ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 13, Nº 3 - septiembre / diciembre 2017

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases

A.A.O.M.M.
(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 *(Print)*;
ISSN 1669-8983 *(Online)*
Revista Cuatrimestral
Rosario (Santa Fe), Argentina
www.osteologia.org.ar

Aclasta®

ácido zoledrónico 5 mg

solución para perfusión 5 mg / 100 mL

Una aplicación, un año de Osteoprotección

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas. Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres. Tratamiento de la osteoporosis en varones. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (osteítis deformante). Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por corticoides. Prevención de la osteoporosis post-menopáusica.[1]

1. Prospecto Aclasta.

Novartis Argentina S. A.
Para mayor información consultar el prospecto del producto o al Dpto. Médico de Novartis Argentina S. A., Ramallo 1851 C1429DUC - Bs. As. Tel. (011) 4703-7000.

Puede acceder a la información del producto con este código QR.
Solicitar una copia 0800-777-1111, o ingresando en:
http://www.novartis.com.ar.

SANDOZ A Novartis Division

AR1706657817 - 6/2017

DOMECQ & LAFAGE

Laboratorios Clínicos

Nuestra prioridad es el paciente

→ Más de 60 años priorizando la atención y cuidado del paciente, cumpliendo con los estándares más altos de calidad.

→ Asesoramiento pre y post analítico a profesionales médicos y un menú de más de 1000 prácticas diferentes.

HA Hospital Alemán
Deutsches Hospital
Av. Pueyrredón 1640 - CABA

Desde 1975 gestionamos el Laboratorio Central del Hospital Aleman.

Nuestras Sedes:

Recoleta
Paraná 1395
Tel.: 4811.5566

Villa Devoto
Av. Segurola 2127
Tel.: 4566.5734

Villa Urquiza
La Pampa 5017
Tel.: 4523.6936

Martínez
Pje. Lamarca 383
Tel.: 4793.3191

Ramos Mejía
Alsina 520
Tel.: 4654.7120

labdl.com.ar

TU BIENESTAR ES NUESTRO MEJOR RESULTADO

LOS AVANCES DE LA CIENCIA Y EL DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES HAN LLEVADO A OTRAS DIMENSIONES EL CUIDADO DE UN PACIENTE

Actuar preventivamente ante la predisposición hacia una enfermedad, aporta una nueva oportunidad hacia una mejor calidad de vida. Nuestro laboratorio brinda servicios sustentados en inversiones tecnológicas, seguridad para el paciente y un plantel de bioquímicos especializados.

DIRECTORES ASOCIADOS: DR. CLAUDIO ARANDA, DRA. ADRIANA ONETO

ALMAGRO Salguero 560
BARRIO NORTE Av. Santa Fé 3373 4ºD
CABALLITO Hidalgo 568
MICROCENTRO Suipacha 570 4ºA
URQUIZA Av. Álvarez Thomas 2681

CENTRAL DE TURNOS: 4860-1000 / WWW.TCBA.COM.AR

TCba
CENTRO DE DIAGNÓSTICO
LABORATORIO

LA HF ES UN TRASTORNO METABÓLICO HEREDITARIO, SISTÉMICO, POTENCIALMENTE FATAL Y PROGRESIVO[1,2]

Los pacientes pueden experimentar uno o más de estos síntomas

INFANTES

ESQUELÉTICOS[1,3,4,425]
Displasia esquelética, hipomineralización severa, tórax raquítico, fracturas frecuentes, craneosinostosis/forma inusual del cráneo, arqueo de los huesos largos, raquitismo

CRECIMIENTO/DESARROLLO[1,3]
Déficit del crecimiento, mala alimentación, miembros cortos

MUSCULARES[1]
Hipotonía

RESPIRATORIOS[1,17,18,19]
Insuficiencia respiratoria, falla respiratoria, hipoplasia pulmonar

NEUROLÓGICOS[1,2,4,18]
Convulsiones respondedoras a la Vitamina B_6, aumento de la presión intracraneal

RENALES[1,4,24]
Hipercalcemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis

NIÑOS, ADOLESCENTES, Y ADULTOS

ESQUELÉTICOS[1,6,7,8-10,11,13,]
Hipomineralización esquelética/deformación, tórax raquítico, fracturas frecuentes, craneosinostosis, arqueo de los huesos largos, raquitismo/osteomalacia, dolor óseo

CRECIMIENTO/DESARROLLO[12,13,14]
Baja estatura, pérdida de los hitos motores, retraso de la marcha

MUSCULARES/REUMATOLÓGICOS[1,12,15,16]
Hipotonía, dolor (muscular, articular), marcha tambaleante, dificultad para caminar

DENTALES[1,2,20,21,22,23]
Pérdida prematura o no traumática de los dientes con raíz intacta

NEUROLÓGICOS[1,11]
Aumento de la presión intracraneal

RENALES[15,25,26]
Insuficiencia renal, nefrocalcinosis

SE REQUIERE 1 Ó MÁS SÍNTOMAS + FOSFATASA ALCALINA (FAL) BAJA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPOFOSFATASIA[2]

Referencias: 1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(suppl 2):380-388. **18.** Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/. Published November 20, 2007. Updated February 4, 2016. Accessed June 8, 2016. **3.** Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. Principles of Bone Biology. Vol 2. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598. **4.** Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, eds. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. London, UK: Academic Press; 2013:337-360. **5.** Zanki A, Mornet E, Wong S. Specific ultrasonographic features of perinatal lethal hypophosphatasia. Am J Med Genet Part A. 2008;146A(9):1200-1204. **6.** Whyte MP, Greenberg CR, Salman N, et al. N Engl J Med. 2012;366(10):904-913. **7.** Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia—a clinical and histological analysis. Osteoporos Int. 2011;22(10):2667-2675. **8.** Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. J Bone Joint Surg Am. 1986;68(7):981-990. **9.** Gagnon C, Sims NA, Mumm S, et al. Lack of sustained response to teriparatide in a patient with adult hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1007-1012. **10.** Schalin-Jäntti C, Mornet E, Lamminen A, Välimäki MJ. Parathyroid hormone treatment improves pain and fracture healing in adult hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5174-5179. **11.** Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. Childs Nerv Syst. 2009;25(2):217-223. **12.** Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. Arch Dis Child. 1990;65(1):130-131. **13.** Beck C, Morbach H, Wirth C, Beer M, Girschick HJ. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. Rheumatol Int. 2011;31(10):1315-1320. **14.** Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:40. http://www.ojrd.com/content/2/1/40. Published October 4, 2007. Accessed June 8, 2016. **15.** Data on file, Alexion Pharmaceuticals. **29.** Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. Ann N Y Acad Sci. 2010;1192:190-200. **16.** Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. Osteoporos Int. 2015;26(12):2743-2757. **17.** Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. Bone. 2007;40(6):1655-1661. **18.** Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. J Inherit Metab Dis. 2010;33(3):25-33. **19.** Silver MM, Vilos GA. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. Pediatr Pathol. 1988;8(5):483-493. **20.** Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy: variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. Am J Med. 1982;72(4):631-641. **21.** Reibel A, Maniére M-C, Clauss F, et al. Orodental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:6. http://www.ojrd.com/content/4/1/6. Published February 21, 2009. Accessed June 8, 2016. **22.** Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. Ann N Y Acad Sci. 2010;1192:190-200. **23.** van den Bos T, Handoko G, Niehof A, et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. J Dent Res. 2005;84(11):1021-1025. **24.** Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, Goldfischer S, Brown DM, Whyte MP. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. Medicine. 84;63(1):12-24. **25.** Eade AWT, Swannell AJ, Williamson N. Pyrophosphate arthropathy in hypophosphatasia. Ann Rheum Dis. 1981;40(2):164-170. **26.** Mohn A, De Leonibus C, de Giorgis T, Mornet E, Chiarelli F. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. Acta Paediatr. 2011;100(7):e43-e46.

DESCARGUE ESTA APP QUE PUEDE SER UTILIZADA EN DISPOSITIVOS MÓVILES PARA EVALUAR POBLACIONES EN RIESGO DE PRESENTAR HIPOFOSFATASIA

android iOS

ARG-STR-HPP-005/17

Material destinado a profesionales de la salud, ante cualquier consulta dirigirse al Departamento Médico

Alexion Pharma Argentina
Dr. Nicolás Repetto 3656, Piso 3, Olivos, Buenos Aires, Argentina
Tel.: (5411) 6090-2310

ALEXION®

Osteomedical S.R.L.

SERVICIO TÉCNICO EXCLUSIVO EN DENSITOMETRÍA ÓSEA

- MÁS PERSONAL
- MEJOR TIEMPO DE RESPUESTA
- DISPONIBILIDAD DE REPUESTOS
- GARANTÍA SOBRE NUESTROS SERVICIOS
- NUEVAS FORMAS DE PAGO

Estamos presentes en todo el país. Brindamos asistencia y servicio técnico de calidad, basados en la confianza y el respaldo logrado a través de un grupo humano con gran trayectoria

- **SOPORTE TÉCNICO**
  +54 11-3757-2800
- **ASESOR DE VENTAS**
  +54 11-4164-4482

www.osteomedical.com.ar
serviciotecnico@osteomedical.com.ar
ventas@osteomedical.com.ar
0810-333-6978

Algunos de los que confían en nosotros

Descubra más

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Natalia Sanchez Valdemoros
"Banderines", 2016
óleo sobre lienzo, 120 × 150 cm
Colección Zurbarán

VOL. 13, Nº 3
septiembre /diciembre 2017
ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 13, Nº 3
septiembre / diciembre 2017
ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editoras responsables:
Luisa Carmen Plantalech: Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D Perón 4190, Ciudad de Buenos Aires (C1181ACH), Argentina.
Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina
www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista
Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericeno y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

Scope
Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteogía publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.

The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).

Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source. On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORAS RESPONSABLES

Luisa Carmen Plantalech
Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
editora-responsable@osteologia.org.ar

Virginia Massheimer
Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

EDITORAS ASOCIADAS

María Josefina Pozzo
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Lilian I. Plotkin
Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.

Gabriela Picotto
Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba, Argentina.

Silvina Mastaglia
Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez
Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARIA DE REDACCIÓN

María Lorena Brance
Centro de Reumatología, Rosario, Argentina.
redaccion@osteologia.org.ar

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport
asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur
MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Ricardo A. Battaglino
Harvard School of Dental Medicine. Mineralized Tissue Biology Department. The Forsyth Institute. USA.

Teresita Bellido
Dept. of Anatomy & Cell Biology. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.

Lucas R. M. Brun
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

David Burr
Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.

Marilia Buzalaf
Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP, Brazil.

Jorge B. Cannata Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Gustavo Duque
Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.

Adriana Dusso
L*aboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.*

Pedro Esbrit
Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Diaz. Madrid. España.

José Luis Ferretti
Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Ana María Galich
Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Diana González
MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Maria Luisa Gonzalez Casaus
Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

Arancha R. Gortázar
Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Nuria Guañabens
Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur
Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

Patricia Jaurez Camacho
Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

Carlos Mautalen
MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Michael McClung
Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán
Sanford-Burnham Medical Research Institue. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri
Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri
MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Hans L Porias Cuéllar
Nuevo Sanatorio Durango. México.

Rodolfo Puche
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

Alfredo Rigalli
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Emilio Roldán
Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Argentina.

Ana Russo de Boland
Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Argentina.

Nori Tolosa de Talamoni
Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Helena Salerni
División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Eduardo Slatopolsky
Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

José R. Zanchetta
Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Argentina.

AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2016-2017

Presidente
Dra. Cristina Tau

Vicepresidente
Dra. Susana Zeni

Secretaria
Dra. Paula Rey

Tesorera
Dra. María Diehl

Vocales
Dra. María Lorena Brance
Dra. Mirena Buttazzoni
Bioq. Adriana González
Dra. Virginia Lezcano
Dra. María Pía Lozano
Dra. Ana María Marchionatti
Dra. Marcela Morán
Dra. María Belén Zanchetta

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA
Vol. 13, N° 3, septiembre / diciembre 2017

ÍNDICE

EDITORIAL / *Editorial*

Ritmos circadianos, sueño y salud ósea
Circadian rhythms, sleep and bone health
Claudia Sedlinsky **195**

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Efecto del ranelato de estroncio sobre la densidad mineral ósea en hombres con osteoporosis
Effect of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis
Pablo R. Costanzo, Helena Salerni, Ariel Sánchez **198**

MLO-Y4 osteocytic cell clones express distinct gene expression patterns characteristic of different stages of osteocyte differentiation
Clones de las células osteocíticas MLO-Y4 tienen diferentes patrones de expresión génica característicos de diferentes estadíos de diferenciación osteocítica
Emily G. Atkinson, Alejandro Marcial, Zuleima Sánchez, Christian Porter, Lilian I. Plotkin **207**

Niveles de 25(oh)-vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico
25(OH)-Vitamin D levels in type 2 diabetes with and without metabolic syndrome
Luis Agustín Ramírez Stieben, María Lorena Brance, Raquel Dobry, Lilian Anca, Adrián González, María Isabel López, Salvador Bayo, Estefanía Pustilnik, Ariel Sánchez, Lucas R. Brun **214**

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

El esqueleto como órgano endocrino: funciones metabólicas de la osteocalcina
The skeleton as an endocrine organ: metabolic functions of osteocalcin
Ricardo Battaglino **225**

Displasia fibrosa ósea
Fibrous dysplasia of bone
Mariela Varsavsky, Guillermo Alonso **233**

REPORTE DE CASOS / *Case report*

Crisis hipercalcémica causada por adenoma paratiroideo: reporte de un caso clínico
Hypercalcemic crisis due to parathyroid adenoma: report of a clinical case
Luis Agustín Ramírez Stieben, Nahuel Luis Guadagnoli, Gustavo Adolfo Sylvestre Begnis, Mariano Farías, Silvia Luján **243**

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letter to the Editor*

El juego de la taba
The game of La Taba
Ariel Sánchez **251**

ÍNDICE ACUMULADO / *Cumulative Index* **252**

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / *Authors Guidelines* **257**

Actual. Osteol 2017; 13(3): 195-197
Internet: http://www.osteologia.org.ar

EDITORIAL / *Editorial*

RITMOS CIRCADIANOS, SUEÑO Y SALUD ÓSEA

Claudia Sedlinsky*

Servicio de Endocrinología, Hospital Cesar Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. LIOMM, Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Argentina

Los relojes circadianos son sistemas intrínsecos de medición del tiempo, con ciclos de aproximadamente 24 horas de duración, que permiten a los organismos adaptarse al medio en el que viven. La palabra *circadiana* significa *casi un día* en latín.

Los ritmos circadianos son ciclos de aproximadamente 24 horas que se verifican en los procesos bioquímicos, fisiológicos o de comportamiento de organismos vivos. Los ritmos circadianos son intrínsecos y se ajustan al ambiente por señales externas (*Zeitgebers*); el *Zeitgeber* más importante es la luz.[1]

Se define como reloj circadiano una maquinaria molecular, basada principalmente en circuitos de retroalimentación de transcripción-traducción genética, que controla los ritmos intrínsecos y cuya plasticidad es fundamentalmente regida por modificaciones epigenéticas.[1]

Son componentes esenciales del reloj circadiano los genes reloj. La mayoría de ellos codifican factores de transcripción que componen la maquinaria del reloj molecular (CLOCK, BMAL1, PER, CRY) que regulan la expresión de un gran número de "GCR" (genes controlados por reloj).[1]

La estructura anatómica en el cerebro de los mamíferos que gobierna los ritmos circadianos consiste en una pequeña área del hipotálamo anterior, el núcleo supraquiasmático (SCN). Durante décadas se creía que este "marcapasos central" era el único reloj circadiano del organismo. Este dogma fue desafiado cuando también se encontró que los tejidos periféricos contienen osciladores circadianos funcionales que son autosostenidos a nivel celular. Los relojes están virtualmente en todas las células.

Esta noción, junto con el descubrimiento de que una fracción notable del genoma se halla controlada transcripcionalmente por el reloj, sugiere que el control circadiano debe desempeñar un papel clave en el control del metabolismo y la fisiología de todos los organismos. Miles de genes son circadianos. Este concepto fue recientemente validado por estudios del metaboloma que revelan que una gran fracción de metabolitos oscila de manera circadiana en un tejido determinado.

Los genes reloj actúan en gran medida a través de modificaciones epigenéticas. La remodelación de la cromatina ocasionada por la acetilación de histonas mediada por enzimas histona acetiltransferasas (HAT) genera un estado permisivo de la transcripción de determinados genes. Este es el caso de la proteína CLOCK. Además, CLOCK actúa en concierto con otras HAT, como CBP (proteína de unión CREB) o p300. Por otro lado, la desacetilación de histonas a través de histonas desacetilasas (HDAC) limita dicha transcripción. Por ejemplo, los represores circadianos PER y CRY reclutan HDAC tales como las SIN3A-HDAC1 o el complejo SIN3B-HDAC1/2.[2]

**E-mail: claudia.sedlinsky@gmail.com*

Diferentes condiciones patológicas fueron descriptas asociadas a la disrupción del reloj, entre ellas trastornos psíquicos como depresión y ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones metabólicas como diabetes y obesidad, e inflamación o cáncer.[1]

Efectos óseos del reloj circadiano

El metabolismo óseo también se ve influenciado por la acción de los genes reloj. Hace más de quince años fue descripto el ritmo circadiano de los marcadores de recambio óseo tales como los C-telopéptidos del colágeno 1 y la osteocalcina. Se demostró que ambos aumentan durante la noche y disminuyen durante el día y que la amplitud de esta oscilación disminuye con el ayuno.[3]

El hallazgo de influencia de los genes reloj sobre el metabolismo óseo fue confirmado recientemente a través de estudios básicos donde, en ratones con osteoblastos Per1 y 2 -/- y Cry1 y 2 -/-, se verificó un aumento de la masa ósea, un aumento en el número de osteoblastos, un aumento de los parámetros histomorfométricos de formación ósea y un aumento del índice mitótico y de las ciclinas D1 y E.[4] También fue demostrado en ratones Bmal -/- un fenotipo de baja masa ósea.[5]

Para investigar los efectos de los ciclos luz/oscuridad sobre la ritmicidad circadiana, un grupo de investigadores de la Universidad de Leyden expuso ratones a luz continua (LC) durante 24 semanas y demostró que este lapso de exposición a LC se expresó en una reducción de la ritmicidad en el marcapasos circadiano central del núcleo supraquiasmático (SCN) en un 70%. También se redujo la fortaleza del músculo esquelético, se deterioró el hueso trabecular y se indujo un estado proinflamatorio transitorio. Al regresar los ratones a un ciclo estándar de luz/oscuridad, todos los parámetros volvieron a la normalidad, sugiriendo que un ritmo circadiano interrumpido induce reversiblemente efectos perjudiciales en múltiples procesos biológicos.[6]

Varias evidencias clínicas asocian las alteraciones en los ciclos circadianos, como el ciclo sueño/vigilia, con aumento del riesgo de caídas y de fracturas. Diferentes estudios clínicos demostraron un aumento del número de caídas asociadas a un aumento de la somnolencia diurna medida a través de parámetros subjetivos como la Escala de Epworth y a la cantidad de horas de sueño y a la eficacia del sueño cuantificada por medio de actigrafía.[7]

En el marco del Estudio de Salud de las Enfermeras (*Nurses Health Study*) se evaluó la influencia de trabajar en turnos nocturnos sobe el riesgo de fracturas. Los investigadores observaron que, en comparación con mujeres que nunca trabajaron en turnos nocturnos, más de 20 años de trabajo nocturno se asociaron con un riesgo significativamente mayor de fracturas de muñeca y cadera (RR = 1,37, IC del 95% 1,04-1,80). Este riesgo fue mayor entre las mujeres con menor IMC (<24) que nunca usaron terapia de reemplazo hormonal (RR = 2,36; IC del 95%: 1,33-4,20).[8]

Recientemente fue publicado un ensayo clínico donde se evaluó en seres humanos si la restricción de sueño modificaba el ritmo circadiano de los marcadores de recambio óseo. Para esto se sometió a hombres sanos, jóvenes y añosos, a tres semanas de restricción de sueño, 5,6 horas diarias y una disrupción circadiana con modificación de los períodos de luz/oscuridad, donde eran expuestos a intervalos de 28 horas seguidas de luz. Se comprobó que los niveles del marcador de formación ósea P1NP disminuyeron en los individuos expuestos y que esta disminución era *más pronunciada en individuos jóvenes* comparados con individuos añosos. No observaron modificaciones en los niveles de C-telopéptidos, de FGF23 ni de esclerostina circulantes. Los autores concluyen que 3 semanas de disrupción circadiana con restricción concurrente del sueño pueden conducir a un desacoplamiento del recambio óseo en el que la formación

ósea disminuye pero la resorción ósea no cambia, y que la interrupción circadiana y la restricción del sueño pueden ser más perjudiciales para la salud ósea en la adultez temprana.[9]

Los últimos años han visto grandes avances en el campo de la biología circadiana. Estos han atraído el interés de investigadores en muchos campos, incluidos la endocrinología, las neurociencias, el cáncer y el comportamiento. Al integrar una visión circadiana dentro de los campos de la endocrinología y el metabolismo, los investigadores podrán revelar muchos aspectos de cómo los organismos pueden hacer frente a los cambios en el medioambiente y al control posterior de la homeostasis. Los trabajos previamente expuestos muestran que también el metabolismo óseo está regulado por información proveniente del ambiente y seguramente en el futuro cercano podremos conocer esta relación en mayor profundidad.

Recibido: diciembre 2017.
Aceptado: diciembre 2017.

Referencias

1. Sassone-Corsi P. The Epigenetic and Metabolic Language of the Circadian Clock. In: Sassone-Corsi P, *Christen Y* (editors). A Time for Metabolism and Hormones [Internet]. Springer; 2016.
2. Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. *Chromatin Dynamics of Circadian Transcription. Curr Mol Biol Rep* 2015; 1:1-9.
3. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2002; 31:57-61.
4. Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005; 122:803-15.
5. Samsa WE, Vasanji A, Midura RJ, Kondratov RV. Deficiency of circadian clock protein BMAL1 in mice results in a low bone mass phenotype*. Bone* 2016; 84:194-203.
6. Lucassen EA, Coomans CP, van Putten M, et al. Environmental 24-hr Cycles Are Essential for Health. *Curr Biol* 2016; 26:1843-53.
7. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Sleep disturbances and risk of falls in older community-dwelling men: the outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS Sleep) Study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:299-305.
8. Feskanich D, Hankinson SE, Schernhammer ES. Nightshift work and fracture risk: the Nurses´ Health Study. *Osteoporos Int* 2009; 20:537-42.
9. Swanson CM, Shea SA, Wolfe P, et al. Bone *Turnover* Markers after Sleep *Restriction and Circadian Disruption: A Mechanism for* Sleep-Related Bone *Loss in Humans. J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10):3722-30.

Actual. Osteol 2017; 13(3): 198-206
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

EFECTO DEL RANELATO DE ESTRONCIO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN HOMBRES CON OSTEOPOROSIS

Pablo R. Costanzo,[1*] Helena Salerni,[1] Ariel Sánchez.[2]

[1] *Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO), Buenos Aires, Argentina.* [2] *Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.*

Resumen

La osteoporosis afecta al 6-7% de la población masculina. Es alta la proporción de pacientes con fracturas sin diagnóstico previo de esta enfermedad. La mortalidad luego de una fractura es mayor en hombres que en población femenina; a pesar de esto, la mayoría de los pacientes no reciben tratamiento. Los fármacos aprobados, en nuestro medio, para tratar la osteoporosis masculina son: bifosfonatos, teriparatida y ranelato de estroncio. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del ranelato de estroncio sobre la densidad mineral ósea en hombres después de 1 año de tratamiento. Se incluyeron los registros de 20 hombres de 67,8±3,0 años, tratados con ranelato de estroncio (2 g/día) durante 1 año. Todos los pacientes presentaban un T-*score* inferior a -2,5 en cadera o columna vertebral o un T-*score* inferior a -2,0 y factores de riesgo de fractura. No hubo modificación de parámetros de laboratorio luego del tratamiento (calcemia, calciuria, fósforo sérico, parathormona, 25(OH)vitamina D, fosfatasa alcalina y desoxipiridinolina) en relación a los basales. Luego del tratamiento con ranelato de estroncio se observó incremento de la densidad mineral ósea en columna lumbar: 0,953±0,029 versus 0,997±0,030 g/cm^2 (p=0,0068), cuello femoral: 0,734±0,013 versus 0,764±0,016 g/cm^2 (p=0,0084) y cadera total: 0,821±0,02 versus 0,834±0,02 g/cm^2 (p=0,0419). Conclusión: el tratamiento con ranelato de estroncio produjo un incremento significativo de la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur proximal en hombres con osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis masculina, tratamiento, ranelato de estroncio, densidad mineral ósea.

Abstract

EFFECT OF STRONTIUM RANELATE ON BONE MINERAL DENSITY IN MEN WITH OSTEOPOROSIS

Osteoporosis affects 6-7% of the male population. The proportion of patients with fragility fractures but without diagnosis of the disease is high. Mortality after hip fracture is higher in men than in women; in spite of this, most patients are left without treatment for osteoporosis. Drugs approved, for the treatment of osteoporosis in our country are bisphosphonates, teriparatide, and strontium ranelate (SrR). The objective of this study was to evaluate the effect of SrR on axial BMD in men after one year of treatment. We obtained pertinent data from medical registries of 20 men aged 67,8±3,0 years, treated with oral SrR (2 g/day) for 12 months. All

** Dirección postal: Av. San Juan 4244, piso 8, departamento 20 (CP1233). CABA, Argentina*
E-mail: tenetir@yahoo.com.ar

patients had a T-score below -2,5 at the hip or the lumbar spine, or a T-score below -2,0 and one or more risk factors for fracture. The levels of serum calcium, phosphate, alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, or PTH, or urinary calcium and desoxipyridinoline remained unchanged following SrR administration. After treatment with SrR there were significant increases in BMD at the lumbar spine: 0,953±0,029 versus 0,997±0,030 g/cm^2 (p=0,0068), femoral neck: 0,734±0,013 versus 0,764±0,016 g/cm^2 (p=0.0084), and total hip: 0,821±0,02 versus 0,834±0,02 g/cm^2 (p=0,0419). Conclusion: in osteoporotic men, treatment with SrR significantly increases BMD in the lumbar spine and the proximal femur.

Key words: *male osteoporosis, treatment, strontium ranelate, bone mineral density.*

Introducción

La pérdida anual de densidad mineral ósea (DMO) en el hombre es de alrededor del 1% y aproximadamente un 7% de hombres de raza blanca, 5% de hombres de raza negra y 3% de hispanos padecen osteoporosis (OP).[1-3]

Se estima que uno de cada ocho hombres mayores de 50 años va a sufrir una fractura asociada a OP. La incidencia anual de fracturas a nivel mundial es alrededor de 9 millones, de las cuales un 39% ocurren en varones y se espera un aumento continuo en el número de fracturas de cadera durante los próximos años.[4] La tasa de mortalidad asociada a una fractura vertebral o de cadera es mayor en el hombre con respecto a la mujer, siendo el doble particularmente en el caso de la cadera.[5-7]

A pesar del riesgo de fractura y sus complicaciones, es menos frecuente que los hombres reciban tratamiento con antirresortivos luego de una fractura en comparación con las mujeres (4,5% versus 49,5%, respectivamente), por lo que se puede asumir que la OP masculina es una enfermedad subtratada.[8]

Los fármacos aprobados, en nuestro medio, para el tratamiento de la OP masculina son: bifosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico), teriparatida y ranelato de estroncio.

El ranelato de estroncio (RSr) es eficaz en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, pues reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.[9,10] Se postula un mecanismo de acción dual: promueve la formación de hueso (efecto anabólico) y, por otro lado, reduce la resorción ósea (efecto anticatabólico).[11] Su eficacia se ha comprobado en mujeres jóvenes y de edad avanzada en pacientes con elevado riesgo de fractura o con una nueva fractura, fumadores y en hombres.[3,4,12-16] También se ha demostrado que el tratamiento con RSr aumenta la DMO y los marcadores de formación y disminuye los marcadores de resorción ósea, con mejor respuesta en pacientes que previamente no han recibido bifosfonatos.[17-19]

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del RSr sobre la DMO en hombres después de 1 año de tratamiento en condiciones de práctica clínica en centros especializados de la Argentina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó el análisis de registros de 20 hombres, con osteoporosis primaria o secundaria, tratados con RSr (2 g/día) durante 1 año en condiciones de práctica clínica en dos centros especializados de la Argentina, uno de la ciudad de Rosario y otro de la ciudad de Buenos Aires. Todos los pacientes presentaban un T-*score* inferior a -2,5 en cadera o columna vertebral o un T-*score* inferior a -2,0 y factores de riesgo de fractura. Concomitantemente al tratamiento con RSr, habían recibido calcio (1000 mg/día) y vitamina D (800 U/día). Se consideraron como parámetros antropométricos el peso (kg), la altura (m) y el índice de masa corporal (IMC, kg/m^2).

La DMO (g/cm^2) se midió por absorciometría dual de rayos X (DXA) en equipos Lunar Prodigy® (GE Lunar, Madison, WI, USA) en la columna lumbar (L2-L4), cuello femoral y cadera total. El coeficiente de variación fue inferior a 3% en todos los centros donde se realizaron las densitometrías.

Los niveles de calcio sérico (mg/dl), fosfato sérico (mg/dl) y fosfatasa alcalina total (tAP, UI/L) se midieron por espectrofotometría. La hormona paratiroidea en suero (PTHi, pg/ml) se midió por quimioluminiscencia (PTHi Siemens Medical Solutions Diagnostics®). Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D, ng/ml] se determinaron por quimioluminiscencia (Elecsys® de vitamina D total Roche). Si bien las determinaciones no se realizaron en el mismo lugar y por la misma persona, se utilizaron los mismos métodos en todos los centros.

Análisis de datos

Los datos se expresan como media±SEM y se analizaron con la prueba de Mann-Whitney o Wilcoxon, según correspondiera. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos. Las diferencias se consideraron significativas si $p<0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism 2.0® (GraphPad, San Diego, USA).

Resultados

En este estudio retrospectivo se analizaron los registros de 20 hombres con diagnóstico de osteoporosis (T-*score* = columna lumbar: -2,25; cuello femoral: -2,60; cadera total: -2,24) tratados con RSr (2 g/día) durante 1 año.

La población estudiada tenía 69,9±3,0 años y un IMC promedio de 25,6±0,8 kg/m^2. Al evaluar causas de osteoporosis, el 50% (n=10) presentaba osteoporosis primaria y el 50% (n=10) padecía alguna causa de osteoporosis secundaria, entre ellas 35% (n=7) hipogonadismo (6 con hipogonadismo de inicio tardío y 1 con hipogonadismo secundario al uso de antiandrógenos por tratamiento de cáncer de próstata), 10% (n=2) tabaquismo y 5% (n=1) hipercalciuria. De los 7 pacientes con hipogonadismo, 4 recibieron tratamiento sustitutivo con testosterona durante el año de tratamiento con RSr. El 40% de la población (n=8) tenía el antecedente de fractura previa al tratamiento con RSr (6 fracturas vertebrales, 1 fractura de cadera y 1 fractura de codo).

La mayoría de los pacientes (75%, n=15) habían sido tratados con bifosfonatos previamente al uso de RSr (5 alendronato, 6 ácido zoledrónico, 2 risedronato, 1 pamidronato y 1 ibandronato); el tiempo de tratamiento previo con bifosfonatos fue de 3,5±1,8 años.

De los parámetros de laboratorio estudiados, ninguno se modificó al año de tratamiento con RSr (Tabla 1; prueba de Wilcoxon, $p>0,05$).

Tabla 1. Parámetros bioquímicos en pacientes hombres (n=20) tratados con ranelato de estroncio durante 1 año

	Basal	1 año	*p*
Calcio sérico (mg/dl)	9,33± 0,12	9,33± 0,12	ns
Calcio urinario (mg/24 h)	200,10±33,00	211,60±35,60	ns
Fosfato sérico (mg/dl)	3,51± 0,12	3,88± 0,14	ns
25(OH)vitamina D (ng/ml)	35,54± 3,81	36,36± 3,31	ns
PTHi (pg/ml)	49,84± 4,87	54,38± 7,65	ns
Fosfatasa alcalina total (IU/L)	118,80±15,4	129,00±16,60	ns
Desoxipiridinolina urinaria (nmol desoxipiridinolina/mmol creatinina)	5,02± 0,56	5,50± 1,04	ns

Finalmente se destaca que después de 1 año de tratamiento con RSr se observó un incremento significativo de la DMO (g/cm^2) en todas las regiones estudiadas (Figura 1): columna lumbar= basal: 0,952±0,029, 1 año: 0,997±0,030 (p=0,0068, % cambio: +4,54%); cuello femoral=basal: 0,734±0,013, 1 año: 0,764±0,016 (p=0,0084, % cambio: +4,06%); cadera total=basal: 0,821±0,020, 1 año: 0,834±0,020 (p=0,0419, % cambio: +1,58%).

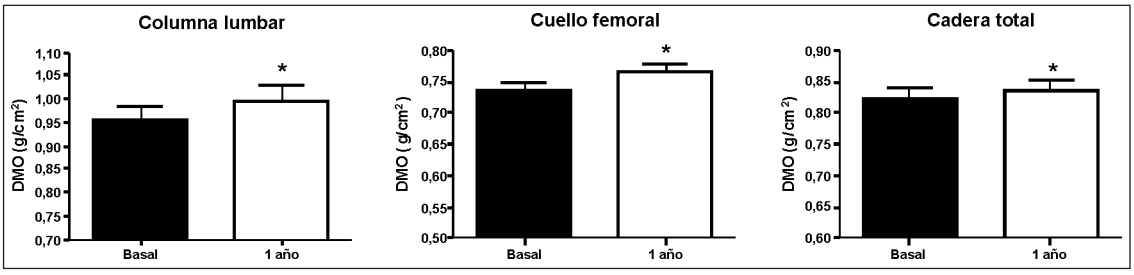

Figura 1. Densidad mineral ósea en pacientes hombres (n=20) tratados con ranelato de estroncio durante 1 año (prueba de Wilcoxon, * indica diferencia significativa respecto del basal; p<0,05).

No hubo diferencias significativas en el incremento de la DMO al año de tratamiento con RSr entre pacientes con hipogonadismo versus pacientes eugonádicos (Tabla 2; prueba de Wilcoxon, p>0,05). Al año de tratamiento, los pacientes con hipogonadismo presentaron un aumento significativo de la DMO en cuello femoral y los pacientes eugonádicos incrementaron en forma significativa la DMO en columna lumbar y cadera total, respecto del basal.

Tabla 2. Cambio en densidad mineral ósea en pacientes hipogonádicos y eugonádicos luego del tratamiento con ranelato de estroncio por 1 año

	Hipogonádicos basal (n=7)	Hipogonádicos 1 año	Eugonádicos basal (n=13)	Eugonádicos 1 año
DMO columna lumbar (g/cm^2)	1,070±0,072	1,071±0,077	0,909±0,022	0,968±0,029*
DMO cuello femoral (g/cm^2)	0,722±0,013	0,756±0,019$^{\&}$	0,743±0,022	0,769±0,025
DMO cadera total (g/cm^2)	0,814±0,031	0,815±0,028	0,827±0,026	0,848±0,027*

$^{\&}$ Diferencia versus hipogonádicos basal; * diferencia versus eugonádicos basal (p <0.05).

No hubo diferencias significativas en la respuesta densitométrica luego de un año de tratamiento con RSr entre pacientes hipogonádicos que recibieron tratamiento sustitutivo con testosterona versus los que no lo recibieron.

Los pacientes con aumento de la DMO ≥3% (mínimo cambio significativo) luego de un año de tratamiento con RSr fueron considerados como "respondedores". Se observó un 70,0% de "respondedores" en columna lumbar, 55,5% en cuello femoral y 50,0% en cadera total luego del año de tratamiento con RSr.

El RSr fue bien tolerado y ningún paciente debió abandonar el tratamiento por efectos colaterales. El 20% (n=4) de los pacientes tenía antecedente de enfermedad cardiovascular previa (2: infarto agudo de miocardio, 1: accidente cerebrovascular y 1: arteriopatía periférica) y el 25% (n=5) presentó hipertensión arterial controlada bajo tratamiento antihipertensivo en el momento de iniciar el tratamiento con RSr. Ninguno de estos pacientes presentó exacerbación de la enfermedad cardiovascular o de la hipertensión previa, bajo tratamiento con RSr.

Discusión

La OP masculina es una enfermedad subdiagnosticada y, por ende, subtratada. Muchos pacientes debutan con una fractura por osteoporosis sin diagnóstico previo y la mortalidad, luego de una fractura, es mayor que en la población femenina. A pesar de estos datos, menos varones reciben tratamiento en comparación con la población femenina.[5-8]

Al igual que en las mujeres, la densitometría ósea es el procedimiento de referencia (método patrón) para el diagnóstico de OP. Los sitios por evaluar son la columna lumbar anteroposterior y la cadera en todos los pacientes, y, en determinadas ocasiones, el antebrazo. En hombres de más de 50 años se considera el T-*score* para diagnóstico y en hombres de menos de 50 años se toma en consideración el Z-*score* (normal hasta -2,0). Se sugiere efectuar evaluación con densitometría en todo hombre mayor de 70 años, o entre 50-69 años con la presencia de al menos un factor de riesgo: antecedente de fractura, pubertad retrasada, hipogonadismo, hiperparatiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertiroidismo, tratamiento crónico con corticoides o antiandrógenos, consumo de tabaco o alcohol y antecedente de fractura de cadera en familiar directo.[20]

Las causas secundarias de osteoporosis son frecuentes en ambos sexos; sin embargo, la prevalencia es mayor en la población masculina. Los estudios epidemiológicos demuestran que se puede identificar una causa secundaria de osteoporosis en el 40-60% de los pacientes que se fracturan.[21-23] Entre las causas secundarias, el hipogonadismo es la más frecuente según la mayoría de las publicaciones. En un estudio de evaluación de causas secundarias de osteoporosis masculina en 113 varones con baja masa ósea de la Argentina se identificaron las mismas en el 85% de los pacientes, siendo las más frecuentes hipogonadismo, tabaquismo, hipercalciuria otras como antecedente familiar de osteoporosis o fractura de cadera.[24] En el 50% de los pacientes que recibieron tratamiento con RSr pudimos identificar alguna causa secundaria de osteoporosis; la más frecuente, el hipogonadismo.

En el tratamiento deben considerarse medidas de índole general que actúan en el cambio de hábitos de vida para revertir aquellos factores de riesgo modificables (actividad física, consumo de tabaco y alcohol, riesgo de caída). Para lograr una prevención adecuada de la pérdida de masa ósea es necesario el aporte de 1000-1200 mg/día de calcio. Se sugiere que el aporte dietario de vitamina D sea de al menos 800 UI/día. Los pacientes con niveles de 25OHD <30 ng/ml deben recibir tratamiento sustitutivo para alcanzar niveles superiores ya que los varones con niveles de 25OHD <20 ng/ml tienen mayor pérdida anual de la DMO de cuello femoral.[25] Los pacientes incluidos en el estudio tenían valores de 25OHD >30 ng/ml y PTH dentro del rango de normalidad previos y durante el tratamiento.

Los fármacos aprobados, en nuestro medio, para el tratamiento de la OP masculina son: bifosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico), teriparatida y RSr. La US Food and Drug Administration (FDA) también aprobó el uso de denosumab en osteoporosis masculina; sin embargo, aún no está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnololgía (ANMAT) de la Argentina. En comparación con la población femenina existen menos estudios publicados y con menor número de pacientes evaluando el efecto de fármacos para OP en población masculina.

El efecto del RSr en varones con OP fue evaluado en el estudio MALEO. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años con T-*score* ≤-2,5 en columna lumbar o T-*score* ≤-2,4 en cuello femoral, o ambos, y al menos un factor de riesgo para fractura; 174 pacientes recibieron RSr (2 g/día) durante dos años y 87 se incluyeron en el grupo placebo. Luego de

un año de tratamiento, los que lo recibieron tuvieron un aumento significativo de 7,1% en columna lumbar y, luego de dos años de tratamiento, el incremento fue del 9,7% en columna lumbar, 3,3% en cuello femoral y 3,7% en cadera total. El incremento de la DMO fue significativamente mayor que con placebo en todos los sitios considerados.[26]

En este estudio evaluamos el efecto del tratamiento con RSr (2 g/día) durante un año en pacientes con osteoporosis masculina en la práctica médica habitual. Observamos un incremento significativo en la DMO de columna lumbar (+4,54%), cuello femoral (+4,06%) y cadera total (+1,58%) luego del tratamiento. El incremento en la DMO de columna lumbar al año fue menor que en el estudio de Kaufman y col.[26]; esto puede explicarse por diferencias en la selección y seguimiento de la población entre un estudio de investigación aleatorizado, doble ciego con placebo versus población de la práctica médica habitual. De todos modos, el incremento de la DMO en nuestra población fue importante y significativo. Al analizar los parámetros bioquímicos evaluados no hallamos diferencias significativas luego del tratamiento con RSr.

También hallamos diferentes porcentaje de pacientes "respondedores" en función de la región estudiada: 70,0% en columna lumbar, 55,5% en cuello femoral y 50,0% en cadera total, siendo estos porcentajes superiores a los observados en 441 mujeres posmenopáusicas, luego de un año de tratamiento con RSr (53,8% en columna lumbar, 40,0% en cuello femoral y 35,6% en cadera total). La edad de las poblaciones de estos trabajos fue similar: 67,2±0,5 años en el de mujeres y 69,9±3,0 años en los hombres incluidos en este estudio. También era similar el porcentaje de pacientes tratados previamente con bifosfonatos: 79,4% vs. 75,0%, respectivamente.[27]

Los pacientes con hipogonadismo no presentaron diferente respuesta en la DMO al año del tratamiento con RSr versus pacientes eugonádicos. Sin embargo, sí se notó una diferencia en la respuesta al tratamiento en cada grupo: en los pacientes hipogonádicos hubo mayor aumento en cuello femoral y en los eugonádicos mayor respuesta en columna lumbar y cadera total. Tampoco se hallaron diferencias entre los pacientes hipogonádicos que recibieron o no tratamiento de reemplazo con testosterona (datos no mostrados). Si bien el tratamiento con testosterona en pacientes hipogonádicos ha demostrado ser eficaz para producir incremento de la masa ósea, no se ha demostrado aún que disminuya el riesgo de fractura. Por lo tanto, se sugiere indicar, además, un tratamiento específico para osteoporosis en estos casos. En los pacientes con hipogonadismo que no reciben testosterona todos los tratamientos aprobados para OP masculina han demostrado ser útiles en aumentar la masa ósea (alendronato, risedronato y teriparatida). En nuestra población no se observaron diferencias en la respuesta densitométrica al RSr en pacientes hipogonádicos que no recibían tratamiento con testosterona.

El alendronato y el risedronato también son eficaces en el tratamiento de OP masculina con aumento de la DMO similar y reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en varones con OP. [28-31]

Tanto el alendronato como el risedronato son eficaces en el tratamiento de OP primaria y OP secundaria frente al uso de corticoides o a la terapia de carencia androgénica. Los pacientes hipogonádicos demostraron incremento de la DMO aun aquellos sin tratamiento de reemplazo con testosterona.

El ácido zoledrónico intravenoso (i.v.) 5 mg/año es una alternativa para pacientes que no toleran los bifosfonatos orales. A dos años de tratamiento (n=553) versus placebo (n=574) en hombres con osteoporosis o antecedente de fractura vertebral, se observó una disminución de 67% del riesgo de nuevas fracturas vertebra-

les y aumento significativo en la DMO de raquis lumbar (6,1%), cuello femoral (3,3%) y cadera total (2,1%) en el grupo tratado.[32] También, en hombres con OP, el uso de denosumab y teriparatida ha demostrado ser eficaz para aumentar la DMO en columna lumbar y cuello femoral luego de un año de tratamiento.[33,34]

La European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso de RSr en varones con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura.[35] Deben tenerse los mismos recaudos sobre eventos cardiovasculares que en las mujeres: está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión arterial no controlada y en aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular. En este estudio, luego de un año de tratamiento con RSr, no se observaron exacerbaciones de la enfermedad cardiovascular preexistente o cambios en el control de la tensión arterial en los pacientes que tenían hipertensión previa. Aunque el RSr es una herramienta eficaz en el tratamiento de osteoporosis femenina y masculina, en los últimos días se dio a conocer, mediante un comunicado, la decisión del laboratorio de discontinuar el producto debido a la disminución de su uso a nivel mundial, el criterio adoptado fue exclusivamente comercial, no vinculado con efectos adversos de la medicación.

Conclusión

El tratamiento con RSr en varones con osteoporosis, con adecuado aporte de calcio y vitamina D, produjo luego de un año un incremento significativo de la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. No se observaron cambios significativos en los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral evaluados luego del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimiento

Los autores le agradecen al Dr. Lucas Brun su invaluable colaboración en el desarrollo del estudio y su publicación.

Recibido: febrero 2017.
Aceptado: octubre 2017.

Bibliografía

1. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:710-20.
2. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14:19-26.
3. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34:195-202.
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-33.
5. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smederly P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust 1997*; 167(8):412-5.
6. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32:468-73.
7. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002; 13:731-7.
8. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, et al. The

near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16:953-62.

9. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
10. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
11. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42:129-38.
12. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:1663-73.
13. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1113-20.
14. Galich AM. Ranelato de estroncio: Tratamiento para osteoporosis. *Actual Osteol* 2011; 7(1):19-34.
15. Sánchez A. El estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. *Actual Osteol* 2016; 12(1):7-10.
16. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. J *Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:59-601.
17. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2010; 25:455-62.
18. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int* 2012; 23:295-303.
19. Brun LR, Galich AM, Vega E, et al. Strontium ranelate effect on bone mineral density is modified by previous bisphosphonate treatment. *Springer Plus* 2014; 3:676.
20. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802-22.
21. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16(1):87-116.
22. Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169(3):138-41.
23. Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chapple CL. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int* 1999; 9(1):91-7.
24. Suárez SM, Giunta J, Meneses G, Costanzo PR, Knoblovits P. Estudio de causas secundarias de osteoporosis masculina. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2011; 48(2):87-96.
25. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2773-80.
26. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:592-601.
27. Sánchez A, Brun LR, Salerni H y col. Evaluación de la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis postmenopáusica tratadas con ranelato de estroncio o denosumab. Abstract XXXII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Sierra de la Ventana, 2015.
28. Sawka, AM, Papaioannou, A, Adachi, JD, Gafni A, Hanley DA, Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-

analysis incorporating prior knowledge of antifracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord* 2005; 6:39.

29. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-10.
30. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:719-25.
31. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009; 29:311-5.
32. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1714-23.
33. Orwoll ES, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3161-9.
34. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17.
35. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (post authorization): treatment of osteoporosis in men at increased risk of fracture. 2012. European Medicines Agency Website: *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000560/WC500127765.*pdf [May 11, 2016].

Fe de erratas: En revista Actual. Osteol. 2017;13(2):157-176, artículo “Matrices de tercera generación en la ingeniería de tejidos óseos”, donde dice Paulo João Issa Mardegan debe decir João Paulo Mardegan Issa.

Actual. Osteol 2017; 13(3): 207-213
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

MLO-Y4 OSTEOCYTIC CELL CLONES EXPRESS DISTINCT GENE EXPRESSION PATTERNS CHARACTERISTIC OF DIFFERENT STAGES OF OSTEOCYTE DIFFERENTIATION

Emily G. Atkinson,[1] Alejandro Marcial,[1] Zuleima Sánchez,[1] Christian Porter,[1] Lilian I. Plotkin.[1,2*]

[1] *Department of Anatomy & Cell Biology, Indiana University School of Medicine,* [2] *Roudebush Veterans Administration Medical Center, Indianapolis, IN, USA.*

Abstract

Osteocytes are the most abundant bone cell and are formed when osteoblasts become embedded in the bone matrix. Through changes in gene expression and paracrine effects, osteocytes regulate the number of osteoblasts, bone forming cells, and osteoclasts, bone resorbing cells, which are needed to maintain bone mass. MLO-Y4 is the better characterized osteocytic cell line; however, lacks expression of sclerostin, the product of the SOST gene, which is fundamental for osteocyte function and blocks bone formation. With the objective to isolate MLO-Y4 clones with different gene expression profiles, we performed cultures at very low density of MLO-Y4 cells stably transfected with nuclear green fluorescent protein (MLO-nGFP). Cell morphology was visualized under a fluorescence microscope. Once the cells reached 80% confluency, RNA was extracted and quantitative real time PCR was performed. Clones exhibit different sizes and morphology, with some cells showing a spindle-like shape and others with abundant projections and a star-like shape. Gene expression also differed among clones. However, none of the clones examined expressed SOST. We conclude that the MLO-nGFP clones constitute a useful tool to study osteocyte differentiation and the role of osteocytes in the control of bone formation and resorption *in vitro.*

Key words: osteocytic cells, gene expression, cell morphology.

Resumen

CLONES DE LAS CÉLULAS OSTEOCÍTICAS MLO-Y4 TIENEN DIFERENTES PATRONES DE EXPRESIÓN GÉNICA CARACTERÍSTICOS DE DIFERENTES ESTADÍOS DE DIFERENCIACIÓN OSTEOCÍTICA

Los osteocitos son las células más abundantes del hueso y se forman cuando los osteoblastos se encuentran rodeados de matriz ósea. A través de cambios en la expresión génica y efectos paracrinos, los osteocitos controlan el número de osteoblastos que forman el hueso, y osteoclastos que resorben el hueso, células necesarias para mantener la masa ósea. Las células MLO-Y4 son la línea celular osteocítica más investigada; sin embargo, no expresan esclerostina, el producto del gen SOST que bloquea la formación ósea y es indispensable para la función de los osteocitos. Con el objetivo de aislar clones de las células MLO-Y4 con diferentes perfiles de

**Correspondencia: Department of Anatomy and Cell Biology, Indiana University School of Medicine, 635 Barnhill Drive, MS-5035, Indianapolis, IN 46202-5120.*
E-mail: lplotkin@iupui.edu

expresión génica, realizamos cultivos a muy baja densidad de las células transfectadas en forma estable con proteína verde fluorescente nuclear (MLO-nGFP). La morfología celular fue evaluada utilizando un microscopio de fluorescencia. Una vez que las células alcanzaron el 80% de confluencia, el ARN fue extraído y analizado por PCR cuantitativa en tiempo real. Las células de los diferentes clones tienen diferentes tamaños y morfología, algunas células son fusiformes y otras con proyecciones citoplasmáticas abundantes y en forma de estrella. La expresión de los genes también varió en los distintos clones. Sin embargo, ninguno de ellos expresó SOST. En conclusión, los clones de las células MLO-nGFP constituyen una herramienta útil para estudiar la diferenciación de los osteocitos y el rol de estas células en el control de la formación y resorción ósea in vitro.

Palabras clave: *células osteocíticas, expresión génica, morfología celular.*

Introduction

Osteoblasts, the bone forming cells, and osteoclasts, the bone resorbing cells, are needed in order to maintain bone mass.[1] If there is an increase in osteoblasts and a decrease in osteoclasts, bone mass will increase. The vice-versa is also true; if there is an increase in osteoclasts and a decrease in osteoblasts, bone mass will decrease. Coupled remodeling of osteoclasts and osteoblasts results in optimal bone turnover rate and bone mass maintenance. These processes are controlled by the actions of osteocytes, the cells buried in the bone matrix.[2] Until the late 1990s, osteocytes were poorly studied due to their localization within the bone. Further, isolation of osteocytes from bones and their culture maintaining cell morphology and gene expression profile was difficult. However, the main reason why the functional role of osteocytes remained understudied was the lack of cell lines available to study these cells *in vitro*.[3]

In 1997, Dr. Bonewald's group reported the characterization of an immortalized osteocytic cell line, MLO-Y4.[2] These cells were isolated from long bones of mice expressing a T-antigen transgene under the control of the osteocalcin promoter. Expression of the transgene renders the cells immortalized, allowing for the generation of a cell line. MLO-Y4 osteocytic cells produce high amounts of osteocalcin and low amounts of alkaline phosphatase, and have morphology consistent with osteocytes. Since their description, numerous laboratories throughout the world have utilized MLO-Y4 cells as osteocytic models to understand the mechanism of action of hormones, pharmacotherapeutic agents, and mechanical signals, as well as to investigate the cross-talk between osteocytes and other organs/tissues such as muscle and brain.[2] Because of this, MLO-Y4 cells are the better characterized osteocytic cell line.

However, further studies and the discovery of new osteocyte-specific molecules showed that MLO-Y4 cells lack expression of sclerostin, the product of the SOST gene, which is fundamental for osteocyte function and blocks bone formation.[4] In this study, we aimed to investigate whether clones within a pool of MLO-Y4 cells have different gene expression patterns and might represent a better model for osteocytes. Towards this end, we generated clones of MLO-Y4 osteocytic cells stably transfected with nuclear green fluorescent protein (MLO-nGFP), which allow us to visualize the morphology of the cells under a fluorescence microscope.[5] Although we did not find any clone expressing SOST, our studies uncovered different populations of MLO-Y4 cells that could be used to study osteoblast-osteocyte transition and the mechanism by which osteocytes regulate osteoclastogenesis.

Materials and Methods

Materials

SuperFect was obtained from Qiagen (Santa Clarita, CA). Trizol reagent was purchased

from Invitrogen (Massachusetts, MA). Primers/probes qPCR sets were purchased from Roche Applied Science (Indianapolis, IN) or Applied Biosystems (Foster City, CA). All other reagents and tissue culture material were obtained from Sigma Chemical Co (St. Louis, MO).

Establishment of MLO-Y4 cells stable transduced with green fluorescent protein

MLO-Y4 osteocytic cells were originally obtained from Dr. Lynda Bonewald[3] and maintained in our laboratory since 1998.[5] Cells were cultured on calf skin collagen type I-coated plates in αMEM media containing 2.5% fetal bovine serum and 2.5% bovine calf serum, 100 U/ml penicillin, and 100 mg/ml streptomycin. Cells were plated at 1×10^4 to 2×10^4 cells/cm^2 and media was changed every 2-3 days. The generation of MLO-Y4 osteocytic cells was previously reported.[5] Briefly, a plasmid containing the retroviral nuclear GFP construct was transiently transfected into the packaging cell line Phoenix Eco using SuperFect (Qiagen, Santa Clarita, CA).[5] Supernatants containing retroviral particles were collected 24-48 h after transfection, and used to infect cell cultures. Subconfluent MLO-Y4 osteocytic cells were exposed to viral supernatants in the presence of 8 µg/ml polybrene for 8 h and then incubated in fresh culture medium for 16 h. Transduced cells were selected by culturing them in the presence of 400 µg/ml of G418 for three weeks. Cells are designated as MLO-nGFP (pool).

Cells were cultured on 10 cm collagen-coated plates[5] at very low density in order to obtain single cell cultures. From those, cell colonies growing as separated clones were picked up using a tip and transferred to 24 well plates and continue cultured. Semi-confluent cultures were then trypsinized and cells were frozen until used. Cell were thawed and plated in replicas of 6 for gene expression analysis or in 10 cm plates for imaging, as detailed below.

Microscope imaging and morphological analysis

Cells were seeded at 4.4×10^4 cells/cm^2 on collagen-coated plates, as published.[5] Twenty four hours after seeding, medium was changed to remove dead cells and debris and cells were cultured for additional 48 hours. Cells were then fixed in 10% neutral buffer formalin for 8 minutes, washed twice with PBS and stored at 4°C in PBS containing thimerosal to avoid bacterial contamination. Fluorescent images were collected on an EVOS fluorescence microscope system (Life Technologies, Carlsbad, CA),[6] and cell morphology was evaluated in 10 independent fields at 40X magnification.

RNA extraction and quantitative RT-PCR (qPCR)

Total RNA was extracted from cells using Trizol reagent (Invitrogen), as previously reported.[6,7] mRNA was converted to cDNA using a high capacity cDNA reverse transcription kit (Applied Biosystems, Foster City, CA). qPCR was performed using glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) as house-keeping gene, and the ΔCt method. Primers and probes were designed using the Assay Design Center (Roche Applied Science) or were commercially purchased (Applied Biosystems).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SigmaPlot. One-way ANOVA on the ranks was the statistical method used and a Dunn's post-hoc test was performed. $p < 0.05$ was considered significant.

Results

MLO-nGFP clones exhibit distinct morphological features. Microscopic examination of MLO-nGFP cells revealed unique morphologic features of the clones. Indeed, whereas the pool of MLO-nGFP contained cells with various shapes and sizes, the clones exhibited more distinct morphologies, as evidenced in the images for 7 representative clones (Fig. 1).

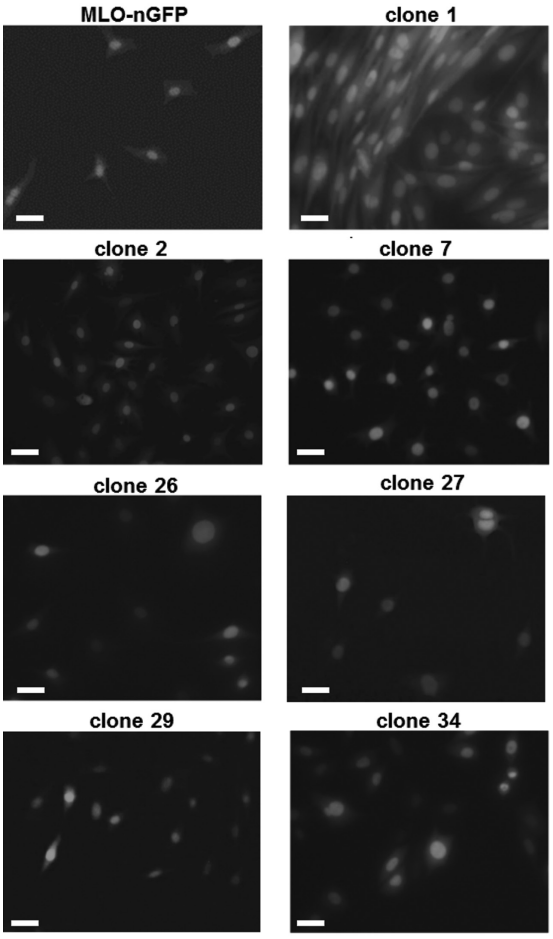

Figure 1. Clones of MLO-nGFP cells show unique morphologies. Images of MLO-nGFP osteocytic cells (pool) and representative clones under fluorescence microscopy. Scale bars correspond to 25 µm.

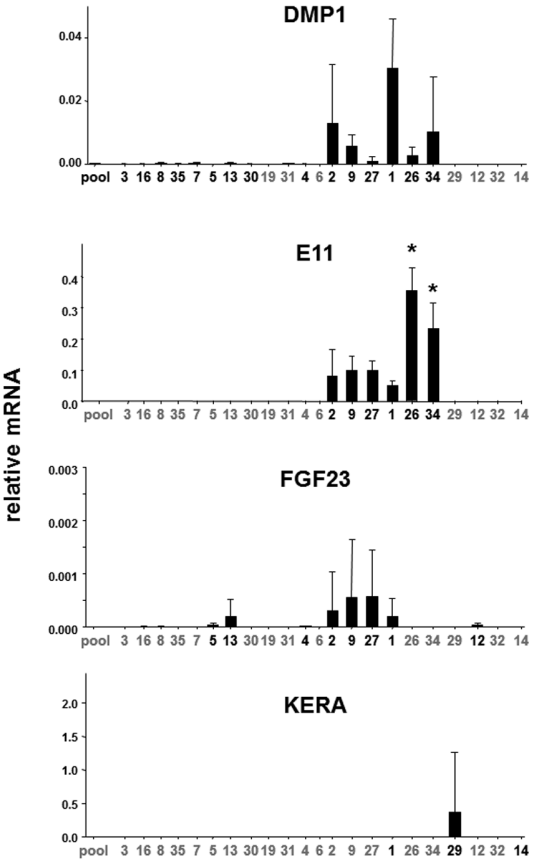

Figure 2. Distinct pattern of osteocytic/osteoblastic gene expression in MLO-nGFP clones. Expression of the indicated osteocytic and osteoblastic genes relative to GAPDH was measured by qPCR. * $p<0.05$ versus MLO-nGFP pool by one-way ANOVA. Clones that show no expression of the corresponding gene are indicated in grey.

For example, cells of clone 1 and 29 were elongated (fusiform), and cells of clones 2, 7, 26, 27, and 34 exhibited cytoplasmic projections and a star-shaped morphology. Regarding size, cells from clones 2 and 29 were overall smaller that cells in clones 24 and 34. This evidence suggests that we were able to isolate individual cell types that might exhibit a particular repertoire of genes.

Gene expression pattern varies among MLO-nGFP clones. qPCR analysis revealed the MLO-nGFP pool expressed undetectable levels of most genes investigated, with exception of RANKL and the housekeeping gene GAPDH (Fig. 2).

The reason for the lack of detection of most genes in the pool is not clear. However, we can rule out the possibility of lack of enough cDNA, since the Ct values for GAPDH were approximately 21, similar to the values for clones 26 (Ct=23) and 27 (Ct=21), for example. Nevertheless, the MLO-nGFP clones exhibit different levels of expression of osteocytic genes. Although none of the clones expressed detectable levels of SOST, we could detect mRNA expression for other osteocytic genes such as dentin matrix protein 1 (DMP1), E11 (also known as podoplanin) and fibroblast growth factor-23 (FGF23). For example, clone

34, which exhibits a star-like shape, has high expression of E11 and DMP1 (although the difference for the later did not reach significance, likely due to the high variation of the values and the multiple comparisons), markers of early osteocyte differentiation, no expression of keratocan, a gene enriched in osteoblasts; and absence of FGF23 and Sost expression, suggesting they represent early osteocytes. On the other hand, clones 1 and 29, exhibits a spindle-like shape, and, whereas clone 1 has the highest expression of DMP1 among the clones analyzed and low but detectable levels of E11, FGF23, and keratocan, clone 29 lacks E11, DMP1, and FGF23 expression and has relative high levels of keratocan, suggesting they represent late and early osteoblasts, respectively.

The expression of the genes involved in osteoclastogenesis ligand for the receptor activator of NFkB (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) also varied among the clones (Fig. 3), with some exhibiting high (such as clone 34), and others low (such as clone 1) RANKL/OPG ratio.

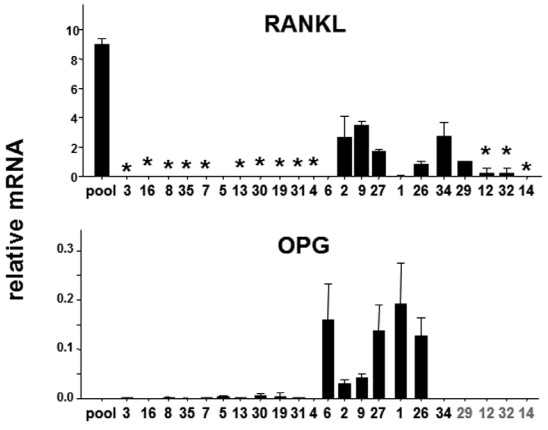

Figure 3. Osteoclastogenic cytokines are expressed at different levels in MLO-nGFP clones. Expression of the indicated osteoclastogenic cytokines relative to GAPDH was measured by qPCR. * p<0.05 versus MLO-Y4-nGFP pool by one-way ANOVA. Clones that show no expression of the corresponding gene are indicated in grey.

Discussion

Our understanding of the role of osteocytes in skeletal biology and in the interaction of bone with other tissues and organs have exhibited a substantial increase in the last 20 years.[8-10] These advances were originated in the isolation and initial characterization of the first osteocytic cell line, MLO-Y4 by Lynda Bonewald's group.[3] Since then, other osteocytic cell lines have been generated by Dr. Bonewald and other groups, including MLO-A5 and OCY454,[11-13] but MLO-Y4 cells continue to be the most utilized osteocytic cell line. However, the use of this cell line is limited by the fact that they do not express SOST/sclerostin, a gene expressed only by osteocytes in bone and that is fundamental for the role of osteocytes as regulators of bone homeostasis.

Osteocytes are derived from osteoblasts once the bone forming cells have finished their synthetic activity and become surrounded by mineralized matrix.[1] Osteocytes and osteoblasts share expression of several genes, albeit at different relative levels. The differential expression of genes in the 2 cell types has been studied by the Kalajzik's group, who performed gene array analysis to determine differentially expressed genes.[14] This later study, as well as others have shown that, in addition to SOST/sclerostin, other genes are expressed in higher levels in osteocytes compared to osteoblasts.[1] Of those, we chose to measure the levels of E11, expressed in early embedding osteocytes and responsible for dendrite formation; DMP-1, expressed in early and mature osteocytes and involved in phosphate metabolism and mineralization; and FGF-23, also expressed in early and mature osteocytes and responsible for phosphate metabolism. All these genes are also expressed in late osteoblasts, although at lower levels than in osteocytes. We also measured the levels of keratocan, a gene that is expressed at higher levels in osteoblasts compared to osteocytes and that has been used as a

marker of osteoblastic cells.[14] SOST/sclerostin, on the other hand, is expressed in late osteocytes, regulates osteoblast differentiation and bone formation, and has not been shown to be expressed in osteoblasts.[1]

In addition to the regulation of bone formation and mineralization, osteocytes control the formation and survival of osteoclasts through the production of RANKL and OPG, cytokines that promote and inhibit osteoclastogenesis, respectively.[8] Similar to the levels of osteocytic genes, the expression of RANKL and OPG varied in the different clones. RANKL is a membrane bound protein that can also act as a soluble cytokine, activating RANK in osteoclast precursors leading to osteoclast differentiation.[15] RANKL can also activate RANK in mature osteoclasts and promote osteoclast survival. OPG binds to RANKL and acts as a decoy receptor, blocking RANKL interaction with RANK and therefore, osteoclast differentiation. It is important, therefore, to estimate the ratio between RANKL and OPG, which will dictate a pro- or anti-osteoclastogenic condition. We found that some clones, such as clone 6, express relatively low levels of RANKL and high levels of OPG, which should lead to low RANKL/OPG ratio and reduced osteoclastogenic potential compared to the MLO-nGFP pool. On the other hand, clone 34 exhibits higher RANKL levels compared to OPG, which should favor osteoclastogenesis. Future co-culture studies using the MLO-nGFP clones and osteoclast precursors will determine whether these changes in mRNA levels translate into different ability to induce osteoclast differentiation *in vitro*.

Overall, cells expressing higher levels of osteocytic genes also express higher levels of RANKL and OPG. This is consistent with evidence that osteocytes are one of the main sources of cytokines associated with osteoclast differentiation.[16] Furthermore, the higher RANKL/OPG ratio could be detected in clones exhibiting higher number of projections, such as clones 2 and 34, again reinforcing the notion that osteocytes regulate osteoclastogenesis.

In summary, we found that MLO-Y4 clones exhibit different sizes and morphology, with some cells showing a spindle-like shape and others with abundant projections and a star-like shape. Clones of MLO-nGFP cells do not express SOST, and express different levels of other osteocytic genes. MLO-nGFP clones constitute a useful tool to study osteocyte differentiation and the role of osteocytes in the control of bone formation and resorption *in vitro.*

Acknowledgements

This research was supported by the National Institutes of Health (R01-AR067210 and R01-AR053643) to LIP. Emily G. Atkinson and Christian M. Porter received funding through Life Health Science Internship at IUPUI. Alejandro Marcial and Zuleima Sánchez were funded through Project SEED Indianapolis at IUPUI.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

References

1. Bellido T, Plotkin LI, Bruzzaniti A. Bone cells. In: Burr D, Allen M, editors. Basic and Applied Bone Biology. First ed. Elsevier; 2014. p. 27-45.
2. Bonewald LF. The Amazing Osteocyte. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26(2):229-38.
3. Kato Y, Windle JJ, Koop BA, Mundy GR, Bonewald LF. Establishment of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4. *J. Bone Miner. Res.* 1997;12(12): 2014-23.
4. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone* 2017; 96:29-37.
5. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bis-

phosphonates and calcitonin. *J. Clin. Invest.* 1999; 104(10):1363-74.

6. Davis HM, Pacheco-Costa R, Atkinson EG, Brun LR, Gortazar AR, Harris J, Hiasa M, Bolarinwa SA, Yoneda T, Ivan M, Bruzzaniti A, Bellido T, Plotkin LI. Disruption of the Cx43/miR21 pathway leads to osteocyte apoptosis and increased osteoclastogenesis with aging. *Aging Cell* 2017; 16(3):551-63.
7. Bivi N, Condon KW, Allen MR, Farlow N, Passeri G, Brun L, Rhee Y, Bellido T, Plotkin LI. Cell autonomous requirement of connexin 43 for osteocyte survival: consequences for endocortical resorption and periosteal bone formation. *J. Bone Min. Res.* 2012; 27(2):374-89.
8. Plotkin LI, Bellido T. Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12(10):593-605.
9. Delgado-Calle J, Bellido T. Osteocytes and Skeletal Pathophysiology. *Curr. Mol. Biol. Rep.* 2015; 1(4):157-67.
10. Plotkin LI, Bivi N. Local regulation of bone cell function. In: Burr D, Allen M, editors. Basic and Applied Bone Biology. First ed. Elsevier; 2014. p. 47-74.
11. Rosser J, Bonewald LF. Studying Osteocyte Function Using the Cell Lines MLO-Y4 and MLO-A5. *Methods Mol. Biol.* 2012; 816:67-81.
12. Woo S, Rooser J, Dusevich V, Kalajzic I, Bonewald LF. Cell line IDG-SW3 replicates osteoblast-to-late-osteocyte differentiation in vitro and accelerates bone formation in vivo. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26(11):2634-46.
13. Spatz JM, Wein MN, Gooi JH, Qu Y, Garr JL, Liu S, Barry KJ, Uda Y, Lai F, Dedic C, Balcells-Camps M, Kronenberg HM, Babij P, Divieti Pajevic P. The Wnt-inhibitor Sclerostin is Up-regulated by Mechanical Unloading in Osteocytes in-vitro. *J. Biol. Chem.* 2015;290(27): 16744-58.
14. Paic F, Igwe JC, Nori R, Kronenberg MS, Franceschetti T, Harrington P, Kuo L, Shin DG, Rowe DW, Harris SE, Kalajzic I. Identification of differentially expressed genes between osteoblasts and osteocytes. *Bone* 2009; 45(4):682-92.
15. Martin TJ, Sims NA. RANKL/OPG; Critical role in bone physiology. *Rev. Endocr. Metab Disord.* 2015; 16(2):131-9.
16. Bellido T. Osteocytes and their role in bone remodeling. Actualizaciones en Osteología (Spanish) 2013; 9(1):56-64.

Actual. Osteol 2017; 13(3): 214-222
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

NIVELES DE 25(OH)-VITAMINA D EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

Luis Agustín Ramírez Stieben,[1] María Lorena Brance,[2,3] Raquel Dobry,[1] Lilian Anca,[1] Adrián González,[1] María Isabel López,[1] Salvador Bayo,[1] Estefanía Pustilnik,[1] Ariel Sánchez,[4] Lucas R. Brun.[3*]

[1] *Servicio de Endocrinología del Hospital Español de Rosario.* [2] *Centro de Reumatología y Enfermedades Óseas Rosario.* [3] *Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas UNR.* [4] *Centro de Endocrinología de Rosario. Argentina.*

Resumen

Los bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) se han vinculado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, todos componentes del síndrome metabólico (SM). Además, se ha reportado una asociación inversa entre 25OHD y el SM, resistencia a la insulina, deterioro de la función celular β e intolerancia a la glucosa. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin SM. Se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal. Se evaluaron 108 pacientes diabéticos tipo 2 (grupo DM2) y 89 pacientes sin DM2 (GC) con y sin SM, en los cuales se determinó la concentración de 25OHD total. Se calculó el cociente de probabilidad (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95) para la deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml). Resultados: el grupo DM2 presentó niveles menores de 25OHD (19,8 ng/ml vs. 25,0 ng/ml) y mayor proporción de pacientes con deficiencia de 25OHD respecto del GC (50,9% vs. 28,1%, OR 2,7, IC95%: 1,5-4,8). No se halló una correlación entre 25OHD y HbA1c. Se halló asociación significativa entre deficiencia de 25OHD y presencia de diabetes, obesidad y SM. Sin embargo, en el análisis multivariado solo la presencia del SM presentó asociación negativa significativa con la deficiencia de 25OHD (OR=4,04, IC95% 1,48-11,68). En conclusión, nuestros datos demuestran una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a expensas, principalmente, del elevado porcentaje de pacientes que padecen SM. El SM incrementa cuatro veces el riesgo de deficiencia de vitamina D independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: 25-hidroxivitamina D, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico.

Abstract

25(OH)-VITAMIN D LEVELS IN TYPE 2 DIABETES WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME

Low levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) have been linked to cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia and hypertension, all components of the metabolic syndrome. An inverse association has been observed between 25OHD and metabolic syndrome, insulin resistance, impaired β-cell function and glucose intolerance. The aim of this study was to evaluate the 25OHD levels in type 2 diabetic patients with and without metabolic syndrome. An observational cross-sectional study was carried out. We

* *E-mail: lbrun@unr.edu.ar*

included 108 type 2 diabetic patients (DM2 group) and 89 patients without DM2 (CG) with and without metabolic syndrome, in which the total 25OHD levels were measured. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) for 25OHD deficiency (<20 ng/ml) were estimated. Results: The DM2 group had lower 25OHD levels (19.8 ng/ml vs 25.0 ng/ml) and higher proportion of patients with a 25OHD deficiency compared to the CG (50.9% vs 28.1%, OR 2.7, 95%CI: 1.5-4.8). No correlation was found between 25OHD and HbA1c. A significant association was found between 25OHD deficiency and the presence of diabetes, obesity, and the presence of metabolic syndrome. However, in the multivariate analysis only the presence of metabolic syndrome had a significant negative association with the 25OHD deficiency (OR=4.04, 95%CI 1.48-11.68). In conclusion, we found a high prevalence of hypovitaminosis D in DM2 and the metabolic syndrome increases the risk of 25OHD deficiency by four times.
Key words: *25-hydroxyvitamin D, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome.*

Introducción

La deficiencia de vitamina D es reconocida como una preocupación en todo el mundo con una prevalencia del 36% en Estados Unidos, del 35-70% en Europa y del 52-87% en la Argentina.[1,2] Las principales acciones de la vitamina D son el mantenimiento de la homeostasis mineral y la regulación del remodelado óseo. En los últimos años, la deficiencia de 25(OH)-vitamina D (25OHD) ha sido vinculada con el desarrollo de patologías crónicas como la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, reflejando el papel potencial de la vitamina D en entidades no esqueléticas.[1] El síndrome metabólico (SM), una constelación de factores de riesgo cardiometabólicos, constituye un problema a nivel mundial. Varios estudios epidemiológicos han sugerido que los niveles de 25OHD están inversamente asociados con la presencia de SM en las poblaciones occidentales.[3] Se postula un secuestro de la vitamina D en el exceso de tejido adiposo que reduce su biodisponibilidad.[4] Varias evidencias actuales sugieren que la hipovitaminosis D desempeña un papel en la resistencia a la insulina, mecanismo central en el SM; por lo tanto, la corrección de la deficiencia podría mejorar la sensibilidad a la insulina.[5] Esto se llevaría a cabo de forma directa a través de un incremento en la expresión de receptores de insulina, que activarían factores de transcripción importantes en la homeostasis de la glucosa, e indirectamente a través de la regulación del calcio, esencial en los procesos intracelulares mediados por la insulina.[6,7]

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementado en países industrializados y se espera que alcance una prevalencia mundial del 4,4% en 2030.[8] Un meta-análisis de 21 estudios prospectivos demostró una asociación inversa entre la diabetes tipo 2 y los niveles de 25OHD.[9] Otros estudios hallaron una relación inversa entre 25OHD, HbA1c y glucemia en ayunas.[10] Varios estudios poblacionales apoyan la hipótesis de que los bajos niveles de 25OHD se asociarían a un deterioro de la función de las células β, a resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y riesgo incrementado de diabetes tipo 2.[9] En el estudio NHANES, la deficiencia de vitamina D fue vinculada a un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.[11] En el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y en el análisis secundario del estudio RECORD no se observó efecto en la incidencia de diabetes con suplementos de vitamina D.[12,13] Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar una relación entre ambas entidades y evaluar la suplementación de vitamina D sobre la incidencia de diabetes mellitus.

El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin síndrome metabólico.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en el cual se evaluaron 108 pacientes diabéticos tipo 2 (grupo DM2) en forma consecutiva durante el período enero-junio 2016 en condiciones de práctica clínica habitual pertenecientes al Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Español de la ciudad de Rosario (32º52´18´´S), República Argentina. Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado. El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se realizó de acuerdo con criterios internacionales.[14] Un grupo de 89 pacientes sin diabetes mellitus fue evaluado como grupo control (GC). Ambos grupos fueron subclasificados en función de la presencia o no de síndrome metabólico (SM) teniendo en cuenta criterios de diagnóstico internacionales.[15] Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad neoplásica, enfermedad granulomatosa, colagenopatía u otra enfermedad autoinmunitaria, hepatopatía crónica e insuficiencia renal crónica, que presentaran enfermedades que afecten la absorción intestinal de vitamina D, y pacientes medicados con anticonvulsivantes seis meses antes de la consulta o que se encontraban suplementados con vitamina D.

Se obtuvieron datos como edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC, kg/m^2), circunferencia abdominal (cm) y presión arterial (mm Hg). Asimismo, los pacientes se clasificaron según presentaran un IMC de 30 kg/m^2, mayor o menor.

Se registraron datos de laboratorio como glucemia (mg/dl), uremia (mg/dl), creatinina plasmática (mg/dl), calcemia (mg/dl), fosfatemia (mg/dl), albuminemia (g/dl), fosfatasa alcalina total (UI/l), colesterol total (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), HbA1c (%) y hormona paratiroidea (pg/ml).

Adicionalmente se determinaron los niveles séricos de 25OHD total (D_2 y D_3, ng/ml) por electroquimioluminiscencia (Centauro® Siemens) en un laboratorio centralizado. Los pacientes se clasificaron en valores óptimos (>30 ng/ml), insuficiencia (20-30 ng/ml), deficiencia (10-20 ng/ml) y deficiencia severa (10 ng/ml).[16] Cuando se analizó como variable categórica, se consideró la presencia o no de deficiencia de 25OHD (mayor o menor de 20 ng/ml).

El estudio fue realizado siguiendo los lineamientos éticos establecidos según la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario y por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Español de Rosario, República Argentina.

Análisis estadístico. Las variables categóricas se expresaron como el número (porcentaje) y las variables continuas como media ± desviación estándar (DE) o mediana (percentilos 25-75%) según tenga o no distribución normal (según la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Los datos se compararon con t de Student o prueba de Mann-Whitney según corresponda. Las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman y las tablas de contingencia se analizaron con la prueba de χ^2. El cociente de probabilidad se expresa como *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95). La asociación entre la deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml) y las variables analizadas se evaluó utilizando regresión logística univariada. Un modelo de regresión logística multivariado se empleó para ajustar en función de posibles factores de confusión. Las diferencias se consideraron significativas si p<0,05. El análisis estadístico se realizó con el *software* R 3.3.3.

Resultados

El grupo DM2 se caracterizó por: edad = 61,9±10,2 años, 60% de mujeres, tiempo desde el momento de diagnóstico de la enfermedad 8 años (3-15) y HbA1c = 7,1% (6,3-8,2). El 79,6% de los pacientes presentó SM. El 89,8% de los pacientes del grupo DM2 había recibido tratamiento con antidiabéticos orales (monoterapia con metformina 45,3%; dos o más antidiabéticos 44,5%) y el 27,8% recibió adicionalmente insulina o análogos de insulina (36,7% NPH, 33,3% glargina y 30,0% detemir).

No hubo diferencias significativas respecto del GC en edad, albuminemia, fosfatemia y parathormona (PTH). El grupo DM2 mostró valores significativamente mayores de glucemia, IMC, FAL, uremia, creatininemia y calcemia (Tabla 1).

No se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a colesterol total y LDL. Sin embargo, se hallaron menores niveles de HDL y mayores de triglicéridos (TG) y, por consiguiente, un mayor cociente TG/HDL en el grupo DM2 (GC=1,8±1,5, DM2=3,6±2,5; p<0,0001) (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

	Grupo control (n=89)	DM2 (n=108)	p
Edad (años)	60,2±16,9	61,9±10,2	ns
IMC (kg/m^2)	26,3±4,8	32,7±6,9	<0,0001
Per. abdominal mujeres (cm)	88,1 (73,6-93,0)	102,7 (96,7-108)	<0,0001
Per. abdominal hombres (cm)	90,3 (74,1-95,8)	103,9 (96,0-114,0)	<0,0001
Glucemia (mg/dl)	89,0 (82-97)	133,0 (115-156)	<0,0001
Uremia (mg/dl)	36,0 (29-42)	46 (34-50)	0,0049
Creatininemia (mg/dl)	0,79 (0,7-0,85)	0,86 (0,71-1,00)	0,0064
Albuminemia (g/dl)	4,0 (3,9-4,3)	4,2 (4,0-4,3)	ns
FAL (UI/l)	86,0(62-152)	154,0 (127-210)	0,0008
Fosfatemia (mg/dl)	3,5±0,6	3,5±0,4	ns
Calcemia (mg/dl)	9,3±0,5	9,8±0,7	<0,0001
25OHD (ng/ml)	25,0 (18,9-30,1)	19,8 (15,3-25,5)	0,0002
PTH (pg/ml)	34,2 (25,4-56,0)	35,0 (21,5-46,5)	ns
Colesterol total (mg/dl)	194,5±36,8	191,5±38,4	ns
LDL (mg/dl)	119,5±36,1	115,5±32,2	ns
HDL mujeres (mg/dl)	59,4±14,9	45,0±12,7	<0,0001
HDL hombre (mg/dl)	45,5±8,3	43,4±8,7	ns
TG (mg/dl)	106,5±43,8	169,5±80,6	<0,0001
Cociente TG/HDL	2,0±1,4	3,6±2,5	<0,0001

IMC: índice de masa corporal; FAL: fosfatasa alcalina total. Valores de referencia: Per. abdominal mujeres < 88 cm; Per. abdominal hombres < 102 cm; glucemia 70-110 mg/dl; uremia 10-50 mg/dl: creatininemia 0,5-0,9 mg/dl; albuminemia 3,5-4,7 g/dl; FAL < 270 UI/l; fosfatemia 2,5-4,5 mg/dl; calcemia 8,5-10,5 mg/dl; 25OHD > 30 ng/ml; PTH 15-65 pg/ml; colesterol total 110-200 mg/dl; LDL <100 mg/dl; HDL mujeres 50 mg/dl; HDL hombres 40 mg/dl; TG < 150 mg/dl.

La 25OHD fue significativamente menor en el grupo DM2 respecto del GC (19,8 ng/ml [15,3-25,5] vs. 25,0 ng/ml [18,9-30,1], p=0,0002). El grupo DM2 presentó mayor proporción de pacientes con deficiencia de vitamina D (25OHD <20 ng/ml) respecto del GC (50,9% vs. 28,1%, OR 2,7, IC95%: 1,5-4,8; χ^2 p=0,0013) con mayor proporción de pacientes con deficiencia severa (6,5% vs. 1,1%) y menor proporción de niveles óptimos de 25OHD (15,7% vs. 29,2%) (Figura 1).

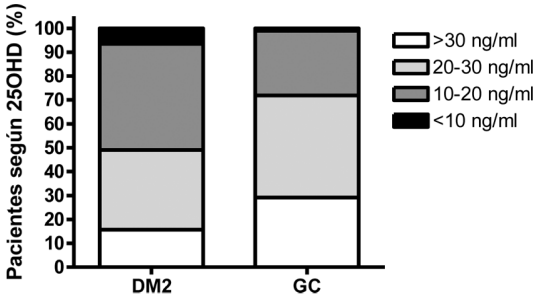

Figura 1. Porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) y controles (GC) según niveles de 25OHD.

No encontramos diferencias en la 25OHD según la estación del año (verano/otoño) o el sexo de los pacientes (datos no mostrados).

La 25OHD correlacionó negativamente con el IMC (r= -0.24, p=0,0006). Debido a que los grupos DM2 y GC presentaron diferencias en el IMC se analizaron los niveles de 25OHD en ambos según la presencia o no de obesidad (IMC > o <30 kg/m^2). Se observó una tendencia de menores niveles de 25OHD en el grupo DM2 respecto del GC tanto en obesos (p=0,07) como en no obesos (p=0,03) (Figura 2), sin diferencias significativas dentro del mismo grupo entre obesos y no obesos.

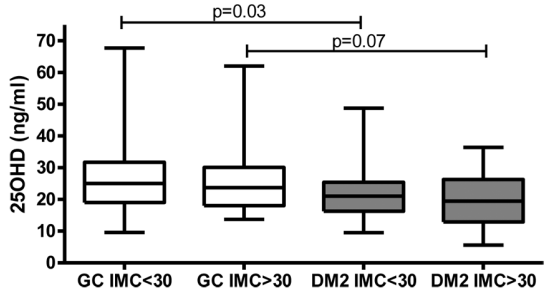

Figura 2. Niveles de 25OHD en pacientes obesos y no obesos.

La 25OHD presentó correlación negativa con la glucemia en ayunas (r= -0,24, p=0,0012). Si bien no se halló correlación entre la 25OHD y la HbA1c, parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes, sí observamos correlación entre la 25OHD y el cociente TG/HDL, marcador indirecto de insulinorresistencia (r= -0,20, p=0,0060). El perímetro abdominal no mostró correlación significativa (mujeres p=0,1145; hombres p=0,3155).

Adicionalmente, los grupos DM2 y GC se subdividieron según presentaran o no SM. No se observaron diferencias entre los subgrupos en la edad y la HbA1c, pero sí hubo diferencias significativas en el IMC en el grupo DM2.

El subgrupo DM2 sin SM (n=22) presentó mayores niveles de 25OHD respecto del subgrupo de DM2 con SM (n=86) (25,4 ng/ml [19,8-32,4] vs. 19,4 ng/ml [13,7-23,7]; p<0,01) sin diferencias respecto del subgrupo GC sin SM (Figura 3). De forma similar, el subgrupo GC sin SM (n=74) presentó significativamente mayores niveles de 25OHD respecto

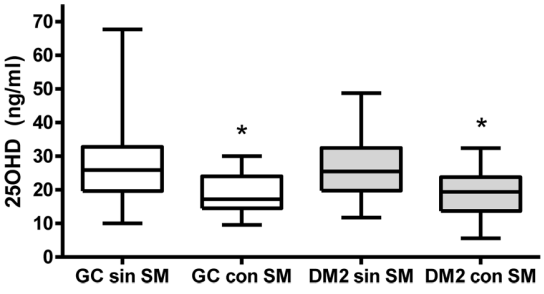

Figura 3. Niveles de 25OHD en pacientes del grupo DM2 con SM y sin él. El * indica diferencias significativas respecto del grupo sin SM.

del subgrupo GC con SM (n=15) (25,9 ng/ml [19,6-32,7]; 17,2 ng/ml [14,5-24,0]; p<0,05).

De acuerdo con el análisis de regresión logística univariado para la deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml), los resultados indicaron una asociación significativa con las siguientes variables: condición diabetes, glucemia, IMC, obesidad (IMC>30), HDL y la presencia de SM (Tabla 2).

Sin embargo, en el modelo de regresión logística multivariado, solo la presencia de SM presentó asociación negativa significativa con la deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml) (OR=4,0480, IC95% 1,4864-11,6890; p=0,0074).

Tabla 2. Cociente de probabilidad (OR) para deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml)

	OR	IC95%	p
Regresión logística univariada			
Edad	1,0120	0,9909-1,0345	ns
Sexo (masculino)	1,2609	0,6712-2,3578	ns
Diabetes (Sí)	2,6566	1,4747-4,8784	0,0013
Glucemia	1,0137	1,0063-1,0220	0,0005
IMC	1,0077	1,0023-1,0133	0,0051
Obesidad (IMC >30)	2,3763	1,1258-5,1981	0,0258
HDL	0,9716	0,9480-0,9938	0,0160
TG	1,0035	0,9995-1,0078	0,0881
Cociente TG/HDL	1,0061	0,9997-1,0126	0,0632
Síndrome metabólico (Sí)	4,2484	2,3208-7,9783	<0,0001
Calcemia	0,9843	0,9624-1,0066	ns
Regresión logística multivariada			
Síndrome metabólico (Sí)	4,0480	1,4864-11,6890	0,0074

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran una alta prevalencia de hipovitaminosis D, tanto en controles como en pacientes diabéticos. El 84,3% del grupo DM2 y 70,8% del GC presentaron niveles insuficientes de 25OHD y el 50,9% del grupo DM2 y el 28,1% del CG presentaron niveles de deficiencia. Los resultados del GC son similares a los hallados previamente por otros autores.[1] Los pacientes diabéticos presentaron menores niveles de 25OHD, con mayor porcentaje de deficiencia severa y menor de niveles óptimos respecto del GC, hallazgos comparables con los observados en estudios en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2.[17]

Como era esperable, el IMC fue mayor en el grupo DM2. Esto podría explicar parcialmente los menores niveles de 25OHD encontrados en los pacientes diabéticos. El incremento en la adiposidad ha sido consistentemente asociado con niveles plasmáticos disminuidos de 25OHD y resultados cardiometabólicos adversos, aunque los mecanismos subyacentes de la relación con 25OHD son inciertos. Se ha postulado que los individuos con sobrepeso presentan menores niveles de 25OHD debido a su alta solubilidad en lípidos y al consiguiente secuestro en el tejido adiposo dando lugar a una disminución de su biodisponibilidad.[4] Una explicación alternativa es que la adiposidad sería un factor de confusión, dado que los pacientes con sobrepeso u obesidad realizarían menores niveles de actividad física con la consiguiente menor exposición solar y síntesis de vitamina D. Por otra parte, algunos datos experimentales han sugerido que la deficiencia de vitamina D podría favorecer la mayor adiposidad mediante el incremento de los niveles de PTH y mayor flujo de calcio hacia el interior de los adipocitos, incrementando la adipogénesis. Además, la depleción de vitamina D podría desencadenar una excesiva diferenciación de pre-adipocitos hacia adipocitos.[18] Teniendo en cuenta esta relación, evaluamos los niveles de 25OHD en ambos grupos considerando la presencia o no de obesidad, según si el IMC fuese mayor o menor de 30, y encontramos que los pacientes del grupo DM2 presentaron menores niveles de 25OHD respecto del grupo control, tanto los pacientes obesos como los no obesos.

Aunque varios estudios epidemiológicos sugieren una relación entre los niveles de 25OHD y el control glucémico en pacientes diabéticos, los ensayos clínicos al respecto muestran resultados controvertidos.[19] En

nuestro estudio no encontramos asociación entre los niveles de 25OHD y la HbA1c.

El SM se define como la asociación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. La asociación entre los niveles de 25OHD y SM ha sido previamente estudiada en diferentes poblaciones y se confirmó una relación inversa.[20] Además, la hipovitaminosis D y la elevación de PTH pueden intervenir en la etiología de SM, ya que los niveles de 25OHD han sido relacionados inversamente con la glucemia en ayunas, la adiposidad y la regulación de la presión arterial.[21] Por tal motivo, subdividimos ambos grupos en función de la presencia o no de SM y encontramos menores niveles de 25OHD en los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de SM, independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Varios estudios han reportado diferentes valores sobre los niveles suficientes de vitamina D teniendo en cuenta marcadores del remodelado óseo, PTH y DMO. Sin embargo, el valor de corte es aún controvertido.[16,22] Un estudio reciente ha demostrado que la concentración de PTH se suprime hasta su nadir una vez que la 25OHD alcanza una concentración de 20 ng/ml.[23] Considerando esta controversia y el bajo porcentaje de pacientes con niveles superiores a 30 ng/ml, realizamos una regresión logística univariada utilizando 20 ng/ml como nivel de corte para los niveles de 25OHD y hallamos una asociación significativa entre la deficiencia de 25OHD y la presencia de diabetes mellitus, la obesidad (IMC>30) y el SM. Sin embargo, tras el análisis multivariado solo la presencia de SM mostró una asociación negativa significativa con la deficiencia de 25OHD, en consonancia con los niveles de 25OHD hallados en ambos grupos, DM2 y GC, según la presencia o no de SM. Estos datos son comparables con lo descripto previamente en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: los valores de 25OHD fueron significativamente menores en aquellos que reunían los criterios de SM (con SM: 21,74 ng/ml vs. sin SM: 24,96 ng/ml) y, luego del análisis multivariado, los efectos adversos de la hipovitaminosis D fueron significativos cuando el IMC fue ≥24 incrementando el riesgo de SM (OR 2,02, IC95% 1,10-3,79). Los autores proponen que la hipovitaminosis D en este subgrupo de pacientes con diabetes mellitus podría incrementar el riesgo de padecer SM.[24] Sin embargo, creemos que nuestro estudio, al ser de corte transversal, carece de la potencia necesaria para establecer una relación causal entre deficiencia de 25OHD y el SM. Asimismo, la importancia de nuestros hallazgos radica en la relación hallada entre deficiencia de 25OHD, diabetes mellitus tipo 2 y SM en nuestra población.

Entre las limitaciones de este trabajo se puede mencionar el bajo número de pacientes con SM hallados en el grupo control. Además, se destaca la falta de determinación de insulinemia y estimación del índice HOMA-IR, como parámetro de resistencia a la insulina. Sin embargo, algunos estudios demostraron que el cociente TG/HDL es mejor predictor de resistencia a la insulina en el tamizaje de SM.[25]

En conclusión, nuestros datos demuestran una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a expensas, principalmente, del elevado porcentaje de pacientes que padecen SM. En consonancia y analizando toda la muestra bajo estudio, el SM incrementa cuatro veces el riesgo de deficiencia de vitamina D independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: agradecemos a los profesionales del Laboratorio del Hospital Español de Rosario por la asistencia técnica en las determinaciones bioquímicas. Este trabajo fue financiado por la Fundación Craveri.

Referencias

1. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014; 111:23-45.
2. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:337-42.
3. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2006; 64:479-86.
4. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-3.
5. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5:8.
6. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002; 20:227-32.
7. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 1995; 136:2852-61.
8. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
9. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36:1422-8.
10. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2017-29.
11. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007; 71:134-9.
12. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31:701-7.
13. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC; RECORD trial group. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo-controlled trial in older people. *Age Ageing* 2009; 38:606-9.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:S1-135.
15. Al Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al; Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
17. Raska I Jr, Rasková M, Zikán V, Skrha J. High Prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Prague Med Rep* 2016; 117:5-17.
18. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev* 2008; 66:40-6.
19. Krůl-Poel YH,˘Ter Wee MM, Lips˘ P, Simsek S. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:R1-14.
20. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65:225-36.
21. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
22. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of

Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.

23. Lee DY, Jee JH, Cho YY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D cutoffs for functional bone measures in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2017; 28:1377-84.
24. Pan GT, Guo JF, Mei SL, et al. Vitamin D deficiency in relation to the risk of metabolic syndrome in middle- aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2016; 62:213-9.
25. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 2012; 109:1749-53.

Curso Superior Universitario de Osteología (2018)

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS

Curso de Posgrado modalidad presencial, Aprobado por Resolución del Rector N° 01 / 2018 Instituto Universitario Hospital Italiano

Directoras: Dra. Luisa Plantalech (HIBA) - Diana Gonzalez (AAOMM)
Coordinadora: Dra. María Diehl (HIBA-AAOMM)
Fecha de inicio: 6 de abril 2018
Carga horaria: 130 horas

Dirigido a: Médicos internistas, de familia, ginecólogos, endocrinólogos, reumatólogos, geriatras, nefrólogos, pediatras, fisiatras, ortopedistas, especialistas en medicina del deporte, médicos veterinarios, odontólogos, bioquímicos, kinesiólogos, nutricionistas, farmacéuticos y otros profesionales de carreras afines.

CONTENIDOS

MÓDULO I: ENFERMEDADES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO

Metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. Mineralización ósea. Remodelado óseo. Hipercalcemia, hiperparatiroidismo. Hipocalcemia e hipoparatiroidismo, hipovitaminosis D (raquitismo y osteomalacia), hiperfosfatemia (Enfermedad renal crónica). Hipofosfatemia (raquitismos). Calcificaciones ectópicas. Litiasis renal. Enfermedad de Paget. Displasias óseas. Metástasis óseas. Tumores primarios del hueso. Enfermedades óseas esclerosantes.

MÓDULO II: ENFERMEDADES ÓSEAS FRAGILIZANTES, INFILTRATIVAS Y ESCLEROSANTES.

Osteoporosis: posmenopáusica, premenopáusica, senil, secundarias, inducida por corticoides. Tratamiento de la osteoporosis: bifosfonatos, teriparatida, denosumab, estroncio, nuevas drogas. Osteogénesis Imprefecta. Necrosis ósea vascular, Edema óseo, Sudeck. Mastocitosis, Enfermedad de Gaucher. Osteoesclerosis. Osteoporosis en situaciones especiales. SIDA, cirugía bariatrica, enfermedad intestinal. Trasplante de órganos.

A.A.O.M.M
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Instituto Universitario Hospital Italiano

HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires

Informes e Inscripción:
Departamento de posgrado del Instituto Universitario Hospital Italiano
Tel. 4959-0200 Int. 5324/5026 – posgrado@hospitalitaliano.org.ar

Especialización en Osteología

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y el Instituto Universitario Hospital Italiano anuncian la reciente habilitación de la Especialización en Osteología.

Carrera de Posgrado
Resolución Ministerial 1554/2015
Dictamen CONEAU: Sesión 387 del 21 de octubre de 2013

Directora: Dra. Luisa Plantalech
Secretaria: Dra. Ana María Galich
Comité Científico: Dr. Luis Catoggio, Dra. Diana González, Dra. Patricia Mandalunis, Dr. Armando Negri, Dra. María Diehl, Dra. Titania Pasqualini, Dra. Susana Zeni.

Inicio: Junio 2018
Modalidad: presencial seis horas diarias (8 a 14 hs.)
Título que otorga: Médico especialista en Osteología
Carga horaria: 3408 horas. Duración: 2 años
Actividad asistencial: trabajo en consultorios externos y sala de internación
Actividad teórica: ateneos y seminarios
Lugar de cursada: Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Requisitos de Admisión:

- Médico
- Residencia completa en alguna de las siguientes especialidades: Clínica Médica, Reumatología, Endocrinología y/o Nefrología
- Inglés médico (lectura)
- Presentación de actividades académicas y docentes en CV y otros títulos si los hubiere
- Dominio de informática
- Matricula nacional habilitante para el ejercicio de la profesión
- Seguro de mala praxis
- Promedio de calificaciones de la carrera no menor a 7 puntos

Más información
www.hospitalitaliano.edu.ar/posgrado

A.A.O.M.M
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Instituto Universitario Hospital Italiano

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

J. D. Perón 4190, primer piso, C.A.B.A. (+54 11) 4959 - 0200 Int. 5324
Lunes a viernes de 9 a 13 a 14 a 17 hs.
posgrado@hospitalitaliano.org.ar

Actual. Osteol 2017; 13(3): 225-232
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

EL ESQUELETO COMO ÓRGANO ENDOCRINO: FUNCIONES METABÓLICAS DE LA OSTEOCALCINA

Ricardo Battaglino*

Associate Professor Department of Physical Medicine and Rehabilitation. University of Colorado, School of Medicine Anschutz Medical Campus. USA.

Resumen

El esqueleto es uno de los sistemas más grandes de un vertebrado y, como tal, es razonable especular que no puede funcionar aislado del resto del organismo. De hecho, sabemos que existen sistemas complejos de regulación cruzada entre el esqueleto y muchos otros órganos. Hoy poseemos herramientas que nos permiten realizar supresión genética en células o tejidos específicos. Esto nos ha permitido comprender cómo los órganos se comunican entre sí y ha revitalizado el concepto de fisiología del organismo como un todo. Efectivamente, los últimos años han sido testigos del descubrimiento de funciones inesperadas que ejerce el esqueleto y que afectan al organismo en su totalidad.

Una de tales funciones reconocidas recientemente es el control del metabolismo energético, a través de la secreción de osteocalcina. La osteocalcina es una hormona producida por los osteoblastos que regula la secreción de insulina, la sensibilidad a esta hormona y el metabolismo energético. Los hallazgos iniciales suscitaron varias preguntas fundamentales sobre la naturaleza de la acción de la insulina sobre el hueso. Pero esto solo fue la punta del iceberg. Efectivamente, más adelante se descubrió, mediante el análisis de ratones que carecen del receptor de insulina (*Ins R*) solamente en osteoblastos, que la acción de la insulina sobre estas células favorecía la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Es importante destacar que esta función de la insulina en los osteoblastos opera mediante la regulación negativa de la carboxilación y la biodisponibilidad de la osteocalcina. Más aún, se observó que las vías de señalización de la insulina en los osteoblastos regulan positivamente no solo la formación sino también la resorción del hueso. Curiosamente, parece que las vías de señalización de la insulina en osteoblastos pueden inducir la activación de la osteocalcina mediante la estimulación de la actividad de los osteoclastos. De hecho, el bajo pH generado durante la resorción ósea es suficiente para desencadenar la descarboxilación (y subsiguiente activación) de la osteocalcina. En breve discutiremos dos nuevas proposiciones: 1) los osteoblastos son un blanco utilizado por la insulina para controlar la homeostasis de la glucosa en todo el organismo y 2) la resorción ósea desempeña un papel fundamental en la regulación de la activación de la osteocalcina.

Palabras clave: esqueleto, metabolismo global, osteocalcina descarboxilada.

**Correspondencia: Mailstop F493. 12631 E 17th Ave, Aurora, CO, 80045, EE. UU.*
E-mail: rbattaglino@me.com

Abstract

THE SKELETON AS AN ENDOCRINE ORGAN: METABOLIC FUNCTIONS OF OSTEOCALCIN

The skeleton is one of the biggest systems in a vertebrate animal and, as such, it is reasonable to speculate that it cannot function isolated from the rest of the organism. In fact, we know that complex systems exist for the cross-regulation between the skeleton and several other organs. Today, we have the tools that allow us to perform genetic suppression in specific cells or tissues. This has allow us understand the mechanisms by which the organs communicate with each other and has revitalized the concept of organismal physiology as a whole.

Studies conducted in recent years have uncovered unexpected functions performed by the skeleton. One of these is the control of global energy metabolism, through the secretion of osteocalcin, a protein produced by osteoblasts that acts as a hormone regulating insulin secretion, insulin sensitivity and energy expenditure. The evidence comes from the analysis of mice lacking insulin receptor (InsR) exclusively in osteoblasts. These mice have a global metabolic phenotype demonstrating that the action of insulin in osteoblasts promotes the homeostasis of glucose throughout the body. This action of insulin in osteoblasts is mediated by the negative regulation of the carboxylation (and bioavailability) of osteocalcin. The decarboxylation (and activation) of osteocalcin, in turn, occurs in the osteoclastic resorption pit. Briefly: the osteoblast is a target used by insulin to control the homeostasis of glucose throughout the body and bone resorption is the mechanism that regulates the activation of osteocalcin.

***Key words*:** *bone, global metabolism, undercarboxylated osteocalcin.*

Introducción: la perspectiva histórica en la elaboración de las nuevas proposiciones

Históricamente, muchos de los descubrimientos pioneros en osteología fueron hechos por patólogos, quienes –observando la morfología de las células óseas– hacían inferencias sobre su función y su regulación. En una segunda fase, y con el advenimiento de técnicas de ADN recombinante, la generación de ratones deficientes en genes específicos nos ha permitido identificar las bases moleculares de muchas enfermedades metabólicas óseas. Más recientemente, los descubrimientos en osteología surgen desde el terreno de la fisiología integradora o fisiología del organismo en su totalidad. Este nuevo marco teórico busca implicar al esqueleto en la regulación del metabolismo energético global. Desde esta perspectiva, hemos presenciado el descubrimiento de una nueva conexión endocrina entre el esqueleto y el páncreas que parece haber evolucionado en paralelo en vertebrados terrestres, con el objetivo de optimizar el uso de la glucosa.

Estos hallazgos comenzaron cuando –hace más de una década– se descubrió un nexo entre el metabolismo energético, el cerebro y la masa ósea. Tales estudios generaron dos líneas de investigación distintas pero complementarias: 1) el estudio del efecto regulador de la leptina y la serotonina sobre la masa ósea (control central de la homeostasis ósea)[1-4] y 2) el esqueleto como un órgano endocrino crítico para la regulación del metabolismo.[5] Si el metabolismo energético puede afectar el crecimiento óseo a través de un mecanismo neuronal sobre un tipo celular específico como el osteoblasto, entonces es razonable especular que, a su vez, el osteoblasto podría secretar una o varias hormonas que afecten el metabolismo energético. Esta hipótesis fue probada experimentalmente y resultó ser correcta. Los osteoblastos secretan

osteocalcina, una de las proteínas más abundantes de la matriz extracelular del hueso.[6,7] La osteocalcina es producida exclusivamente por los osteoblastos y está sujeta a una modificación postraduccional que requiere vitamina K para la carboxilación de tres ácidos glutámicos (o cuatro, dependiendo de la especie), lo que le da a la molécula una alta afinidad por la hidroxiapatita (Gla-Osteocalcina). Inversamente, cuando la osteocalcina está subcarboxilada (Glu-Osteocalcina), su afinidad por la hidroxiapatita disminuye permitiéndole entrar más fácilmente en la circulación sistémica. Precisamente es esta clase de osteocalcina subcarboxilada la que, actuando como una hormona, puede alterar: 1) la proliferación de las células β del páncreas, 2) la expresión, secreción y sensibilidad a la insulina y 3) el balance energético.[8,9] De acuerdo con lo previsto por este modelo, se observó una disminución en los niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con warfarina, un anticoagulante que inhibe la actividad de la vitamina K, bloqueando así la carboxilación de la osteocalcina.[10] Se descubrió luego que los osteoblastos expresan esp, un gen que codifica una proteína tirosina fosfatasa (OST-PTP), que obstruye el metabolismo de la glucosa inhibiendo las funciones endocrinas de la osteocalcina.[8] Este hallazgo fue sorpresivo porque OST-PTP es una proteína tirosina fosfatasa intracelular que no está implicada directamente en la carboxilación de la osteocalcina. La generación de ratones deficientes en esp aportó una nueva herramienta para estudiar la función de la osteocalcina: un modelo de ganancia de función (los ratones esp -/- presentan un metabolismo de la glucosa mejorado). Complementario de este modelo es el de los ratones deficientes en osteocalcina: un modelo *de* pérdida de función, ya que estos ratones muestran intolerancia a la glucosa.

OST-PTP, insulina y osteocalcina: ¿cuál es la relación?

Una primera y obligada pregunta que se planteó fue: ¿Cómo puede una tirosina fosfatasa intracelular como OST-PTP afectar la actividad biológica de una proteína extracelular como lo es la osteocalcina ¡que ni siquiera está fosforilada!? Una segunda pregunta fue: ¿Puede la insulina regular la expresión y/o la actividad de la osteocalcina? Curiosamente, las respuestas a estas dos preguntas están relacionadas.[7,11] El receptor de la insulina es una tirosina quinasa (RTK), y un mecanismo clásico para controlar la actividad de los RTK es por desfosforilación mediante la acción de tirosinas fosfatasas intracelulares.[12,13] Esta observación planteó la perspectiva de que OST-PTP podría cumplir esa función en los osteoblastos, que expresan abundantemente el receptor de insulina. Varios ensayos realizados *in vitro* demostraron que, efectivamente, el receptor de insulina es un sustrato de OST-PTP en osteoblastos.[14,15] Esto sugeriría que las vías de señales de la insulina en los osteoblastos están reguladas negativamente por OST-PTP. Esta observación bioquímica tiene varias implicaciones *in vivo*. Por ejemplo, si la función de OST-PTP es inhibir la señalización de la insulina en los osteoblastos, los ratones esp -/- deberían mostrar una ganancia de función de la señalización de la insulina en los osteoblastos.[8] Efectivamente, los ratones que carecen del receptor de insulina solamente en osteoblastos muestran, en una dieta normal, un fenotipo metabólico de intolerancia a la glucosa. Esta observación es importante porque pone en evidencia que la acción de la insulina en el hueso es necesaria para la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Otra consecuencia de la identificación del receptor de insulina como sustrato de OST-PTP es que proporcionó un posible mecanismo que explica cómo la insulina puede regular la actividad de la osteocalcina. En resumen: la acción de la insulina en los osteoblastos parece regular la actividad de la osteocalcina a través de un nuevo mecanismo postraduccional (Figura 1).

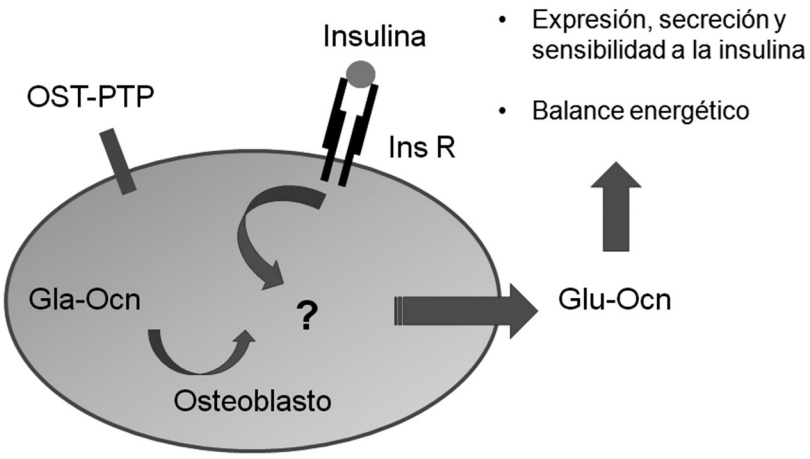

Figura 1. Las vías de señalización de la insulina en los osteoblastos regulan la carboxilación de la osteocalcina y la homeostasis de la glucosa en todo el organismo. La tirosina fosfatasa OST-PTP regula la carboxilación de la osteocalcina desfosforilando el receptor de la insulina (*Ins R*) en los osteoblastos. La señalización de la insulina en osteoclastos promueve la descarboxilación de la osteocalcina (Gla-Osteocalcina a Glu-Osteocalcina).

Vías de señalización de la insulina en osteoblastos, resorción ósea y actividad de la osteocalcina: ¿cuál es la relación?

Además de regular la carboxilación de la osteocalcina, la insulina es importante para la adquisición normal del hueso posnatal. De hecho, los ratones deficientes en el receptor de la insulina en osteoblastos presentan una reducción en el volumen de hueso trabecular como consecuencia de una disminución en la formación ósea y en el número de osteoblastos.[16] Pero notablemente, además de este defecto osteoblástico, se observó en estos ratones una disminución en la profundidad de las lagunas de resorción osteoclástica y en los niveles del C-telopéptido (CTX), lo que indica una disminución de la actividad de los osteoclastos. De esta forma, además de la acción anabólica sobre los osteoblastos, se observó que las vías de señalización de la insulina también podrían afectar el proceso de resorción ósea atenuando la expresión de OPG, el inhibidor de RANKL producido por los osteoblastos.[17]

Pero: ¿cuál es el hilo conector entre la regulación del metabolismo de la glucosa, la resorción ósea y las vías de señalización de la insulina en osteoblastos? Una respuesta provino de un estudio que demostró que las proteínas pueden ser descarboxiladas fuera de la célula, sencillamente disminuyendo el pH.[11] Algunos estudios hechos específicamente sobre la osteocalcina sugieren que el pH ácido existente en las lagunas de resorción podría ser necesario y suficiente para descarboxilar y así activar la osteocalcina. De hecho, la incubación de osteocalcina durante 2 semanas a 37 ºC y a pH 4,5 fue suficiente para estimular su descarboxilación y la capacidad de estimular la secreción de insulina.[7] Una confirmación elegante sobre la importancia de la resorción ósea en la descarboxilación de la osteocalcina provino de un experimento de trasplante de médula ósea en el que las células madre hematopoyéticas de médula ósea de un ratón con osteopetrosis (oc/oc) fueron trasplantadas a ratones salvajes. Los ratones trasplantados desarrollaron un fenotipo osteopetrótico y además intolerancia a la glucosa. Estos resultados fueron acompañados por una disminución sustancial en los niveles de osteocalcina subcarboxilada.[18]

En conjunto, estos experimentos demuestran que las vías de señalización de la insulina

en osteoblastos producen un aumento en la resorción ósea mediada por los osteoclastos y que el proceso de resorción ósea, a su vez, incrementa la actividad biológica de la osteocalcina, lo cual aumenta la secreción de insulina por el páncreas y la sensibilidad a la insulina (Figura 2). Al igual que con otros circuitos endocrinos de retroalimentación positiva, este mecanismo implica la existencia de un mecanismo de freno y control. La leptina representa al menos un posible freno ya que podría inhibir la secreción de insulina, bloqueando la actividad de la osteocalcina. Pero esto será el objetivo de otro artículo.

De ratones a seres humanos: consideraciones evolutivas

El gen esp, en los seres humanos, es un pseudogén (un segmento de ADN que ha perdido funcionalidad, comparado con el gen completo, en cuanto a su capacidad para codificar y/o expresar proteínas). Pero entonces: ¿cuál es el gen homólogo de esp en los seres humanos? Una posibilidad es PTP-1B (otra fosfatasa de la tirosina) que se expresa en osteoblastos y podría ser el homólogo funcional de esp en los seres humanos. De hecho, PTP-1B es mucho más abundante en osteoblastos humanos que en los de ratón y puede, en seres humanos, desfosforilar al receptor de insulina. Por último, los pacientes con osteopetrosis, caracterizados por un defecto de acidificación extracelular osteoclástica, presentan una reducción en la forma activa de la osteocalcina e hipoinsulinemia.[7] Estas observaciones indican claramente un papel preponderante de la osteocalcina como regulador del metabolismo de la glucosa y es coherente con el creciente número de informes provenientes de la literatura clínica, que vinculan la osteocalcina y la tolerancia a la glucosa en los seres humanos.[19,20] Tales estudios y otros similares[21-24] sugieren que el circuito de retroalimentación endocrino que comprende la insulina, el osteoblasto y la osteocalcina representaría un mecanismo de regulación conservado evo-

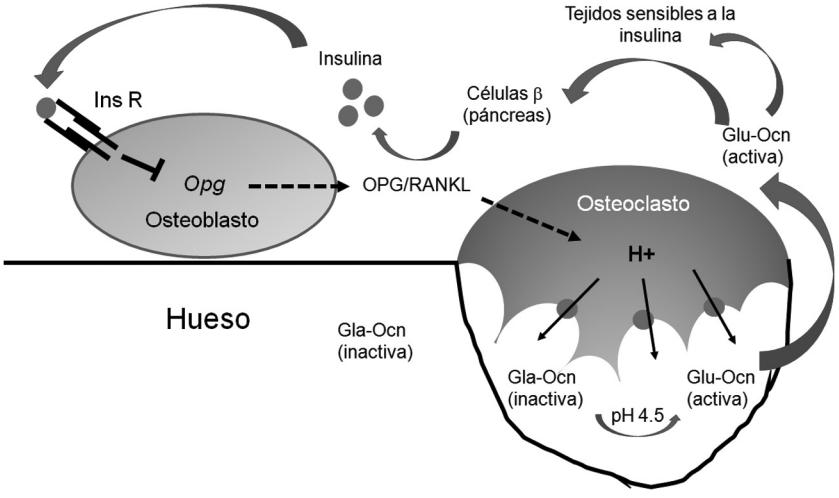

Figura 2. Un circuito de retroalimentación positiva conecta la insulina con la resorción ósea y la osteocalcina. Las vías de señalización de la insulina en los osteoblastos disminuyen la expresión de osteoprotegerina (*Opg*). La disminución en la proporción OPG/RANKL da lugar a un aumento en la expresión de genes osteoclásticos, entre ellos la bomba protónica, lo que contribuye a la acidificación de la laguna de resorción. El pH ácido generado durante la resorción es suficiente para descarboxilizar y activar las moléculas de osteocalcina almacenadas en la matriz ósea (Gla-OCN). La osteocalcina subcarboxilada (Glu-OCN) promueve la sensibilidad a la insulina en los órganos periféricos y estimula la secreción de insulina por las células β del páncreas.

lutivamente en todos los vertebrados óseos, cuya función principal es el control global del metabolismo de la glucosa.

Últimas reflexiones

Los descubrimientos descriptos en este artículo sugieren que el esqueleto tiene una gama de funciones fisiológicas mucho más amplia de lo que imaginábamos hasta hace poco tiempo. ¿Cómo surgieron estas funciones metabólicas y por qué no las identificamos previamente? Consideraciones de biología evolutiva nos pueden dar algunas respuestas posibles a estas preguntas. Cuando los primeros anfibios se arrastraron desde el agua hacia la tierra firme necesitaron resolver varios problemas fisiológicos que no tenían cuando eran criaturas marinas. Uno de tales problemas fue cómo regular el calcio extracelular en un ambiente (como la tierra) donde este ion es tan escaso (contrariamente al agua, donde el calcio es abundante). La aparición de la glándula paratiroides proporcionó un medio para controlar calcio extracelular mediante la regulación de la absorción intestinal, la resorción ósea y la conservación renal. Sin embargo, los primeros habitantes de las tierras también necesitaron una forma más eficaz para sobrevivir en un ambiente menos abundante como el terrestre. Para eso aparecieron tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo, dos "fábricas" que adquieren, almacenan y utilizan combustibles, y, por otro lado, un sistema endocrino capaz de inventariar y monitorizar el combustible que existe en estos tejidos. Parece lógico, por lo tanto, que los osteoblastos, cuyo origen evolutivo y embrionario es común al de los adipocitos y los miocitos, también hayan desarrollado mecanismos para participar en las funciones de producción y mantenimiento de combustibles. La osteocalcina ha emergido como la primera hormona energética derivada del hueso, cuya producción requiere insulina y, a su vez, cuya actividad aumenta la producción y sensibilidad a la insulina (Figura 3). Además de la

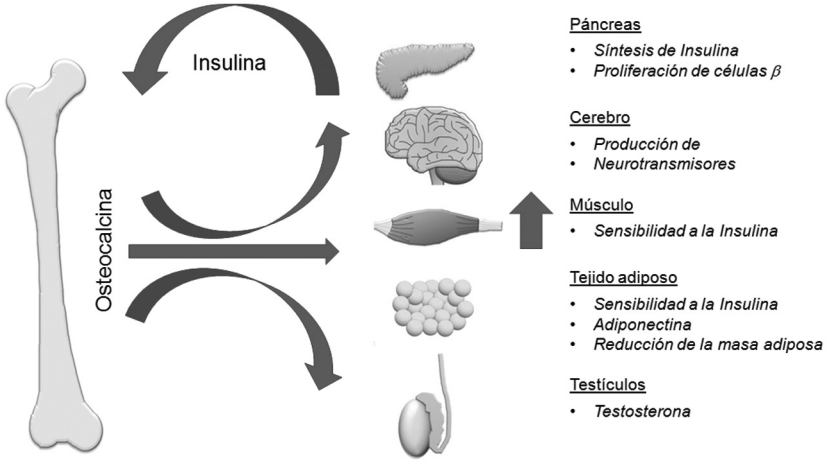

Figura 3. Efectos hormonales de la osteocalcina en el metabolismo global. En respuesta a la insulina, la osteocalcina subcarboxilada es liberada de la matriz ósea a la circulación sistémica. La osteocalcina produce un aumento de la sensibilidad a la insulina. En el páncreas causa un aumento en la proliferación de las células así como el aumento de la producción de insulina. Varios estudios adicionales sugieren que la osteocalcina también actúa en el cerebro para estimular la producción de neurotransmisores y en los testículos para aumentar la producción de testosterona.

osteocalcina, ¿qué otras hormonas afectan el comportamiento energético del osteoblasto? ¿Las células óseas simplemente usan glucosa o aminoácidos como fuentes de energía, o hay además un componente de señalización que aún no hemos reconocido? ¿Existen factores o sustratos que afectan tanto a la resorción ósea como a la glucemia? Esta última pregunta tiene implicaciones médicas: ¿podría diseñarse una terapia simple que pueda simultáneamente resolver la osteoporosis y la diabetes tipo 2?

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de intereses.

Recibido: agosto 2017.
Aceptado: diciembre 2017.

Referencias

1. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100(2):197-207.
2. Elefteriou F, Ducy P. [Control of body mass by leptin occurs through the sympathetic nervous system]. *Med Sci (Paris)* 2003; 19(4):391-3.
3. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111(3):305-17.
4. Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009; 138(5):976-89.
5. Brennan-Speranza TC, Conigrave AD. Osteocalcin: an osteoblast-derived polypeptide hormone that modulates whole body energy metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96(1):1-10.
6. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989; 69(3):990-1047.
7. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010; 142(2):296-308.
8. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130(3):456-69.
9. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(13):5266-70.
10. Yoshizawa T, Hinoi E, Jung DY, et al. The transcription factor ATF4 regulates glucose metabolism in mice through its expression in osteoblasts. *J Clin Invest* 2009; 119(9):2807-17.
11. Engelke JA, Hale JE, Suttie JW, Price PA. Vitamin K-dependent carboxylase: utilization of decarboxylated bone Gla protein and matrix Gla protein as substrates. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1078(1):31-4.
12. Jeyakumar SM, Vijaya Kumar P, Giridharan NV, Vajreswari A. Vitamin A improves insulin sensitivity by increasing insulin receptor phosphorylation through protein tyrosine phosphatase 1B regulation at early age in obese rats of WNIN/Ob strain. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(10):955-8.
13. Seki N, Yagi S, Suzuki Y, et al. Protein tyrosine phosphatase regulation in fibroblasts from patients with an insulin receptor gene mutation. *Horm Metab Res* 2008; 40(12):833-7.
14. Maduro MR, Davis E, Davis A, Lamb DJ. Osteotesticular protein tyrosine phosphatase expression in rodent testis. *J Urol* 2002; 167(5):2282-3.
15. Chengalvala MV, Bapat AR, Hurlburt WW, et al. Biochemical characterization of osteo-testicular protein tyrosine phosphatase and its functional significance in rat

primary osteoblasts. *Biochemistry* 2001; 40(3):814-21.
16. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 2010;142(2):309-19.
17. Cunha JS, Ferreira VM, Maquigussa E, Naves MA, Boim MA. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function in vitro. *Cell Tissue Res* 2014; 358(1):249-56.
18. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Ducy P, Karsenty G. An ELISA-based method to quantify osteocalcin carboxylation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 397(4):691-6.
19. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(8):768-72.
20. 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(3):827-32.
21. Martínez-Díaz-Guerra G, Guadalix S, Aramendi M, et al. Serum Levels of Osteocalcin and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose Tolerance or New-Onset Diabetes Mellitus After Liver Transplantation. *Horm Metab Res* 2016; 48(5):325-30.
22. Bao YQ, Zhou M, Zhou J, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38(1):50-4.
23. Caglar GS, Ozdemir ED, Kiseli M, Demirtas S, Cengiz SD. The association of osteocalcin and adiponectin with glucose metabolism in nondiabetic postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 77(4):255-60.
24. Chen X, Wu Y, Liu L, Tian H, Yu X. Osteocalcin is inversely associated with glucose levels in middle-aged Tibetan men with different degrees of glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(6):476-82.

Actual. Osteol 2017; 13(3): 233-242
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ACTUALIZACIONES / *Review*

DISPLASIA FIBROSA ÓSEA

Mariela Varsavsky[1*], Guillermo Alonso[2]

[1] *Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.* [2] *Humane Especialidades Médicas. Río Cuarto, Córdoba. Argentina.*

Resumen

La displasia fibrosa ósea es un trastorno no hereditario del desarrollo esquelético caracterizado por una proliferación anormal de fibroblastos y diferenciación deficiente de osteoblastos que conduce a un reemplazo del tejido óseo esponjoso por tejido conectivo fibroso. Es producida por una mutación somática activadora del gen *GNAS1* que induce una activación y proliferación de células mesenquimales indiferenciadas con formación de tejido fibroso y trabéculas óseas anómalas. Existen formas monostóticas, poliostóticas y craneofaciales con diversos grados de dolor, deformidades y fracturas óseas, aunque muchos casos son asintomáticos. En ocasiones se producen quistes óseos aneurismáticos, hemorragias, compromisos neurológicos y raramente osteosarcomas. Algunos casos se asocian a síndrome de McCune-Albright, síndrome de Mazabraud y a osteomalacia por hipofosfatemia por pérdida tubular renal inducida por el FGF23 producido por el tejido displásico.

Los hallazgos en las radiografías convencionales son característicos, aunque variables y de carácter evolutivo. La gammagrafía ósea es la técnica de imagen con mayor sensibilidad para determinar la extensión de la enfermedad. El diagnóstico diferencial incluye múltiples lesiones óseas de características similares y en raras ocasiones se requiere biopsia ósea o estudio genético para confirmarlo.

No existe un consenso unánime acerca del abordaje terapéutico de estos pacientes, razón por la cual es necesario un enfoque multidisciplinario. La conducta puede ser expectante o quirúrgica según el tipo de lesiones y es importante el manejo del dolor y de las endocrinopatías asociadas. La mayor experiencia publicada se refiere al uso de bifosfonatos y, más recientemente, denosumab. Los tratamientos actuales son insuficientes para modificar el curso de la enfermedad y es necesario el desarrollo de nuevas moléculas que actúen específicamente en el gen *GNAS1* o sobre las células mesenquimales afectadas.

Palabras clave: displasia fibrosa ósea, gen GNAS1, bifosfonatos.

Abstract

FIBROUS DYSPLASIA OF BONE

Fibrous dysplasia of bone is a noninherited developmental anomaly of bone characterized by abnormal proliferation of fibroblasts and differentiation of osteoblasts that cause a replacement of trabeculous bone by fibrous connective tissue. It is caused by a somatic mutation in the GNAS1 gene, which induces an undifferentiated mesenquimal cells activation and proliferation with formation of fibrous

**E-mail: mariela.varsavsky@hospitalitaliano.org.ar*

tissue and abnormal osseous trabeculae. There are monostotic, polyostotic and craniofacial variants with different grades of bone pain, deformities and fractures, although many cases remain asymptomatic. Aneurysmal bone cysts, bleeding, neurological compromise and infrequently osteosarcoma are possible complications. Some cases are associated to McCune-Albright syndrome, Mazabraud syndrome or hypophosphatemia and osteomalacia due to to renal tubular loss induced by FGF23 produced by dysplastic tissue.

The findings on conventional radiography are characteristic although variable and evlolve with time. Bone scintigraphy is the most sensitive technique to evaluate the extent of disease. Differential diagnosis include several osseous lesions of similar appearance and, in some cases, bone biopsy or genetic testing may be necessary.

Today, there is no consensus regarding the therapeutic approach for these patients and it is necessary a multidisciplinary medical team. Watchful waiting or surgical interventions can be indicated, depending on the type of bone lesions. Bone pain and associated endocrinopathies management are very important. Most published experience refers to the use of bisphosphonates and, more recently, denosumab. Current treatments are insufficient to modify the natural curse of the disease and therefore, new molecules with specific action on GNAS1 gene or affected mesenchymal cells are necessary.

Key words: *fibrous dysplasia of bone, GNAS1 gene, bisphosphonates.*

Introducción

La displasia fibrosa ósea (DF) es una enfermedad benigna del hueso, poco frecuente, no hereditaria, caracterizada por una proliferación anormal de fibroblastos y diferenciación deficiente de osteoblastos que conduce a un reemplazo del tejido óseo esponjoso por tejido conectivo fibroso. Es originada por una mutación genética específica (OMIM#174800) y se manifiesta con un amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos hasta anomalías óseas severas de carácter grave e incapacitante.[1] Esta condición fue descripta por primera vez en 1942 por Lichtenstein y Jaffe.

La enfermedad puede afectar un solo hueso (DF monostótica), varios (DF poliostótica), el esqueleto entero (DF panostótica) y también existe una variante craneofacial.[2,3] En algunos casos, las lesiones óseas se presentan junto a diversas manifestaciones extraesqueléticas, cuya suma constituye síndromes específicos: hiperpigmentación cutánea, hiperfunción de glándulas endocrinas (síndrome de McCune-Albright; SMA), mixomas en distintos órganos (síndrome de Mazabraud) o tubulopatía renal.[4-6] También se ha descripto DF en algunos casos de neurofibromatosis tipo 1 (NF 1).[7] La DF representa alrededor de un 5% de las lesiones o tumores óseos benignos. Su prevalencia real es desconocida, dado que muchos individuos permanecen asintomáticos; sin embargo algunos autores estiman que podría afectar a 1/300 000 individuos.[5] Las lesiones suelen identificarse en la infancia o adolescencia y la mayoría de los individuos afectados de formas monostóticas se diagnostican en las tres primeras décadas de la vida, mientras que las formas poliostóticas tienden a presentarse a edades menores (media 8 años de edad). La incidencia es similar en ambos géneros, aunque los casos de síndrome de McCune-Albright son más frecuentes en mujeres.[8] Una forma poco frecuente de displasia fibrosa es el querubismo, cuya etiología es una mutación de carácter autosómico dominante del gen *SH3BP2.*[9]

Biología molecular e histología

La anomalía subyacente en las distintas formas de DF es la presencia de una mutación somática activadora del gen *GNAS1*, localizado en el cromosoma 20q13.2-13.3, que codifica la subunidad alfa de la proteína G activadora (Gsα). Como consecuencia de esta mutación se produce una activación constitutiva de la adenilciclasa asociada a proteína G; el exceso de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) resultante actúa como segundo mensajero a nivel intracelular mediando los efectos patológicos en las células mesenquimales comprometidas[10] (Figura 1). Estas mutaciones no son de carácter hereditario; se producen tras la fase cigótica del desarrollo y originan un mosaicismo somático, en el cual coexisten líneas celulares con la alteración genética y poblaciones celulares normales.[11]

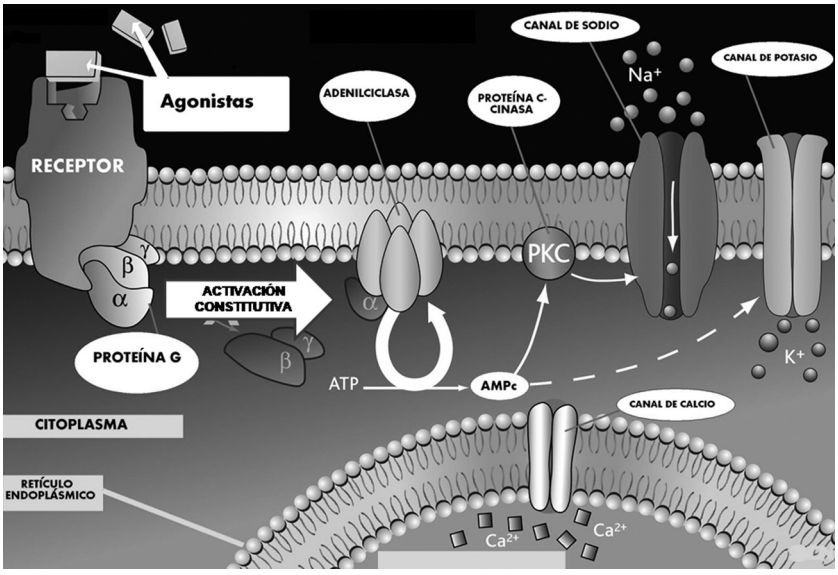

Figura 1. Vías de señalización intracelular mediadas por receptores acoplados a proteína G estimuladora. Una mutación somática del gen *GNAS1* produce la activación constitutiva de la subunidad alfa. AMPc: adenosín monofosfato cíclico; ATP: adenosín trifosfato; PKC: proteinquinasa C.

En un metanálisis se comunicó el hallazgo de mutaciones específicas del gen *GNAS1* en el 71,9% de los casos de DF y la mayoría fueron mutaciones *missense* del codón 201 (*R201C* y *R201H*).[12] Este defecto genético es común tanto a las formas monostóticas como poliostóticas. La mutación puede producirse en diferentes etapas del desarrollo prenatal originando un conjunto de células derivadas de la célula con la mutación original. Este es un factor determinante de la distribución posnatal de células mutadas en el organismo y, por lo tanto, de la severidad y extensión de la enfermedad. Esta anomalía induce una activación y proliferación de células mesenquimales indiferenciadas con acumulación progresiva en los espacios medulares. Se produce un marcado incremento en la osteoclastogénesis en la cual intervienen niveles aumentados de IL-6 y una sobreexpresión de RANK-L.

Con la evolución de las lesiones se produce una pérdida localizada de tejido hematopoyético y fibrosis medular. Las células osteoprogenitoras mutadas son funcional y

morfológicamente anómalas y originan una deposición de tejido óseo defectuoso. A nivel histológico, las lesiones de DF se caracterizan por un tejido fibroso denso con áreas de metaplasia ósea en forma de trabéculas con disposición espacial anómala. Así, las trabéculas óseas presentan alteraciones estructurales (patrón en "escritura china" o "sopa de letras") con importantes defectos de mineralización.[13] El estroma fibroso es usualmente de baja celularidad con cantidades variables de una matriz de colágeno denso y material mixoide. Además, el colágeno del osteoide presenta alteraciones de orientación y composición bioquímica. Se describen en algunos casos hallazgos histológicos con características de osteomalacia severa que se asocian a producción excesiva de FGF23. En ocasiones se observa un componente cartilaginoso, integrado por lóbulos de cartílago hialino maduro, variante mencionada en la literatura como displasia fibrocartilaginosa y que afecta en particular el fémur proximal.[14] El tejido displásico es altamente vascularizado y, por este motivo, propenso a sangrados espontáneos con formación de quistes poshemorrágicos o quistes óseos aneurismáticos secundarios. En casos extremos, en formas de DF poliostótica, se producen anastomosis arteriovenosas que pueden conducir al desarrollo de una insuficiencia cardíaca con alto gasto.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la DF puede variar desde una forma aislada monostótica asintomática descubierta incidentalmente en una radiografía hasta las formas severas y discapacitantes poliostóticas que involucran el esqueleto entero y producen escoliosis progresiva, deformidad facial con pérdida de visión o audición o ambas por compresión de nervios craneales. Las formas monostóticas afectan principalmente a huesos largos, costillas y radio. Las formas poliostóticas suelen comprometer el fémur próximal y la base del cráneo, aunque cualquier combinación de huesos afectados es posible con una media de 3-4 huesos afectados.[15,16] El hueso más frecuentemente afectado en la DF es el fémur (44%) seguido por el cráneo (38%), la pelvis (23%), las costillas (16%) y la columna (9%).[17]

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al efectuar el diagnóstico de la DF son el dolor óseo (65-40%), las fracturas (10%) y las deformidades (<5%). Es importante recordar que, en algunas series, se han descripto hasta un 25% de casos diagnosticados por lesiones asintomáticas detectadas incidentalmente por una imagen realizada a causa de otra patología.[17,18] El dolor afecta usualmente las costillas y los huesos largos y craneofaciales, puede ser intenso y no guarda relación directa con el tamaño de la lesión. En pacientes adultos suele ser más intenso y requerir la administración de analgésicos potentes.[19] Las deformidades óseas se producen como consecuencia de la expansión del tejido fibrótico, que presenta una resistencia biomecánica disminuida de las secuelas de las fracturas y de la formación de lesiones quísticas. Las fracturas pueden ocurrir en cualquier hueso afectado, en forma espontánea o ante traumatismos menores. A nivel craneofacial, el tejido óseo displásico puede presentar sangrados espontáneos, producir herniación a través de orificios craneales y desarrollar quistes, produciendo múltiples complicaciones como exoftalmos, compromiso de nervios ópticos, pérdida de audición, parálisis de pares craneales, obstrucción nasal, entre otras.[15]

En menos del 1% de los casos, las lesiones óseas se malignizan; el sarcoma osteogénico es la variante más frecuente. El tratamiento previo con radioterapia externa constituye un factor de riesgo para la aparición de estos tumores, que son generalmente agresivos y de mal pronóstico.[14]

El hallazgo de lesiones cutáneas hiperpigmentadas de tipo "café con leche" o de disfunciones endocrinológicas concomitantes debe hacer sospechar SMA, el cual se diagnostica en 5-15% de los casos de DF.[17,18]

Las lesiones de la piel están presentes desde la infancia: típicamente afectan el rostro, el tórax y las extremidades con tendencia a seguir una distribución en torno a la línea media y de las llamadas líneas de desarrollo de Blashko.[20] La endocrinopatía más frecuente es la pubertad precoz (90%), seguida por el exceso de hormona de crecimiento y el hipertiroidismo y, mucho más infrecuente, la presencia de hipercortisolismo o la hiperprolactinemia. La mayoría de los pacientes con SMA tiene una sola endocrinopatía asociada pero se han descripto pacientes con múltiples endocrinopatías. El 87% de quienes padecen SMA presentan formas poliostóticas de DF.[17]

La hipofosfatemia mediada por factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) secretado por el tejido displásico, es más frecuente en la forma polióstotica y en el SMA (30-50%).[5,18] La hipofosfatemia por el exceso de pérdida renal de fosfatos puede inducir osteomalacia o raquitismo con dolor óseo y deformidades; esta podría ser la razón por la cual estos pacientes con DF presentan mayor dolor óseo que aquellos con fosfatemia normal.[18]

El hallazgo de mixomas que comprometen músculos cercanos a los huesos afectados por la DF debe hacer sospechar un síndrome poco frecuente pero que es importante tener en cuenta, como el síndrome de Mazabraud. Dichos mixomas intramusculares y de partes blandas asociados a este síndrome son de crecimiento lento, benignos y generalmente indoloros.[21]

Estudios por imágenes

Los hallazgos radiológicos son característicos, aunque variables y de carácter evolutivo. Cuando las lesiones de la DF se presentan en el esqueleto apendicular son radiolúcidas con cortical adelgazada y apariencia en "vidrio esmerilado" (Figura 2). Cuando afecta un hueso largo, la lesión puede limitarse a la metáfisis o bien afectar una porción variable de la diáfisis (Figuras 3 y 4). Las lesiones cra-

Figura 2. Displasia Fibrosa en radio: lesión radiolúcida, con adelgazamiento de la cortical y apariencia en "vidrio esmerilado".

Figura 3. Compromiso de Displasia Fibrosa en diáfisis y metáfisis del extremo distal del húmero. Las imágenes radiológicas adoptan un aspecto de múltiples lesiones medulares expansivas, coalescentes y radiolúcidas, con adelgazamiento de la cortical.

Figura 4. Displasia Fibrosa, compromiso del húmero. Las imágenes expansivas medulares adoptan un aspecto más heterogéneo y coalescente.

Figura 5. Lesión de Displasia Fibrosa en el radio: aspecto heterogéneo con componentes escleróticos y apariencia "pagetoide".

neales de la DF afectan más frecuentemente los huesos faciales y de la base del cráneo, con imágenes escleróticas de aspecto "pagetoide" y cuya expresión clínica suele ser una asimetría facial con protrusión en las regiones malar, frontal o temporal. La tomografía computarizada muestra áreas focales expansivas con apariencia homogénea en "vidrio esmerilado" pero, en individuos con DF de larga evolución, el aspecto de las lesiones es más heterogéneo, con quistes focales y áreas escleróticas.[20] En niños, las imágenes más frecuentes son las lesiones medulares expansivas con adelgazamiento de la cortical y aspecto en "vidrio esmerilado", mientras que en adultos las lesiones son más heterogéneas y con un mayor componente esclerótico (Figura 5). La observación de lesiones rápidamente expansivas con destrucción del hueso cortical debe alertar sobre la posibilidad de malignización.[19]

La DF se diagnostica habitualmente por la clínica y la evaluación radiológica. En caso de una radiografía con lesiones compatibles con DF se debe obtener una imagen adicional para realizar el diagnóstico de DF y valorar signos de actividad y agresividad de la lesión (cortical, osteólisis, infiltración de tejidos blandos, etc.); la tomografía computarizada (TC) es mejor que la resonancia magnética nuclear (RMN) para valorar todos estos signos. En caso de afección craneal puede ser necesario realizar tanto TC como RMN para visualizar mejor los compromisos neurológicos comúnmente relacionados con la las lesiones de la DF. Todos los pacientes con DF deben tener una completa evaluación del esqueleto para determinar la extensión de la enfermedad y, en este sentido, la técnica con mayor sensibilidad para identificar las otras áreas involucradas es la gammagrafía ósea. Una vez detectadas posibles lesiones en la gammagrafía se debe estudiar cada área afectada con radiografía como primera opción.[21-23]

Laboratorio

Las lesiones de la DF inducen un aumento del remodelado óseo produciendo aumento en los niveles séricos y urinarios de marcadores de remodelado óseo en relación directa con la masa de tejido óseo afectada por la DF.

Los niveles de calcio, PTH intacta y 25OH vitamina D en general se encuentran dentro de los rangos de normalidad.[18]

En ocasiones, el tejido displásico de la DF produce exceso FGF23, el cual induce una pérdida de fosfatos por la orina con hipofosfatemia como consecuencia de estas pérdidas urinarias. Los niveles séricos de FGF23 se correlacionan con la masa de células osteogénicas de las lesiones de la DF. Se recomienda la medición de fosfaturia en los pacientes con DF porque es frecuente encontrar exceso de eliminación de fosfatos sin hipofosfatemia.[18]

Diagnóstico diferencial

Existen múltiples lesiones fibro-óseas con características clínico-radiológicas similares a la DF que deben considerarse en el diagnóstico diferencial (Tabla). La NF1 y la DF asociada a SMA tienen algunos aspectos clínicos en común, como el compromiso cutáneo y las alteraciones esqueléticas. Los hallazgos dérmicos de la NF1 incluyen 6 o más manchas "café con leche", las cuales generalmente son de bordes definidos, mientras que las lesiones del SMA presentan bordes más irregulares. Las lesiones esquéleticas más frecuentes en la NF1 son la cifoescoliosis y la displasia tibial con pseudoartrosis. También incluye tumores de sistema nervioso como neurofibromas y gliomas del nervio óptico, nódulos de Lisch en el iris y pecas axilares o inguinales. Los tumores de células gigantes son lesiones con hallazgos histopatológicos similares a la DF, con proliferación de células del estroma de la médula ósea y presencia de múltiples células gigantes. Estos tumores son típicamente benignos pero pueden producir erosión ósea localizada. En la resonancia magnética, el aspecto de las metástasis en secuencias T1 son similares a la DF pero, a diferencia de esta, existe un importante realce de las lesiones después de la administración del contraste.[20] En ocasiones es necesaria una biopsia de las lesiones para realizar el diagnóstico diferencial, o eventualmente el estudio genético para detectar la mutación *GNAS1*. Es importante tener en cuenta que existe una alta variabilidad para la detección de las mutaciones dependiendo del nivel de mosaicismo somático y de la sensibilidad de la técnica utilizada para el estudio genético.[12]

Tabla. Diagnóstico diferencial de displasia fibrosa[16, 17]

Quistes óseos simples
Fibromas no osificantes múltiples
Angiomatosis esquelética
Hiperparatiroidismo primario
Enfermedad de Paget ósea
Quistes óseos aneurismáticos
Osteosarcoma
Tumor de células gigantes
Metástasis óseas múltiples
Lesiones óseas de neurofibromatosis tipo 1

Posibilidades terapéuticas

El tratamiento de la DF es muy discutido actualmente y no existe un consenso unánime acerca del abordaje terapéutico de estos pacientes. El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinario con participación de endocrinólogos, traumatólogos, neurocirujanos, unidades de dolor, etc. Se sugiere adoptar una actitud conservadora y expectante en caso de lesiones asintomáticas y estables en el tiempo, especialmente después de la pubertad, momento a partir del cual las lesiones displásicas tienden a estabilizarse espontáneamente. Los procedimientos quirúrgicos se encuentran especialmente indicados en los casos donde es necesaria la corrección de deformidades, estabilización de fracturas, o donde existe riesgo de pérdida de visión o audición por compresión y/o fallo del tratamiento médico. No estarían indicadas las cirugías profilácticas dado que las lesiones displásicas a las cuales se les ha realizado curetaje o injerto óseo tienen una alta tasa de recurrencia.[22] La cirugía también estaría indicada para realizar biopsias y confirmar el diagnóstico de DF en los casos donde se planteen dudas al

respecto.[24] El diagnóstico y tratamiento de la escoliosis es extremadamente importante por su rápida progresión, que puede generar un compromiso ventilatorio severo; la fusión vertebral ha demostrado utilidad en estos casos. El tratamiento quirúrgico de las lesiones craneofaciales solo debe realizarse en caso de compresiones, debido a que dichas lesiones tienen una alta tasa de recurrencia y no suele ser posible la resección completa de las áreas comprometidas.[24] Los pacientes asintómaticos pueden ser controlados regularmente con radiografías seriadas. Los niños con grandes lesiones, lesiones en fémur proximal o en huesos que soportan el peso corporal deben controlarse más frecuentemente. Las deformidades de la DF en general se estabilizan cuando la etapa de crecimiento finaliza, pero pueden reactivarse durante los embarazos.[25]

El manejo del dolor es un componente muy importante en estos pacientes y suele requerir la utilización de analgésicos potentes. Ante una reagudización del dolor se debe excluir una fractura, compresión o alguna otra lesión que pueda requerir intervención ortopédica. En casos de dolor refractario a analgésicos se debería indicar terapia con bifosfonatos.[26] Inicialmente solo se recomendaba en adultos sintomáticos, pero en los últimos años también se están utilizando en niños. El fundamento para la utilización de bifosfonatos se basa en la presencia de abundante resorción ósea osteoclástica dentro y alrededor del tejido fibroso observado en la DF. Chapurlat y col. sugieren utilizar pamidronato intravenoso (180 mg cada 6 meses) asociado a adecuados aportes de calcio y vitamina D. Se han publicado varias series de casos no controlados con placebo de pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos en altas dosis (pamidronato y zoledronato) que reportan mejoría en el dolor y variables efectos, en algunas de las series, en la apariencia de las lesiones radiográficas de la DF.[26-28] La duración del tratamiento con bifosfonatos no está claramente establecida. Se podría intentar suspender su administración cuando se logra disminución del dolor y normalización de los marcadores de remodelado óseo, debido a que se han descripto casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes con DF que presentaban factores de riesgo como el tratamiento con altas dosis y períodos prolongados con bifosfonatos intravenosos, infecciones dento-alveolares y procedimientos quirúrgicos odontológicos.[29] Recientes reportes sugieren una promisoria alternativa con el denosumab en altas dosis (240 mg/año, administrado cada 3 meses) demostrando también, al igual que los bifosfonatos, una disminución del dolor y supresión de los marcadores de remodelado óseo.[30] Esta terapeútica se fundamenta en la expresión del RANKL en el tejido displásico.

En el manejo de estos pacientes es muy importante el tratamiento de las endocrinopatías asociadas ya que pueden contribuir a una peor evolución y pronóstico de las lesiones displásicas. El tratamiento de estas endocrinopatías no difiere del tratamiento habitual respecto del realizado cuando se presentan en forma aislada, no asociadas a DF.[6] En caso de hipofosfatemia mediada por FGF23 es necesario el tratamiento con suplementos de sales de fosfato, administrándolas preferiblemente por vía oral, y utilizar la infusión intravenosa solamente para casos severos con niveles de fosfatemia (< 1 mg/dl o 0,32 mmol/L); también es importante mantener adecuados niveles de 25OH vitamina D y aporte de calcio.[18].

Los tratamientos disponibles para la DF son insuficientes para modificar el curso de la enfermedad, por lo cual actualmente se está poniendo énfasis en el desarrollo de moléculas que actúen específicamente en la mutación del gen *GNAS1* o en las células osteoprogenitoras comprometidas.[11]

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: agosto 2017.
Aceptado: diciembre 2017.

Referencias

1. Collins MT. Spectrum and natural history of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 2:99-104.
2. Anitha N, Sankari SL, Malathi L, Karthick R. Fibrous dysplasia-recent concepts. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7:171-2.
3. Rahman AM, Madge SN, Billing K, et al. Craniofacial fibrous dysplasia: clinical characteristics and long-term outcomes. *Eye (Lond)* 2009; 12:2175-81.
4. Riminucci M, Robey PG, Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4:401-11.
5. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:55-69.
6. Collins MT, Chebli C, Jones J, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001; 16:806-13.
7. Sujatha S, Jatti D. Neurofibromatosis and fibrous dysplasia manifesting in the same patient: A rare case report. *J Investig Clin Dent* 2015; 6:77-80.
8. Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, Lackman RD. Fibrous dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 5:305-13.
9. Bhattacharya S, Mishra RK. Fibrous dysplasia and cherubism. *Indian J Plast Surg* 2015; 48:236-48.
10. Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, et al. Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2000; 15:120-8.
11. Lietman SA, Schwindinger WF, Levine MA. Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4:380-5.
12. Lee SE, Lee EH, Park H, et al. The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Hum Pathol* 2012; 43:1234-42.
13. Riminucci M, Liu B, Corsi A, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999; 87:249-58.
14. Vaishya R, Agarwal A, Gupta N, Vijay V. Fibrocartilaginous dysplasia of the bone: a rare variant of fibrous dysplasia. *Cureus* 2016; 8:448.
15. Alonso G, Muñoz-Torres M. Displasia ósea fibrosa en un varón joven. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:195-200.
16. Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, Lackman RD. Fibrous dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 5:305-13.
17. Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic factors from and epidemiologic evaluation of fibrous dysplasia of bone in a modern cohort: the FRANCEDYS Study. *J Bone and Miner Res* 2016; 12:2167-72.
18. Thomsen MD, Rejnmark L. Clinical and radiological observations in a case series of 26 patients with fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int* 2014; 94:384-95.
19. Boyce AM. Fibrous dysplasia. (2017, Aug 4) http://www.endotext.org/chapter/fibrous-dysplasia/
20. Raus I, Coroiu RX. Mc-Albright syndrome: association of fibrous dysplasia, café-au-lait skin spots and hyperthyroidism-case report. *Clujul Med* 2016; 89:559-64.
21. Ramírez Mejía AL, Moreno Casado MJ, Ahumada Pavez NR, Rojas Soldado MA. Síndrome de Mazabraud. Nuevo caso clínico y revisión de los hallazgos. *Reumatol Clin* 2016; 12:336-8.
22. Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:1.
23. Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: Imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow – up guidelines. *Eur J Radiol* 2014; 33:1828-42.

24. Kumar KA, Kishore PK, Mohan AP, Venkatesh V, Kumar BP, Gandla D. Management and treatment outcomes of maxillofacial fibro-osseous lesions: a retrospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14:728-34.
25. Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, Butman JA, Fliss DM, Gil Z. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia - a meta-analysis. *PloS ONE* 2011; 6:e25179
26. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra, Hamdy NA. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2017; 32:264-76.
27. Ohno I, Higuchi C. Zoledronate therapy for the pathological humeral fracture in polyostotic fibrous dysplasia: a case report. *J Clin Med Res* 2015; 7:901-6.
28. Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004; 35:235-42.
29. Metwally T, Burke A, Tsai JY, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74:1983-99.
30. Eller-Vainicher C, Rossi DS, Guglielmi G, et al. Prompt clinical and biochemical response to denosumab in a young adult patient with craniofacial fibrous dysplasia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13:253-6.

Actual. Osteol 2017; 13(3): 243-250
Internet: http://www.osteologia.org.ar

REPORTE DE CASOS / *Case report*

CRISIS HIPERCALCÉMICA CAUSADA POR ADENOMA PARATIROIDEO: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Luis Agustín Ramírez Stieben,[1,2*] Nahuel Luis Guadagnoli,[1] Gustavo Adolfo Sylvestre Begnis,[3] Mariano Farías,[4] Silvia Luján.[1]

[1] *Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Privado de Rosario.* [2] *Servicio de Endocrinología Centro Médico IPAM.* [3] *Servicio de Cirugía General del Hospital Privado de Rosario.* [4] *Servicio de Nefrología, Grupo Gamma, Hospital Privado de Rosario, Argentina*

Resumen

La hipercalcemia es un trastorno común que representa aproximadamente el 0,6% de todas las admisiones médicas agudas. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) y las neoplasias malignas son las dos causas más comunes de elevación de los niveles séricos de calcio; constituyen, en conjunto, alrededor del 90% de todos los casos.

La presentación sintomática clásica de la hipercalcemia se observa con relativa poca frecuencia en el mundo desarrollado; la presentación más común es la detección asintomática en las pruebas bioquímicas. Sin embargo, en casos raros, el HPTP puede desarrollar hipercalcemia aguda, grave y sintomática, llamada crisis hipercalcémica (CH). Esta condición se asocia a alteraciones profundas en el estado mental y las funciones cardíaca, renal y gastrointestinal en presencia de concentraciones marcadamente elevadas de calcio sérico y paratohormona (PTH). Mientras que algunas elevaciones en el calcio sérico pueden ser bien toleradas, los síntomas de la CH son severos. Si el tratamiento se retrasa, la CH puede provocar la muerte.

Describimos el caso de un paciente masculino que ingresa en la unidad de cuidados críticos por una CH secundaria a un HPTP por adenoma paratiroideo.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, crisis hipercalcémica, adenoma paratiroideo.

Abstract

HYPERCALCEMIC CRISIS DUE TO PARATHYROID ADENOMA: REPORT OF A CLINICAL CASE

Hypercalcaemia is a most common disorder, accounting for approximately 0,6% of all acute medical admissions. Primary hyperparathyroidism (PHPT) and malignancy are the two most common causes of increased serum calcium levels, together accounting for about 90% of all cases.

The classical symptomatic presentation of hypercalcaemia is seen relatively rarely in the developed world, the most common presentation being asymptomatic and detected following on biochemical testing. However, in rare cases HPTP can result in acute, severe and symptomatic hypercalcemia, called hypercalcemic crisis (HC). This condition is associated with profound disturbances in mental status, and cardiac, renal, and gastrointestinal function in the presence of markedly increased serum calcium and parathyroid hormone (PTH) concentrations. While some elevations in serum calcium can be well to-

* *E-mail: ramirez.stieben@gmail.com*

lerated, symptoms of HC are severe. If treatment is delayed, HC can result in death. We describe herein a case of a male patient who was admitted to the intensive care unit as a consequence of HC resulting from elevated PTH, secondary to a parathyroid adenoma.

We describe the case of a male patient who was admitted to the critical care unit for a HC mediated by PTH secondary to a parathyroid adenoma.

Key words: *primary hyperparathyroidism, hypercalcemic crisis, parathyroid adenoma.*

Introducción

La hipercalcemia es un trastorno sistémico cuyas manifestaciones clínicas están fuertemente influenciadas por la etiología, la edad del paciente, la severidad del cuadro y la rapidez de comienzo. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) y las neoplasias son las dos causas más frecuentes de hipercalcemia, correspondiendo a un 90% de los casos.[1,2]

Por su parte, el HPTP es un trastorno relativamente común causado por la sobreproducción autónoma de parathormona (PTH) y caracterizado por una elevación en la concentración sérica de calcio y niveles elevados o inapropiadamente normales de PTH.[3]

La crisis hipercalcémica (CH) es una complicación grave del HPTP que requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento médico y quirúrgico urgente. Se define por la presencia de una concentración sérica de calcio total mayor de 14 mg/dl o valores entre 12 y 14 mg/dl con síntomas severos.[4] Se produce por una acumulación y sobrecarga excesiva de calcio sérico que no logra ser depurado por el sistema renal. Los síntomas pueden ser inespecíficos, dificultando su diagnóstico e incluyen compromiso del sistema gastrointestinal, neurológico, cardiovascular y renal. Los casos graves se presentan con obnubilación, coma, deshidratación severa e insuficiencia renal. El diagnóstico tardío o el tratamiento inadecuado predispone a la muerte por paro cardíaco, insuficiencia renal o encefalopatía metabólica. El tratamiento incluye hidratación urgente y determinación de la causa subyacente. La paratiroidectomía es la única opción curativa para la CH secundaria a un HPTP y, en contraste con la mayoría de las cirugías paratiroideas (que son electivas),[5,6] es urgente y recomendada durante la misma admisión.[7]

Se describe el caso de un paciente masculino que ingresa en la unidad de cuidados críticos por una CH mediada por PTH.

Caso clínico

Paciente de 59 años con antecedentes de prostatitis crónica y consumo crónico de antiinflamatorios no esteroides por fascitis plantar, que ingresa en nuestra institución por un cuadro clínico progresivo caracterizado por astenia, mal estado general, mialgias generalizadas, hiporexia, disminución del ritmo diurético, náuseas y vómitos de contenido bilioso de tres días de evolución. Refería cambios del hábito evacuatorio con constipación y heces caprinas asociadas a una pérdida de 8 kg de peso corporal de aproximadamente un año de evolución.

Al examen físico presentaba signos clínicos de deshidratación con mucosas secas, disminución de la turgencia cutánea y enoftalmia. Signos vitales: tensión arterial 140/90 mm Hg, frecuencia cardíaca 110 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 20 ciclos/minutos, temperatura axilar 36,3 °C. Vigil, orientado en tiempo, espacio y persona. Presentaba irritabilidad y labilidad emocional. Ritmo cardíaco regular, ruidos normofonéticos, sin soplos audibles. Murmullo vesicular conservado. Abdomen excavado, blando, depresible, indoloro, ruidos hidroaéreos conservados. Se constató hiperreflexia generalizada y temblor fino distal. No se observó meningismo ni foco neuroló-

gico. Cuello cilíndrico, no palpándose lesiones en tiroides ni región cervical.

En el análisis bioquímico de ingreso (Tabla 1, columna A) se constata elevación del calcio plasmático total (24,7 mg/dl), del calcio iónico plasmático (10,96 mg/dl) y de la PTH (2416 pg/ml; valores de referencia: 15-65 pg/ml) y deficiencia de vitamina D [25-hidroxivitamina D (25OHD): 13,9 ng/ml], asociada a una elevación de los productos nitrogenados (urea: 105 mg/dl y creatinina 2,84 mg/dl). Se inicia expansión con cristaloides (6000 ml de solución salina 0,9% en las primeras 24 horas) y, posteriormente, diuréticos de asa (furosemida 20 mg cada 6 horas por vía intravenosa). Se infunde pamidronato (dosis única intravenosa: 90 mg) y, en el 2° día de internación, se decide terapia de reemplazo renal (hemodiálisis) de urgencia por persistencia de hipercalcemia (Tabla 1, columna B), que se realiza durante dos días consecutivos con respuesta satisfactoria. Simultáneamente se indica tratamiento con cinacalcet en una dosis de 30 mg/día por vía oral.

Tabla 1. Análisis bioquímicos al ingreso y durante la evolución de un paciente con crisis hipercalcémica

	Ingreso	2º día	1° día Pos cirugía	Valores normales
Calcemia (mg/dl)	24,70	23,90	10,40	8,50-10,50
Calcio iónico (mg/dl)	10,96	12,60		4,50-5,20
Fosfatemia (mg/dl)	3,70	3,60	4,10	2,50-5,00
PTH (pg/ml)	2416,00		224,00	150,00-65,00
25OHD (ng/ml)	13,90			>30,00
FAL (UI/l)	216,00			400,00-130,00
Uremia (mg/dl)	105,00	123,00		17,00-49,00
Creatininemia (mg/dl)	2,84	2,87		0,70-1,20
Natremia (mEq/l)	135,00	141,00		135,00-145,00
Potasemia (mEq/l)	3,70	3,20		3,50-5,00
Hematocrito (%)	41,10			36,00-53,00
Hemoglobina (g/dl)	13,30			12,00-16,00
Leucocito (cél./µl)	23700,00			3900,00-11000,00
Glucemia (mg/dl)	122,00	134,00		70,00-110,00
Eritrosedimentación (mm/hora)	297,00			15,00-190,00
CPK (UI/l)	29,00			10,00-41,00
GOT (UI/l)	12,00			10,00-40,00
GPT (UI/l)	6,92			6,00-8,00
Proteínas totales (g/dl	3,70			3,60-4,60
Albuminemia (g/dl)	297,00			15,00-190,00

PTH: paratohormona; FAL: fosfatasa alcalina; CPK: creatinfosfatoquinasa; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica.

Para el diagnóstico topográfico se solicitó una ecografía cervical y un centellograma/SPECT de paratiroides/TC con 99Tc-sestaMIBI. En la ecografía se constató un nódulo sólido hipoecogénico de 9 × 9 mm de diámetro en lóbulo tiroideo izquierdo, mientras que en el SPECT se evidenció un foco hipercaptante sobre una imagen nodular de 2 × 3 cm en mediastino superior, a la derecha del esófago y en contacto con el borde posterior con la tráquea (Figura 1).

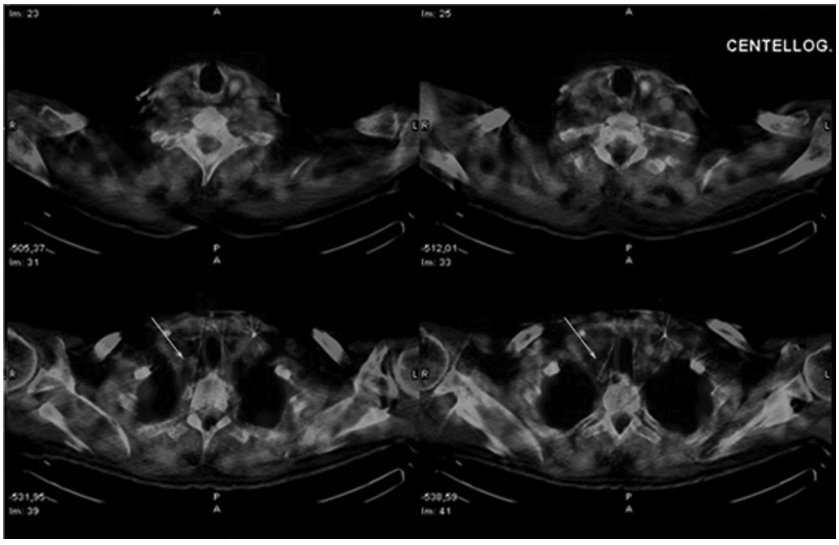

Figura 1. Centellograma/SPECT de paratiroides/TC con 99Tc-sestaMIBI. Foco hipercaptante sobre lesión nodular.

Asimismo, se solicitaron estudios bioquímicos adicionales (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis bioquímicos complementarios para el diagnóstico diferencial

		Valores normales
TSH (µUI/ml)	1,10	0,27-4,20
PRL (ng/ml)	39,30	4,00-15,00
Cadenas livianas en suero		
Lambda (mg/ml)	123,00	93,00-242,00
Kappa (mg/ml)	196,00	138,00-375,00
Gammaglobulinas (g/dl)	0,90	0,70-1,30
Proteinuriograma	Ligera albuminuria	
PSA (ng/ml)	6,90	<4,00
CEA (ng/ml)	2,30	<3,40

TSH: tirotrofina; PRL: prolactina; PSA: antígeno prostático específico; CEA: antígeno carcinoembrionario.

En las radiografías de ambas manos (proyecciones frente y perfil) se constataron erosiones óseas subperiósticas en falanges (Figura 2) y, en un estudio tomográfico de abdomen sin contraste, se evidenciaron litiasis renal bilateral y calcificaciones del parénquima renal, compatibles con nefrocalcinosis. Se realizó videolaringofibroscopia que mostró motilidad conservada de cuerdas vocales.

Figura 2. Radiografía de ambas manos (proyecciones frente (A y B) y oblicuo (C y D). Con flechas blancas se señalan las zonas más evidentes de erosión ósea subperióstica.

Se interpreta como crisis hipercalcémica secundaria a hiperparatiroidismo primario y se decide intervención quirúrgica, realizándose resección de glándula paratiroidea afectada mediante paratiroidectomía mínimamente invasiva.

En el período posoperatorio se constató normalización de los niveles de calcio séri-

co y una reducción significativa de los niveles de parathormona (Tabla 1, columna C). Se inició suplementación con colecalciferol (100.000 UI, vía oral en dosis única) y gluconato de calcio intravenoso (infusión de 1 mg/kg/hora de calcio elemental durante 48 horas) para prevención del síndrome de hueso hambriento. Luego se continuó con 2000 mg/día de calcio elemental y 0,50 µg/día de calcitriol, ambos por vía oral.

El estudio anatomopatológico diferido reveló una lesión adenomatosa paratiroidea de 2,5 de diámetro mayor, vascularizada, encapsulada y surcada de tabiques de tejido conectivo, con células con un patrón de crecimiento difuso, mayormente principales y otras de citoplasmas claros, sin atipía citológica. No se constató la presencia de figuras de mitosis frecuentes, ni invasión de cápsula conectiva o de vasos sanguíneos.

Discusión

Describimos el caso de un paciente que ingresó en la unidad de cuidados críticos por una CH mediada por PTH debida a un adenoma paratiroideo. Presentó compromiso neurológico, renal y gastrointestinal y, tras la estabilización clínica y bioquímica, se lo sometió a una paratiroidectomía mínimamente invasiva dirigida al adenoma paratiroideo identificado en el centellogrma de paratiroides-SPECT. En el estadio preoperatorio y antes de implementarse el tratamiento médico (fluidoterapia, diuréticos de asa, antirresortivos y hemodiálisis), presentó niveles extraordinariamente elevados de calcio sérico (24,7 mg/dl) y de PTH (2416 pg/ml), distinguiéndose de la mayoría de los reportes de casos clínicos publicados.[7-10]

La hipercalcemia tiene una prevalencia del 1% en el ámbito extrahospitalario y del 5% en pacientes hospitalizados.[11] Las neoplasias malignas (cáncer de pulmón, mama, ovario, mieloma múltiple y linfomas) constituyen la causa más frecuente de hipercalcemia sintomática,[2] mientras que el HPTP suele cursar como una hipercalcemia crónica leve y, con frecuencia, asintomática. Sin embargo, la CH es una entidad poco común (1,6-6% de los pacientes con HPTP desarrollan hipercalcemia aguda)[7] pero con una elevada mortalidad (93,5%) aun tras el tratamiento quirúrgico (6,7%).[11]

Aunque no hay una definición estandarizada de CH, una forma arbitraria pero razonable de definirla es la siguiente: calcemia corregida por la albuminemia superior a 14 mg/dl asociada, típicamente, con una disfunción orgánica. El diagnóstico debe considerarse también en aquellos pacientes severamente sintomáticos con hipercalcemia menos marcada. La presentación más común involucra a pacientes con hipercalcemia asintomática, leve y de larga duración por un HPTP benigno que presentan una descompensación aguda y una hipercalcemia marcada.

Un estudio retrospectivo de 1310 pacientes con HPTP sometidos a paratiroidectomía demostró que los pacientes con CH (n=88) presentaron valores significativamente superiores de calcio sérico total (15,6 ± 2,0 mg/dl vs. 11,8 ± 0,8, p<0,0001), PTH (782 ± 878 pg/ml vs. 231 ± 302 pg/ml, p<0,0001) y creatininemia (1,6 ± 0,9 mg/dl v. 0,98 ± 0,4 mg/dl, p<0,0001).[7] Como puede analizarse, tanto los valores de calcemia como de PTH son inferiores a los observados en nuestro paciente. Esto podría deberse al prolongado tiempo de duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta su internación en nuestra institución, así como también a la coexistencia de insuficiencia renal e hipovitaminosis D, que darían lugar a un hiperparatiroidismo secundario concurrente. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D y las menores concentraciones de la hormona son más prevalentes en los pacientes con CH. Esto se demostró en otra cohorte retrospectiva de 183 pacientes en la cual la media de vitamina D fue 16 ng/dl en los pacientes con CH (n=29) vs. 26 ng/ml de los pacientes sin crisis.[8] Por lo tanto, la hipovitaminosis D reportada en nuestro pa-

ciente (13,9 ng/dl) no sería un factor determinante sobre la marcada elevación de PTH (2418 pg/ml). Los valores elevados de PTH inducen a la producción de calcitriol por lo cual es otra causa de disminución del sustrato 25OH vitamina D.

Respecto del compromiso renal observado en nuestro paciente (nefrocalcinosis, litiasis renal y elevación de creatininemia), está demostrado que el riñón es un órgano frecuentemente afectado por la elevación crónica de la calcemia y la PTH en el HPTP.[12] La nefrolitiasis y las complicaciones relacionadas con ella, como infecciones urinarias, hidroureteronefrosis e insuficiencia renal, fueron consideradas complicaciones esperables en la era del HPTP sintomático, siendo menos prevalentes en la etapa del HPTP asintomático actual. Asimismo, la litiasis renal ocurre casi con la misma frecuencia en el HPTP normocalcémico (15%) y el hipercalcémico (19%);[13] la hipercalciuria es el factor de riesgo más importante para su génesis. Varios estudios recientes han confirmado que la paratiroidectomía satisfactoria es capaz de reducir la tasa de recurrencia de litiasis renal en el HPTP.[14] En cuanto a la disfunción renal, el HPTP ha sido reconocido como un claro factor de riesgo para su desarrollo. La hipercalcemia prolongada podría reducir la tasa de filtrado glomerular en casos de HPTP. Asimismo, deben considerarse otros factores adicionales que podrían repercutir negativamente, como la edad avanzada, la deshidratación inducida por la diuresis osmótica, la nefrolitiasis, la presencia de quistes renales, la elevación crónica de la PTH que aceleraría la lesión endotelial y, a su vez, generaría resistencia a la insulina, y la hipertensión arterial.[15-17]

Asimismo, se ha demostrado una correlación entre el grado de insuficiencia renal y los niveles de PTH en el HPTP.[18] Sin embargo, el umbral de la tasa de filtrado glomerular por debajo del cual se produciría un estímulo para la elevación de la PTH no ha sido definido. Un estudio de 294 pacientes con HPTP demostró que con una tasa de filtrado <30 ml/min/1,73 m^2 se elevaban significativamente los niveles de PTH (aunque con una tasa de filtrado <45 ml/min/1,73 m^2 ya comienzan los trastornos del metabolismo fosfocálcico).[19] Si consideramos esta evidencia y tenemos en cuenta el aclaramiento renal de creatinina de nuestro paciente (22,9 ml/min/1,73 m^2 estimada según ecuación MDRD-6), podríamos inferir que el grado de disfunción renal podría ser un factor condicionante para el marcado incremento de la PTH. Asimismo, debe tenerse en cuenta que el HPTP puede agravar la disfunción renal.[12]

El 80% de los HPTP son causados por un adenoma único paratiroideo, frecuentemente, de localización inferior. En un 15-20% de los casos se identifica una hiperplasia glandular, mientras que solo el 1% de los casos se deben a un carcinoma paratiroideo.[3] Sin embargo, la prevalencia del carcinoma paratiroideo se incrementa a un 4,5-5% en los casos de CH.[7,9] Otras condiciones consideradas como de alto riesgo de neoplasia maligna paratiroidea son: calcio sérico >14 mg/dl, paciente joven, sexo masculino, compromiso renal y óseo concomitante, masa palpable en cuello (mayor de 3 cm) y disfonía. Estos hallazgos incrementan 4,5 veces la posibilidad de que un paciente padezca un carcinoma paratiroideo.[20] Debido a que nuestro paciente comparte varios factores de riesgo, la posibilidad de carcinoma paratiroideo es elevada. La confirmación de esta entidad es histopatológica y, en tal sentido, los hallazgos de la biopsia arrojaron el diagnóstico de adenoma paratiroideo. Sin embargo, dos características cardinales para establecer el diagnóstico de cualquier tipo de cáncer, como la invasión local y las metástasis, no siempre están presentes en el carcinoma paratiroideo y, durante la cirugía, en ausencia de estos hallazgos, el diagnóstico es muy dificultoso y la biopsia por congelación resulta de poco valor. Debido a tales dificultades, los esfuerzos se han dirigido al desarrollo de otros métodos, como

la inmunohistoquímica y el análisis de ADN. La tinción inmunohistoquímica para parafibromina podría evitar errores diagnósticos: su ausencia es una herramienta poderosa para diagnosticar un carcinoma paratiroideo (sensibilidad del 96% y especificidad del 99%).[21] Sin embargo, las dificultades y la falta de disponibilidad de algunas técnicas hacen que hasta un 50% de los tumores paratiroideos clasificados inicialmente como benignos desarrollen metástasis durante el seguimiento.[20]

A pesar de la significativa disminución de los niveles de PTH luego de la paratiroidectomía (prequirúrgico: 2416 pg/ml, posquirúrgico: 224 pg/ml), los niveles de la hormona se mantuvieron por encima del rango de referencia del laboratorio (15-65 pg/ml). Esto podría explicarse por la hipovitaminosis D e insuficiencia renal concurrentes. Sin embargo, no puede descartarse la persistencia de tejido paratiroideo remanente secundaria a la enfermedad residual en caso de carcinoma paratiroideo o, en menor medida, a la enfermedad paratiroidea multiglandular.

Conclusión

Aunque los adenomas solitarios constituyen el 80% de los casos de HPTP,[3] el caso que hemos presentado muestra una inusual situación en la cual la marcada elevación del calcio sérico y la PTH, con niveles usualmente asociados a una enfermedad paratiroidea maligna, fue consecuencia de un adenoma paratiroideo único benigno.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Se obtuvo el consentimiento escrito del paciente quien autoriza la publicación.

Recibido: octubre 2017.
Aceptado: diciembre 2017.

Referencias

1. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015; 350:h2723.
2. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:373-9.
3. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2017. doi:10.1038/nrendo.2017.104. https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.104.
4. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2015; 128(3):239-45.
5. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151:959-68.
6. Stephen AE, Mannstadt M, Hodin RA. Indications for Surgical Management of Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Surg* 2017; 152(9):878-82.
7. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery* 2010; 148(4):807-12; discussion 812-3.
8. Lowell AJ, Bushman NM, Wang X, et al. Assessing the risk of hypercalcemic crisis in patients with primary hyperparathyroidism. *J Surg Res* 2017; 217:252-7.
9. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2008; 206(6):1106-15.
10. Singh DN, Gupta SK, Kumari N, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. Indian *J Endocrinol Metab* 2015; 19(1):100-5.
11. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: A clinical review. *AmJ Med* 2015; 128:239-45.
12. Verdelli C, Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an

update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(1):39-52.

13. Tuna MM, Caliskan M, Unal M, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2016; 34:331-35.
14. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ, Scott-Coombes DM. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95:523-8.
15. Yu N, Donnan PT, Flynn RWV, Murphy MJ, Smith D, Rudman A. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol* 2010; 73:30-4.
16. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism – a never ending story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123 336-41.
17. Han D, Trooskin S, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2012; 35:548-52.
18. Hendrickson CD, Castro Pereira DJ, Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: do the data support this recommendation? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2646-50.
19. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11):4458-61.
20. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(2):169-77.
21. Tan MH, Morrison C, Wang P, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6629-37.

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letter to de Editor*

EL JUEGO DE LA TABA

Sra. Directora

El uso de huesos animales para juegos y entretenimientos es de antiquísima data. La taba (astrágalo de res bovina) se utiliza en algunas regiones de España y en zonas rurales de Latinoamérica; resultó muy difundido y popular en el campo argentino. Sobre un terreno plano y libre de malezas, los jugadores tiran la taba: si esta cae con la parte lisa hacia arriba, se considera "suerte" y es un punto a favor; si cae con la parte cóncava hacia arriba, se considera "culo" y es un tiro perdedor.

La taba puede ser simplemente un hueso apenas pulido, pero a veces se lo embellece con placas de metal liso o grabado (Figura 1). En algunas tabas, la chapa metálica es una S que indica el lado de la suerte.

La expresión "darse vuelta la taba" nació en el medio rural pero se generalizó después, y alude a un cambio en la fortuna de una persona, a quien le iba bien pero encontró dificultades imprevistas.

Figura 1. Taba con chapa grabada.

Figura 2. El gaucho Inodoro Pereyra.

La Figura 2 muestra un dibujo humorístico de Roberto Fontanarrosa.

Dr. Ariel Sánchez*
Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.

Fuente: Wikipedia, Internet.

Recibido: diciembre 2017.
Aceptado: diciembre 2017.

* *E-mail: asanchez@circulomedicorosario.org*

Actual. Osteol 2017; 13(3): 252-256.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ÍNDICE ACUMULADO

Vol. 13, N° 1
enero / abril 2017

EDITORIAL / *Editorial*

Destruir para construir un nuevo esqueleto: Participación de la autofagia como mecanismo clave en este reciclaje
Remodeling the cytoskeleton: a key role of autophagy in this recycling process
María Isabel Colombo 7

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Evaluación de la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis posmenopáusica tratadas con ranelato de estroncio o denosumab
Densitometric response in postmenopausal osteoporosis treated with strontium ranelate or denosumab
Ariel Sánchez, Lucas R. Brun, Helena Salerni, Pablo R. Constanzo, Laura Maffei, Valeria Premrou, Marcelo A. Sarli, Paula Rey, María S. Larroudé, María L. Brance, Ana M. Galich, Diana González, Alicia Bagur, Beatriz Oliveri, Eduardo Vega, María B. Zanchetta, Vanina Farías, José L. Mansur, María S. Moggia, María R. Ulla, María M. Pavlove, Silvia Karlsbrum 9

Influencia del fosfato β-tricálcico de diferentes formas geométricas en la morfología de la regeneración del defecto experimental del tejido óseo compacto
Influence of β-tricalcium phosphate of different geometric shape on the morphology of regeneration of experimental defect of compact bone tissue
Alexey Korenkov 17

Marcadores de formación y resorción ósea y su utilidad para determinar el final del periodo de aposición ósea
Bone formation and resorption markers to evaluate the end of bone apposition
Mariana Seijo, Beatriz Oliveri, Juan Mariano Deferrari, Cristina Casco, Susana Noemi Zeni 28

Investigación del efecto del fluoruro sobre la superficie de implantes de titanio. Análisis de la reacción fluoruro-óxido de titanio
Investigation on the biological effect of fluorine present on the surface of titanium implants. Analysis of the reaction fluoride-titanium oxide.
José A. Contribunale, Rodolfo C. Puche 37

Óseo-integración de implantes de titanio anodizado con y sin agregado de fluoruro en el electrolito. Estudio en la rata
Osseointegration of titanium implants anodized with and without fluoride in the electrolyte. A study in rats
José A. Contribunale, Rodolfo C. Puche 46

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

El papel de las escasamente investigadas conexinas en el tejido músculo-esquelético: una breve revisión con énfasis en el tejido óseo
The role of under-investigated connexins in musculoskeletal tissue: a brief review with emphasis on bone tissue
Rafael Pacheco-Costa, Hannah M. Davis 58

CASUÍSTICAS / *Case Reports*

Hipercalcemia hipocalciurica familiar en una paciente con mutacion del receptor de calcio: forma atípica de presentación y tratamiento con cinacalcet
Familial hypocalciuric hypercalcemia in a patient with calcium-sensing receptor mutation: atypical clinical presentation and treatment with cinacalcet
María Belén Bosco, María Diehl, Ana María Galich, Víctor Jäger, Eduardo Massaro, Luisa Plantalech. **69**

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letters to the Editor*

Prevalencia de osteoporosis en mujeres argentinas posmenopáusicas
Prevalence of osteoporosis in Argentine postmenopausal women
Ariel Sánchez **80**

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / *Information for Authors* **81**

Vol. 13, N° 2
mayo / agosto 2017

PALABRAS DE DESPEDIDA Y AGRADECIMIENTO AL DR. LUCAS BRUN 91

EDITORIAL / *Editorial*

***Score* óseo trabecular (TBS): una herramienta derivada de DMO DXA destinada a mejorar la predicción de fracturas osteoporóticas en mujeres menopáusicas**
Trabecular bone score (TBS): a BMD DXA-derived tool aimed to improve osteoporotic fracture predictions in postmenopausal women
Haraldo Claus-Hermberg 92

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Evaluación de score de hueso trabecular (TBS) en pacientes menopáusicas con fracturas y sin ellas
Trabecular bone score evaluation in postmenopausal women with or without fractures
Ana M Galich, Laura Maffei, Valeria Premrou, Adriana Frigeri, Eduardo Vega 96

Desarrollo de un modelo experimental de osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento crónico con aminobisfosfonatos
Experimental model of osteonecrosis of the jaw associated to chronic treatment with aminobisphosphonates
Mario R. Davison, Leonardo Lyardet, Mariana Preliasco, Graciela Yaful, Perla Torres, Francisco Durán, Gretel G. Pellegrini, Walther Zabala, Susana N. Zeni 104

Preliminary study on the biocompatibility and osteoconductive properties of a new bovine bone graft
Estudio preliminar sobre las propiedades de biocompatibilidad y osteoconductividad de un nuevo injerto de hueso bovino
Gretel G. Pellegrini, Macarena S. Gonzalez-Chaves, Ricardo Orzuza, Susana N. Zeni 116

Prevalencia de causas secundarias de baja masa ósea en una población de mujeres premenopáusicas
Prevalence of secondary causes in a population of premenopausal women with low bone mass
Vanina S. Farías, María B. Zanchetta 125

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015
Argentine guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, 2015
León Schurman, Ana M. Galich, Claudio González, Diana González, Osvaldo D. Messina, Claudia Sedlinsky, Claudia R. Uña, Ariel Sánchez 136

Matrices de tercera generación en la ingeniería de tejidos ósea
Third-generation matrices in bone tissue engineering
Andrés M. Cícero, João Paulo Mardegan Issa, Sara Feldman 157

REPORTE DE CASOS / *Case report*

Deformidad de Madelung: presentación de un caso
Madelung deformity: Case report
Cristian C. Ramírez Portilla, Roberto M. Ramírez Guamán, María B. Miranda Pareja, Rosa A. Espinoza Ramírez, Xavier F. Landívar Varas **177**

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letter to the Editor*

Yerba mate y algo más
Yerba mate and some more
Haraldo Claus-Hermberg **183**

INSTRUCCIONES PARA AUTORES/ *Authors Guidelines* **185**

Vol. 13, N° 3
septiembre / diciembre 2017

EDITORIAL / *Editorial*

Ritmos circadianos, sueño y salud ósea
Circadian rhythms, sleep and bone health
Claudia Sedlinsky **195**

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Efecto del ranelato de estroncio sobre la densidad mineral ósea en hombres con osteoporosis
Effect of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis
Pablo R. Costanzo, Helena Salerni, Ariel Sánchez **198**

MLO-Y4 osteocytic cell clones express distinct gene expression patterns characteristic of different stages of osteocyte differentiation
Clones de las células osteocíticas MLO-Y4 tienen diferentes patrones de expresión génica característicos de diferentes estadíos de diferenciación osteocítica
Emily G. Atkinson, Alejandro Marcial, Zuleima Sánchez, Christian Porter, Lilian I. Plotkin **207**

Niveles de 25(oh)-vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico
25(OH)-Vitamin D levels in type 2 diabetes with and without metabolic syndrome
Luis Agustín Ramírez Stieben, María Lorena Brance, Raquel Dobry, Lilian Anca, Adrián González, María Isabel López, Salvador Bayo, Estefanía Pustilnik, Ariel Sánchez, Lucas R. Brun **214**

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

El esqueleto como órgano endocrino: funciones metabólicas de la osteocalcina
The skeleton as an endocrine organ: metabolic functions of osteocalcin
Ricardo Battaglino **225**

Displasia fibrosa ósea
Fibrous dysplasia of bone
Mariela Varsavsky, Guillermo Alonso **233**

REPORTE DE CASOS / *Case report*

Crisis hipercalcémica causada por adenoma paratiroideo: reporte de un caso clínico
Hypercalcemic crisis due to parathyroid adenoma: report of a clinical case
Luis Agustín Ramírez Stieben, Nahuel Luis Guadagnoli, Gustavo Adolfo Sylvestre Begnis, Mariano Farías, Silvia Luján **243**

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letter to the Editor*

El juego de la taba
The game of La Taba
Ariel Sánchez **251**

ÍNDICE ACUMULADO / *Cumulative Index* **252**

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / *Authors Guidelines* **257**

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

El envío de un artículo a **Actualizaciones en Osteología** es considerado como una declaración tácita de que no ha sido enviado a evaluar al mismo tiempo o aceptado para su publicación en otro medio. En las directrices para la preparación de manuscritos, **Actualizaciones en Osteología** sigue los requisitos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en la versión más reciente disponible en http://www.icmje.org.

Los manuscritos deben ser preparados usando Word, hoja A4 con márgenes de al menos 20 mm, espacio simple, en tipografía Arial 10 u otra de tamaño similar. El manuscrito –**en español o en inglés**– debe enviarse por correo electrónico a actualizaciones@osteologia.org.ar. Las páginas deben estar numeradas consecutivamente empezando por la que incluye el título. Abreviaturas y símbolos: sólo se deberán utilizar abreviaturas estándares, evitando su uso en el título y en el resumen.
*Los manuscritos que no se ajusten a los requisitos de **Actualizaciones en Osteología**, incluidos su organización, estructura y figuras serán devueltos a los autores sin revisión.*

La **primer página** debe contener: (a) Título del trabajo en español e inglés, (b) título abreviado para el encabezado de página, (c) nombre completo de los autores –subrayado el apellido–, (d) nombre de las instituciones en la cual se desempeña cada autor, (e) dirección de correo electrónico de un autor, (f) sección de la revista a la que corresponde el artículo y (g) conflicto de intereses.

Las secciones de la revista son: ***Artículos Originales, Actualizaciones, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor.***
Los **Artículos Originales** deben ser divididos en Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los títulos deben estar escritos en letra negrita. La extensión máxima del texto recomendado es de 5.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 50 referencias. Las **Actualizaciones** tienen una extensión máxima recomendada de 6.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias. Para las **Comunicaciones Breves** y **Casuísticas** se sugiere un máximo de 3.000 palabras de extensión y hasta 4 figuras y 4 tablas. Se aconseja no incluir más de 30 referencias. La **Casuística** deben contener las siguientes secciones: Introducción, Caso Clínico y Discusión. Para cualquier tipo

AUTHOR GUIDELINES

Submission of a manuscript to **"Actualizaciones en Osteología"** is regarded as a tacit declaration that has not been submitted at the same time or accepted for publication elsewhere. In the guidelines for the preparation of manuscripts, "**Actualizaciones en Osteología"** follows the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in the most recent version available in http://www.icmje.org.

Manuscripts should be prepared using Word on A4 paper with margins of at least 20 mm, simple spacing, in letter font type Arial 10, or other of a similar size. The manuscript –**in Spanish or in English**– should be submitted by email to actualizaciones@osteologia.org.ar. Pages must be consecutively numbered starting with the title page. Units of measurement: metric units should be used, with decimal points. Abbreviations and Symbols: only standard abbreviations should be used, avoiding them in the title and abstract.
*Manuscripts that do not conform to **"Actualizaciones en Osteología"** requirements, including requirements for manuscript organization, format, and figure will be returned to the authors without review.*

The **first page** must contain: (a) title of the work in Spanish and English, (b) abbreviated title for running head, (c) complete name of the authors –the latter must be underlined–; (d) name of the institutions in which they work, (e) address and email of the corresponding author, (f) section of the journal to which paper corresponds; (g) conflict of interest.

The journal sections include: ***Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor.***
Original Articles should be divided into Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text extension is 5,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 50 references. ***Reviews*** have a recommended maximum text extension of 6,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. ***Brief Communications*** and ***Case Reports*** should have a recommended maximum of 3,000 words of text extension and up to 4 figures and 4 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 30 references. Case Reports should be divided into Introduction, Clinical Case and Dis-

de artículo mencionado anteriormente, se debe incluir un **resumen en español y en inglés** sin incluir tablas o figuras, cada uno con una extensión máxima de 250 palabras. Además, se requieren de 3 a 6 palabras clave en inglés y español.
En los **Artículos Originales** y **Casuísticas** detallar la solicitud de consentimiento informado. Además se solicita se indiquen las normas y directrices éticas y los métodos estadísticos utilizados (Originales).
Para las **Cartas al editor** y **Editoriales** se sugiere un máximo de 1.000 palabras y se admitirán para las Cartas al Editor hasta 2 figuras o tablas. Se aconseja no incluir más de 10 referencias. **Agradecimientos:** la ayuda técnica, el apoyo financiero y las contribuciones que no justifican la autoría se pueden enumerar en este ítem. **Conflicto de intereses:** los autores deben revelar cualquier relación financiera que podría conducir a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Las r**eferencias** deben ser numeradas consecutivamente. Usar números en superíndices para indicar las referencias en el texto. Para las referencias seguir los siguientes ejemplos:
1. Revistas: Todos los autores serán incluidos si son seis o menos; si hay más de seis, el tercero será seguido de “et al”. Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus (disponible en http://www.nlm.nih.gov). Los nombres de las revistas deben ir en itálica. Ejemplo: T Diab, Wang J, S Reinwald, Guldberg RE, Burr DB. Efectos de la combinación de tratamiento de raloxifeno y alendronato en las propiedades biomecánicas de hueso vertebral. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 270-6.
2. Capítulo de libro: Rigalli A. Eutanasia. En: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2009, p. 31-2.
3. Sitios Web: Organización Mundial de la Salud (OMS). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) http://www.stoptb.org/updates/index.html
Las **Tablas** con sus respectivos títulos explicativos se presentarán al final del manuscrito numeradas en números arábigos. Deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas. No se utilizarán líneas verticales entre las columnas y sólo se emplearán líneas horizontales en los siguientes casos: parte superior de la tabla, parte inferior del encabezado de la tabla y final de la tabla. En el texto manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda “Insertar Tabla aquí”.

cussion. For all type of article described previously, a **250-word *Abstract* in *Spanish and in English***, not including tables or figures, must also be included. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required. Authors who are not fluent in Spanish and, therefore, are not able to include the abstract and keywords in this language, can submit the manuscript without them.
In **Original papers** and **Case Reports** record informed consent by patients. Ethical standards and guidelines followed will be indicated and statistical methods will be described (in Originals). ***Letters to the editor*** and ***Editorials*** have a recommended maximum of 1000 words and for Letters to the editor up to 2 figures or tables will be accepted. It is suggested not to include more than 10 references. **Acknowledgments:** technical assistance, financial support, and contributions that do not justify authorship may be listed. **Conflict of interest:** authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

References should be numbered consecutively. Use superscript numerals for references in the text. References should be mention according to the following examples:
1. Journals: All authors will be included if they are six or less; if more than six, the third one will be followed by “et al”. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (also available in http://www.nlm.nih.gov). The names of journals should be in italics. Example: Diab T, Wang J, Reinwald S, Guldberg RE, Burr DB. Effects of the combination treatment of raloxifene and alendronate on the biomechanical properties of vertebral bone. *J Bone Miner Res* 2011; 26:270-6.
2 Books chapter: Rigalli A. Euthanasia. In: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat. Boca Raton, Florida: CRC press, 2009, p. 31-2.
3. Web sites: World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) http://www.stoptb. org/updates/index.html
Tables and its legends will be presented al the end of the manuscript numbered in Arabic numerals. They should be indispensable and comprehensible by themselves. No vertical lines between columns and horizontal lines will be used, except in general three lines: one separating the Table title, another for the headings of the rest, and the last one indicating the end of the Table. The manuscript text will indicate the approximate location with the legend “Insert Table here”.

Las **Figuras** deben ser presentadas separadamente del texto. El manuscrito sólo incluirá una leyenda explicativa. El formato requerido de imágenes es ".jpg o .tif" en calidad no menor de 300 dpi de resolución. No se aceptarán imágenes en archivos de Word ni *Power Point*. En las micrografías se debe indicar la escala o el aumento que se usó. Tener en cuenta que en la versión *on line* la imagen se mostrará a color, mientras que en la versión impresa se observará en escala de grises. En el manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda "Insertar Figura aquí".

Todos los artículos publicados en **Actualizaciones en Osteología** están sujetos a revisión por pares. La revisión se hace por un editor y al menos dos revisores con amplia experiencia en el tema. La identidad de los autores y revisores se mantiene confidencial. El editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos de **Actualizaciones en Osteología.** El tiempo de evaluación dura entre 20 y 30 días. El autor será notificado por correo electrónico de la aceptación (con o sin correcciones) o rechazo del manuscrito. La decisión es definitiva sin posibilidad de apelar. El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios de redacción necesarios de acuerdo a reglas gramaticales y de diseño. Los trabajos aceptados serán devueltos a los autores con las modificaciones solicitadas y se les concederá un período no mayor de 20 días para el envío de la versión corregida. Después de la aceptación y el diseño del artículo, los autores dispondrán de 72 horas para revisar la prueba de galera.

Figures should be submitted separately from the text. The manuscript text will only include an explanatory legend. The required format of images is ".jpg or .tif" no less than 300 dpi resolution. Images in Word files will not be accepted. In the micrographs the scale or magnification used must be indicated. *Take into account that while in the online version the image is shown in color, in the printed version it will be presented in grayscale.* The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Figure here".

All articles published in **Actualizaciones en Osteología** are subject to peer review. The review is made by an Editor and at least two reviewers with extensive experience in the particular subject. The identity of the authors and reviewers is kept confidential. The Editor will return to the authors, without going through the arbitration process those manuscripts that do not conform to the standards of preparation or that do not match the purposes and orientation of **Actualizaciones en Osteología**. Evaluation time takes between 20 and 30 days. The corresponding author will be notified by email on the acceptance (with or without corrections) or rejection of the manuscript. This decision is final. The Editorial Committee reserves the right to introduce, to the authors' knowledge, all editorial changes required by grammatical rules and layout needs. Accepted papers will be returned with modifications to authors for any corrections and they will be granted a return period of not more than 20 days. After acceptance and layout, authors will be awarded 72 hours to review the galley proof.

POLÍTICAS EDITORIALES

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto.

Costo de publicación: La publicación de artículos no tiene costo con excepción de las imágenes a color en caso de que esto sea requerido por los autores.

Derechos de autor. Actualizaciones en Osteología es la publicación oficial de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) que posee los derechos de autor de todo el material publicado en dicha revista.

Copyright / autoria – Una vez aceptado el trabajo por la revista y su equipo editorial, y antes de su publicación, el o los autores deberán enviar al editor el documento mediante el cual ceden los derechos de autor a la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y otorgan el consentimiento para su publicación, debidamente firmado. Los au-

EDITORIAL POLICIES

Actualizaciones en Osteoogía is an Open Access Journal.

Page Fees: No charge for publication is required except for color figures if requested by authors.

Copyright. Actualizaciones en Osteología is the official journal of the Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), which holds copyright to all material published in the Journal.

Copyright/authorship – Once an article is accepted by the journal, and before its publication, the author(s) should submit a signed document indicating that the copyright is transferred to the Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral and giving consent for publication. Authors should affirm that the article contains original data and has not been previously published – expect in abstract form –. Authors assume the responsibility

tores deberán declarar que el artículo a publicar se trata de un trabajo original y que no ha sido previamente publicado –excepto en forma de resumen–. Los autores asumen que no será sometido a revisión o evaluación por otra revista mientras esté bajo revisión de Actualizaciones en Osteología.

Consentimiento informado – Cuando en el trabajo se haga referencia a estudios experimentales o estudios clínicos realizados en seres humanos, el autor debe declarar que los procedimientos fueron realizados conforme las normas de ética apropiadas y de acuerdo a los estándares de ética contenidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y la Asociación Médica Mundial . También debe declararse que todas las personas participantes de ese estudio dieron su consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio, debiendo el autor remitir una copia del mismo. Para la presentación de un caso clínico en el ítem Casuística el autor asume a su cargo la obligación de informar debidamente al paciente para que éste le brinde el consentimiento informado expreso para incluir su historia clínica y/o imágenes del mismo en el trabajo presentado a la revista. Los autores asumen la responsabilidad expresa en el caso de falseamiento o error en las declaraciones de los pacientes.

Cuando se describan experimentos realizados en animales, se debe declarar que se han seguido las pautas éticas vigentes en la materia. La revista se reserva el derecho de rechazar la publicación de los trabajos que no cumplan con los requisitos precedentes.

Duplicación/publicación redundante. Los autores son responsables de asegurar que el manuscrito –incluyendo todos los datos, figuras y tablas– no ha sido publicado anteriormente. Los artículos originales que proporcionan nuevos datos de los estudios que han sido objeto de publicaciones anteriores, deben evitar la superposición de los mismos y los autores deberán enviar información sobre todas las publicaciones previas al Editor responsable.

Conflicto de intereses. Los autores asumen a su cargo la obligación de declarar la existencia de conflictos de interés, entendiéndose por tal cuando un autor (o la institución a la que éste pertenece) tiene relaciones personales, académicas, intelectuales o financieras que pudieran influenciar de forma inapropiada sobre sus acciones o sobre el contenido de su trabajo.

that it will not be submitted to revision or review in other journal while is under review in Actualizaciones en Osteología.

Informed consent – When the article refers to experiments or clinical studies performed in humans, the author should declare that the procedures were carried out following the appropriate ethic norms and following the ethical standards included in the Declaration of Helsinki of 1964 and World Medical Association. Authors should also declare that all participants in the study provided the informed consent before being included in the study, and should submit a copy of the document to the journal. To include a clinical case in the section "Case reports", the authors should notify the patient, so he/she can provide the explicit informed consent to include his/her clinical history and/or images in the manuscript submitted to the journal. Authors are deemed responsible for distortions or errors in patient declarations.

When animal experiments are described, it should be stated that current ethical regulations have been followed. The journal reserves its right to reject the publication of articles that do not follow the above mentioned requirements.

Duplicate/Redundant Publication. The corresponding author is responsible for ensuring that the manuscript –including all data, figures, tables, and supplementary materials– has not been previously reported or published. Original Articles providing new data from studies that have been the subject of previous publications must avoid data overlap and authors must provide information on all previous publications to the Editor-in-Chief.

Disclosure (conflict of interest) – Authors should declare the existence of potential conflict of interest, as pertain to his/her (or the institution to which he/she belongs to) personal, academic, intellectual, or financial relationships that could influence in an improper mannerthe author's actions or the content of the work.

Edición realizada por **Estudio Sigma S.R.L.** - José E. Uriburu 1252 - 8º F - Buenos Aires - Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
E-mail: estsigma@gmail.com - www.estudiosigma.com.ar
Impreso en el mes de Diciembre de 2017

Tirada: 600 ejemplares

SPEDROG CAILLON

Para sus pacientes,
los médicos prefieren...

STEROGYL

VITAMINA D_3 COLECALCIFEROL

STEROGYL
MONODOSIS 100.000 UI

STEROGYL 1000
UNA GOTA: 1.000 UI

STEROGYL 400
UNA GOTA: 400 UI

Gadoferol®

VITAMINA D_3

Colecalciferol 100.000 UI

Más allá del sol

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea [1]
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas [1]
- Previene la osteomalacia y el raquitismo [1]
- Favorece la cantidad y calidad ósea [1]
- Apto para diabéticos [2]
- Libre de gluten [2]

Agradable Sabor

Presentación:
Frasco monodosis de 2 ml conteniendo 2,5 mg de Colecalciferol (Vitamina D3 100.000 UI)

1. Mansur JL. Calcio y vitamina D: acciones moleculares e implicancias para la salud. En Uauy R, Carmuega E y Belizán J (Eds.). El papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea y más allá [Internet]. Buenos Aires: CESNI; 2012 [citado: 10 dic 2015]. p. 107-126. Disponible en: http://files.cloudpier.net/cesni/biblioteca/El-papel-del-Calcio-y-la-vitamina%20D.pdf
2. Datos en archivos Gador.

PAMI INSSJP · IOMA Instituto de Obra Médico Asistencial · Recetario Solidario · LINEA ROE REUMATOLOGIA OSTEOLOGIA ENDOCRINOLOGIA · Gador Al Cuidado de la Vida

http://www.gador.com.ar