

## MECANISMO REGULADOR DEL OSTEOLASTO POR LA LEPTINA; LAS PIEZAS DEL ROMPECABEZAS QUE RELACIONAN PESO Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA COMIENZAN A ENCAJAR\*

«Deberíamos simplificar todas las cosas lo más posible, pero no más».

Albert Einstein. *El Mundo como yo lo veo* 1949.

Un paradigma comúnmente reconocido del metabolismo mineral lo constituye el peso como predictor de la masa ósea, más en mujeres que en hombres, de tal manera que la delgadez, independientemente de su causa, constituye un factor de riesgo de osteoporosis<sup>1</sup>, mientras que la obesidad protege de la misma y constituye una de las excepcionales condiciones donde la obesidad ejerce un papel protector<sup>2,3</sup>. Este efecto protector de la masa grasa sobre la masa ósea no depende sólo de factores de carga, sino más bien de factores hormonales<sup>4</sup>; siendo los principales candidatos los estrógenos, la insulina y la leptina. Un factor importante de mantenimiento de la masa ósea tras la menopausia podría ser la aromatización de andrógenos a estrógenos por el tejido adiposo, que asociada a la disminución de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) constituye una gran fuente de estrógenos tras la menopausia<sup>5</sup>. No obstante, cuando se ajusta a los niveles de estrógenos circulantes, persiste la correlación entre masa grasa y masa ósea, además existe controversia sobre si la masa grasa correlaciona mejor con la masa ósea antes o después de la menopausia y si esta correlación entre masa grasa y ósea existe en hombres<sup>6,7</sup>. La insulina que tiene efectos mitogénicos sobre los osteoblastos podría también contribuir a la mayor densidad mineral ósea en pacientes obesas, por el efecto directo de niveles elevados de insulina en pacientes obesas sobre la formación ósea<sup>8</sup>, sin embargo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y altos niveles circulantes de insulina, se ha encontrado masa ósea alta, baja y normal<sup>9</sup>. Estos datos orientan a que otros factores hormonales sean candidatos a intermediar la relación entre masa grasa y masa ósea. La relación entre obesidad y leptina recientemente descrita ha abierto la posibilidad de que esta hormona pudiera tener influencia sobre el metabolismo óseo, puesto que la leptina correlaciona tanto con la masa grasa como con la masa ósea<sup>10,11</sup>.

La leptina, además de sobre el sistema nervioso central, actúa sobre tejidos periféricos como tejido hematopoyético, células musculares y adipocitos<sup>12</sup>. Pero hasta la actualidad la información que conocemos sobre los posibles efectos de leptina en el hueso es escasa y discordante.

El grupo de Gerard Kartsenty para evaluar los mecanismos moleculares que ligan la masa ósea con la masa grasa a través de la leptina estudia ratones con deficiencia funcional de leptina, sea por ausencia de producción, en los ratones *ob/ob*, o sea por ausencia de receptores, en los ratones *db/db*, que además de la obesidad tienen hipogonadismo e hipercortisolismo y «paradójicamente» presentan aumento de formación de hueso y alta masa ósea<sup>13</sup>.

Una serie de elegantes trabajos evidencian que el aumento de masa ósea es debido a la ausencia de leptina, que no a la obesidad, y no encuentran receptores para leptina en los osteoblastos (ratones *ob/ob*), y la perfusión de leptina y neuropéptido Y (NPY) intraventricular

induce una disminución en la masa ósea, tanto en ratones con déficit funcional de leptina como en normales<sup>13</sup>.

Ante estos resultados lanzan una atractiva (pero demasiado simplificada) hipótesis<sup>14</sup>: la leptina ejerce su acción de control de masa ósea mediante un mecanismo central hipotalámico, donde el papel protector de la obesidad de la masa ósea en humanos viene mediado por la dificultad de la hormona para cruzar la barrera hematoencefálica o un defecto de señalización en obesos, similar a la disminución de sensibilidad a la insulina en la diabetes tipo 2<sup>15,16</sup>.

En contra de esta hipótesis está el que en otros modelos animales semejantes no se evidencia osteoporosis<sup>17</sup>, e incluso en el modelo *ob/ob* se ha descrito que la leptina tiene una potente acción reguladora directa del crecimiento óseo y aumento de la masa ósea<sup>18</sup>, al tiempo que incrementa la resistencia ósea a la fractura<sup>19</sup>.

Por otra parte, las células estromales de la médula ósea expresan receptores de alta afinidad para la leptina, que les induce a diferenciar hacia osteoblastos<sup>20</sup> y estimula directamente el desarrollo de precursores hematopoyéticos<sup>21</sup>.

La leptina tiene un efecto osteogénico directo sobre las células estromales de la médula ósea, estimula la formación de osteoblastos, mejora la maduración de los osteoblastos e inhibe la maduración tardía de los adipocitos. Difiere de la actividad de la proteína ósea morfogenética-2 (BMP-2), en que ésta estimula precozmente la actividad de la expresión del gen *Cbfa 1 (core binding factor a1)*, mientras que no lo hace la leptina<sup>20</sup>.

La leptina además de poseer receptores para los osteoblastos, se expresa en ellos, y posee receptores, con un importante papel en la promoción de la mineralización, lo que le confiere un importante papel autoparacrino en la mineralización ósea<sup>22</sup>.

En esta misma línea el grupo de Riggs encuentra una relación inversa entre ésta y los marcadores de recambio óseo, sugiriendo un efecto protector de la leptina sobre la resorción ósea<sup>23</sup>. De hecho la administración de leptina a ratas ovariectomizadas disminuye la pérdida de hueso y las alteraciones estructurales trabeculares, incrementa la formación de hueso perióstico, potenciando los efectos protectores de los estrógenos. Esta acción es consistente con la inhibición de la osteoclastogénesis *in vitro* en células mononucleares, mediada por el incremento inducido por la leptina de la expresión de mRNA y secreción al medio de cultivo del potente factor antiresortivo osteoprotegerina (OPG), y disminución de la expresión de RANKL (*receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand*) por el osteoblasto o sus precursores estromales (hMS)<sup>23</sup>.

En clínica humana, los primeros estudios, limitados por el pequeño número de pacientes, no encontraron relación entre leptina y densidad mineral ósea, ni con los marcadores de metabolismo óseo en mujeres pre o postmenopáusicas<sup>24</sup>, o encontraron correlación positiva entre la densidad mineral ósea y los niveles de leptina pero sin correlación entre ésta y los marcadores de formación o de resorción ósea<sup>25</sup>. Sin embargo, trabajos más recientes y con mayor potencia encuentran una interesante correlación positiva entre la leptina y la densidad mineral ósea<sup>26-28</sup>.

En cualquier caso, el papel exacto de la leptina y su importancia sobre el metabolismo óseo está aún por aclarar; posiblemente se tra-

\* Resumen de la Ponencia presentada en el 8º Congreso de la SEIOMM celebrado en Ciudadela (Menorca) en Octubre de 2001.

ta de un delicado balance entre su acción directa sobre el hueso y la acción indirecta por su acción sobre el hipotálamo.

De este modo, la leptina puede tener efectos positivos por la acción endocrina de la leptina secretada por adipocitos corporales, o por la acción autocrina-paracrina de la leptina secretada por los osteoblastos o células estromales, donde ejerce un importante papel sobre la diferenciación ósea hacia osteoblastos, fundamental en la formación ósea (minimizando una causa importante de la osteoporosis ligada con el envejecimiento), al tiempo que inhibe la resorción ósea por sus acciones sobre la osteoprotegerina-ligando del RANK (*receptor activator of NF- $\kappa$ B*).

Los posibles efectos negativos de la leptina, relacionados por la acción hipotalámica, mediados por el NPY o a través del receptor de la melanocortina4, se minimizan en la obesidad por resistencia biológica a la leptina o dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica. En cualquier caso, al conocer los mecanismos de acción de la leptina, se encajan nuevos pedazos del «puzzle» de la relación entre el peso y la masa ósea, y se abre la puerta del empleo y manipulación farmacológica de interesantes implicaciones terapéuticas en el manejo de la osteoporosis en un futuro próximo.

J. M. QUESADA GÓMEZ  
Unidad de Metabolismo Mineral.  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Córdoba.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999;14:1622-7.
2. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683-6.
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-73.
4. Hla MM, Davis JW, Ross PD, Wasnich RD, Yates AJ, Ravn P, Hosking DJ, McClung MR and the Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content: Evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. *Am J Clin Nutr* 1996;64:354-60.
5. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:207-14.
6. Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmelstein S. Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Miner Res* 1992;7:55-62.
7. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:779-82.
8. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol* 1993;265:E655-9.
9. Thomas DM, Ng KW, Best JD. Insulin and bone: A clinical and scientific review. *Endocrinol Metab* 1997;4:5-17.
10. Considine RV, Sinha MK, Heiman M, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-5.
11. Thomas T, Burguera B, Melton LJ III, Atkinson EJ, Riggs BL, Khosla S. Relationship of serum leptin levels with body composition, sex steroid, and insulin levels in women and men. *Metabolism* 2000;49:1278-84.
12. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4242-5.
13. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
14. Karsenty G. The Central Regulation of Bone Remodeling. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000;11:437-9.
15. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance *Lancet* 1996;348:159-61.
16. Auwerx J, Staels J. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42
17. Foldes J, Shih MS, Levy J. Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *Int J Obes* 1992;16:95-102.
18. Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke HZ, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides* 2000;92:1-3,73-8.
19. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin QX, Naot D, Hill BL, et al. The direct actions of leptin on bone cells increase bone strength in vivo an explanation of low fracture rates in obesity. Madrid: Congreso IBMS; 2000.
20. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera S, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-8.
21. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14564-68.
22. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001;16:1426-33.
23. Burguera B, Hofbauer L, Thomas T, Gori F, Lamsam J, Laakso K, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss. *Endocrinology* 2001;142: 3546-53.
24. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio R, Schönau. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998;63:453-5.
25. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;63: 456-8.
26. Thomas TB, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29(2):114-20.
27. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, Nicholson GC. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;82:3239-45.
28. Lara Capellan JI. Leptina y hueso. *Rev Esp Enfer Metab Oseas* 2000;9:172.