



Avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis

Weisinger José R.¹.

¹División de Nefrología y Transplante Renal Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela jweising@telcel.net.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

La osteoporosis es un problema clínico importante tanto en hombres como en mujeres. La fractura ósea es la consecuencia de este incremento en la fragilidad ósea u osteoporosis. Estas fracturas se asocian a incremento en los costos de salud, incapacidad física, disminución en la calidad de vida y aumento de la morbi-mortalidad. Debido al incremento en la incidencia de estas fracturas y sus complicaciones, la osteoporosis ha comenzado a representar un problema importante de salud pública. Por consiguiente se han desarrollado nuevos métodos para diagnosticar y tratar este problema en forma precoz. El presente trabajo resume los nuevos conceptos en la fisiopatología de esta entidad, incluyendo el concepto de masa ósea pico, el papel de las hormonas sexuales, la importancia de sistemas hormonales como la hormona paratiroidea y la vitamina D en el metabolismo óseo, así como los nuevos avances en la interacción entre las células óseas, los osteoblastos y osteoclastos. Se discuten el papel de la interacción entre el RANK, RANK-ligando y la osteoprotegerina. Los avances en el campo de la investigación de esta patología avanzan a paso agigantado con de fin de poder diagnosticar y tratar en forma adecuada esta importante patología.

PALABRAS CLAVE: osteoporosis, fracturas, osteoblasto, osteoclasto, RANK, osteoprotegerina

PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS

SUMMARY

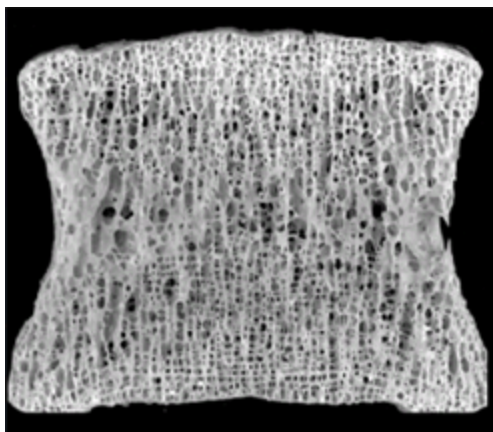
Osteoporosis is a major clinical problem in older women and men. Almost any bone can fracture as a result of the increased bone fragility of osteoporosis. These fractures are associated with higher health care costs, physical disability, impaired quality of life, and increased mortality. Because the incidence of osteoporotic fracture increases with advancing age, measures to diagnose and prevent osteoporosis and its complications assume a major public health concern. This paper summarizes new developments in the pathophysiology of this entity including the concept of peak bone mass, role of sexual hormones in osteoporosis, role of other hormones, including vitamin D and PTH on bone metabolism, and the recent advances in the interaction between the bone cells that determine bone mass, the osteoblasts and osteoclasts. The signal interaction between the RANK, osteoprotegerin and RANK-ligand are discussed. . Research efforts directed at these issues have increased dramatically, as have developing technologies in the measurement and screening of bone mineral density. Ongoing advances in the therapeutic modalities have promoted new methods to treat this disorder.

KEY WORDS: osteoporosis, fractures, osteoblast, osteoclast, RANK, osteoprotegerin

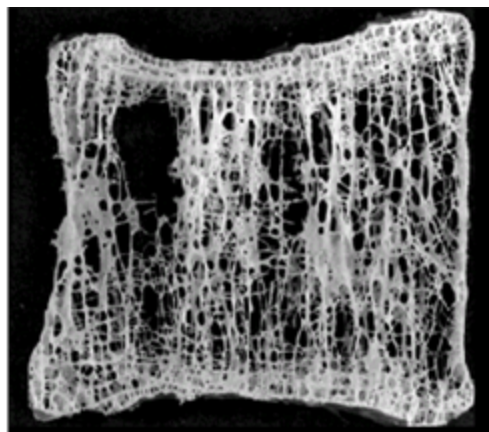
INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno esquelético que se caracteriza por la disminución de masa y alteración de la microarquitectura del hueso, consistente en trabéculas óseas más delgadas y con discontinuidad en su extensión. Esto afecta la integridad del hueso, incrementando su fragilidad y riesgo de fractura (1).

Los mecanismos de dicha alteración de la microarquitectura están relacionados con un incremento del proceso de remodelación ósea, la presencia de microfracturas, el desarrollo de perforaciones y discontinuidad de las trabéculas. Mientras que la disminución de la masa puede deberse a un pico bajo, a un incremento en la resorción o a una disminución de la formación durante el proceso de remodelamiento óseo. El papel por separado de cada uno de estos factores es difícil de precisar, aunque se sabe que el incremento de la resorción con pérdida de la estructura ósea, es la de mayor impacto.



Hueso Normal



Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la disminución de la masa ósea y desorganización de la microarquitectura del tejido óseo, teniendo como consecuencia el aumento de la fragilidad ósea*

WHO, Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis, 1998.

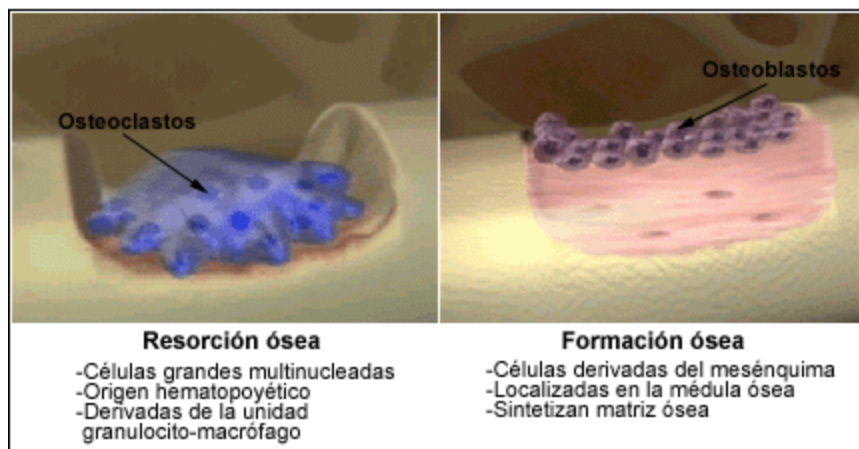
Determinantes del pico de masa ósea

En estudios efectuados en gemelos univitelinos se ha demostrado que los factores genéticos determinan entre el 40 y 80 % de la masa ósea. Asimismo, la estructura y el remodelado óseo también pueden ser genéticamente determinados (2). Sin embargo, factores nutricionales - especialmente relacionados con la ingesta de calcio-, factores ambientales y el ejercicio, tienen un efecto importante sobre este pico de masa ósea. Así, se ha demostrado que el incremento en la ingesta de calcio y la actividad física durante la infancia y adolescencia tienen un efecto positivo sobre la masa ósea.

Al mismo tiempo, aunque con resultados contradictorios entre diferentes grupos de investigadores, se ha demostrado el importante papel de distintos genes en la fisiopatología de la osteoporosis. Diferentes alelos del gen que codifica el receptor de la vitamina D, están asociados con diferencias en la masa ósea (3). Se ha demostrado aumento de osteoporosis en pacientes con polimorfismo del primer intrón del gen del colágeno. También se conoce que otros genes relacionados al receptor estrogénico, el TGF- β y la apolipoproteína E, estarían implicados en la fisiopatología de la osteoporosis. Sin embargo, muchos de estos estudios son controversiales y la osteoporosis es una enfermedad multigénica (4-5)

Mecanismos de la pérdida de hueso en osteoporosis

La pérdida de hueso puede ocurrir por incremento de la resorción ósea o disminución de la formación osteoblástica. Biopsias obtenidas en pacientes con osteoporosis demuestran incremento en los sitios de resorción, sin que exista un aumento compensatorio en la formación, por lo que el resultado final es una disminución de la masa ósea. El término de osteoporosis de alto recambio se utiliza en aquellos pacientes en los que existe un incremento importante de la resorción ósea; mientras que usamos el término bajo recambio para aquellos con disminución de la formación. La forma de investigar cuál de estos mecanismos está ocurriendo, es midiendo marcadores de formación y resorción ósea discutidos en otro capítulo.

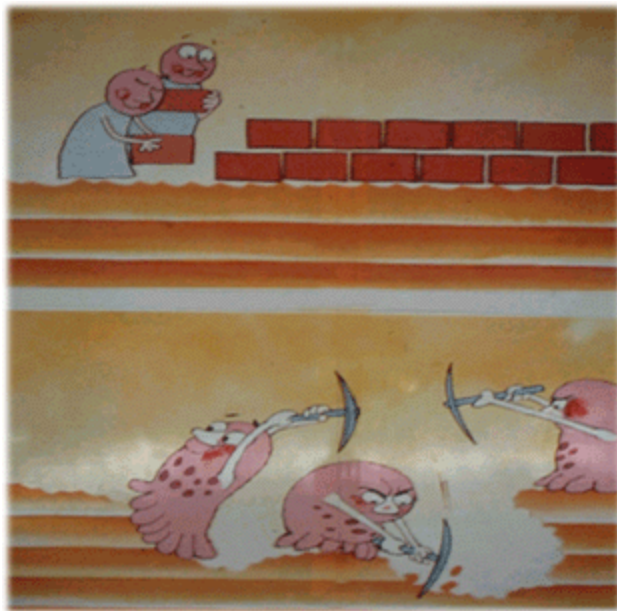


Estructura ósea

H. Fleish. 1995. Bone and mineral metabolism. In Biphosphonates in bone disease. Pp.11-30. Parthenon Publishing Group (eds). 4

PAPEL DE LAS HORMONAS Y MEDIADORES BIOQUÍMICOS EN LA OSTEOPOROSIS

La edad y la menopausia ocasionan una serie de cambios en la producción de distintas hormonas, entre las que están aquellas que regulan el metabolismo del calcio, las hormonas sexuales y los factores de crecimiento.

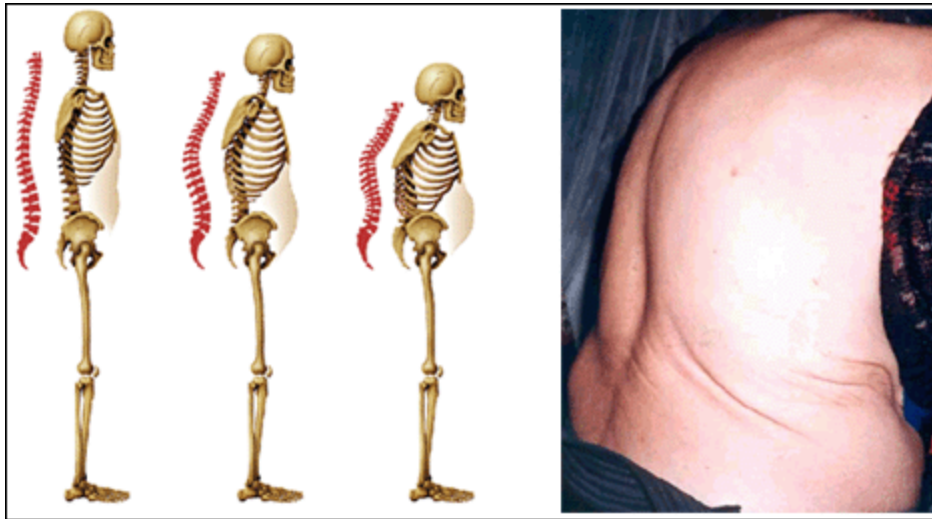


Marcadores bioquímicos

1. Hormonas reguladoras de calcio

Elevaciones discretas de la hormona paratiroidea (PTH) o alteraciones de la función de la vitamina D, pueden contribuir en la patogénesis de la osteoporosis. Disminución de la ingesta de calcio o vitamina D, así como la disminución de la exposición solar, pueden ocasionar cierto grado de hiperparatiroidismo secundario, que puede tener importancia en la pérdida de hueso relacionada a la vejez y las fracturas de cadera. Algunos estudios en mujeres con fractura de cadera han demostrado disminución de los valores de 25-hidroxivitamina D, cuando se comparan con mujeres similares sin fracturas (6).

La calcitonina inhibe la resorción ósea y su disminución puede contribuir a la fisiopatología de la osteoporosis. Sin embargo, estudios recientes han apoyado poco la contribución de esta hormona en la fisiopatología de esta entidad.



Osteoporosis: Deformidad progresiva de la columna

2. Hormonas Sexuales

a. Estrógenos

El papel de los estrógenos es crucial en la fisiopatología de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (7). Los estrógenos incrementan la resorción ósea y la disminución de la actividad estrogénica genera una caída rápida de masa ósea. Esta pérdida de masa ósea tiene inicialmente una fase rápida que con el tiempo se hace más lenta. Sin embargo, se sabe que aquellas mujeres mayores de 70 años, que continúan produciendo cantidades pequeñas de estrógenos, tienen menos riesgo de fracturas, que aquellas que no producen ninguna cantidad de estrógenos. Asimismo, la administración de estrógenos disminuye el proceso de resorción ósea, aun 25 a 30 años después de la menopausia.

Existen múltiples evidencias que señalan el papel de diversas Citoquinas y factores de crecimiento en la fisiopatología de la osteoporosis asociada a deficiencia de estrógenos. Estas evidencias incluyen:

1. Demostración del efecto de los estrógenos sobre la apoptosis o muerte celular programada de los osteoclastos y sobre la producción del TGF- β en osteoblastos mediada por estrógenos (8).
2. El TNF-alfa incrementa el reclutamiento de osteoclastos y su producción se incrementa después de la ovariectomía en animales de experimentación (9).
3. La deficiencia estrogénica estimula la resorción ósea por incremento en la producción de prostaglandinas, incremento en la producción de interleuquina (IL)-6 e IL-1.

La deficiencia estrogénica tiene un papel significativo no solo en las mujeres, pues recientemente se ha demostrado que en la pérdida de masa ósea observada en los hombres tiene más importancia que la misma testosterona (10). Al mismo tiempo, se ha demostrado osteoporosis en hombres con defectos en el gen que codifica el receptor estrogénico o en casos de deficiencia de aromatasa, que convierte la testosterona en estrógeno. También se ha demostrado que existe una correlación entre las concentraciones de estrógenos y la masa ósea en hombres viejos.

b. Andr6genos

La deficiencia androg6nica produce perdida de masa 6sea con incremento del recambio 6seo. Igualmente, los andr6genos estimulan la formaci6n 6sea. Esta es la raz6n por la cual en el hombre la deficiencia de esta hormona representa una de las principales causas de osteoporosis (11).

c. Progesterona

Las c6lulas 6seas poseen receptores para progesterona, pero existe poca evidencia de que esta hormona afecte el proceso de remodelado 6seo in vivo.

3. Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas incrementan tanto la formaci6n como la resorci6n 6sea. Como resultado de esto los pacientes con hipertiroidismo o aquellos tratados con exceso de hormona tiroidea, pueden desarrollar un cuadro de alto recambio 6seo. Sin embargo, no existe ninguna evidencia de que la hormona tiroidea este involucrada en la fisiopatolog6a de la osteoporosis primaria (12)

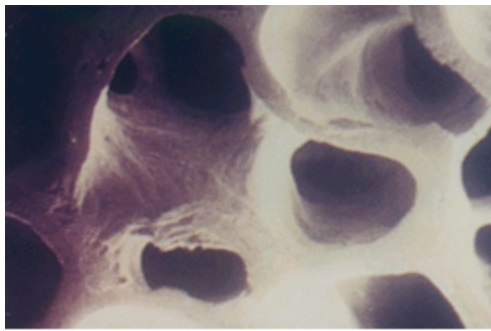
4. Glucocorticoides

El exceso de glucocorticoides como el observado en el S6ndrome de Cushing, es una causa importante de osteoporosis (13). No obstante, difiere de la osteoporosis primaria en que la anormalidad m6s importante es una inhibici6n de la formaci6n 6sea, debida a una disminuci6n de la actividad e incremento de la apoptosis de los osteoblastos (14). La existencia de aumento de la resorci6n 6sea tambi6n ocurre b6sicamente por una disminuci6n de la absorci6n intestinal de calcio y desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. El exceso de glucocorticoides tambi6n puede estar involucrado en la osteoporosis observada en la depresi6n, el alcoholismo y la anorexia nerviosa.

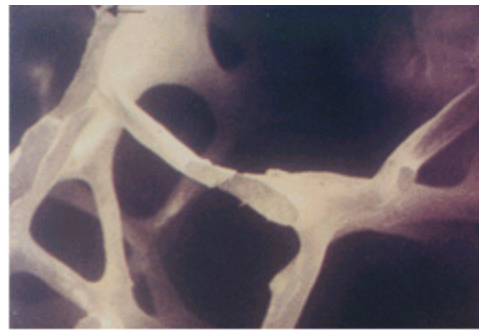
5. Citoquinas locales y prostaglandinas en la fisiopatolog6a de la osteoporosis

La estructura y el remodelado 6seo est6n determinados por fuerzas locales inducidas por elementos adyacentes o por las mismas c6lulas 6seas. Estas incluyen las citoquinas, los prostanoides y factores de crecimiento (15).

Muchas citoquinas influyen en la funci6n 6sea, como ya se mencion6 en el papel de los estr6genos en la fisiopatolog6a de la osteoporosis. La mayor parte de los datos se han obtenido de animales de experimentaci6n sometidos a ovariectom6a, aunque existen algunos datos limitados en humanos. As6 se ha demostrado el papel de la IL-1, IL-6, IL-7, IL-4, IL-13 y TNF-?. De igual forma, las prostaglandinas pueden tener un papel importante, pues durante situaciones de excesiva producci6n de estas sustancias existe un incremento en la resorci6n 6sea.



Hueso normal



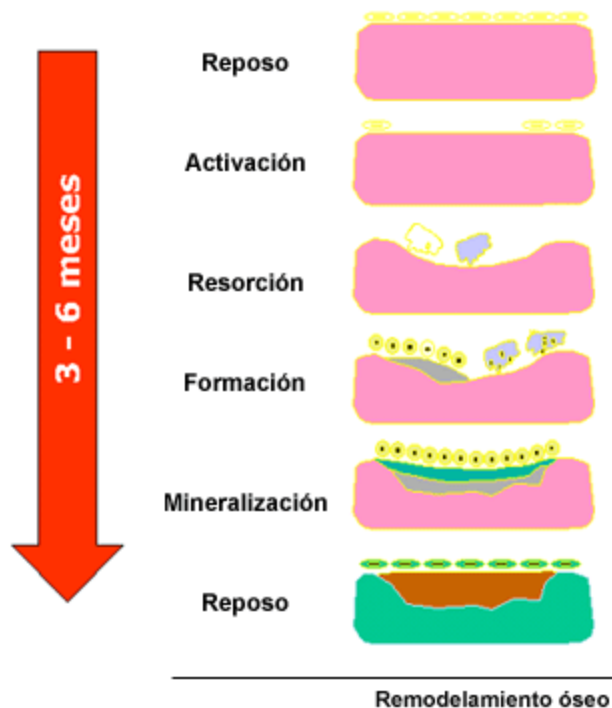
Hueso osteoporótico
Osteoporosis: Disrupción trabecular

6. Otros factores locales involucrados en la fisiopatología de la osteoporosis

Existen otros factores locales pudieran estar involucrados en la fisiopatología de la osteoporosis como el factor de crecimiento dependiente de la insulina (IGF) y la TGF- β /proteína morfogenética del hueso. Asimismo, el péptido relacionado a la PTH (PTHrP) tiene importancia en la regulación del desarrollo tanto del hueso como del cartílago.

NUEVOS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA INTERACCIÓN OSTEOBLÁSTICA/OSTEOCLÁSTICA

Todo el proceso de remodelación ósea se inicia con la activación de células de la línea osteoblastica. La activación también parece depender de los osteocitos, los osteoblastos en reposo y preosteoblastos ubicados en la medula ósea. La manera como esta activación ocurre se esta comenzando a reconocer. Aparentemente, estas células expresan un factor denominado Factor Diferenciador del Osteoclasto, idéntico a los factores que producen las células dendríticas del sistema nervioso central para ponerse de acuerdo entre ellas, denominado Trance (factor de necrosis tumoral relacionado a la activación inducida por citoquinas).



El Trance interactúa con un receptor ubicado en los precursores de los osteoclastos denominado Rank (receptor activador de la NF-Kappa-b). La interacción Trance/Rank resulta en la activación, migración, diferenciación y fusión de las células hematopoiéticas de la línea osteoclastica para iniciar la activación del osteoclasto. En casos donde se requiere una inhibición de la actividad osteoclastica se produce otra sustancia denominada Osteoprotegerina que compite por el mismo receptor del Trance en las células precursoras de osteoclastos (16-18).

Conclusión

Este trastorno complejo, denominado osteoporosis, tiene diferentes subtipos con distintos factores patogenéticos. Además, estos factores pueden ser cambiantes en el tiempo, modificando a su vez la fisiopatología del proceso. Así, un incremento inicial de la resorción ósea puede ser seguido por una falla en el proceso de formación ósea. El estudio genético y la evaluación de factores locales por hibridización *in situ*, así como por inmunohistoquímica, y la incorporación de nuevos métodos que permitan evaluar la estructura ósea nos ayudaran en el futuro a entender mejor esta patología.



Osteoporosis: Diagnóstico

DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)
La densidad mineral ósea es el predictor más importante de riesgo de fractura.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Health. Consensus Development Conference Statement: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Bethesda, Md, National Institute of Health; 2000:1-29.
2. Ralston SH. The genetics of osteoporosis. QJM; 90: 247, 1997.
3. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. J Bone Miner Res; 12: 1049, 1997.
4. McGuidan FEA, Reid DM, Ralston SH. Susceptibility to osteoporotic fracture is determined by allelic variation at the Sp1 site, rather than other polymorphic sites at the COL1A1 locus. Osteoporos Int 11:338-342, 2000.
5. Heegaard A, Jorgensen HL, Vestergaard AW, Hassager C, Ralston SH. Lack of influence of collagen type Ialpha1 Sp1 binding site polymorphism on the rate of bone loss in a cohort of postmenopausal Danish women followed 18 years. Calcif Tissue Int 66:409-413, 2000.

6. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327: 1637, 1992.
7. Cummings SR, Browner WS. Bauer D for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 339: 733, 1998.
8. Hughes DE, Dai I, Tiffie JC. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . *Nat Med* 2: 1132, 1996.
9. Bismar H, Diel I, Ziegler R, Pfeilschifter J. Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 80: 3351, 1995.
10. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Int Med* 133: 951-963, 2000.
11. Slemenda C, Longscope C, Peacock M. Sex steroids, bone mass and bone loss. *J Clin Invest* 97:14, 1996.
12. Gimeno EJ, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism. Role of biological markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 61: 370, 1997.
13. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15: 993-1000, 2000.
14. Rojas E, Carlini R, Clesca P, Arminio A, Weisinger JR, Hruska KA, Bellorin-Font E. *Kidney Int.* The pathogenesis of post-transplant osteodystrophy as detected by alterations in bone remodeling. 11: 570, 2000.
15. Zheng SX, Vrintis Y, Lopez M. Increase in cytokine production (IL-1-beta, IL-6, TNF alpha but not INF gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 26: 63, 1997.
16. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 20:345-57, 1999.
17. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res.* 2: 451-456, 2000.
18. Lories RJ, Luyten FP. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. *Clin Rheumatol.*; 20:3-9, 2001.