

# XXXIV

## Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

**21-23**

Noviembre 2013

Palacio de Ferias y  
Congresos de Málaga  
**Málaga**

XXIX Congreso de la  
Sociedad Andaluza de  
Medicina Interna (SADEMI)



# **Interacción ente el músculo y el hueso en el enfermo frágil. Relación entre la sarcopenia y la osteoporosis**

**Adolfo Díez Pérez**

**Hospital del Mar – IMIM/URFOA – UAB  
Barcelona**



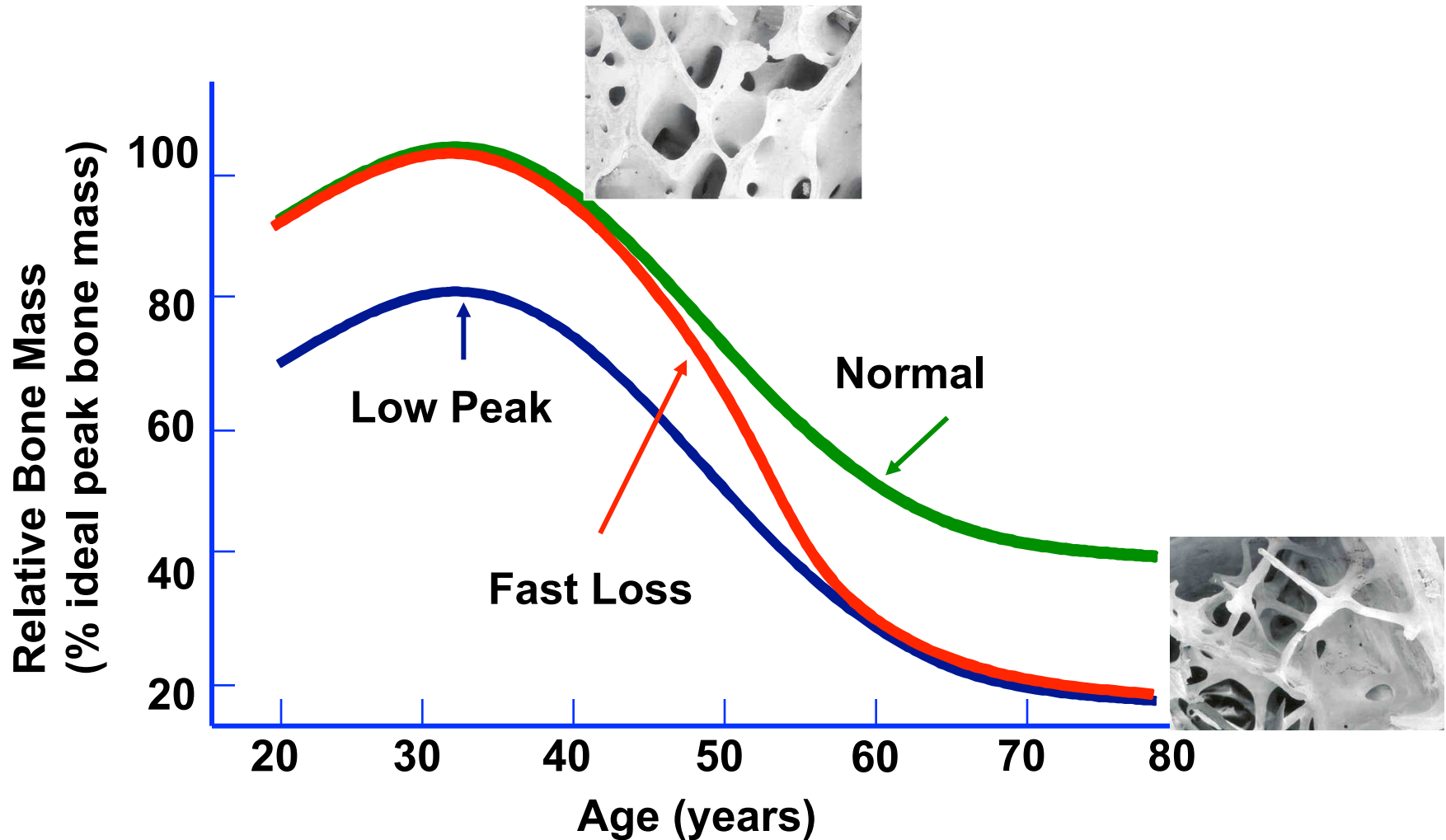
# Osteosarcopenia

- Músculo y hueso: deterioro con la edad
- Comunicación hueso-músculo
  - Mecanismos hormonales
  - Mecanismos paracrinos
- Cuadro clínico “osteomuscular”
- La unidad locomotriz
- Conclusiones

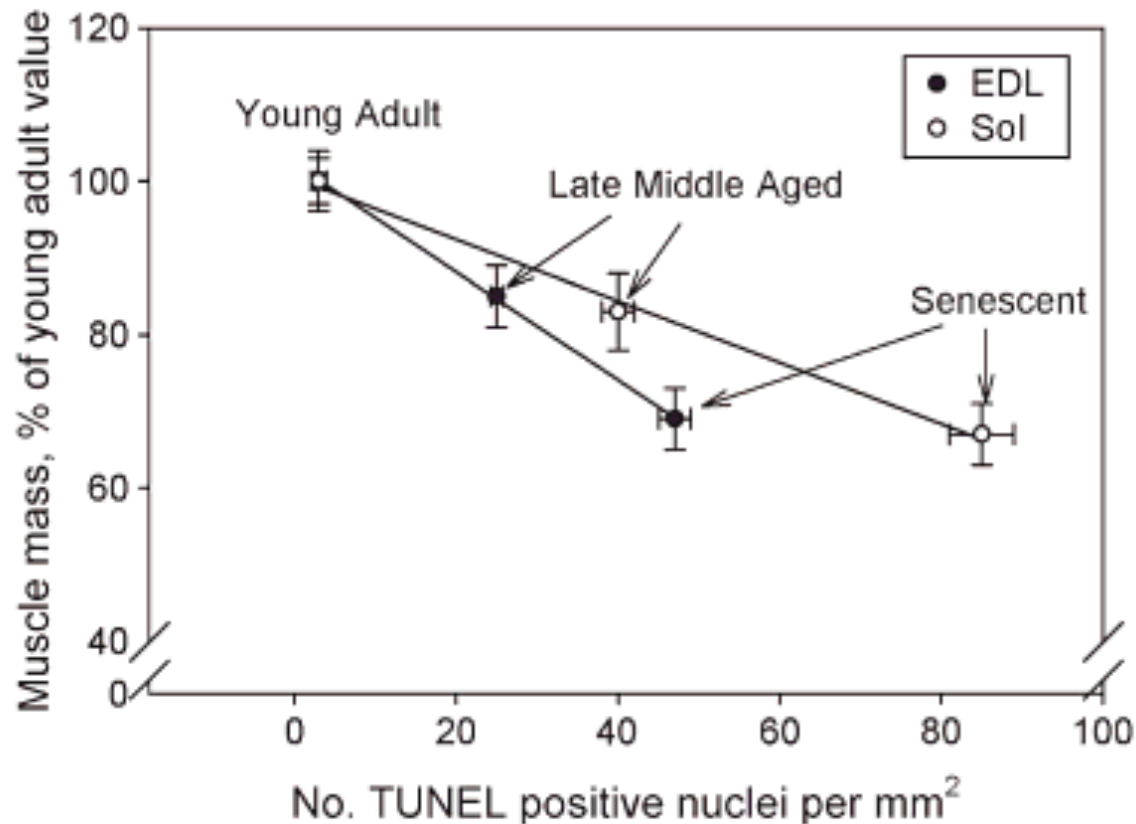
# Osteosarcopenia

- **Músculo y hueso: deterioro con la edad**
- Comunicación hueso-músculo
  - Mecanismos hormonales
  - Mecanismos paracrinos
- Cuadro clínico “osteomuscular”
- La unidad locomotriz
- Conclusiones

# Pérdida ósea a lo largo de la vida



# Progreso de la sarcopenia con la edad

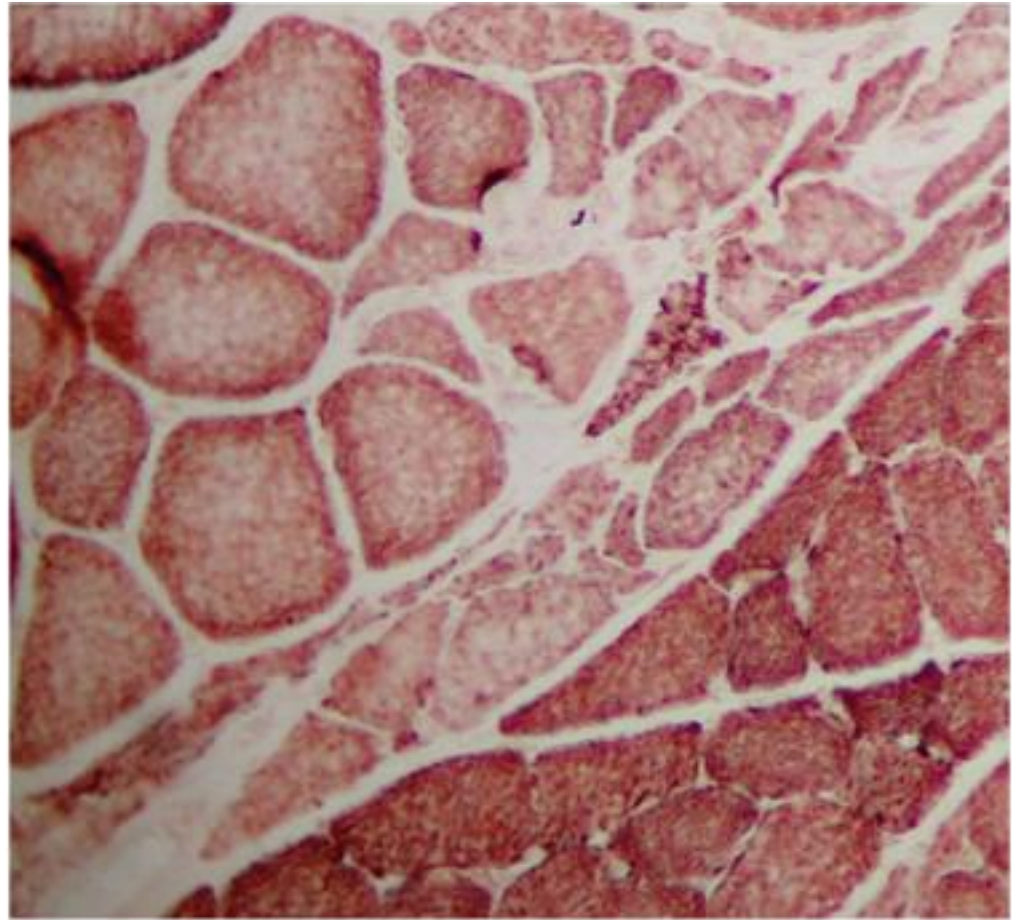


Sarcopenia-related apoptosis is regulated differently in fast- and slow-twitch muscles of the aging F344/N x BN rat model.



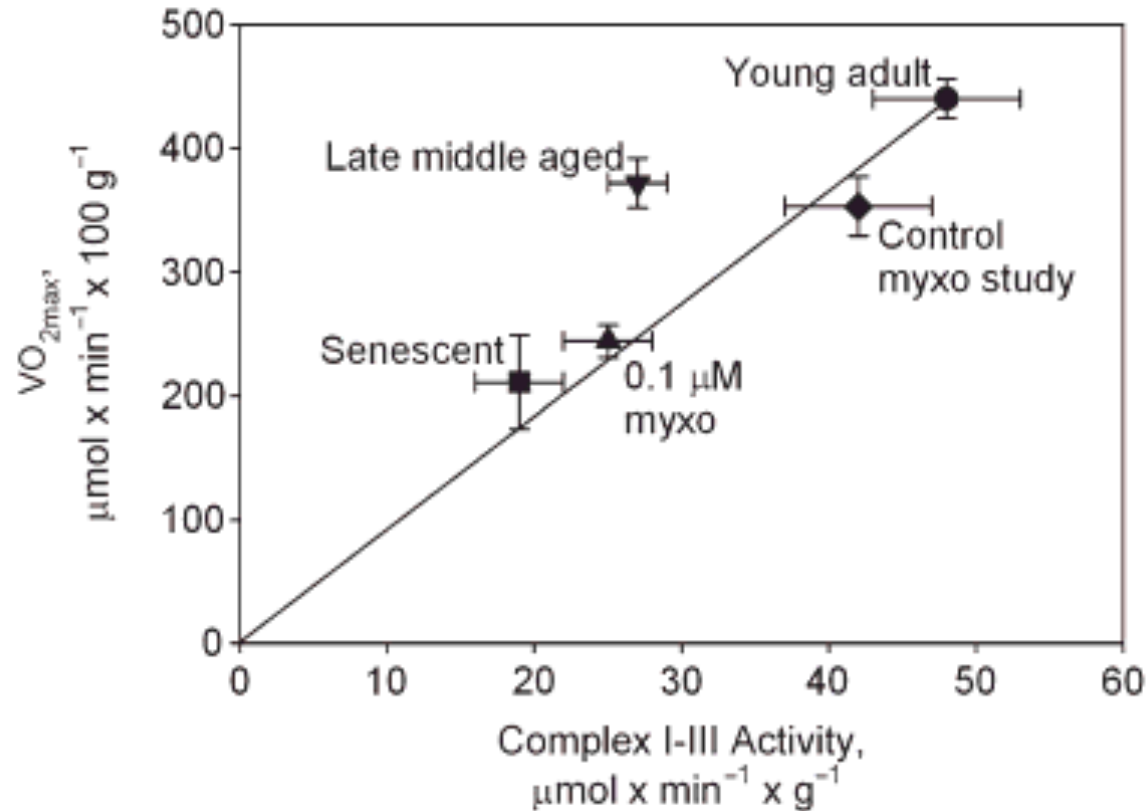
# Declive en la capacidad oxidativa muscular con el envejecimiento

Corte transversal del músculo gastrocnemius de rata senil teñida para la actividad del complejo IV (contenido mitocondrial)



Gordon S Lynch Edit. Sarcopenia – Age-Related Muscle Easting and Weakness. Springer 2011.

# Captación muscular máxima de oxígeno

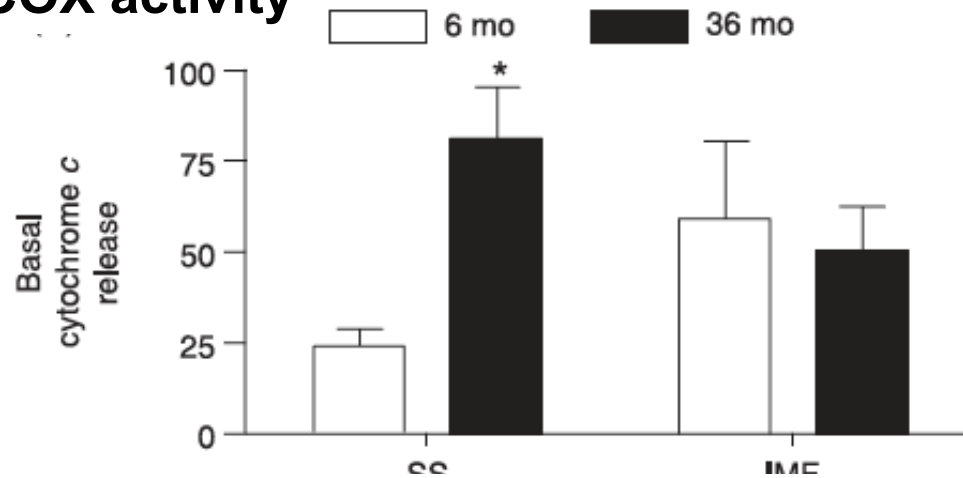


F344BN F1-hybrid rats: I. **Mitochondrial dysfunction** contributes to the age-associated reduction in  $VO_{2max}$ .

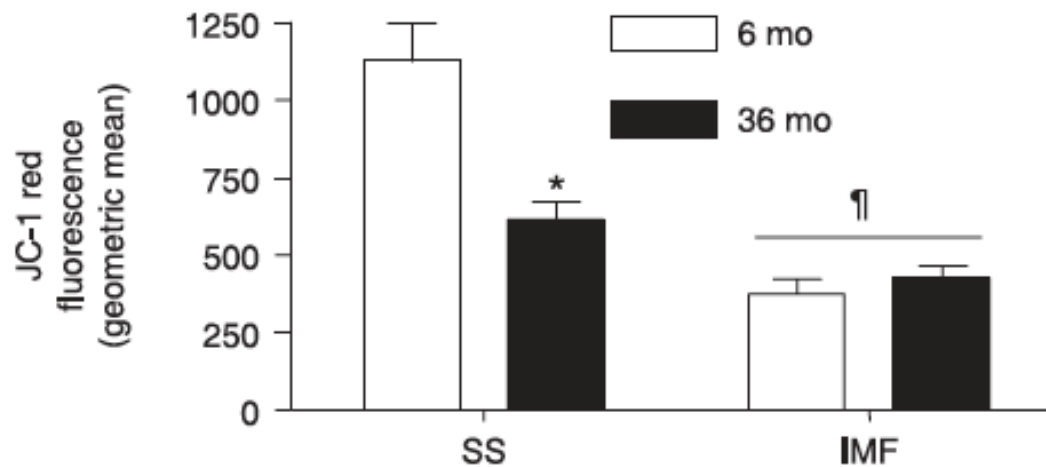


# Declive en la función mitocondrial con la edad

## COX activity

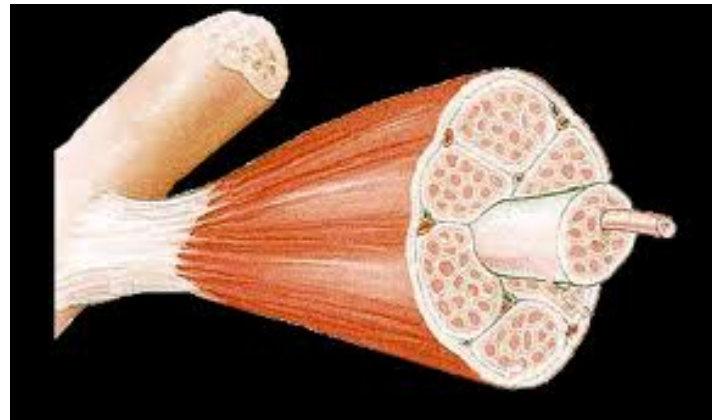


## Mitochondrial membrane activity



# Osteosarcopenia

- Músculo y hueso: deterioro con la edad
- **Comunicación hueso-músculo**
  - Mecanismos hormonales
  - Mecanismos paracrinos
- Cuadro clínico “osteomuscular”
- La unidad locomotriz
- Conclusiones

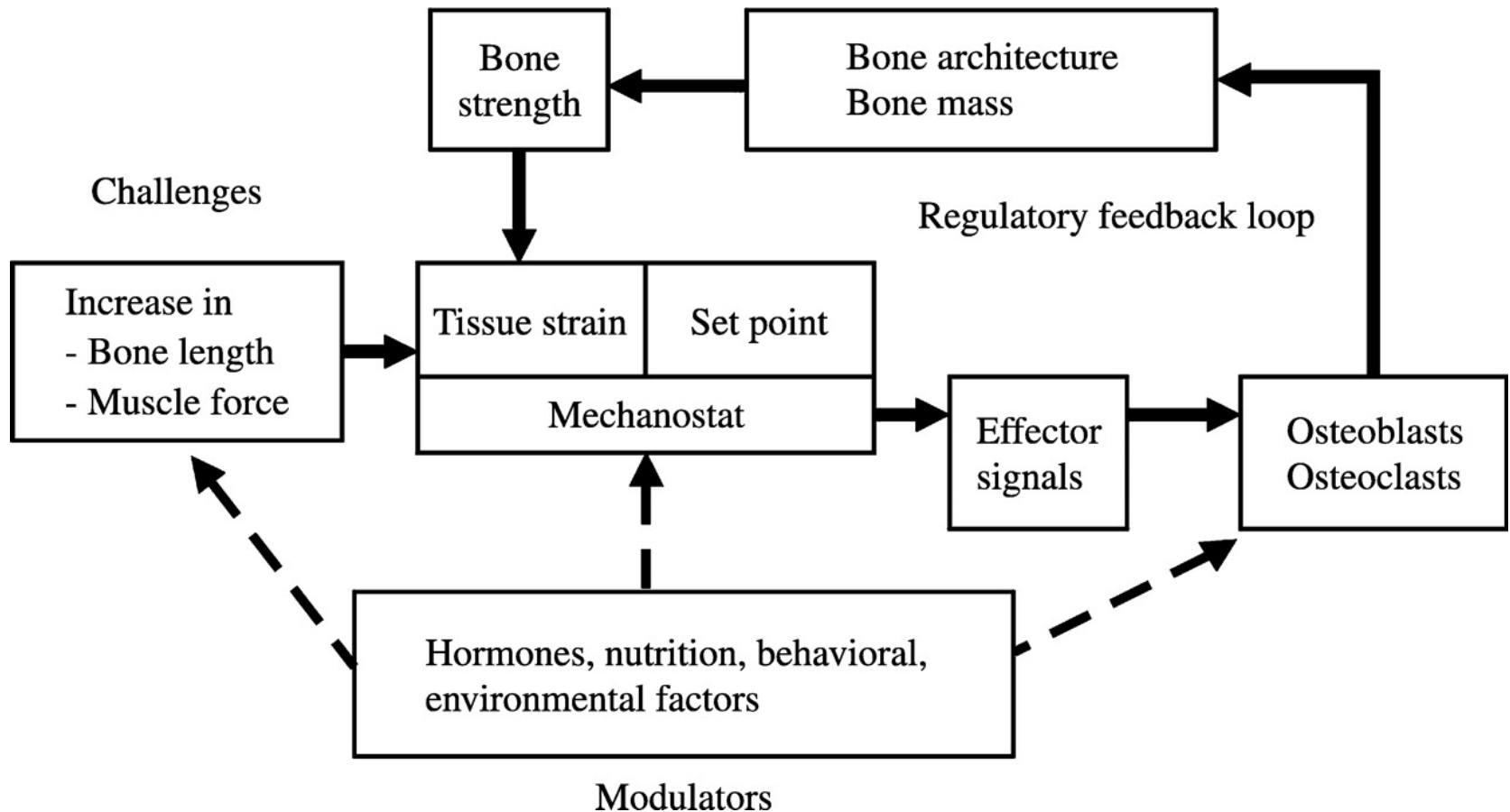


# Relación músculo - hueso

- “Entre músculo y hueso no puede existir cambio en uno de ellos que no esté correlacionado con cambios en el otro”
- “Músculo y hueso se encuentran asociados en forma inseparable, moldeados uno con el otro, son en conjunto”.

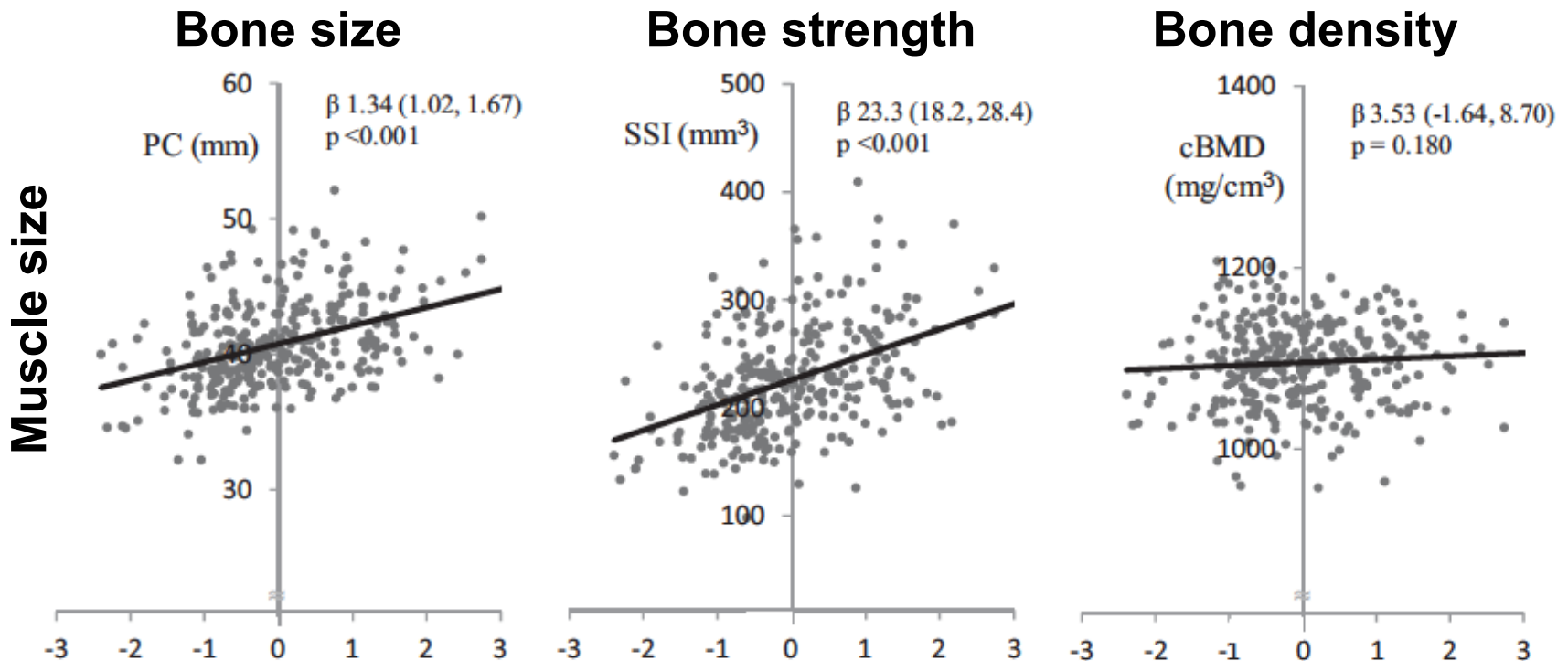
D’Arcy Thompson (1917)

# Modelo funcional de desarrollo óseo basado en la teoría del mecanostato



# Tamaño y fuerza muscular están asociados a estructura ósea

The Hertfordshire Cohort Study



# Determinantes genéticos del fenotipo óseo y muscular

- SLC2A11 (22q11) y RYR3 (15q14-15), determinantes de la BMD, se expresan en músculo esquelético<sup>1</sup>
- ACTN3 ( $\alpha$ -actinin-3) se expresa en Ob y está asociada a la masa ósea<sup>2</sup>
- MEF2C (myocyte enhancer factor 2c) se asocia con BMD<sup>3</sup>
- El ratón deficitario en Dystrophin (mdx), modelo de Duchenne's, tiene bajas masa y resistencia óseas<sup>4</sup>

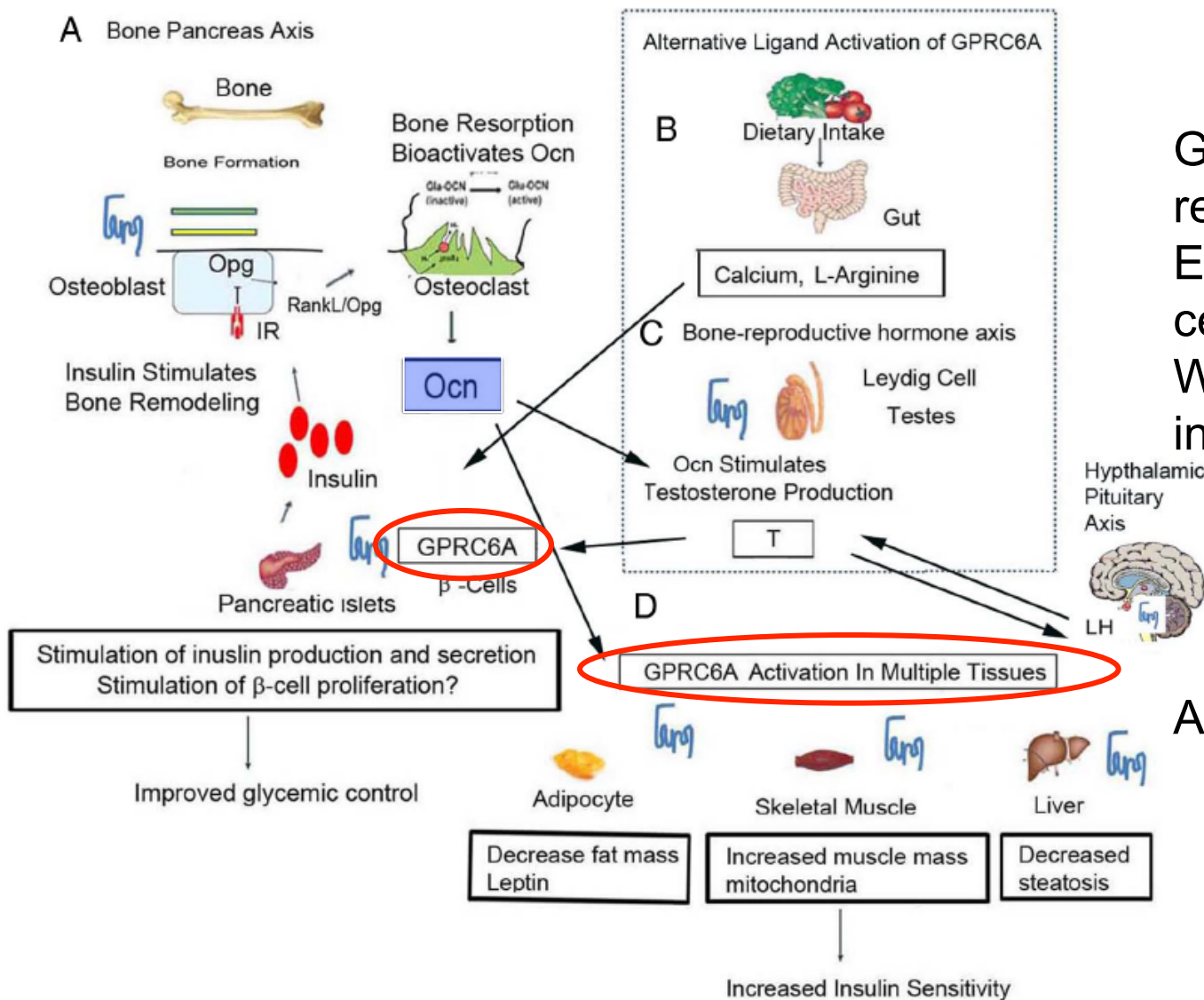
1. Saint-Pierre A et al. Eur J Hum Genet 2011; 19: 710-6; 2. Yang N et al. Bone 2011; 49: 790-8; 3. Kramer I et al. J Bone Miner Res 2011; 4. Novotny SA et al Neuromuscul Disord 2011; 21: 183-93



# Osteosarcopenia

- Músculo y hueso: deterioro con la edad
- Comunicación hueso-músculo
  - Mecanismos hormonales
  - Mecanismos paracrinos
- Cuadro clínico “osteomuscular”
- La unidad locomotriz
- Conclusiones

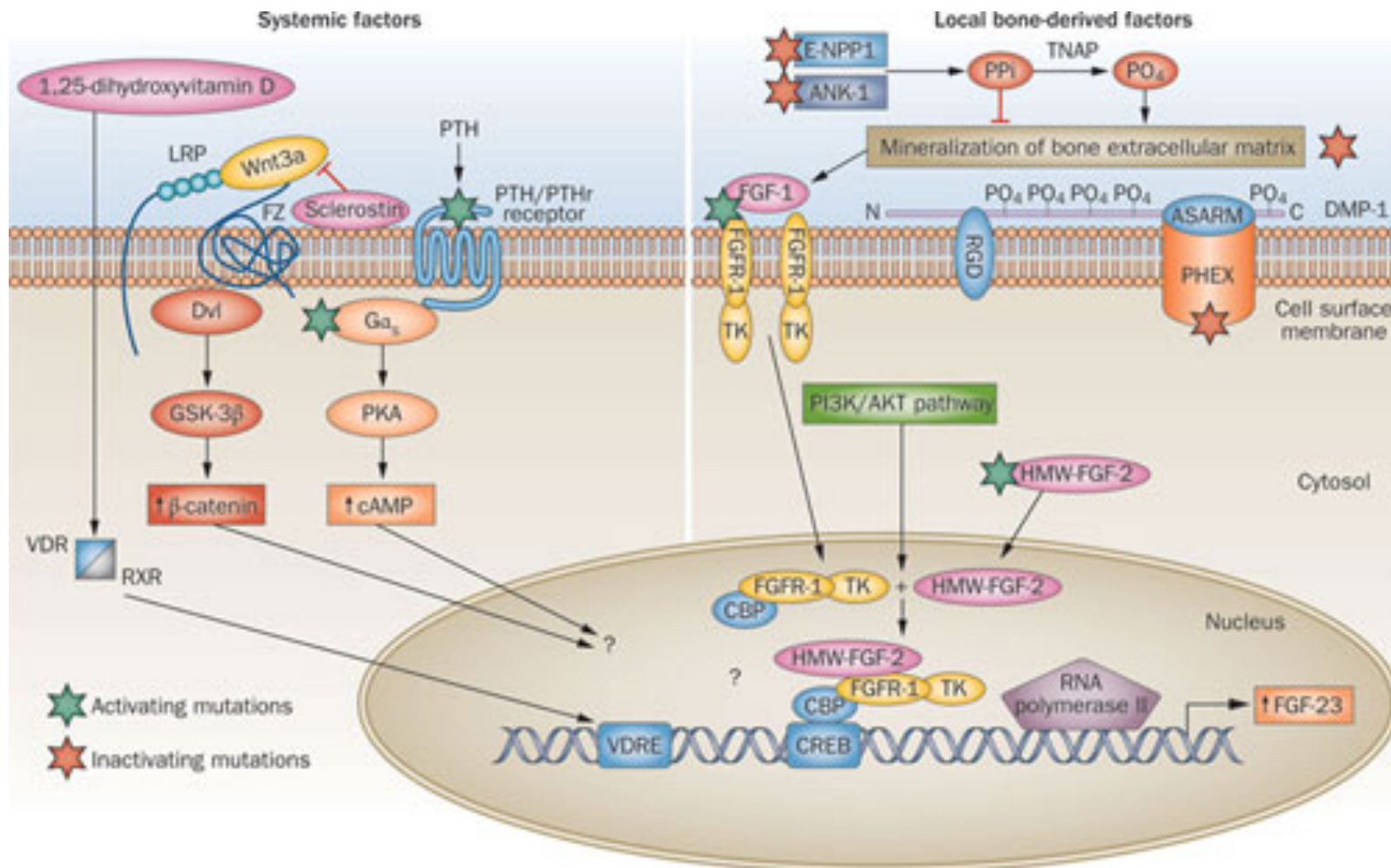
# GPRC6A as the biological receptor for OC



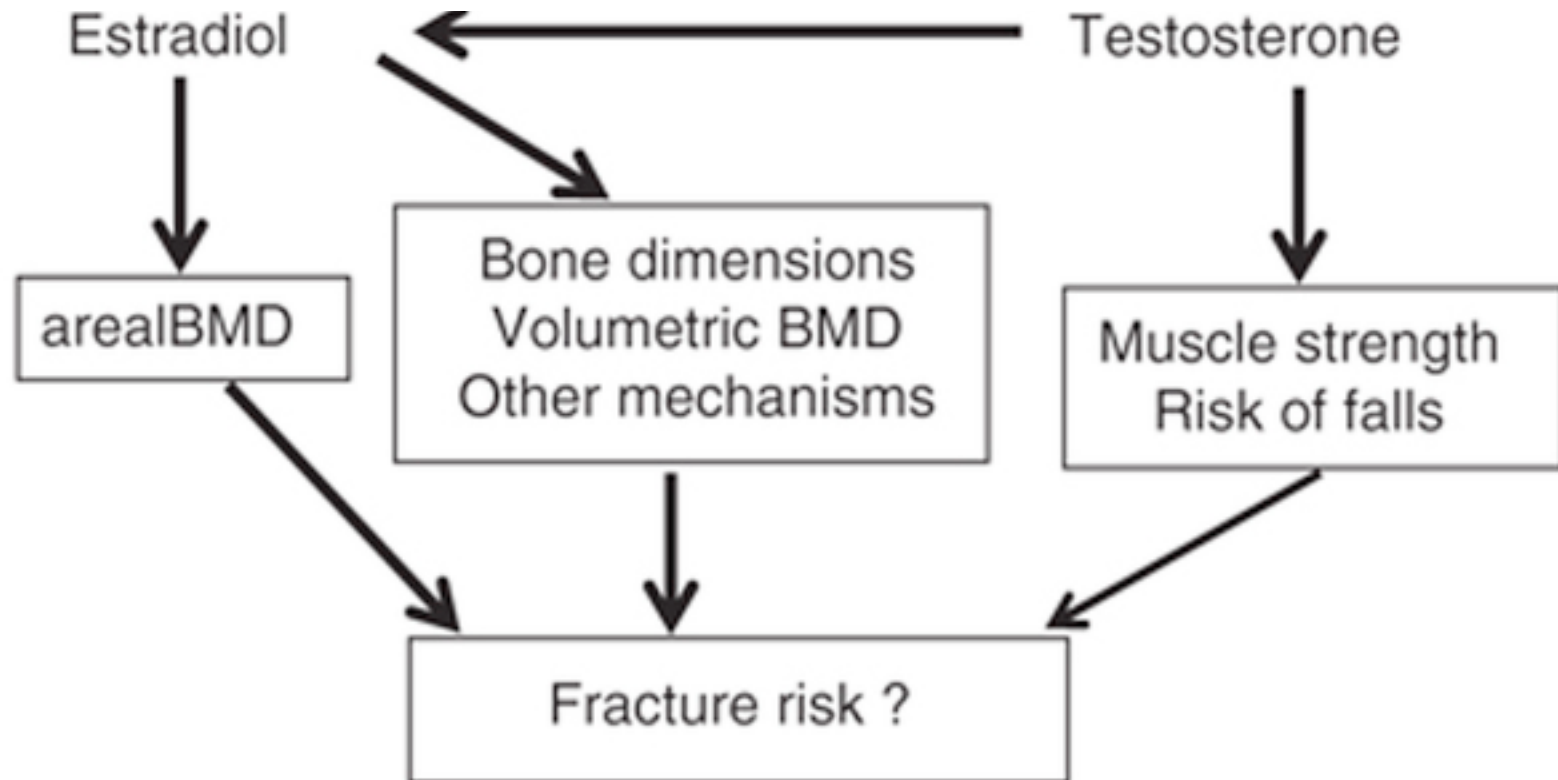
G-Protein sensing receptor  
Expressed in  $\beta$  cells  
Widely expressed in other tissues

Activated by OC

# Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism



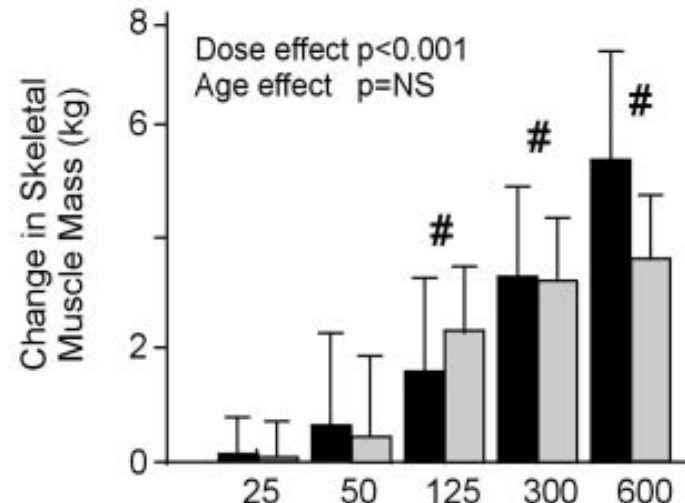
# Proposed Roles of E2 and T for Bone Health in Elderly Men



# Ensayos clínicos de T

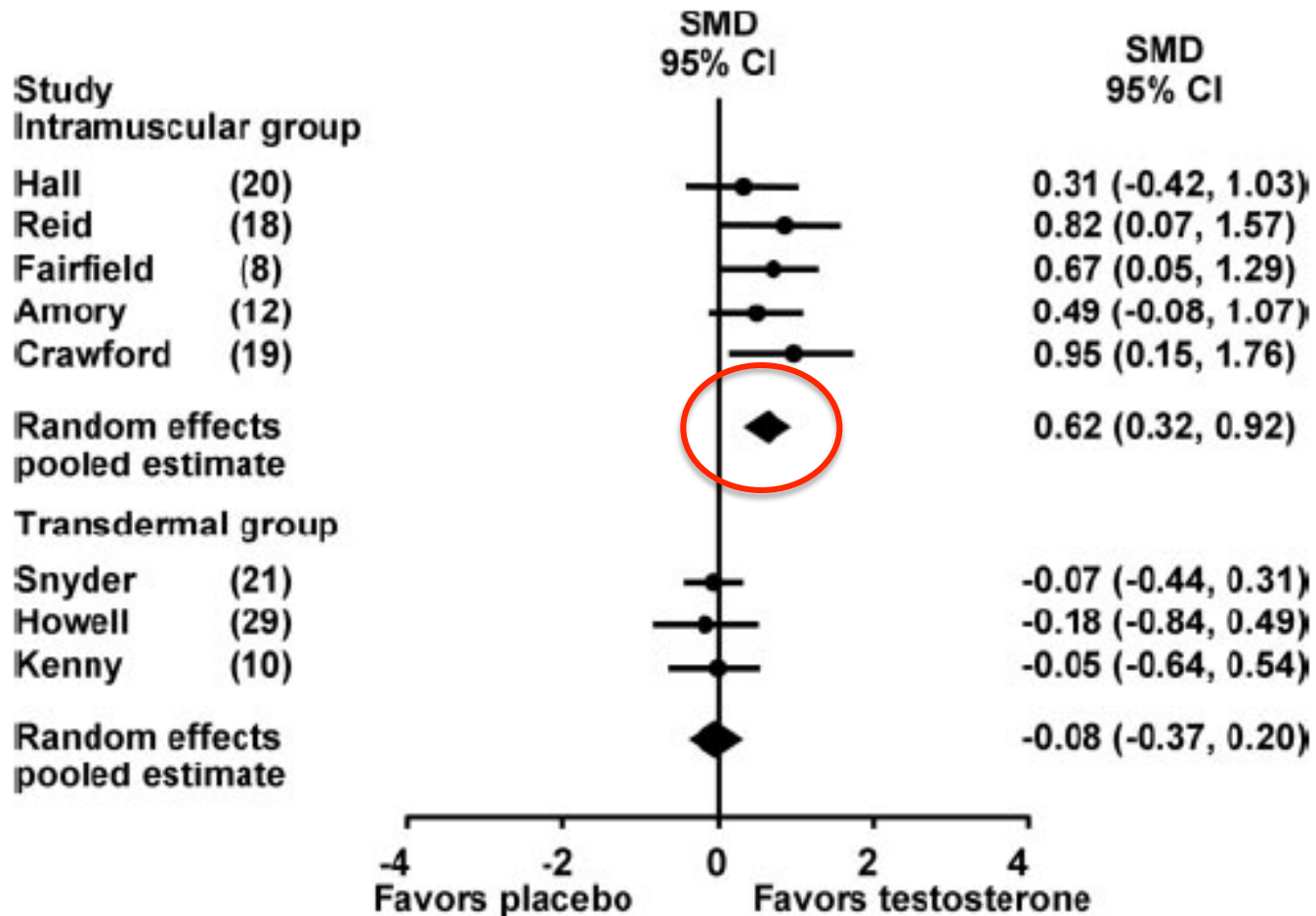
- Varones HIV<sup>1,2</sup>, aumento de:
  - Masa y fuerza muscular
  - Peso y masa corporal magra
- Efectos positivos, independientemente de la edad sobre<sup>3</sup>:
  - Masa y fuerza muscular
  - Efectos adversos

↑ con la edad



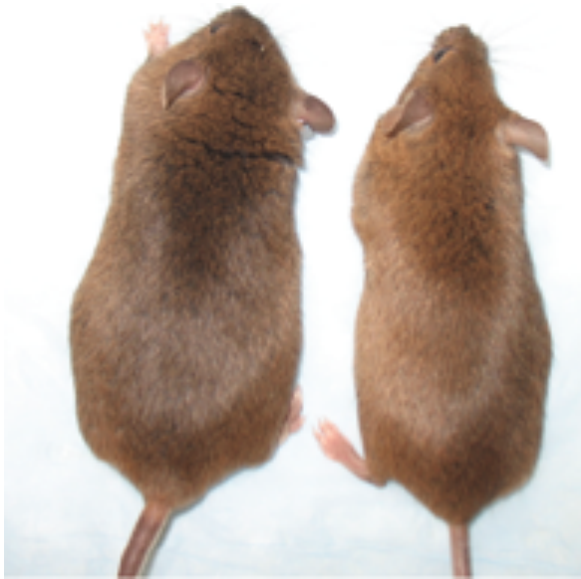
1. Bhasin S et al. JAMA 2000; 283: 763-70.; 2. Bhasin S et al J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1049-57 ; 3. Bhasin S et al J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 678-88.

# Metaanálisis de Testosterona y BMD (Lumbar)





# Receptores GH e IGF-1



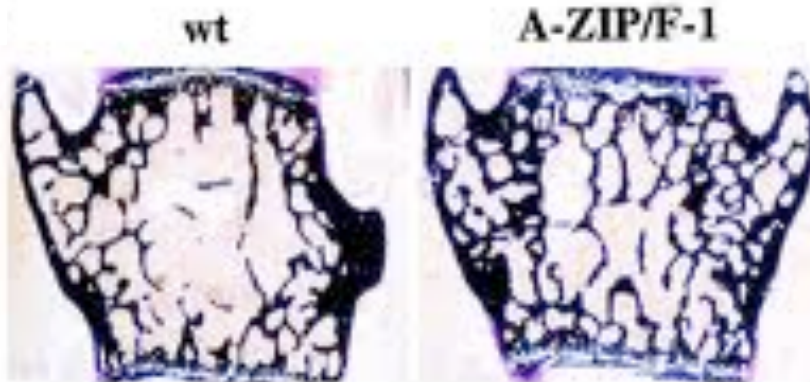
$\Delta$  GHR

Control

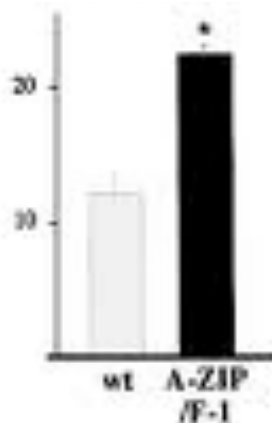
- Ratón transgénico que no expresa receptor GH (GHR) o receptor IGF-1 (IGF-1R) específicamente en el músculo esquelético
- Desarrollo muscular ↓
- Reducción del número y área de miofibras

Déficit de función muscular

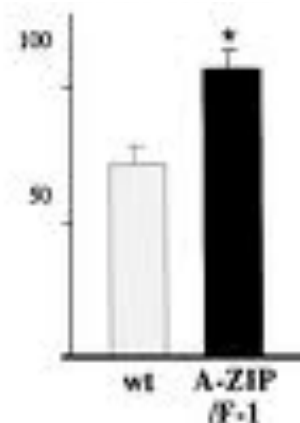
# Leptin Inhibits Bone Formation through a Hypothalamic Relay



**Bone Volume**  
(BV/TV %)

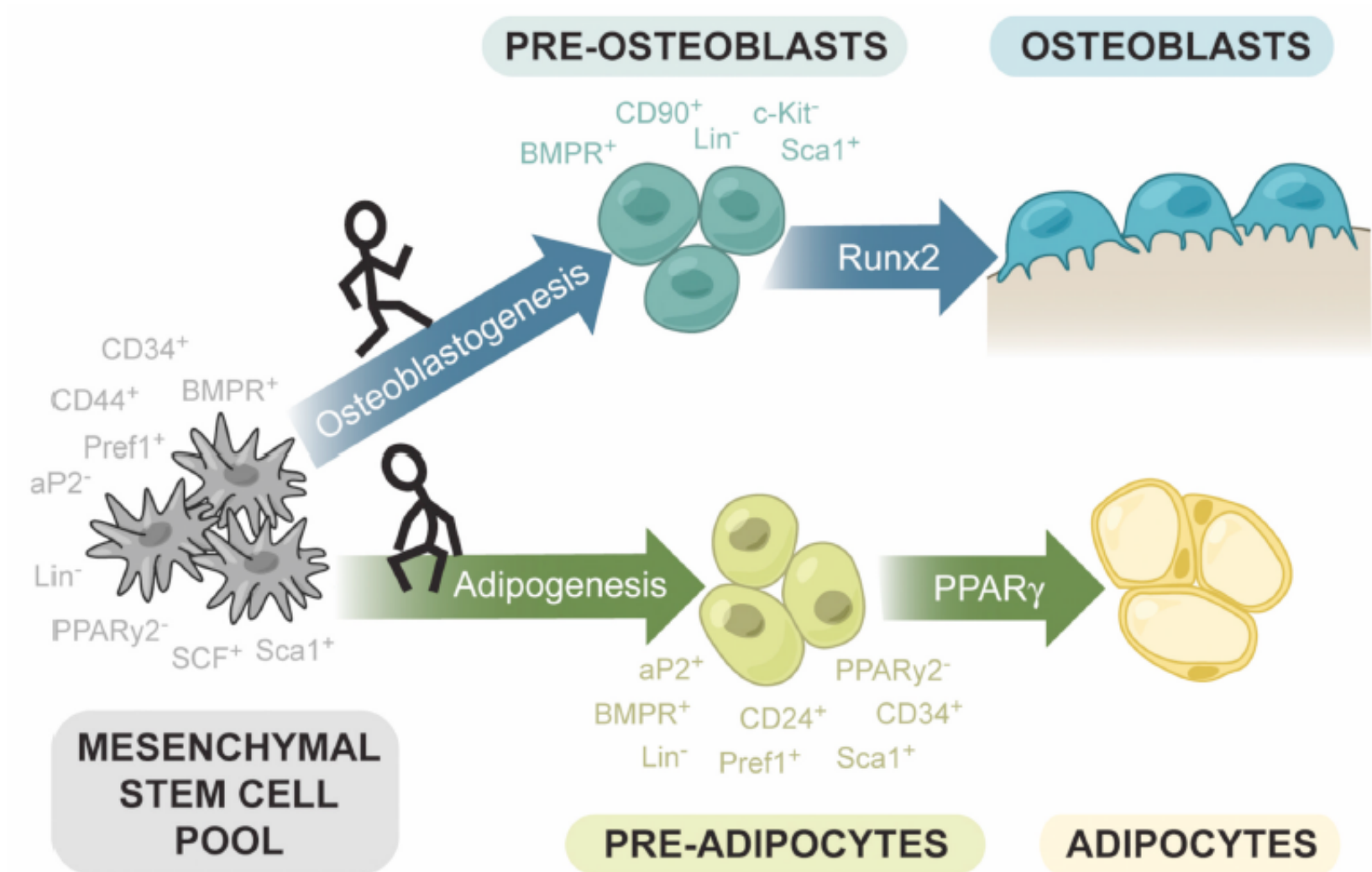


**Bone Formation Rate**  
( $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{year}$ )



- Ratón mutante leptin-receptor deficitario
- Obesidad e hipogonadismo
- Infusión intra cerebral (ventrículos) de leptina restaura el fenotipo

# MSC differentiation in bone marrow

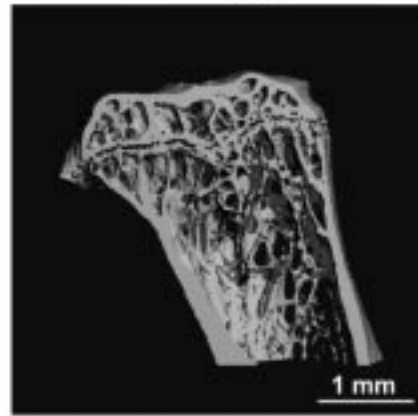
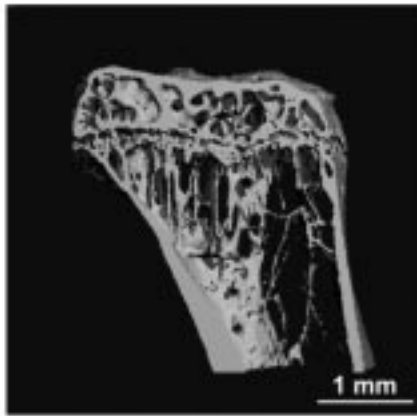


# Sarcopenia/Osteopenia:

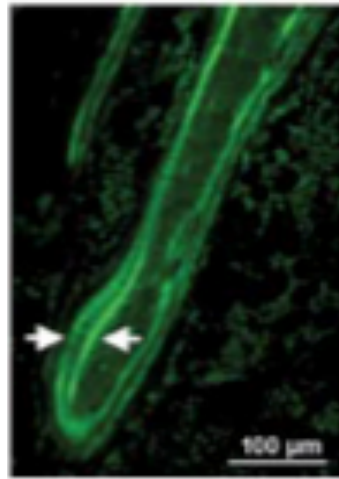
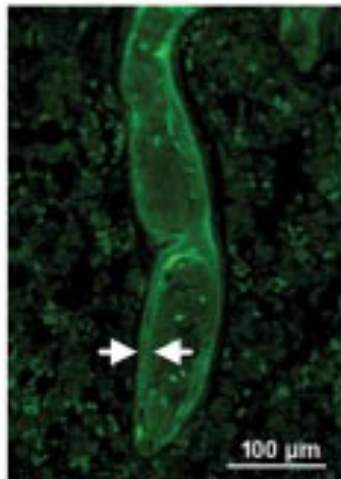
El tejido adiposo pardo (BAT) es anabólico para el esqueleto

Wild

FoxC2AD/Tg

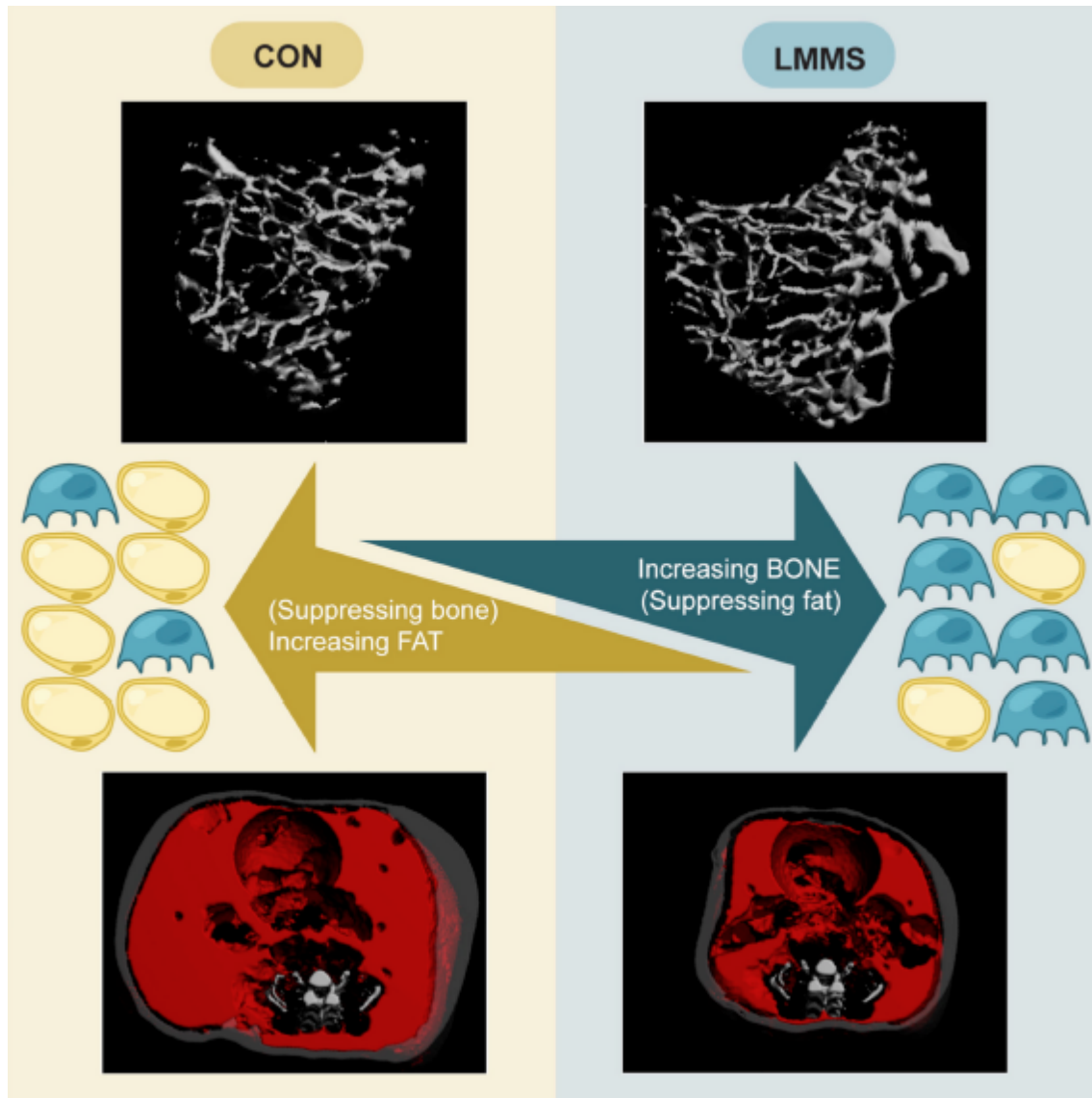


Ratón transgénico  
FoxC2AD/Tg  
Modelo de inducción  
de BAT, grasa beige



Delgado e insulin-sensible  
↑ formación ósea  
↑ expresión de Sost por  
los osteocitos

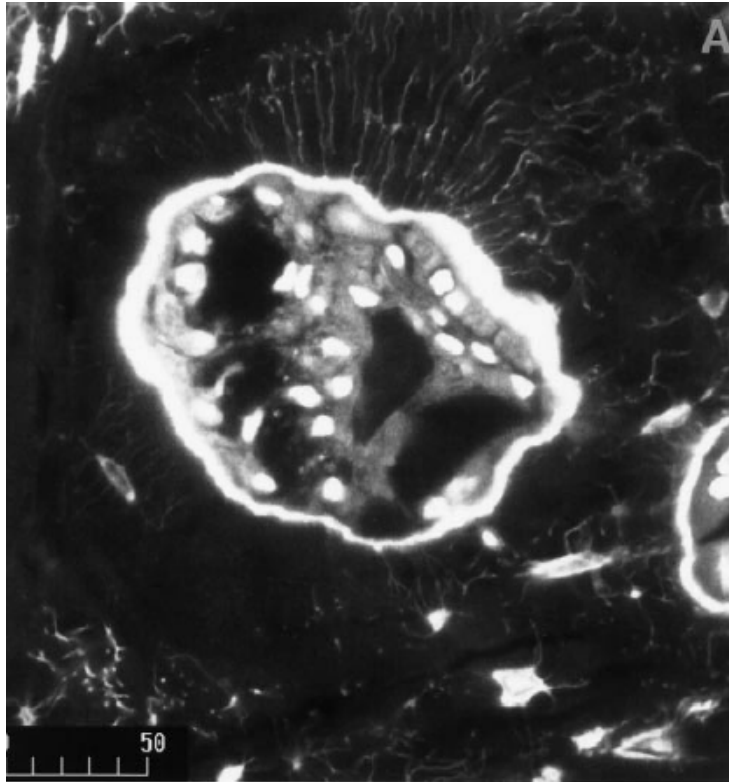
# Estímulos mecánicos de baja intensidad afectan la diferenciación de las MSC



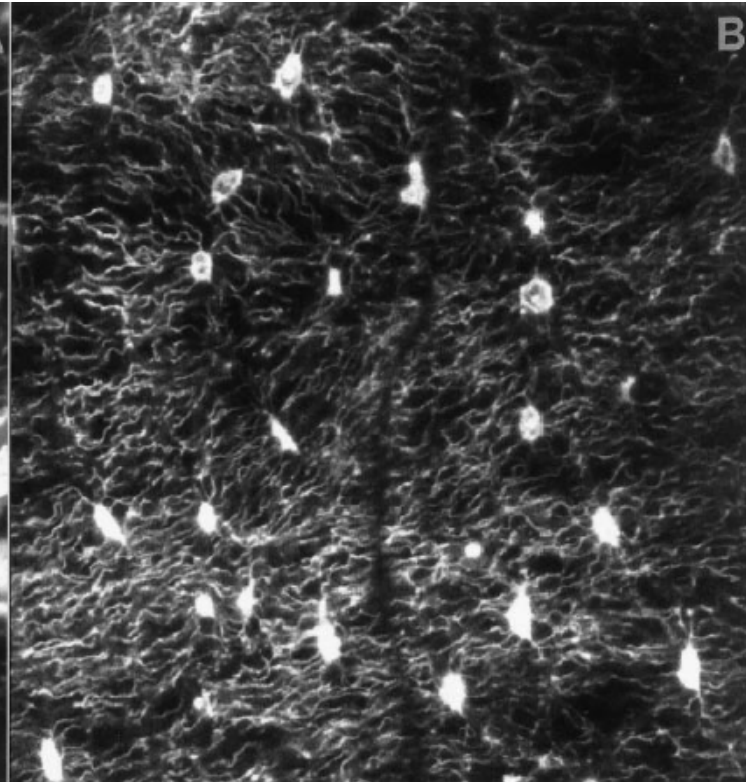


# La apoptosis osteocítica desencadena la respuesta a la carga mecánica

Loaded bone



Control bone



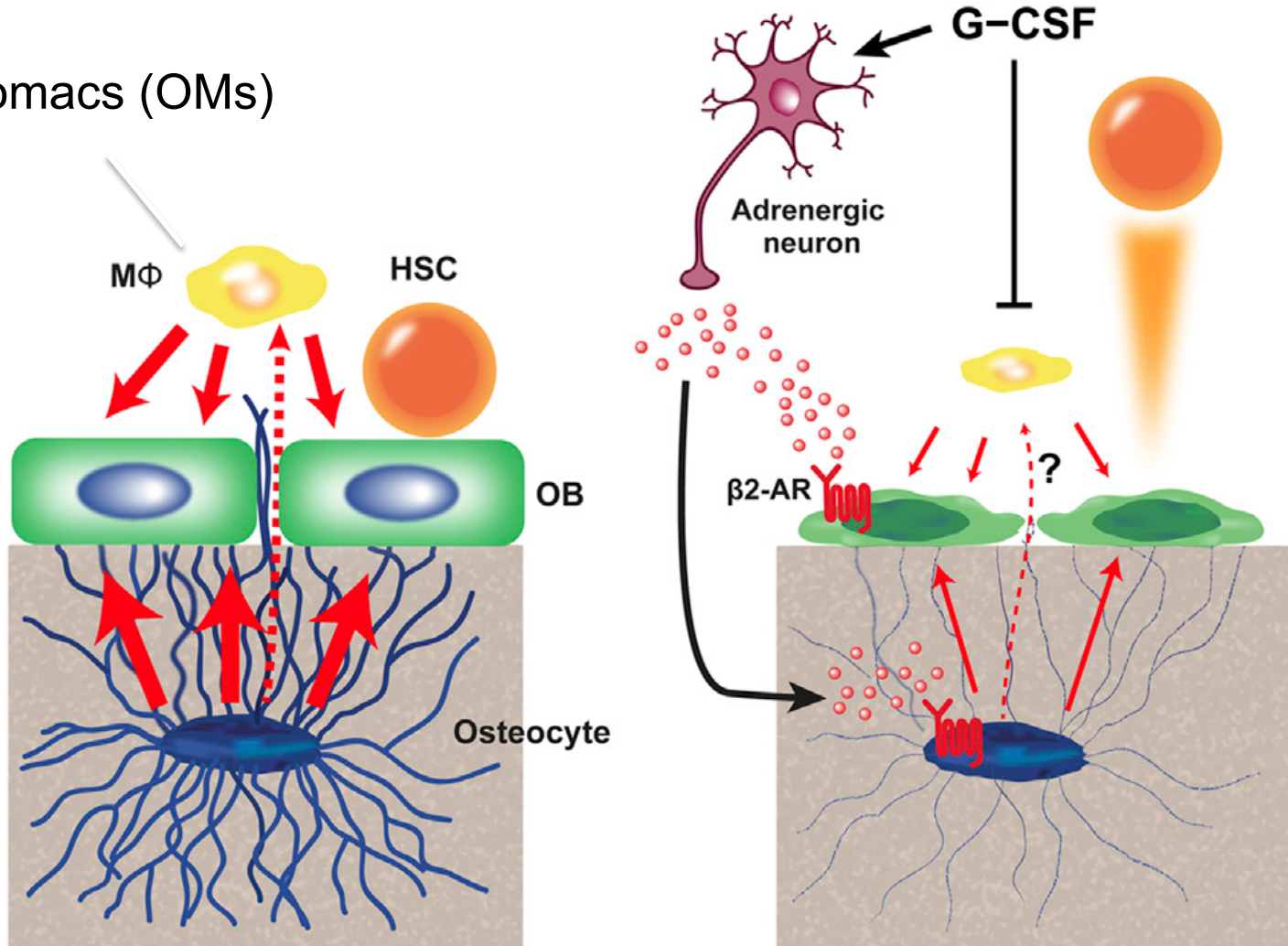
Less osteocytes with dramatic decrease in canaliculae



# Sarcopenia/Osteopenia

El Osteocito regula la Célula Madre Hematopoyética

Osteomacs (OMs)



# Osteosarcopenia

- Músculo y hueso: deterioro con la edad
- Comunicación hueso-músculo
  - Mecanismos hormonales
  - Mecanismos paracrinos
- La unidad locomotriz
- Conclusiones

# Músculo y fracturas

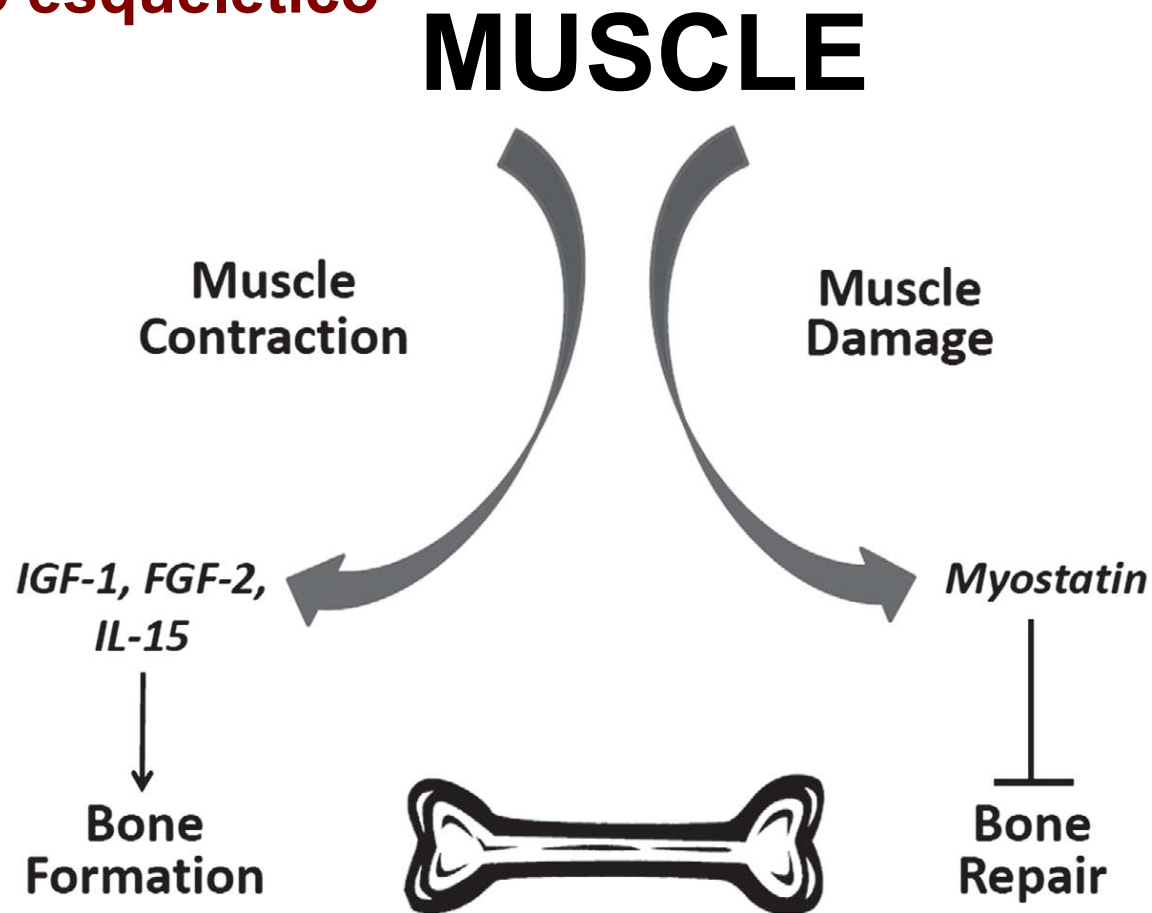
- Cubrir una fractura con músculo acelera su reparación
- Aumenta el volumen del callo óseo
- Cubrir con piel no tiene efecto
- Aumento en el aporte vascular?
- Factores osteotróficos liberados por el músculo con efectos paracrinos y endocrinos



**Miocinas (MK)**

# Sarcopenia/Osteopenia

Comunicación músculo-hueso: El secretosoma del músculo esquelético



Mark W Hamrick. BoneKEy Reports 2012; 1: 60 [www.nature.com/bonekey](http://www.nature.com/bonekey)

# Myokines with potential effect on bone

- Myostatin
- LIF (Leukemia inhibitory factor)
- IL-6
- IL-7
- BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)
- IGF-1
- FGF-2
- FSTL-1 (Follistatin-like protein 1)
- Irisina

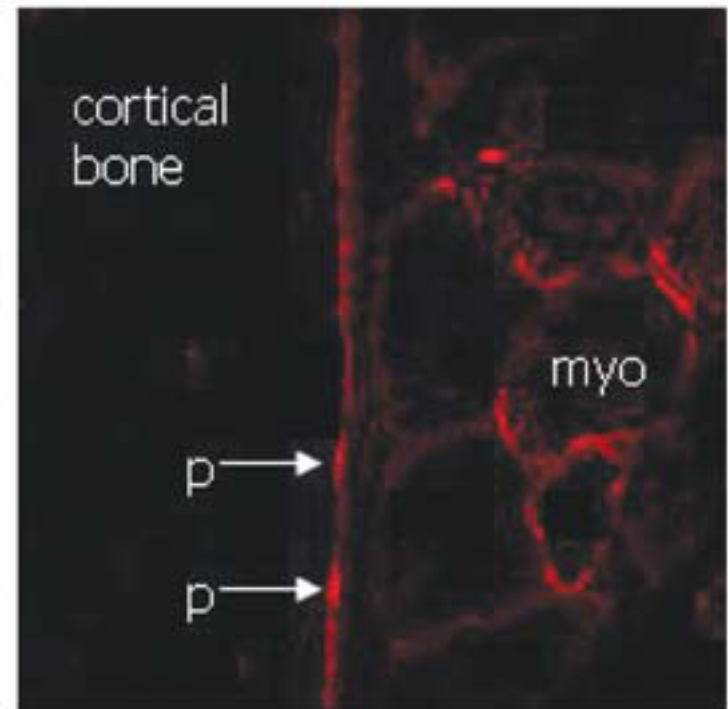
# Regulación hueso - músculo

- En la interfase hueso-músculo se expresan IGF-1, IGF-1R, FGF-2 y FGF-2R

IGF-1





IGF-1R

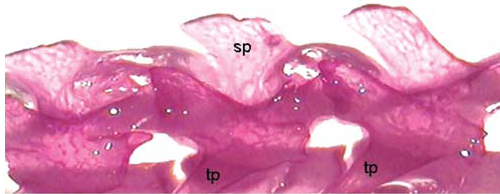




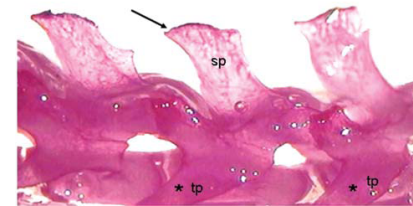
# Miostatina

- Miocina secretada en condiciones catabólicas
- Miembro de la superfamilia TGF- $\beta$
- Atrofia y devastación muscular
- Aumento de su expresión en SIDA, caquexia del cáncer, quemaduras, IRC, enfermedades crónicas
- Inhibe la reparación de fracturas
- Ratón KO  grasa corporal y  DMO<sup>1</sup>

Control



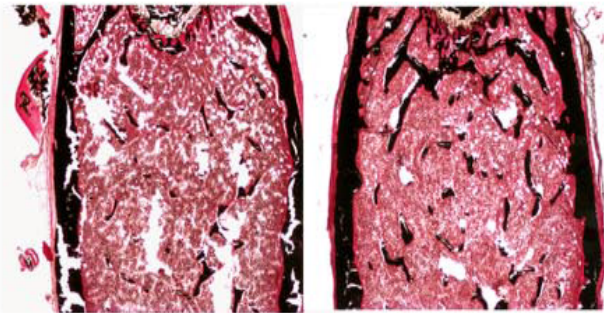
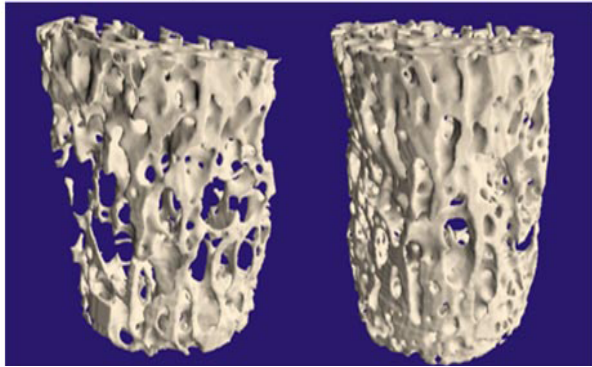
Myo -/-



# Efecto de la proteína de fusión de la Activina

1

μCT 6 Weeks



VEH

ActRIIA-mFc

2

- 48 mujeres postmenopáusicas
- Dosis única de ActRIIA
- 4 m de seguimiento
- Aumento de marcadores de formación
- Descenso de marcadores de reabsorción

1. Pearsall RS et al. PNAS 2008; 105:7082-9

2. Ruckle J et al. J Bone Min Res 2009; 24: 744-52

# Osteosarcopenia

- Músculo y hueso: deterioro con la edad
- Comunicación hueso-músculo
  - Mecanismos hormonales
  - Mecanismos paracrinos
- **La unidad locomotriz**
- Conclusiones

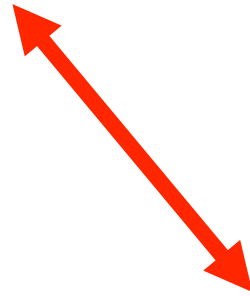
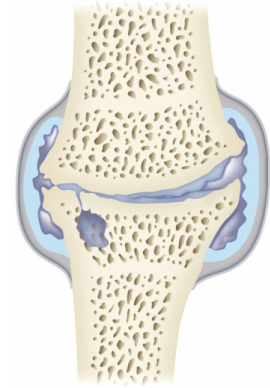
# Integración de los distintos elementos



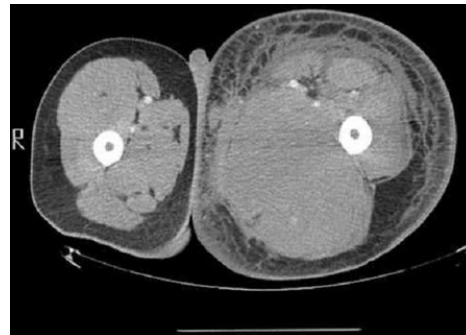
Hueso



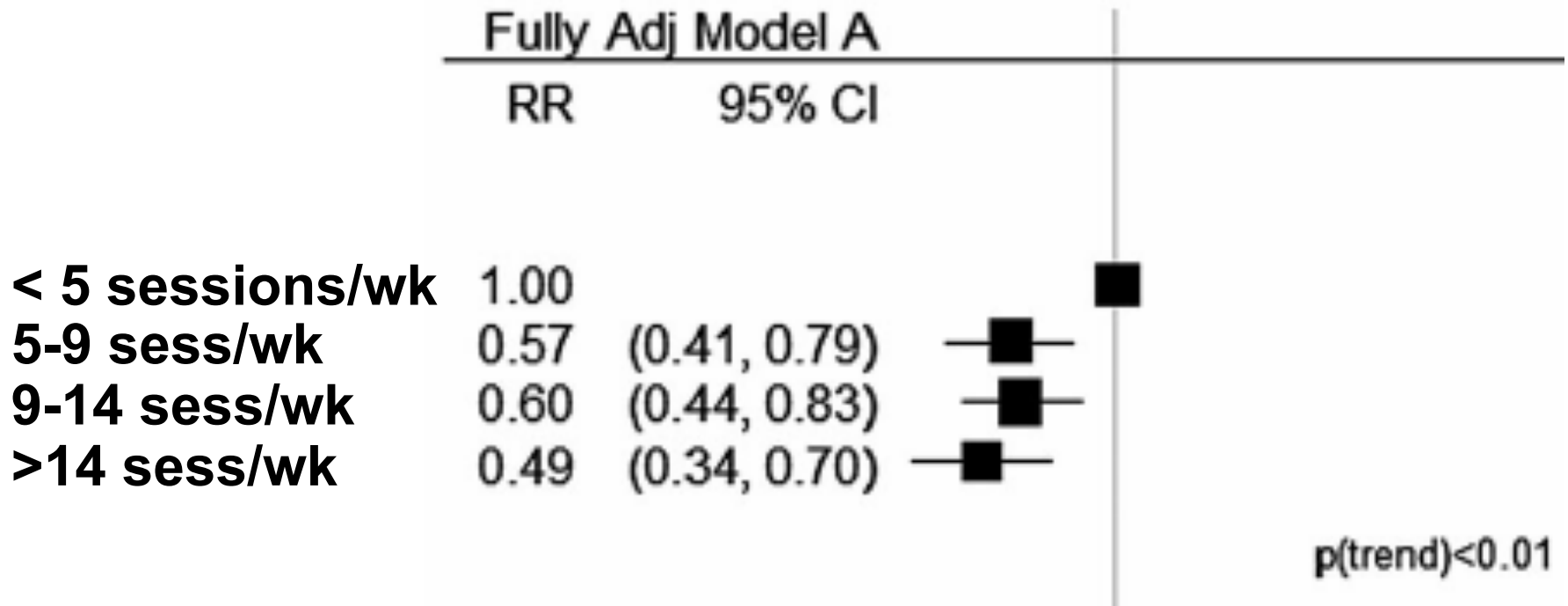
Cartílago  
articular



Músculo

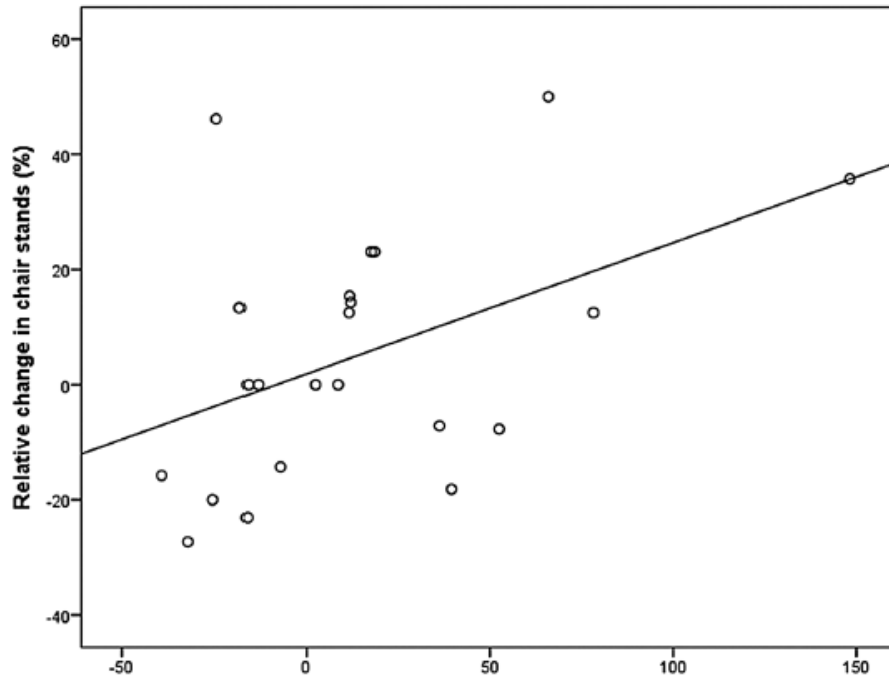


# La actividad física reduce el riesgo de fractura de fémur

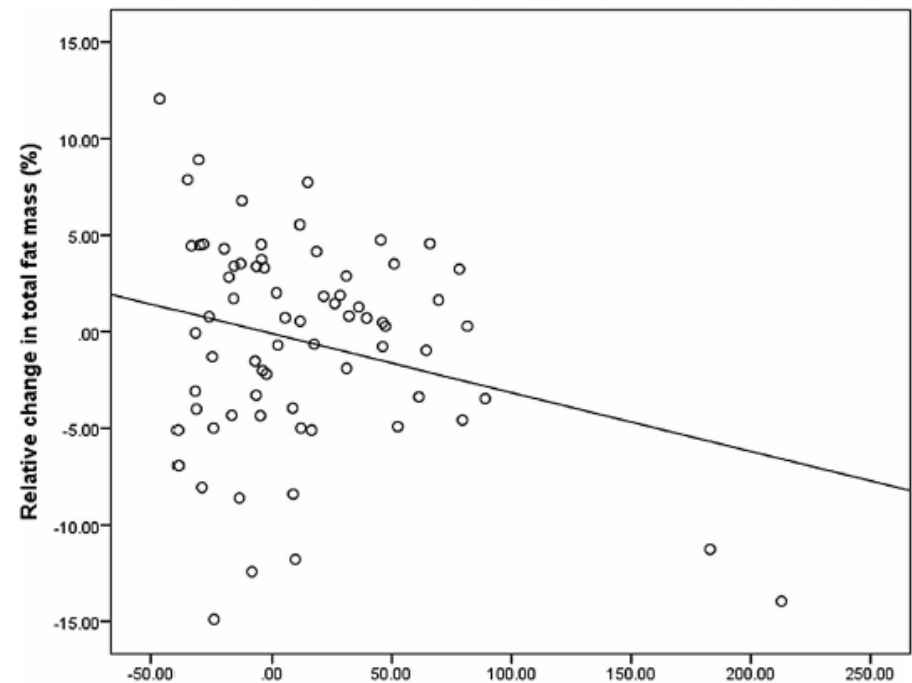


# Vitamin D supplementation improves muscle performance

**% change in chair stands**



**% change in total fat mass**



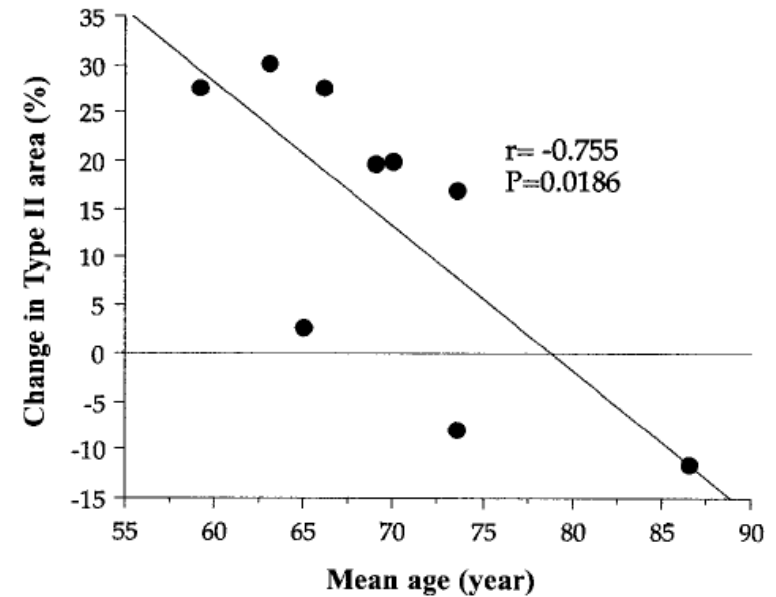
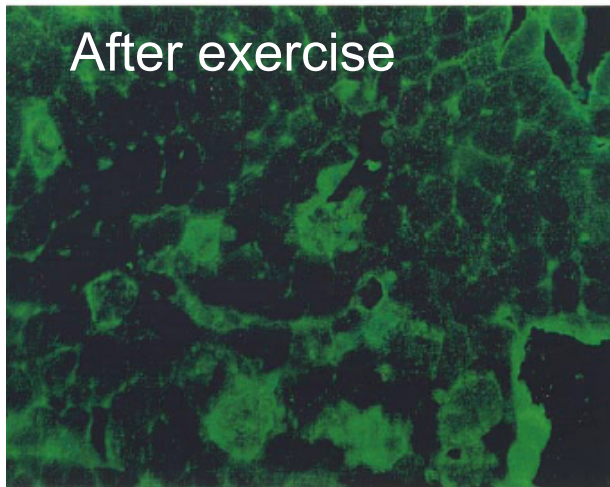
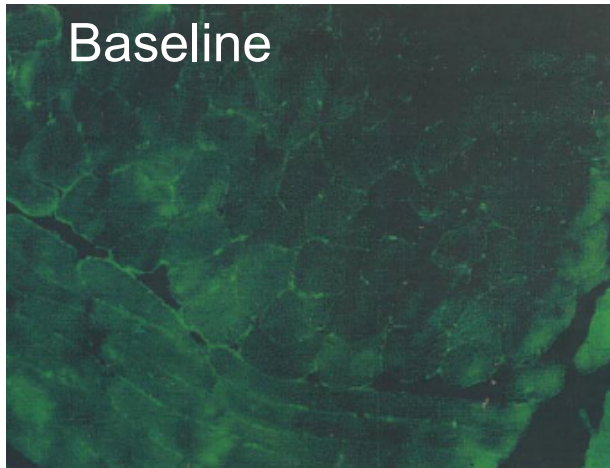
**% change in 25(OH) vitamin D**

**% change in 25(OH) vitamin D**

400-2000 IU of Vitamin D3 daily for 6 months

# Respuesta hipertrófica al ejercicio de las fibras tipo II en el anciano

IGF-1 staining



Hypertrophic response of type II fibers to training in different studies



# Osteosarcopenia

- Músculo y hueso: deterioro con la edad
- Comunicación hueso-músculo
  - Mecanismos hormonales
  - Mecanismos paracrinos
- La unidad locomotriz
- Conclusiones

# Osteosarcopenia

- Músculo y hueso se deterioran en paralelo y coinciden en un cuadro común
- Existen condicionantes genéticos comunes
- Ambos se influyen mutuamente por la interacción mecánica entre ambos
- Hueso y músculo interaccionan a través de mecanismos hormonales y paracrinos

# Muchas gracias por su atención



**Lidia Águeda<sup>1</sup>**  
**Sergi Ariño<sup>2</sup>**  
**Isabel Aymar<sup>2</sup>**  
**Susanna Balcells<sup>1</sup>**  
**Laura de Ugarte<sup>2</sup>**  
**Adolfo Díez Pérez<sup>2</sup>**  
**Natàlia García-Giralt<sup>2</sup>**  
**Daniel Grinberg<sup>1</sup>**

**Roberto C Güerri<sup>2</sup>**  
**Xavier Nogués<sup>2</sup>**  
**Leonardo Mellibovsky<sup>2</sup>**  
**Daniel Prieto-Alhambra<sup>2</sup>**  
**Lluís Puig<sup>2</sup>**  
**María Rodríguez<sup>2</sup>**  
**Elisa Torres<sup>2</sup>**  
**Roser Urreizti<sup>1</sup>**  
**Laia Vilaplana<sup>2</sup>**