

'Mecanostato' óseo, direccionalidad, y genes ancestrales.

Bone 'mechanostat', directionality,
and ancestral genes.

Autores: ¹Nicolás Pilot, ¹Leandro Pisani, ²Sergio Lüscher, ²Leandro Mackler,
²José Luis Ferretti, ²Gustavo Roberto Cointry, ²Ricardo Francisco Capozza.

¹Unidad de Estudios Biomecánicos Osteomusculares (UDEBOM), CUADI, Universidad del Gran Rosario, Rosario.

²Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario.

Autor por correspondencia: Gustavo Roberto Cointry — gcointry@gmail.com

Conflicto de intereses: no presenta.

Resumen

Los huesos móviles autocontrolan su rigidez estructural (y con ella su resistencia a la fractura) por un servomecanismo que actúa a niveles celular y tisular de complejidad, llamado 'mecanostato' óseo. El sistema fue concebido por HM Frost como adaptado al mantenimiento de un 'factor de seguridad' de entre 6 y 10 respecto del riesgo de la producción de fracturas, en relación con la reacción estructural ósea a esfuerzos fisiológicos máximos. Estudios recientes sugieren que esta aptitud regulatoria del mecanostato óseos se podría ampliar, comprendiendo también el control de otras propiedades estructurales óseas, más relacionadas con la supervivencia ('selectivamente positivas') que con el riesgo de fracturas. La nueva concepción jerarquiza la direccionalidad de la estimulación mecánica terapéutica sobre la estructura ósea. Se exponen los criterios que avalan esta proposición, con argumentos propios y ajenos.

Palabras clave: Biomecánica Ósea. Estructura Ósea. Competitividad. Evolución. Peroné. Mecanostato Óseo.

Abstract

All mobile bones auto-control their structural stiffness (and hence their ultimate strength) thanks to a feedback mechanism which operates at the cellular and tissue levels of complexity, known as 'bone mechanostat'. This system was proposed by HM Frost as adapted to maintaining a 'safety factor' of about 6-10 concerning fracture risk with respect to the reaction of bone structure to maximal physiological efforts. Recent studies suggest that the scope of the alluded regulatory function of bone mechanostat could be enhanced, including the control of other bone structural properties which are more related to survival (i.e. 'selectively positive') than to fracture risk. The new idea points out the importance of directionality concerning the therapeutic mechanical stimulation of bones. The available criteria to propose the above idea are exposed, supported by our as well as others' arguments.

Keywords: Bone Biomechanics. Bone structure. Competitiveness. Evolution. Fibula. Bone Mechanostat.

Antecedentes

Durante la Evolución, desde hace más de 300 millones de años, los huesos se desarrollaron como *estructuras resistivas anisotrópicas*; es decir, que no se comportan igual en todas direcciones. Esa propiedad les permitió a los vertebrados acuáticos (los primeros que existieron) 'salir del agua' y adaptarse mecánicamente a reptar, caminar, correr, saltar, trepar, cavar cuevas, nadar sin ser peces, y pararse en dos patas (1).

En congruencia con esa larga historia, los huesos móviles humanos se desarrollan y se manifiestan como vigas o como palancas, en salud y en enfermedad. De hecho, la mayoría de los motivos de consulta referidos primariamente al esqueleto, fuera de los casos de genopatías, infecciones o tumores, derivan de problemas *mecánicos*, producidos por malformaciones, deformaciones o fracturas.

Esta concepción no es consistente con las explicaciones de orden metabólico en las que muchos médicos fundamentan su interpretación de la naturaleza de los huesos y de sus enfermedades fragilizantes (2-4). Esto deriva en la frecuencia con que las deficiencias estructurales óseas son diagnosticadas y tratadas como si sólo constituyeran problemas de balances de masa, fuera de toda consideración biomecánica (5). Contrastando con esa situación, este artículo pretende ofrecer algunas bases racionales para la aplicación de criterios biofísicos en la Clínica Osteológica.

La historia de la concepción biomecánica de los huesos es simple, y puede sintetizarse en sólo tres pasos. Al primero lo dio Galileo hace cinco siglos, para quien existía una relación entre el *peso* de cada persona y el *tamaño* de sus huesos. Al segundo lo dio Wolff hace poco más de un siglo, con su conocida 'ley' que relacionaba la 'función' de cada hueso con las 'fuerzas' que debía soportar (6). Y al tercero lo dio Frost hace medio siglo, proponiendo que la *estructura* de los huesos está servo-controlada a partir de las deformaciones que les provoca el uso cotidiano del esqueleto (7). El desarrollo histórico de las Ciencias Morfológicas óseas sólo aportó *descripciones accesorias del sustrato material* necesario para la manifestación del comportamiento mecánico de los huesos (8-10). Y las Ciencias Fisiológicas sólo añadieron el conocimiento necesario para comprender en qué condiciones biológicas (endocrino-metabólicas) ese sustrato material puede producirse y sostenerse (2,4,11).

Según Frost, el control retroalimentado de la eficiencia mecánica ósea está a cargo del sistema que él propuso como 'mecanostato óseo' (12). Su mecanismo de acción está centrado en los osteocitos, que sensan las deformaciones del tejido en forma direccional, y, en función de esa información, envían mensajes estimulantes o inhibitorios a los osteoblastos u osteoclastos vecinos (13-20). De este modo se adecuaría la necesaria proporcionalidad entre la rigidez del tejido mineralizado (lineal) a su mineralización, pero también dependiente de la direccionalidad de sus componentes microestructurales (21-24) y su distribución en el espacio (diseño óseo) (25,26). El resultado de esos procesos queda expresado a un nivel más alto ('orgánico') de direccionalidad, que es el de las tramas trabeculares o el de las carcasas corticales. Y, como ya contribuyéramos a anticipar hace tiempo, todo eso tiene lugar *en función del uso mecánico al que cada hueso es sometido por su portador* (27-32).

Por esta razón, el *mecanostato* actúa *diferencialmente* de un hueso a otro, o aun entre regiones de un mismo hueso (33-35). El resultado de este trabajo regulatorio retroalimentado (único servo-control presente en todos los esqueletos) (36) es la manifestación de un cierto 'factor de seguridad' biomecánico, que mantiene una resistencia de todos los huesos a la deformación o a la fractura de entre 6 y 10 veces más que la necesaria para soportar esfuerzos fisiológicos máximos ('Paradigma de Utah') (12).

Las nuevas concepciones

A partir de esa idea, investigaciones recientes ofrecen evidencias que permiten proponer una *extensión* de la noción original de Frost de que el *mecanostato* está organizado *exclusivamente* para mantener ese 'factor de seguridad' (29,33-35,37-41). Se propone que las 'atribuciones' del sistema podrían abarcar un *espectro más amplio* (42,43): que el *mecanostato*, antes que un respetar 'ciegamente' una cierta optimización matemática de la arquitectura ósea orientada a resistir a las fracturas, constituiría un mecanismo que adapta esa estructura a los requerimientos mecánicos adecuados para optimizar tanto esa como otras aptitudes selectivas. Y que tal vez esa funcionalidad podría reconocer distintos tipos o niveles de deformaciones en diferentes regiones del esqueleto (44-47). Esta hipótesis, cuyos fundamentos reconocen ciertas implicaciones filogenéticas (48), invita a un análisis crítico, que este artículo pretende exponer sucintamente.

Lo esencial es mantener la idea de que, en los *mecanostatos*, hay algo que funciona siempre de la misma manera: de hecho, su *organización* cursa sin excepción a *nivel celular* de complejidad

estructural, pero se expresa a nivel tisular; y su punto de partida no es bioquímico, como el de otros sistemas, sino **biofísico** (49,50). En efecto: el *input* del sistema es la detección de una deformación del tejido duro, concomitante con el esfuerzo manifestado por la estructura del hueso por acción de una carga. Esto se expresa, biofísicamente, como la *presión* que ejerce una fuerza F que determina la carga sobre una unidad de área A imaginaria, transversal a su dirección (*estrés* = F/A) (51).

Los osteocitos serían capaces no sólo de medir ese estrés, sino también de determinar su direccionalidad, a través de la deformación concomitante de sus membranas (13-17,19,20,49). Este estímulo resulta de la acción de una fuerza de 'deslizamiento' o 'de corte' (*shear*), similar a la ejercida por una persona sobre las hojas de un libro, parada sobre él y haciendo girar su cuerpo. De alguna manera aún por definir (tenseguridad, u otros mecanismos, demasiado complicados para describirlos aquí (52)), y con cierta participación del citoesqueleto, esa información accedería al núcleo, donde produciría cambios bioquímicos, que de alguna manera *transducirían la direccionalidad* del estímulo biofísico original a alguna clase de cambio bioquímico.

Esa información *bioquímica* afectaría al genoma del osteocito como un factor de tipo epigenético. Estudios recientes, a los que hemos contribuido (33-35), sugieren, con fundamento, que el genoma del osteocito humano podría contener algunos genes morfogenéticos ancestrales de especies de cuadrúpedos y/o de primates, incluyendo homínidos, que permanecerían en *Homo sapiens* (48). La transducción biofísico-bioquímica del estímulo mecánico original tendría lugar modulando la actividad de algunos de esos genes, en mayor o menor medida según el tipo, la direccionalidad, la intensidad y la frecuencia de las deformaciones sensadas (49,50). Transitivamente, esa modulación podría afectar la producción y la liberación direccionada de los referidos mediadores celulares que viajan por las prolongaciones osteocíticas hasta el límite del tejido y activan o inhiben el trabajo formativo o destructivo de los osteoblastos y osteoclastos vecinos, según el caso.

Lo novedoso consistiría en que esa forma de actuar del *mecanostato* podría estar influida por los condicionantes primordiales referidos antes respecto de la *constitución* y la '*disposición a actuar*' del genoma osteocítico. Esto último *modularía* la respuesta del sistema, porque permitiría orientarla espacialmente, en función del entorno de factores epigenéticos, que podrían integrarse al sistema por permanencia ancestral. Es decir: las respuestas celulares variarían en función de la direccionalidad del estímulo mecánico *como una expresión de un efecto epigenético obrando sobre sectores del genoma 'heredados de otras especies'* (una circunstancia no muy extraña, de todos modos).

Implicaciones filogenéticas

Hay huesos humanos cuya estructura, originada sobre un modelo cuadrúpedo hace unos 300 millones de años, está *filogenéticamente adaptada* al uso mecánico típico de la especie después del 'shock' provocado por la bipedestación hace 'sólo' 6 (seis) millones de años en forma satisfactoria. En esos huesos, esta propuesta complicación del esquema básico del *mecanostato* no tendría mayor incidencia, y los efectos de la actividad física responden a la concepción clásica del *mecanostato*, igual que como vimos que lo hacen en especies inferiores (53). Ejemplos típicos para este caso son las diáfisis tibiales, femorales y humerales (54,55).

Pero hay otros huesos, en los cuales muchos de los problemas de diseño originados por los cambios mecánicos surgidos luego de la bipedestación están lejos de haberse resuelto. Ejemplos:

1. los cuellos femorales, que pasaron de soportar casi la cuarta parte del peso a soportar el doble de eso, actuando sobre un ángulo diferente;
2. los cuerpos vertebrales, que pasaron de trabajar en tracción, como una cuerda para colgar ropa (*espina dorsal*) a hacerlo en compresión (*columna vertebral*);
3. las epífisis distales de los radios, que pasaron de trabajar en compresión (un cuarto del peso del cuerpo apoyado) a hacerlo en tracción (peso de la mano colgante);
4. los peronés y los cúbitos, cuyas estructuras diafisarias se adecuaron de distintas formas según el tipo de uso del pie o de la mano (56,57), muy variables entre especies, aún vecinas.

En general, se podrían distinguir dos situaciones contrastantes, que son bastante ilustrativas para el caso:

- I. Cuando el problema adaptativo resultó *soluble dentro de las limitaciones genómicas referidas arriba* (casos del peroné/cúbito), en general todo se resolvió evolutivamente bien para cada especie en particular, en función de las necesidades ecológicas a satisfacer por el esqueleto. Esto se dio no sólo 'dentro' de esas limitaciones, sino también 'a favor' de la permanencia de genes ancestrales, que la Evolución no eliminó, simplemente porque *no tuvo ocasión de hacerlo* (1). La 'parte visible' de la solución fue la manifestación de *diferencias estructurales llamativamente grandes* (y aun opuestas) de los huesos en cuestión, incluso entre especies filogenéticamente muy

próximas (cuadrúpedos predadores y presas, homínidos, hombre) (48,58). Nuestros trabajos parecen evidenciar la permanencia de algunos de esos genes en lo concerniente al control estructural del peroné (que parece ambivalente) en función del entrenamiento diferencial del uso del pie, como se da entre corredores de larga distancia y futbolistas o *rugbi*ers (35,57).

- II. Cuando la situación, insoluble en principio, derivó en una *inadecuada resistencia del hueso en cuestión a la fractura* (primeros 3 ejemplos de arriba, y otros similares), dio lugar a la posibilidad del desarrollo, en *Homo sapiens*, de la entidad clínica que llamamos 'osteoporosis' (26). Esta condición tiene mucho que ver con la remodelación con balance negativo de masa, que es el único mecanismo conocido que permite perder hueso (26-28,30). Por eso, se manifiesta progresivamente con la edad y empeora en las mujeres con el déficit estrogénico menopáusico por la consiguiente pérdida de la protección contra ese tipo de remodelación natural (39). En estas condiciones, la actividad física constituye un elemento primordial del tratamiento de la eventual fragilidad ósea, sin el cual las intervenciones farmacológicas corrientes nunca podrían ejercer completamente sus efectos. Epidemiológicamente, esta situación se complica por la incesante prolongación de la supervivencia humana y la reducción general del trabajo físico producida en los últimos tiempos. Una evidencia de que este caso se da porque las cosas no están 'filogenéticamente resueltas' para *Homo* es la permanencia de la médula ósea roja activa (proveedora de precursores de blastos y clastos esenciales para la remodelación) precisamente en los sitios donde predominan las fracturas 'osteoporóticas' (cuerpos vertebrales y metáfisis trabeculares de huesos largos), durante más tiempo que en cualquier otro lugar del esqueleto humano.

Si alguien preguntara '¿Para qué sirve la médula ósea?', antes que responder, ingenuamente, 'Obvio: Para fabricar células sanguíneas...', mejor sería permanecer callados. Curiosamente, cabría proponer que las enfermedades orgánicas tenderían a afectar, más que a otras, a las estructuras que *todavía no están filogenéticamente compensadas en forma completa* luego de cambios evolutivos recientes importantes (como lo fue la bipedestación para *Homo*, entre otros muchos).

Derivaciones prácticas

Además, aunque no resulte evidente *per se*, la eficiencia mecánica de las tramas trabeculares no parece orientada a evitar fracturas (que siempre empiezan del lado cortical del hueso), sino para transmitir las cargas articulares recibidas por los cartílagos a la superficie endocortical del hueso (36). Por eso, los cartílagos tienden a ensancharse cuando su función mecánica se deteriora por falta de soporte trabecular. Entonces, no pudiendo hacerlo de otra forma, su propio *mecanostato* los lleva a aumentar su superficie por los costados (eso reduce convenientemente el estrés compresivo = F/A por aumento de A). Ese crecimiento es acompañado por la expansión del hueso trabecular de base, formando los clásicos osteofitos propios de las osteoartrosis. Este proceso operaría sin mayor fortuna, porque durante la Evolución nunca ocurrió algo parecido que hubiera permitido el desarrollo de una adaptación estructural más efectiva.

Para el caso especial de las vértebras, el razonamiento es similar, pero con una diferencia: la trama trabecular no sólo 'transmite las cargas compresivas a las cortezas' de los cuerpos (por sus muy eficaces travesaños horizontales). También, por extenderse 'de piso a techo', sus columnas 'apuntaladas' por los travesaños contribuyen significativamente, junto con la cáscara cortical que las envuelve eficazmente, a soportar las cargas compresivas y evitar el aplastamiento (59). Por otro lado, igual que en cualquier otro hueso, la corteza de los cuerpos vertebrales contribuye significativamente más que su trama trabecular a su resistencia integrada a la fractura.

Nuestros trabajos [(33-35,56,57,60)] demostraron, aunque sólo fuera a partir de estudios con modelos tipo 'caja negra', la existencia del mecanismo referido para el peroné, con muy probables (aunque no demostradas) implicaciones genómicas. Otros autores habían referido algunas sospechosas respuestas modelantes 'no-canónicas' del *mecanostato* en otros huesos, orientadas independientemente de la direccionalidad de la estimulación mecánica previa (37-41). Sin embargo, nadie lo hizo atribuyéndole a las respuestas una razón *filogenética* de ser, ni un significado 'selectivo' concreto; es decir, expresable en términos de supervivencia para la especie, como hicimos nosotros.

La hipótesis original que surge de nuestra argumentación suena atrevida: 'El *mecanostato*, *además* de proteger a los huesos contra la fractura, *también* contribuiría a adecuar su estructura a requisitos asociados con la *supervivencia*'. Sin embargo, la misma es congruente con propuestas originales previas de otros autores (42-43) y con estudios independientes de antropólogos como Christopher Ruff (Baltimore) (62) y Damiano Marchi (Siena) (48,63), que aportaron evidencias desde otros ángulos.

Desde el punto de vista práctico, esos trabajos y otros similares sugieren la plausibilidad de ensayar

los efectos de estimulaciones mecánicas óseas *direccionadas específicamente* en el o los sentidos en los cuales la estructura de cada hueso *debería* reforzarse, según criterios diagnósticos y terapéuticos aplicados con criterio biomecánico. De hecho, existiría ahora una fundada esperanza de que el refuerzo estructural buscado empleando recursos fisioterápicos *coincida* con alguna propiedad ósea regional que muestre *implicaciones selectivas importantes para la especie*. Eso sí: eso solamente podría ocurrir si también se diera que el individuo en cuestión conserve en su genoma los genes ancestrales correspondientes (como parece ocurrir en forma evidente respecto del peroné en el hombre) (48,58,62,63).

El caso ideal se daría cuando el valor selectivo del sentido de la respuesta estructural ósea al estímulo mecánico, interpretada con ese criterio, *coincida con el de la carga que usualmente fracturaría al hueso*. De acuerdo con lo comentado para los ejemplos referidos arriba, ese debería ser precisamente el caso para orientar mecánicamente el tratamiento no-farmacológico de las osteopenias y osteoporosis, siempre que no hubieran ya ocurrido fracturas en los sitios a considerar.

Prospectiva

La buena noticia para los estudiosos es que la investigación de este problema (que requiere coparticipación interdisciplinaria entre osteólogos, fisioterapeutas y *personal trainers*) está prácticamente *virgen*.

En general, para cualquier hueso, nuestros estudios permiten trazar hipótesis de trabajo novedosas con sentidos prácticos (64). Primariamente, las investigaciones derivadas podrían promover el desarrollo de *metodologías diagnósticas de fragilidad ósea con sentido direccional*, y/o de propuestas *fisioterapéuticas direccionales* para orientar el posible refuerzo de la estructura. Esto requerirá, por supuesto, además de confirmarse la propuesta presencia de los genes relevantes, disponer también de un *mecanostato* sano, no 'engañado' por el entorno endocrino-metabólico del esqueleto (25,65,66), que puede perturbar la regulación direccional del diseño óseo modulando su punto de referencia biomecánico a nivel de las células óseas.

Por ahora, este es el escenario ofrecido por los últimos avances en la investigación de estos fenómenos, incluyendo nuestras colaboraciones a su desarrollo (33-35,56,57,60,64,66); y estos serían los actores. Para que este conocimiento trascienda a la práctica, igual que en el cine, faltan nada menos que el libreto, el productor, el público, y el dinero.

Fuente de financiamiento: Los estudios de los autores que se refieren en este trabajo fueron parcialmente financiados por el CONICET (PIP 0341/15) y por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT, PICT 2810/12).

Referencias Bibliográficas

3. Mayr E. Speciation and macroevolution. *Evolution* 1982; 36: 1119-32.
4. Mundy GR (ed), Bone Remodeling and its Disorders. Martin Dunitz, Londres, 1995.
5. Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L (eds). Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives. Martin Dunitz, Londres, 2001.
6. Bilezikian JP et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 9a Ed. ASBMR (USA), 2019. Doi:10.1002/9781119266594.
7. Kanis JA, Melton J, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-42.
8. Wolff J (ed). Das Gesetz der Transformation der Knochen. A Hirschwald, Berlin, 1892.
9. Frost HM, Ed. Intermediary Organization of the Skeleton. CRC Press, Boca Raton (FL), 1986.
10. Cormack DH, Ham AW (eds). Ham's Histology, 9a Ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1987.
11. Recker RR (ed). Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation. CRC Press, Boca Raton (FL), 1983.
12. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1-16.
13. Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds). Osteoporosis, 3a Ed. Associated Press, NY, 2007.
14. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 275: 1081-101.
15. Bonewald LF. The role of the osteocyte in bone and nonbone disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2017; 46: 1-8.
16. Weinkamer R, Kollmannsberger P, Fratzl P. Towards a connectomic description of the osteocyte lacunocanalicular network in bone. *Curr Osteopor Rep* 2019; 17: 186-94.
17. Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *Int J Mol Sci* 2020, doi:10.3390/ijms21145169.
18. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone

- remodeling. *Biomed Res Int* 2020, doi.org/10.1155/2020/6910312.
19. Yan Y, Wang L, Ge L et al. Osteocyte-mediated translation of mechanical stimuli to cellular signalling and its role in bone and non-bone-related clinical complications. *Curr Osteopor Rep*. 2020; 18: 67-80.
 20. Gould NR, Torre OM, Leser JM et al. The cytoskeleton and connected elements in bone cell mechano-transduction. *Bone* 2021, doi:10.1015/j.bone.2021.115971.
 21. Quin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res* 2020; 8: 23-46.
 22. Xuehua L, Kordsmeier J, Xiong J. New advances in osteocyte mechanotransduction. *Curr Osteopor Rep* 2021; 19: 101-6.
 23. Helgason B, Perilli E, Schileo E, et al. Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: a literature review. *Clin Biomech* 2008; 23: 135-46.
 24. Bala Y, Seeman E. Bone's material constituents and their contribution to bone strength in health, disease, and treatment. *Calcif Tissue Int* 2015; 97: 308-26.
 25. Fyhrie DP, Christiansen BA. Bone material properties and skeletal fragility. *Calcif Tissue Int* 2015; 97: 213-28.
 26. Fleps I, Bahaloo H, Zysset PK, et al. Empirical relationships between bone density and ultimate strength: a literature review. *J Mech Behav Biomed Mater* 2020, doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103866.
 27. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR. Propiedades biomecánicas óseas. En: *Osteoporosis*. Zanchetta JR (ed), Ed Méd Panamericana, Bs As, 2001; pp 39-50.
 28. Ferretti JL, Pilot N, Pisani L, et al. ¿A qué pregunta responde "el hueso"? Una cuestión de direccionalidad estructural y organización biológica. *Actual Osteol* 2020; 16: 47-66.
 29. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. En: *Bone Density and Osteoporosis*. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds), Springer, Berlín, 1998.
 30. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Perspectives: Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 1-7.
 31. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Regulación biomecánica y modulación endocrino-metabólica de la eficiencia estructural ósea. En: *Osteoporosis*. Zanchetta JR (ed), Ed Méd Panamericana, Bs As, 2001; pp 73-98.
 32. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporoses – Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. En: *An YH (ed), Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. CRC Pres, Boca Raton (FL), 2003; pp203-33.
 33. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF et al. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Devel* 2003; 124: 269-79.
 34. Ireland A, Ferretti JL, Rittweger J. Imaging the muscle-bone relationships. *Curr Osteopor Rep* 2014, doi:10.1007/s11914-014-0216-1.
 35. Cointry GR, Nocciolino L, Ireland A, et al. Structural differences in cortical shell properties between upper and lower fibula as described by pQCT serial scans. A biomechanical interpretation. *Bone* 2016; 90: 185-94.
 36. Rittweger J, Ireland A, Lüscher S, et al. Fibula, the forgotten bone - May it provide some insight on a wider scope for bone mechanostat? *Curr Osteopor Rep* 2018, doi.org/10.1007/s11914-018-0497-x.
 37. Lüscher SH, Nocciolino L, Pilot N, et al. Differences in the cortical structure of the whole fibula and tibia between long-distance runners and untrained controls. Toward a wider conception of the biomechanical regulation of cortical bone structure. *Front Endocrinol* 2019, doi.10.3380/fendo.2019.00833.
 38. Frost HM (ed). *The Utah Paradigm of skeletal physiology*. ISMNI, Atenas, 2002.
 39. Li K-C, Zernicke RF, Barnard RJ et al. Differential response of rat limb bones to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1991; 70: 554-60.
 40. Lieberman DE, Polk JD, Demes B. Predicting long bone loading from cross-sectional geometry. *Am J Phys Anthropol* 2004; 123: 156-71.
 41. Saxon LK, Turner CH. Estrogen receptor β : the antimechanostat? *Bone* 2005; 36: 185-92.
 42. Main RP. Ontogenetic relationships between *in vivo* strain environment, bone histomorphometry and growth in the goat radius. *J Anat* 2007; 210: 272-93.
 43. Wallace IJ, Pagnotti GM, Rubin-Sigler J, et al. Focal enhancement of the skeleton to exercise correlates with responsivity of bone marrow mesenchymal cells rather than peak external forces. *J Exp Biol* 2015; 218: 3002-9.
 44. Wiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat* 2000; 197: 145-56.
 45. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of Wolff's 'law': ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Yearb Phys Anthropol* 2004; 47: 63-99.
 46. Rawlinson SC, Mosley RF, Suswillo AA, et al. Calvarial and limb bone cells in organ and monolayer culture do not show the same early response to dynamic mechanical strain. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1225-32.
 47. Buckley K, Kerns JG, Birch HL, et al. Functional adaptation of long bone extremities involves the localized 'tuning' of the cortical bone composition: evidence from Raman spectroscopy. *J Biomed Opt* 2014, doi.org/10.1117/1.JBO.19.11.111602.
 48. Schlecht SH, Bigelow EM, Jepsen KJ. Mapping the natural variation in whole bone stiffness and strength across skeletal sites. *Bone* 2014; 67: 15-22.
 49. Lai X, Price C, Modia S, et al. The dependences of osteocyte network on bone compartment, age, and disease. *Bone Res* 2015, doi. org/10.1038/boneres.2015.9.
 50. Marchi D. Relative strength of the tibia and fibula and locomotor behavior in hominoids. *J Hum Evol* 2007; 53: 647-55.
 51. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Osteocitos mirando hacia arriba (o "La estructura ósea vista desde abajo"). *Actual Osteol* 2014; 10: 45-82.

52. Capozza RF, Nocchiolino LM, Cointry GR et al. Cooperación biofísico-bioquímica en el control direccional de la "calidad estructural" ósea (resistencia a la fractura). *Actual Osteol* 2015; 11: 136-50.
53. Ferretti JL, Schiessl H, Frost HM. On new opportunities for absorptiometry. *J Clin Densitom* 1998; 1: 41-53.
54. Wall M, Butler D, El Haj A, et al. Key developments that impacted the field of mechanobiology and mechanotransduction. *J Orthop Res* 2018; 36: 605-19.
55. Vera MC, Ferretti JL, Andala V, et al. Biomechanical properties of anuran long bones. Correlations with locomotor mode and habitat use. *J Anat* 2020; 236: 1112-5.
56. Feldman S, Capozza RF, Mortarino PA, et al. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 1580-8.
57. Capozza RF, Rittweger J, Reina PS, et al. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2013; 13: 195-205.
58. Ireland A, Capozza RF, Cointry GR, et al. Meagre effects of disuse on the human fibula are not explained by bone size of geometry. *Osteopor Int* 2017; 28: 633-41.
59. Pisani L, Pilot N, Lüscher S, et al. Demostración original de la interferencia de los efectos modeladores corticales expansivos de un entrenamiento sobre los de otro ulterior (La modelación 'marca el terreno' para la remodelación). *Actual Osteol* 2020; 16: 26-34.
60. Barnett CH, Napier JRE. The rotatory mobility of the fibula in eutherian mammals. *J Anat* 1953; 87: 11-21.
61. Auger JD, Frings N, Wu Y et al. Trabecular architecture and mechanical heterogeneity effects on vertebral body strength. *Curr Osteopor Rep* 2020. doi.Org/10.1007/s11914-020-00640-0.
62. Ferretti JL, Pisani L, Pilot N, et al. El peroné: Mal alumno, pero buen profesor (¿Qué tiene prioridad biológica: ¿la integridad, o la supervivencia?). *Actual Osteol* 2021, en prensa.
63. Wallace IJ, Demes B, Mongle C, et al. Exercise-induced bone formation is poorly linked to local strain magnitude in the sheep tibia. *PLoS ONE* 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0099108.
64. Ruff CB. Body size, body shape, and long bone strength in modern humans. *J Hum Evol* 2000; 38: 269-90.
65. Marchi D, Shaw CN. Variation on fibular robusticity reflects variation in mobility patterns. *J Hum Evol* 2011; 61: 68-73.
66. Ferretti JL, Nocchiolino LM, Lüscher SH, et al. Masa, calidad, direccionalidad - ¿Cuál es la verdadera diferencia entre 'osteopenias' y 'osteoporosis'? *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, Rosario*, 2021, en prensa.
67. Cointry GR, Capozza RF, Feldman S, et al. ¿Los huesos son estructuras genéticas, metabólicas, biomecánicas, o todo a la vez? *Actual Osteol* 2009; 5: 185-95.
68. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. De la Osteología a la Osteomiología. Tres décadas de aportes originales continuos al análisis biomecánico osteomuscular. *Actual Osteol* 2018; 14: 125-147.