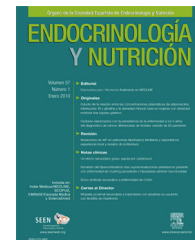


ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN BREVE

Osteocalcina: nexo de unión entre homeostasis ósea y metabolismo energético

Antonia García-Martín*, Rebeca Reyes-García, Verónica Ávila-Rubio y Manuel Muñoz-Torres

Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 27 de abril de 2012; aceptado el 4 de junio de 2012
Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Osteocalcina;
Metabolismo
glucídico;
Metabolismo lipídico

KEYWORDS

Osteocalcin;
Carbohydrate
metabolism;
Lipid metabolism

Resumen La investigación en modelos animales ha demostrado el papel de la osteocalcina, marcador de formación ósea, en la regulación del metabolismo energético. Estos trabajos han dado lugar a un nuevo concepto del hueso como órgano endocrino mediante la secreción de osteocalcina, que actúa incrementando la secreción de insulina, disminuyendo la glucosa plasmática, así como aumentando la sensibilidad a la insulina y el gasto energético. Los resultados en humanos han sido diversos y en ocasiones contradictorios. Por otro lado, los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis disminuyen los niveles de osteocalcina mientras que los osteoanabólicos la incrementan. No obstante, no se han investigado los efectos de estas terapias sobre el metabolismo energético.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Osteocalcin: A link between bone homeostasis and energy metabolism

Abstract Research in animal models has demonstrated the role of osteocalcin, a bone formation marker, in regulation of energy metabolism. Those studies have led to a new concept of the bone acting as an endocrine organ by secreting osteocalcin, which acts by increasing insulin secretion, lowering plasma glucose, and increasing insulin sensitivity and energy expenditure. Results in humans have been conflicting. On the other hand, antiresorptive drugs used against osteoporosis decrease osteocalcin levels, while anabolic drugs increase osteocalcin levels. However, the effects of these therapies on energy metabolism have not been investigated.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los estudios realizados en modelos animales han demostrado el papel de la osteocalcina en la regulación del metabolismo energético. Esta proteína no colágena de 5kDa, también

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamartin.t@hotmail.com
(A. García-Martín).

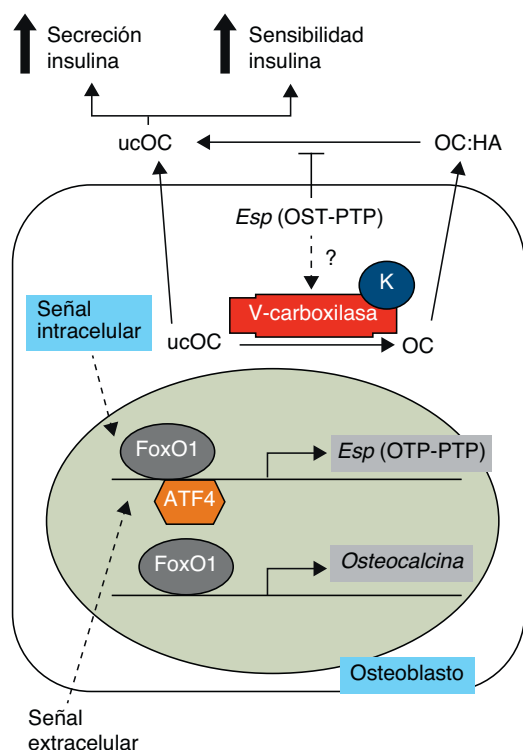


Figura 1 Síntesis y carboxilación de osteocalcina. Adaptada de Motyl et al.⁴.

HA: hidroxipatita; K: vitamina K; OC: osteocalcina; OTP-PTP: proteína tirosina fosfatasa osteotesticular; ucOC: osteocalcina infracarboxilada.

conocida como proteína Gla ósea (BGP), es característica del hueso, la producen células de la estirpe osteoblástica y se relaciona con el proceso de mineralización ósea¹. Posterior a su síntesis, la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso pero pequeñas cantidades se liberan a la circulación considerándose un marcador de formación ósea. Su modificación postraduccion mediante una gamma-carboxilación dependiente de vitamina K le permite unirse fuertemente a los iones de calcio de la hidroxipatita. Sin embargo, la fracción infracarboxilada, con menos de 3 residuos carboxilados, tiene una menor afinidad por el hueso. Así, una mayor proporción de osteocalcina infracarboxilada se encuentra en la circulación pudiendo actuar de forma directa sobre la célula beta pancreática y el adipocito². Estos hallazgos han dado lugar a un nuevo concepto del hueso como órgano endocrino mediante la secreción de osteocalcina, que actúa incrementando la secreción de insulina, disminuyendo la glucosa plasmática, así como aumentando la sensibilidad a la insulina y el gasto energético (fig. 1)³.

De esta forma, la inactivación de la osteocalcina en ratones supone un incremento de la grasa visceral con intolerancia hidrocarbonada, concentraciones bajas de insulina, alteraciones en la respuesta insulínica a la glucosa y descenso de la masa de células beta pancreáticas⁴. Estos signos se asocian con descenso de los niveles séricos de adiponectina, adipocina conocida por mejorar la insulinsensibilidad. El producto del gen *Esp* es la proteína tirosina fosfatasa osteotesticular (OST-PTP) que se expresa solo en los

osteoblastos y las células de Sertoli. Esta es importante para la maduración de los osteoblastos y parece intervenir sobre la producción de osteocalcina infracarboxilada. En consecuencia, la supresión del gen *Esp* en ratones conlleva un fenotipo contrario al de los ratones *-/-* para osteocalcina con hipoglucemias, aumento de insulina en respuesta a glucosa, mayor masa de células beta pancreáticas y protección frente a la obesidad. Alternativamente, la sobreexpresión de OST-PTP en modelos murinos dio lugar a un fenotipo idéntico al de la inactivación de osteocalcina^{4,5}.

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos sobre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico son de gran importancia por lo que existen numerosos estudios observacionales^{6,7}. En estas investigaciones ya se había establecido que los pacientes diabéticos tienen menores niveles de osteocalcina respecto a los no diabéticos y se había constatado la relación inversa entre osteocalcina y glucemia basal, insulinemia basal, hemoglobina glicada (HbA1c), índice de resistencia insulínica (HOMA), proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), interleucina 6 (IL-6), índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y la relación directa con adiponectina. Asimismo en este mismo trabajo⁶, la relación inversa entre la osteocalcina y marcadores del fenotipo metabólico y de adiposidad, se mantuvo durante un periodo de 3 años, por lo que se postula que este marcador pueda predecir cambios en la misma. Resultados similares se han observado en una amplia cohorte de población china con niveles de osteocalcina diferentes en función de las alteraciones del metabolismo glucídico⁸ y en mujeres posmenopáusicas^{9,10}. En contraposición, otros autores no han confirmado la asociación entre osteocalcina infracarboxilada y concentraciones de glucosa o insulinoresistencia en humanos¹¹. La osteocalcina también se ha relacionado con parámetros de aterosclerosis en DM2 al existir una correlación entre los niveles de osteocalcina y los valores de grosor de la íntima y la velocidad de onda de pulso brazo-tobillo en varones¹² y enfermedad aterosclerótica establecida¹³.

Respecto a las relaciones de osteocalcina con parámetros de adiposidad, ya hemos mencionado su papel sobre la secreción de adiponectina por parte del tejido adiposo con mejoría sobre la insulinosensibilidad. La relación positiva entre ambas sustancias es significativa en mujeres posmenopáusicas¹⁰. No obstante, en la regulación del nivel de triglicéridos y colesterol el papel de la osteocalcina no está bien establecido. En un estudio en población china¹⁴, en hombres el porcentaje de grasa y colesterol de lipoproteínas de alta densidad se asociaron independientemente con la osteocalcina y en mujeres premenopáusicas el nivel de triglicéridos es un factor independiente que influye positivamente en la osteocalcina. En mujeres posmenopáusicas se ha encontrado una relación inversa entre osteocalcina y parámetros de obesidad abdominal¹⁵.

Los trabajos experimentales más novedosos *in vitro* e *in vivo* se centran en determinar si la administración de osteocalcina afecta los diversos aspectos del metabolismo energético. En el de Ferron et al.², se comprobó que la osteocalcina actúa directamente sobre las células en cultivo y cómo diferentes cantidades regularon la proliferación celular y la secreción de insulina por un lado y la masa grasa y la sensibilidad a la insulina por otro. Asimismo,

la administración intermitente de osteocalcina restauró parcialmente la insulinosensibilidad y la tolerancia a la glucosa junto a un aumento de la masa de células beta pancreáticas en ratones con una dieta rica en grasa al mismo tiempo que incrementó el gasto energético, protegió frente a la obesidad y revirtió la esteatosis hepática¹⁶. Lo más destacable es que se proporcionan datos de mejora del manejo glucémico y reducción de la masa grasa con la administración intravenosa de osteocalcina en modelos animales.

En este sentido, un estudio clínico de intervención en sujetos no diabéticos¹⁷ evaluó el efecto de la dieta hipocalórica y el ejercicio físico sobre los niveles de osteocalcina, concluyendo que una pérdida de peso con dieta y actividad física regular supuso un incremento significativo de osteocalcina, que se asoció a cambios en la masa grasa visceral. Recientemente se ha examinado la asociación entre los cambios en los niveles circulantes de osteocalcina infracarboxilada que se producen durante el tratamiento de la osteoporosis (PTH 1-84 frente a alendronato) y cambios en parámetros metabólicos, con resultados concordantes con los obtenidos en modelos animales¹⁸. En este trabajo, el grupo tratado con PTH experimentó una pequeña pero significativa disminución del peso corporal a los 12 meses de tratamiento y un descenso de la masa grasa mientras que en el grupo tratado con alendronato no hubo cambios significativos en el peso ni en la masa grasa. Además, en el grupo tratado con PTH, el incremento de la osteocalcina infracarboxilada se correlacionó de forma significativa con la disminución del peso corporal y la masa grasa, y en el grupo tratado con alendronato se observaron resultados en la misma dirección, pero no fueron estadísticamente significativos. Asimismo en la muestra global, los cambios de la osteocalcina infracarboxilada se correlacionaron de forma positiva con los cambios de la adiponectina aunque no se demostró asociación con leptina, insulina, glucosa y ratio insulina/glucosa.

Por otro lado, la vitamina K es un cofactor para la enzima glutamato carboxilasa encargada de la carboxilación de la osteocalcina¹⁹ y los niveles más bajos de la dieta de vitamina K se asocian con mayores niveles de osteocalcina infracarboxilada mientras que los suplementos de vitamina K disminuyen la osteocalcina infracarboxilada²⁰. La warfarina, fármaco con acción anticoagulante inhibe la carboxilasa dependiente de vitamina K, impidiendo la carboxilación postransduccional de los factores en la cascada de coagulación y de la osteocalcina, aumentando por tanto los niveles de la porción infracarboxilada y reduciendo la glucemia en ratones. No obstante, la warfarina también regula la expresión génica de la osteocalcina haciendo más compleja la interpretación de los estudios de esta proteína en el tratamiento con warfarina y su papel sobre el metabolismo glucídico²¹.

En conclusión, los hallazgos en modelos animales de que la osteocalcina producida por los osteoblastos influye en la secreción y sensibilidad de la insulina abre nuevas perspectivas para el conocimiento de los mecanismos biológicos de la homeostasis glucídica y energética. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes y es necesario que la investigación en humanos se realice con diseños específicos para confirmar la

hipótesis que relaciona el metabolismo óseo con el metabolismo energético.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Siebel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:83–113.
2. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates β -cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:5266–70.
3. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130:456–69.
4. Motyl KJ, McCabe LR, Schawartz AV. Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:2–10.
5. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010;142:296–308.
6. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:827–32.
7. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karissoon MK, Tivesten A, Smith U, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res*. 2009;24:785–91.
8. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporos Int*. 2012;23:1337–42.
9. García-Martín A, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, Rozas-Moreno P, Quesada-Charneco M, Muñoz-Torres M. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18:537–41.
10. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*. 2008;396:66–9.
11. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, et al. Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1230–5.
12. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:45–9.
13. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Jiménez-Moleón JJ, Villoslada MJ, García-Salcedo JA, Santana-Morales S, et al. Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38:76–81.
14. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y, et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:723–9.
15. Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012:472–7.
16. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermitent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone*. 2012;50:568–75.
17. Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gosortia E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:237–45.

18. Schafer AL, Sellmeyer DE, Schwartz AV, Rosen CJ, Vittinghoff E, Palermo L, et al. Change in undercarboxylated osteocalcin is associated with changes in body weight, fat mass, and adiponectin: parathyroid hormone (1-84) or alendronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis (the PaTH Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1982-9.
19. Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:127-49.
20. Sokoll LJ, Sadowski JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:566-73.
21. Barone LM, Aronow MA, Tassinari MS, Conlon D, Canalis E, Stein GS, et al. Differential effects of warfarin on mRNA levels of developmentally regulated vitamin K dependent proteins, osteocalcin, and matrix GLA protein in vitro. *J Cell Physiol.* 1994;160:255-64.