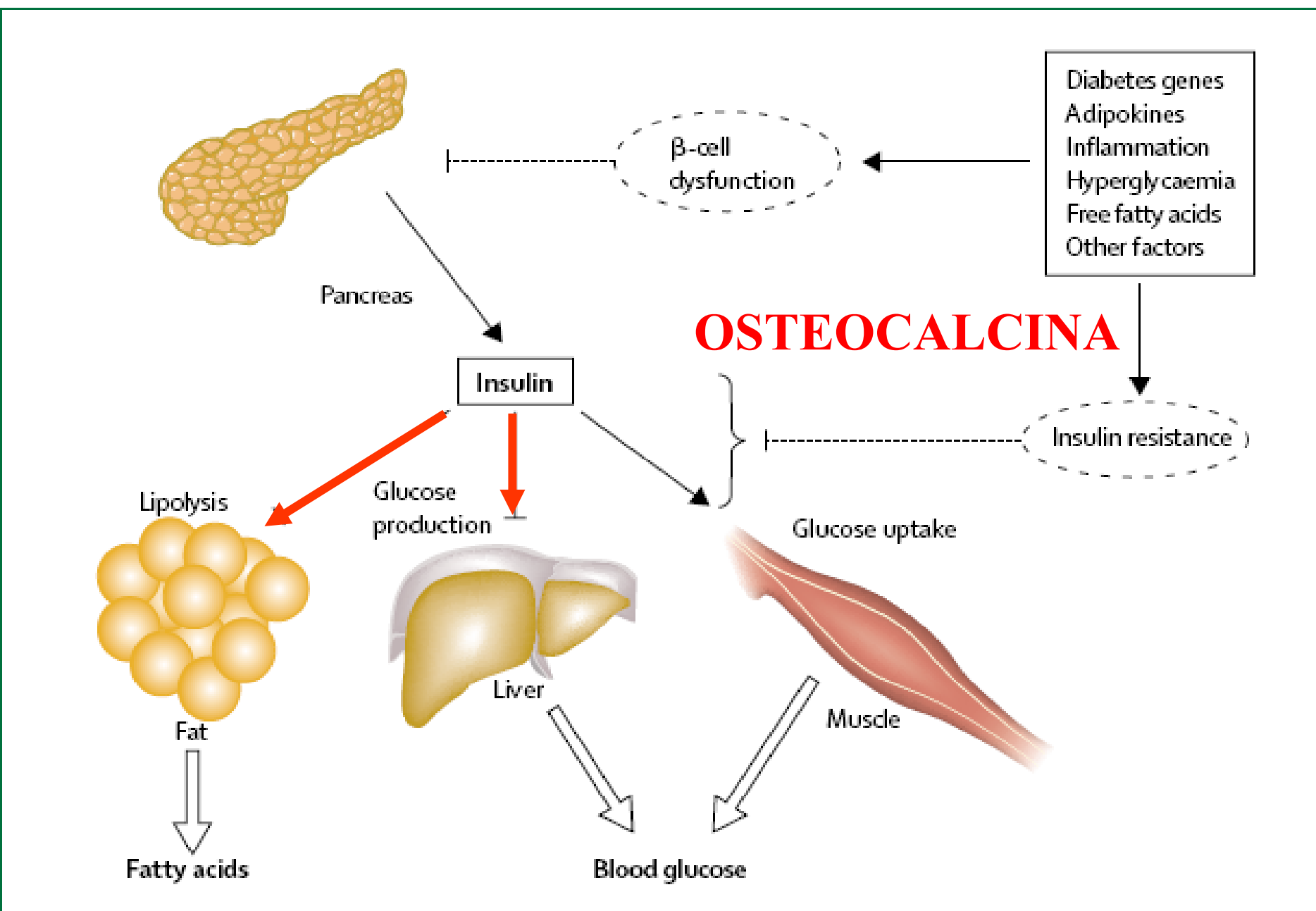
BONE AND METABOLISM A COMPLEX CROSSTALK

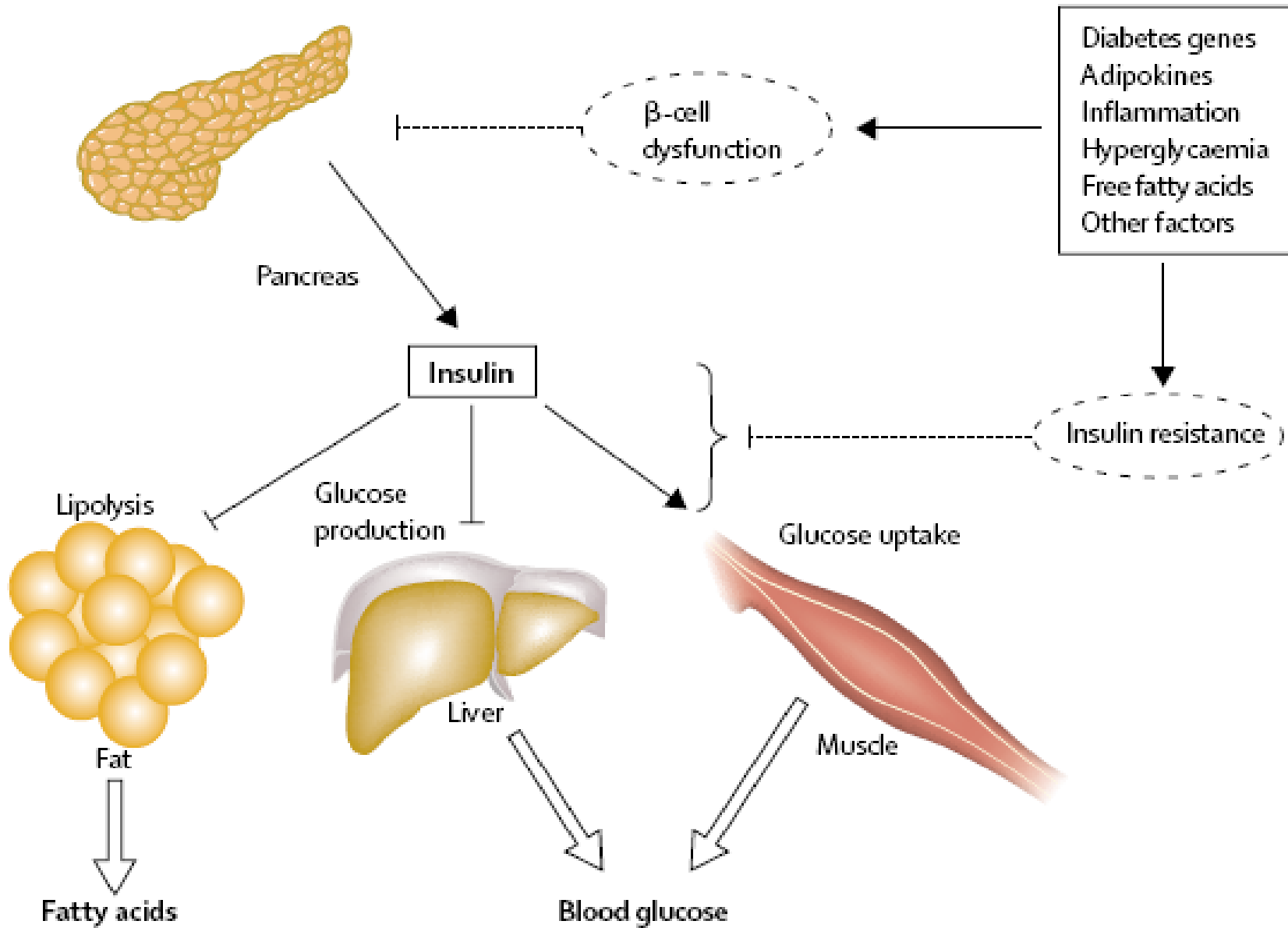
The bone-brain metabolic triangle



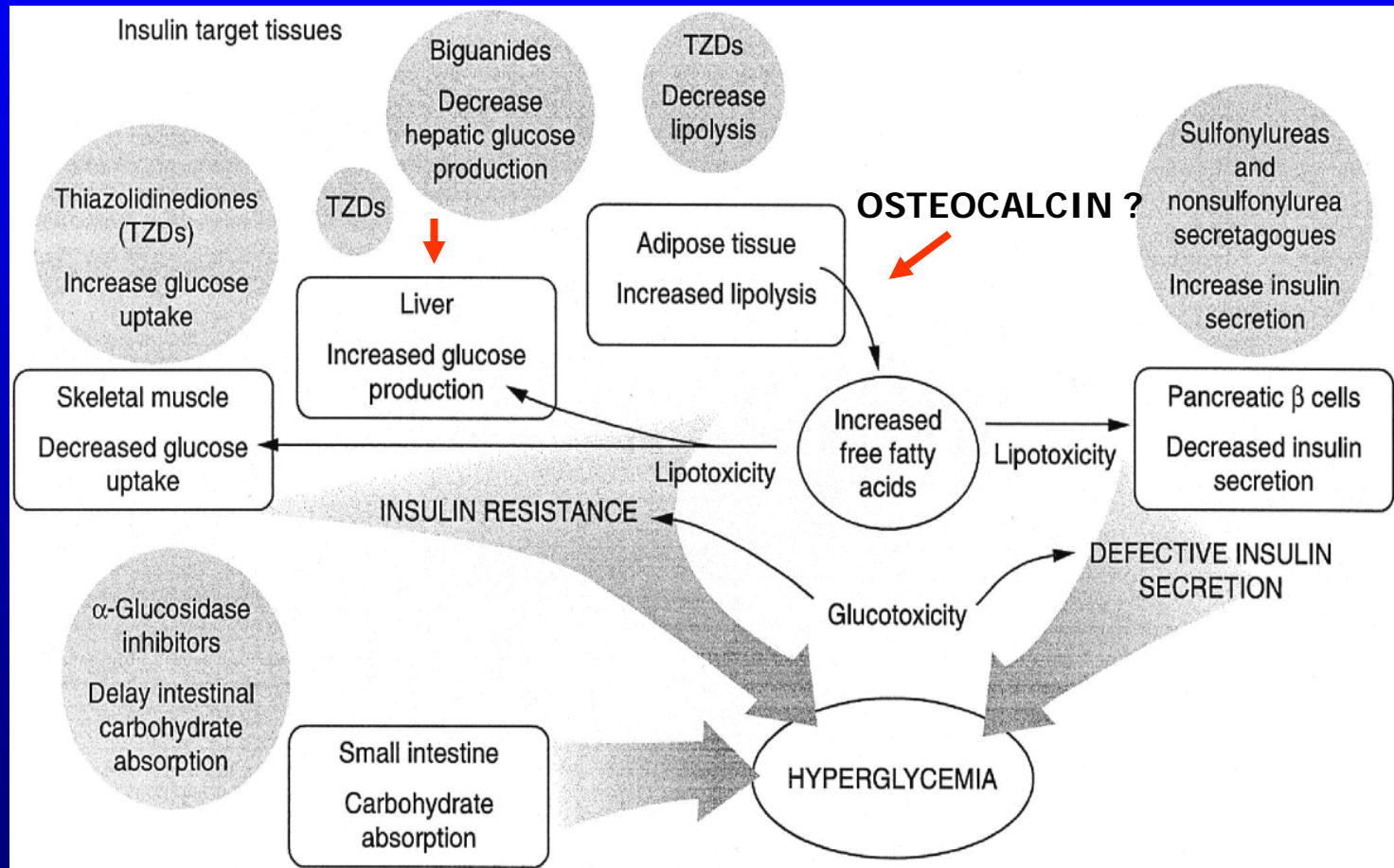
BONE AND METABOLISM A COMPLEX CROSSTALK







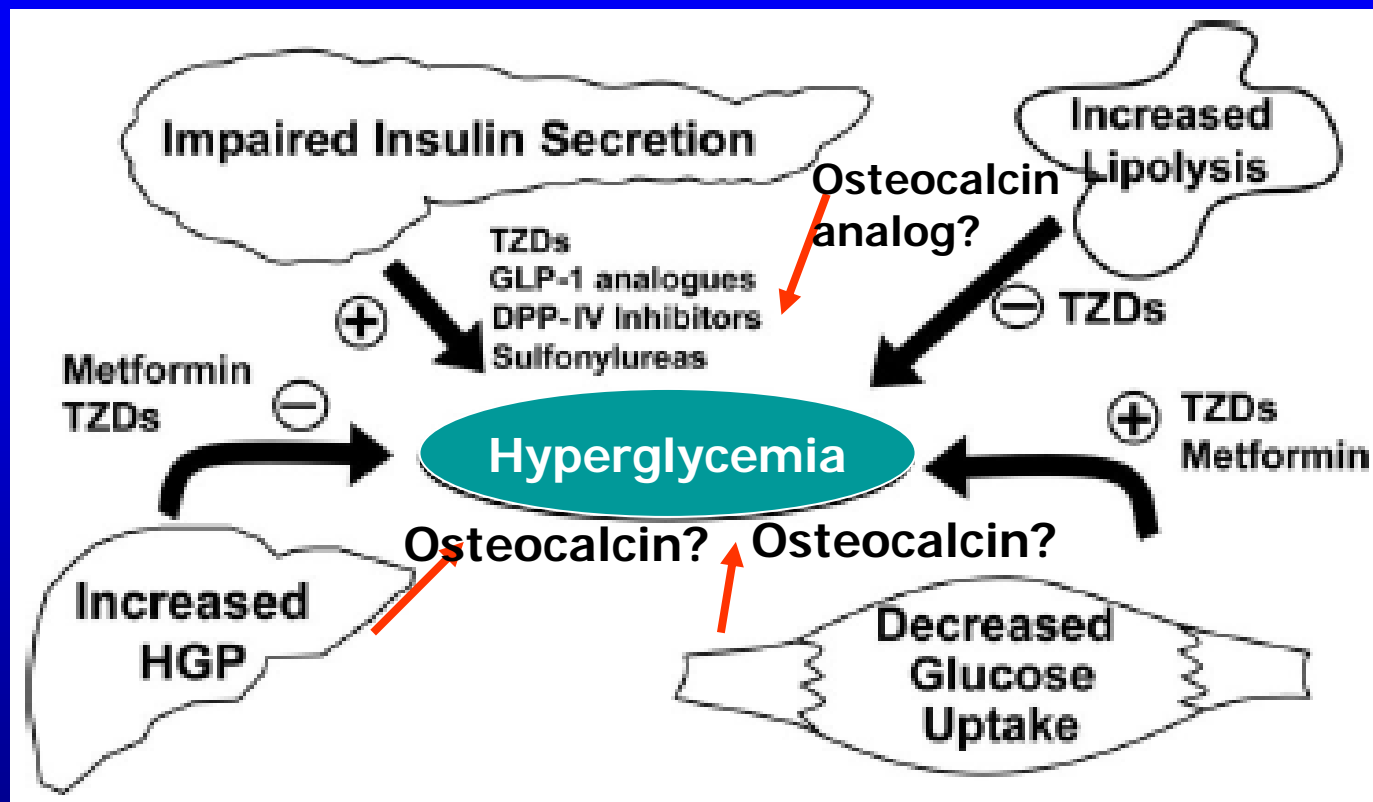
Pathogenesis of type 2 diabetes and targets of action for oral antidiabetic agents



→ Posibles sitios de osteocalcina

k. L. Wyne et al The Endocrinologist 2003; 13(3):S1-S21

Treatment of type 2 diabetes: a therapeutic approach based upon pathophysiology. See text for a more detailed explanation.



REFLEXIONES HACIA EL FUTURO

a) A nivel molecular en las vías de señalización de la acción de la insulina en órganos “diana” (tejido adiposo, hígado, músculo) y su interacción con otras hormonas: leptina, adiponectina, entre otras.

REFLEXIONES FINALES I

- A) Establecer las bases moleculares de las acciones ya establecidas de la osteocalcina (y de otras osteocinas) y su interacción con otras hormonas reguladoras de la homeostasis energética en la célula beta (Amilina, Glucagón, Leptina, GLP-1) y en tejidos diana (músculo, tejido adiposo y otros)
- B) Identificar las vías de señalización celular que utiliza la osteocalcina para producir los efectos anabólicos ya conocidos.

REFLEXIONES FINALES II

- C) Extender y confirmar los datos originales disponibles de los experimentos en modelos animales ya descritos. Y en otros específicos: Osteopenia, Obesidad, DM2, Resistencia a la insulina.**
- D) Asimismo es indispensable una aproximación similar con estudios en humanos bien diseñado, protocolizado y con suficiente potencia del papel de la osteocalcina (y otras osteocinas) en situaciones tipo: Normalidad metabólica, DM2-Obesidad-SM, Osteoporosis y quizás otras patologías (¿genéticas?) de la formación-resorción ósea**
- E) Diseñar potenciales fármacos (o utilizar algunos ya existentes: como análogos de GLP-1) y evaluar (modelos animales apropiados, hormonas) y su impacto (por ejemplo ¿¿ Análogos de osteocalcina??) en la regulación de la homeostasis energética/glucosada en situaciones normales y alterados por obesidad, DM2, SM, Osteoporosis y otras.**



GRACIAS POR SU ATENCIÓN