

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Carlos A. Mautalen

Osteosarcopenia: un factor de riesgo para fracturas osteoporóticas

Osteosarcopenia: a risk factor for osteoporotic fractures

Osteo-sarcopenia: um fator de risco para fraturas osteoporóticas

► Silvina Mastaglia^{1a}

¹ Doctora en Medicina.

^a Investigadora del Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INI-GEM) UBA-CONICET. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La sarcopenia asociada a la edad es una condición caracterizada por una disminución de la masa y fuerza muscular de causa multifactorial. El hueso y el músculo son dos tejidos que se encuentran interrelacionados entre sí. Las fuerzas mecánicas aplicadas sobre el hueso son aquellas originadas por la contracción muscular, lo cual condiciona las propiedades del hueso como masa, tamaño, forma y arquitectura. Por la tanto, la disminución de la masa y fuerza muscular conducirán a una disminución de la cantidad y calidad ósea. De esta manera, la sarcopenia es una condición que en adultos mayores incrementa el riesgo de caídas y fracturas por fragilidad ósea, por lo que se propone el término de osteosarcopenia para identificar aquellos adultos mayores con mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea. En la actualidad, el desarrollo de un consenso sobre los criterios diagnósticos de osteosarcopenia son demandados por la comunidad médica ya que estos permitirían identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar fracturas osteoporóticas, realizar intervenciones terapéuticas adecuadas y mejorar la calidad de vida de los adultos mayores.

Palabras clave: osteosarcopenia * osteoporosis * fracturas

Summary

Age-related sarcopenia is a condition which typically shows a decline in muscle mass and strength due to multifactorial causes. Bones and muscles are two interrelated tissues. The mechanical forces applied on bones are those derived from muscle contraction, conditioning bone properties, such as mass, size, shape and architecture. Therefore, the decline of muscle mass and strength would lead to a decrease in bone quality and quantity resulting in bone frailty. For this reason, sarcopenia is a condition that increases the risk of suffering falls and fractures in older adults. Currently, osteosarcopenia is the term used to identify those older adults with a greater risk of fractures due to bone frailty; however, a consensus of the medical community is needed for developing diagnostic criteria which makes it possible to identify patients with a high risk of developing osteoporotic fractures, to perform adequate therapeutic interventions and to improve the quality of life of older adults.

Key words: osteosarcopenia * osteoporosis * fractures

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumo

A sarcopenia associada à idade é uma condição caracterizada por uma diminuição da massa e da força muscular derivada de uma série de causas. O osso e o músculo são dois tecidos que se encontram inter-relacionados entre si. As forças mecânicas aplicadas sobre o osso são aquelas originadas pela contração muscular, que condiciona as propriedades do osso, tais como a massa, o tamanho, a forma e a arquitetura. Portanto, a diminuição da massa e da força muscular conduzirão à uma diminuição da quantidade e da qualidade ósseas. Desta maneira, a sarcopenia é uma condição que em adultos idosos incrementa o risco de quedas e fraturas em razão da fragilidade óssea, razão pela qual se propõe o termo osteo-sarcopenia para identificar a aqueles idosos com maior risco de fraturas por fragilidade óssea. Na atualidade, o desenvolvimento de um consenso sobre os critérios diagnósticos da osteo-sarcopenia é demanda da comunidade médica, na medida em que permitiria identificar os pacientes com maior risco de desenvolver fraturas osteoporóticas, realizar intervenções terapêuticas adequadas e melhorar a qualidade de vida dos idosos.

Palavras chaves: osteo-sarcopenia * osteoporose * fraturas

Introducción

La reducción de la masa muscular asociada a la declinación de la fuerza muscular es un proceso que acompaña al envejecimiento. Esta pérdida de la masa muscular se conoce con el nombre de "Sarcopenia", término acuñado por Ronsenberg en 1989 para definir a la progresiva disminución de la masa muscular que acompaña al aumento de la edad (1).

En 2010, en busca de un consenso diagnóstico para su aplicación en la práctica clínica, un grupo de expertos [*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)] propuso definirla como un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de masa muscular esquelética y fuerza muscular asociada a una reducción en la capacidad funcional, pobre calidad de vida y muerte. El EWGSOP dividió a la sarcopenia en primaria cuando la edad es la causa de la pérdida de la masa muscular y secundaria cuando esta se encuentra asociada a enfermedades, malnutrición o inmovilización (2).

La sarcopenia incrementa el riesgo de caídas y fracturas por fragilidad ósea, en adultos mayores. Como estos pacientes pueden presentar simultáneamente sarcopenia y osteoporosis o sarcopenia y osteopenia el término de sarco-osteopenia, sarco-osteoporosis o síndrome de dismovilidad diferenciaría aquellos adultos mayores con mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre sarcopenia y fragilidad ósea como expresión clínica de la interacción entre hueso y músculo que se produce por el envejecimiento.

INTERRELACIÓN ENTRE HUESO Y MÚSCULO

El hueso y el músculo son dos tejidos fuertemente interrelacionados, de tal manera que los procesos que afectan a uno de ellos comprometen la funcionalidad

del otro. Frost definió a esta interrelación como una unidad "hueso-músculo", siendo esta fundamentalmente de tipo mecánica. Las propiedades del hueso tales como masa, tamaño, forma y arquitectura se encuentran influenciadas por la fuerza muscular (3) (4). Por lo tanto, la calidad del hueso está afectada por la función del músculo.

El remodelamiento óseo es el proceso mediante el cual el organismo mantiene la homeostasis del calcio, permite la reparación de microtraumas óseos y constituye una respuesta de adaptación del hueso al estrés mecánico. Así, el remodelamiento óseo cumple funciones tanto metabólicas como mecánicas. La unidad básica multicelular (BUN) es la estructura anatómica temporal compuesta por el osteoclasto en el frente de la laguna de Howship y los osteoblastos por detrás de la misma. El proceso de remodelamiento óseo consiste en ciclos focales de resorción seguidos por los de formación, de tal forma que la tasa de remodelamiento depende del número de ciclos, mientras que el efecto final sobre la masa ósea depende del balance focal en cada ciclo.

Cuando la masa muscular es normotrófica, el estímulo mecánico sobre el hueso estimula la BUN. Cuando la carga muscular excede el umbral de la mínima fuerza efectiva para el remodelamiento, mantiene el balance entre resorción y formación ósea, conservando la masa ósea. En cambio, cuando la fuerza muscular cae por debajo del umbral, como se observa en los adultos mayores con sarcopenia, se activa el remodelamiento óseo (módulo de desuso), produciendo una mayor resorción que formación, seguida de pérdida de masa ósea (3)(4).

Además de la disminución del estímulo mecánico otros factores están involucrados en el desarrollo de la sarcopenia (Fig. 1). A continuación se desarrollarán aquellos más relevantes involucrados en la fisiopatología de la sarcopenia asociada a la edad.

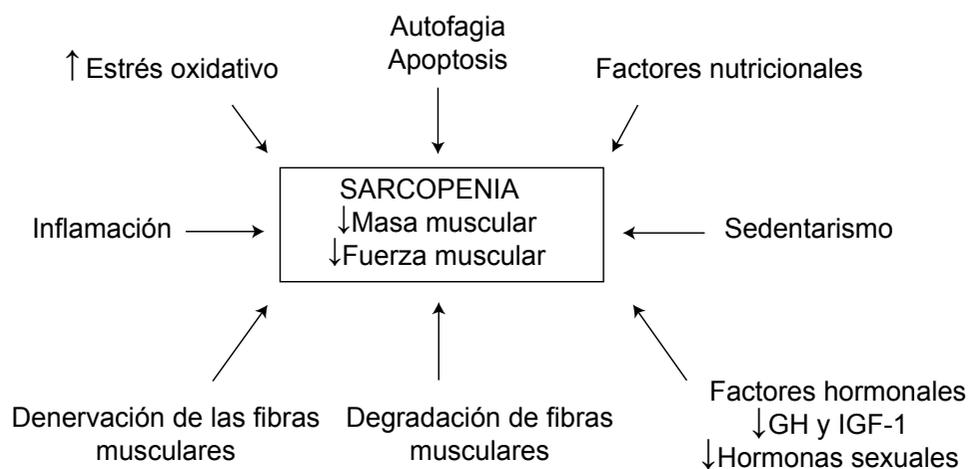


Figura 1. Factores involucrados en la producción de la sarcopenia asociada a la edad. GH: hormona de crecimiento, IGF-1: factor insulino-símil. Modificada de la Ref. 61.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SARCOPENIA

FACTORES NUTRICIONALES

El papel de la nutrición en la preservación de la masa muscular es fundamental. La vitamina D y las proteínas son los dos nutrientes más importantes, requeridos para mantener una adecuada masa y función muscular.

VITAMINA D

La vitamina D es un factor requerido para el desarrollo y crecimiento del tejido muscular (5). El tejido muscular expresa receptores de vitamina D (VDR). La vitamina D ejerce su efecto por vías genómica y no genómica. El efecto genómico de la vitamina D en músculo comprende la interacción entre 1,25 hidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) y su receptor nuclear. El resultado se debe a cambios en el ácido ribonucleico mensajero (ARN_m) que induce la síntesis proteica *de novo* de diversas proteínas que participan en la regulación de la proliferación celular y en la inducción de la diferenciación de las fibras musculares (6).

Los efectos no genómicos de la vitamina D en el tejido muscular incluyen la activación de proteína-quinasa C (PKC), que incrementa el *pool* de calcio intracelular, esencial para la contracción muscular. El papel de la vitamina D en la contracción muscular incluye el flujo del calcio desde el sistema retículo endoplasmático al citoplasma, la expresión de actina y del complejo troponina-tropomiosina y la fosforilación del adenosín-trifosfato (ATP de su nomenclatura en inglés *adenosine triphosphate*) (7).

La expresión del receptor de vitamina D en músculo esquelético disminuye con la edad, reduciendo la respuesta funcional de las fibras musculares esqueléticas a la acción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (8). La miopatía por deficien-

cia de vitamina D se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y por biopsia por atrofia de las fibras musculares tipo II (9). Estos cambios revierten con la corrección de la deficiencia de vitamina D. Sorensen *et al.* comunicaron que la suplementación con 1α -hidroxicolecalciferol ($1 \mu\text{g}/\text{día}$ por tres meses) incrementa el número y tamaño de las fibras musculares tipo II en un grupo de mujeres adultas mayores (10).

Numerosos estudios evaluaron la relación entre vitamina D y función y fuerza muscular. Los niveles de deficiencia de vitamina D pueden predecir hasta un período de tres años la declinación en la función muscular (11). Aquellos adultos mayores con niveles de $25(\text{OH})_2\text{D} \geq 20 \text{ ng/mL}$ presentan mejor función y fuerza muscular que aquellos con niveles por debajo de dicho valor (12-14). La función muscular es clínicamente estudiada por pruebas funcionales, incluyendo la de velocidad de marcha, que evalúa rendimiento muscular o la prueba de pararse y sentarse, que estudia la potencia muscular. Dargent-Molina *et al.* (15) sugirieron que la incapacidad de realizar la prueba de velocidad de marcha sería un predictor de fractura de cadera; por otra parte, Cummings *et al.* (16) observaron que la dificultad de realizar la prueba de pararse y sentarse duplica el riesgo de fractura de cadera.

Recientemente Fiatarone *et al.* (17) realizaron un estudio prospectivo en Sidney, Australia, en un grupo de 193 pacientes (72% mujeres) con una edad promedio de 81 ± 8 años presentando fracturas de cadera. Los autores observaron que el 71% de los pacientes eran sarcopénicos y que el 55%, eran deficientes en vitamina D.

Estos estudios avalarían la existencia de suficiente evidencia biológica y clínica para suplementar a los adultos mayores con vitamina D, con el fin de mejorar la función y fuerza muscular. Sin embargo, revisiones

sistemáticas sobre el tema indican que la suplementación con vitamina D sería efectiva sólo para mejorar la fuerza muscular en sujetos con niveles de vitamina D inferiores a 10 ng/mL, pero no en aquellos pacientes con niveles superiores a dicho valor (18).

Contrariamente, los efectos de vitamina D en la prevención de caídas y fracturas relacionadas con caídas son mejor conocidos (19-22). La reducción en la tasa de caídas (de aproximadamente del 13 al 49%) y fracturas fue observada pos-suplementación con vitamina D. Este efecto podría deberse a que tanto el tejido muscular como el cerebro expresan el receptor para vitamina D (VDR) (21) (23).

Desde el punto de vista de la interrelación entre hueso y músculo el tratamiento con vitamina D disminuye los niveles de miostatina, un factor inhibidor del crecimiento muscular, favoreciendo la síntesis y desarrollo de las fibras musculares, en cultivos celulares. Por otro lado, la osteoglicina, factor proteico producido por las células musculares bajo la acción de la vitamina D, tendría capacidad de regular la actividad osteoblástica (24).

PROTEÍNAS

La baja ingesta de proteínas asociada al sedentarismo son dos factores extrínsecos que producen disminución de las fibras musculares esqueléticas. Una ingesta inadecuada de proteínas produciría una reducción en la síntesis más que en la degradación de las proteínas musculares (25).

Estudios observacionales evidenciaron que los adultos mayores presentan un consumo de proteínas por debajo de las recomendaciones. Kerstetter *et al.* (26) demostraron que el 32-41% de las mujeres y el 22-38% de los hombres americanos mayores de 50 años presentaban un consumo de proteínas por debajo de recomendaciones dietéticas admitidas (0,8 g/kg de peso). Un estudio epidemiológico prospectivo mostró que la ingesta de proteínas se asoció a una menor pérdida de la masa muscular en mujeres y hombres con una edad entre 70-79 años (27). En dicho estudio se observó, además, que los individuos que tenían una ingesta mayor a 1,1 g/kg de peso corporal, perdían menos masa magra corporal total y apendicular comparados con aquellos que presentaban una ingesta inferior o igual a 0,7 g/kg de peso corporal. Este hallazgo sugeriría que el incremento de la ingesta de proteínas por encima de 0,8 g/kg podría reducir el riesgo de sarcopenia en adultos mayores. Sobre estas bases se propuso que para alcanzar una adecuada salud músculo-esquelética en adultos mayores era necesario incrementar los requerimientos diarios de proteínas de 0,8 a 1,0-1,2 g/kg de peso/día (28).

La ingesta de proteínas a través de la dieta debería ser dividida en 3 ó 4 tomas por día, de acuerdo con las costumbres del paciente, ya que una única ingesta proteica importante en el día sería mucho menos útil. Si es posible, la ingesta deberá ser seguida por una actividad

física. Se estima que la síntesis de fibras musculares pos ingesta proteica se prolonga unas 3 horas, intervalo que se extiende a unas cinco horas si es seguida de actividad física (29). El incremento de la ingesta de proteínas debería ser realizada con suma precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min.

FACTORES NEUROMUSCULARES

El envejecimiento está asociado a la atrofia de la unidad motora, ya que su correcto funcionamiento es esencial para la supervivencia de las fibras musculares. La atrofia de la unidad motora conduce a una denervación de las mismas, situación que produce una transferencia de la función de la neurona motora afectada a otra con función conservada, como respuesta adaptativa. Este proceso se encuentra asociado a una conversión de las fibras musculares tipo II a tipo I, situación que conduce a que el área transversal (CSA, de su nomenclatura en inglés *cross-sectional-areas*) se encuentre predominantemente formada por fibras tipo I, con menor número de fibras tipo II (30) (Fig. 2).

Las fibras musculares tipo II están involucradas en la realización de movimientos rápidos como pararse y sentarse, subir escalones o recuperar la posición después de la perturbación del equilibrio. La potencia muscular es el producto de la fuerza y velocidad de contracción. La atrofia de las fibras musculares tipo II explicaría en parte la disminución de la potencia muscular observada en los adultos mayores. Se estima una pérdida de la potencia muscular del 18% entre la tercera (20-29 años) y sexta (50-59 años) década de la vida, el 20% entre la séptima (60-69 años) y novena década (80-89 años) de vida (31). Clínicamente la potencia muscular se evalúa a través de la prueba de pararse y sentarse y como se mencionó previamente, la incapacidad de realizar esta prueba duplica el riesgo de fractura de cadera (16).

CAMBIOS INTRÍNSECOS DE LAS FIBRAS MUSCULARES ASOCIADOS A LA EDAD

La reducción en la capacidad regenerativa de las fibras musculares se ha postulado como posible mecanismo de producción de la sarcopenia, debido a una disminución en el número y función de las fibras satelitales (células madres miogénicas), aunque existe evidencia controvertida sobre este punto. Los posibles mecanismos propuestos son:

- Disminución de la expresión de factores reguladores miogénicos (MRF de su nomenclatura en inglés *myogenic regulatory factors*), correspondientes a las células musculares satelitales, lo que conduce a una disminución de la diferenciación y proliferación más que una reducción del número de las mismas (32).
- Aumento en la expresión de miostatina, factor supresor de la diferenciación y proliferación de los

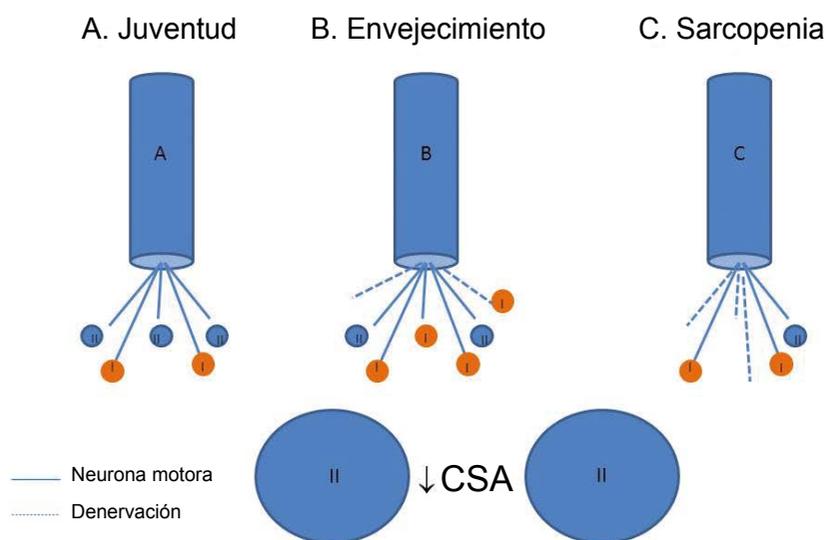


Figura 2. Efecto de la edad sobre la unidad motora. A: juventud, B: envejecimiento y C: sarcopenia. El gráfico representa la marcada denervación observada en el envejecimiento (B) de las fibras musculares tipo II y el reclutamiento de las fibras tipo I en la unidad motora sobreviviente. Estos cambios son más marcados en el tejido muscular sarcopénico (C). CSA: área transversal (CSA de su nomenclatura en inglés cross-sectional areas). Modificada de la Ref. 30.

miocitos. En la actualidad existe considerable evidencia de que la supresión de miostatina podría tener un potencial terapéutico en el tratamiento de la pérdida de fibras musculares asociadas a la edad (33). Sin embargo, el efecto de la edad sobre la expresión de miostatina aún no ha sido totalmente estudiado.

FACTORES INFLAMATORIOS

El envejecimiento es *per se* un estado de inflamación. La inflamación acelera la degradación de las proteínas de las fibras musculares y disminuye la síntesis proteica. El sistema ubiquitina-proteosoma es la vía más importante en la degradación de proteínas en las células del músculo esquelético. Este sistema es estimulado por citoquinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquinas 6 (IL-6) y por hormonas, como el cortisol.

En el envejecimiento, el músculo esquelético presenta un incremento de la expresión de citoquinas inflamatorias, lo cual estimularía el sistema ubiquitina-proteosoma sumado a que el cortisol aumentaría la tasa catabólica del tejido muscular, además de incrementar la expresión de IL-6 y TNF- α (34). Todos estos factores contribuirían a la apoptosis celular y a la pérdida completa de las fibras musculares (35).

ESTRÉS OXIDATIVO

El metabolismo del oxígeno genera especies reactivas de oxígeno (ROS de su nomenclatura en inglés *reactive oxygen species*). Estos productos metabólicos se acumulan

en el tiempo, alterando y dañando los componentes celulares, particularmente la secuencia de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADN_{mt}) (36). Las alteraciones de ADN_{mt} aumentan con la edad en el músculo esquelético, observándose en aquellos músculos con sarcopenia una cantidad mayor de regiones mitocondriales afectadas (37).

El papel de las alteraciones del ADN_{mt} asociadas a la edad sobre la función muscular es intensamente estudiado en la actualidad, focalizándose estos estudios en el papel de ROS sobre la apoptosis celular.

FACTORES ANABÓLICOS

Con el envejecimiento se observa una reducción de factores anabólicos para la proliferación y diferenciación de las fibras musculares como el factor insulino-símil tipo I (IGF-1) y hormonas sexuales.

El IGF-1 es un factor anabólico tanto para el músculo como para el hueso. Este promueve la síntesis proteica, estimula la proliferación de las células musculares progenitoras como así también participa en los procesos de reparación muscular. En el ser humano existen dos fuentes de producción de IGF-1 a saber: 1- Sistémica: es aquella producida por la interrelación de la hormona de crecimiento con el hígado y 2- Local: generada en el mismo músculo, denominada también factor de crecimiento mecánico debido a que es producido en respuesta a la actividad física. El IGF-1 al unirse al receptor expresado en las fibras musculares activa vías de señalización anabólicas, anti-catabólicas y/o anti-apoptóticas (38) (39). Por último, IGF-1 afectaría vías de señalización responsables de generar un flujo de calcio desde el retículo endoplasmático, controlando así la contractilidad de las fibras musculares.

No está alineado

En cuanto a las hormonas sexuales y el músculo, en los hombres adultos mayores existe una relación entre la declinación en los niveles séricos de testosterona asociados a la edad y la pérdida de la función y fuerza muscular. De ello se infiere que la administración de testosterona en los adultos mayores podría incrementar la masa y fuerza muscular. Sin embargo, los resultados son controvertidos. En los hombres adultos mayores con hipogonadismo, el efecto anabólico de la testosterona es escaso, pues se observan mínimos cambios en la composición corporal, sin incremento en la fuerza muscular. Estos resultados deben ser interpretados en el contexto de que las dosis administradas de testosterona en los hombres adultos mayores son menores que aquellas administradas a hombres jóvenes por el riesgo de cáncer de próstata (40).

Menos estudiado es el papel de la deficiencia de estrógenos sobre la función neuromuscular en mujeres posmenopáusicas. Teóricamente, el sistema neuromuscular debería responder y adaptarse a los cambios en la concentración de estrógenos ya que los diferentes componentes del sistema neuromuscular (tejido nervioso, músculo y tendón) expresan receptores para estrógenos (41-43). A partir de esta evidencia se podría postular que la terapia hormonal de reemplazo (TRH) generaría en el tejido muscular un microambiente pro-anabólico asociado a un estado inflamatorio equilibrado (44). En la Tabla I se describen los procesos biológicos involucrados en la preservación del músculo esquelético bajo la administración de TRH. Sin embargo, los trabajos sobre el tema presentan limitaciones que deberán ser consideradas al momento de realizar conclusiones tales como el tamaño de la muestra poblacional, variación en las características de la población estudiada y diferentes regímenes de TRH utilizados. Todo ello hace que los resultados sean controvertidos entre los diferentes trabajos sobre reemplazo hormonal y sistema neuromuscular.

Tabla I. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos sobre la preservación del tejido y función muscular en mujeres posmenopáusicas.

✓ Estado inflamatorio equilibrado (57).
✓ Mantiene la transcripción de genes relacionados con la plasticidad muscular (58).
✓ Genera microambiente pro-anabólico debido a que favorece las vías de señalización intracelular de IGF-1 (57)(59).
✓ Mejora las propiedades contráctiles intrínsecas de las fibras musculares (60).

SARCOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA FRACTURAS POR FRAGILIDAD ÓSEA

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la mi-

croarquitectura, cuya consecuencia es una mayor fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fractura (45). Estas últimas, son la consecuencia más importante de esta enfermedad debido a que están asociadas a una alta mortalidad y comorbilidad.

Se estima que el 20% de los pacientes fallecen dentro del primer año de producida la fractura de cadera, el 30% continua con una discapacidad permanente, el 40% presenta incapacidad de caminar de forma independiente y el 80% muestra incapacidad de realizar al menos una actividad cotidiana en forma independiente (46).

La sarcopenia tiene un papel importante en la producción de la fractura de cadera debido a que incrementa el riesgo de caídas. Di Monaco *et al.* estudiaron a 313 mujeres que habían sufrido una fractura de cadera por trauma mínimo, observando que la sarcopenia, definida por la masa muscular apendicular (aLM), se encontraba asociada a osteoporosis y que aquellas mujeres sarcopénicas presentaban mayor riesgo para osteoporosis [OR 1,80 (IC95%=1,07-3,02)] (47). Posteriormente, este grupo estudió la prevalencia de sarcopenia en hombres y mujeres con fractura de cadera, y la comparó con la base de datos correspondientes al estudio *New Mexico Elder Healthy Study* (48), encontrando que el 64% de mujeres y el 95% de hombres presentaban sarcopenia. Sin embargo, cuando la comparación fue realizada en base a los datos correspondientes al estudio Rochester, Minnesota (49), sólo el 21,8% de las mujeres y el 86,7% de los hombres eran sarcopénicos (50). Estos resultados reafirman la asociación que existe entre sarcopenia y género.

Iolascon *et al.* (51) estudiaron la prevalencia de sarcopenia definida en este estudio por el índice de músculo esquelético (SMI) en mujeres con fracturas vertebrales. Se observó que el 23% de las pacientes con una fractura y el 44% de aquellos con dos o más fracturas vertebrales presentaban sarcopenia. Asimismo, la prevalencia de sarcopenia aumentaba con la severidad de las fracturas por osteoporosis vertebral (51) (Tabla II).

La pre-sarcopenia también se encuentra asociada a un incremento de fracturas por fragilidad ósea. Según EWGSOP la presarcopenia se define como baja masa muscular apendicular (aML) y fuerza de puño. Di Monaco M *et al.* estudiaron a un grupo de 138 mujeres con fractura de cadera reciente (180 días posteriores a la fractura) evidenciando que el 17% de las pacientes presentaban pre-sarcopenia y el 58% sarcopenia (52).

Recientemente 38 pacientes fueron estudiadas por nuestro grupo, de las cuales 11 de ellas presentaban fracturas osteoporóticas [vertebrales (n=6), no vertebrales (n=4) y ambas (n=1)]. El 25% de las pacientes y cinco de las once pacientes fracturadas presentaban pre-sarcopenia (53).

A la luz de estos resultados podría considerarse a la sarcopenia como un posible factor de riesgo para fracturas osteoporóticas. La evaluación combinada

Tabla II. Prevalencia de sarcopenia en pacientes con densidad mineral ósea normal, osteopenia y osteoporosis. Riesgo de fracturas osteoporóticas.

Fractura de cadera	Pacientes			Sarcopenia	Prevalencia				
	Estudio	Género	Edad (años)		N	Método de evaluación	DMO normal	Osteopenia	Osteoporosis
	Sjoblom <i>et al.</i> (56)	M	>65	590	RSMI	11,60%	NA	NA	2,7 (1,2-5,5)
	Di Monaco <i>et al.</i> (47)	M	>70	313	aLM	NA	NA	78,30%	1,8 (1,07-3,02)
	Di Monaco <i>et al.</i> (50)	M/H	>80	591	aLM	NA	NA	64%(M)/95%(H)	NA
	Hida <i>et al.</i> (54)	M/H	>60	2868	SMI	27,2% (M) 52,8%(H)	NA	44,7(M)/81,1%(H)	1,4 (1,15-1,88)
	Yu <i>et al.</i> (55)	H	>65	2000	ASMMI	8,30%	NA	25,40%	3,49 (1,76-6,90)
Fractura vertebral									
	Iolascon <i>et al.</i> (51)	M	55-86	67	SMI	NA	NA	32,80%/	NA

M: mujer; H: hombre; RSMI: índice relativo de músculo esquelético (de su nomenclatura en inglés relative skeletal muscle index); aLM masa muscular apendicular (de su nomenclatura en inglés appendicular muscle mass); SMI: índice de músculo esquelético (de su nomenclatura en inglés skeletal muscle index); ASMMI: índice de masa muscular esquelética apendicular (del inglés appendicular skeletal muscle mass index); DMO: densidad mineral ósea; OR (IC 95%): odds ratio (intervalo de confianza 95%).

de la osteoporosis y sarcopenia permitiría identificar aquellos pacientes con alto riesgo de fracturas por fragilidad ósea.

Conclusiones

La sarcopenia asociada a la edad es una condición clínica altamente prevalente. Múltiples factores participan en su desarrollo, entre los cuales se destacan la reducción de factores anabólicos y cambios neuromusculares. Debido a que existe una interrelación entre hueso y músculo, la afectación de uno de ellos afecta indefectiblemente al otro. La evaluación de la masa muscular adquiere cada vez mayor importancia debido a que la sarcopenia y pre-sarcopenia se encuentran asociadas a un mayor riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales. Por esta razón, en la actualidad se propone utilizar el término osteosarcopenia para diferenciar aquellos pacientes con alto riesgo para fracturas por fragilidad ósea. El desarrollo de un consenso sobre los criterios diagnósticos de osteosarcopenia son demandados por la comunidad médica ya que estos permitirían identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar fracturas osteoporóticas, realizar intervenciones terapéuticas adecuadas y mejorar la calidad de vida de los adultos mayores.

Conflictos de interés: Nada que declarar.

Financiamiento: Nada que declarar.

CORRESPONDENCIA

Dra. SILVINA MASTAGLIA
Av. Córdoba 2351
(1120) CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina
Tel/Fax: 541159508972
Silvinamastaglia@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Rosenberg I. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997; 127: 990S-91S.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, *et al.* European working group on sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
- Frost HM. Muscle, bone and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Med Sci Sport Exerc* 2000; 32: 911-7.
- Frost HM. The Utah paradigm on animal models of skeletal disorders: quovadis? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001; 1: 185-91.
- Kato S, Takeyama K, Kitanaka S, Murayama A, Sekine K, Yoshizawa T. *In vivo* function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 247-51.
- Freedman LP. Strategies for transcriptional activation by steroid/nuclear receptors. *J Cell Biochem* 1999; Suppl. 32-33: 103-9.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34: 33-83.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, *et al.* *In situ* detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33: 19-24.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187-94.
- Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Lund B, Andersen RB, Hjorth LB, *et al.* Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Colch)* 1979; 56: 157-61.
- Sohl E, de Jongh R, Heijboer A, Swart K, Brouwer-Brolsma E, Enneman A, *et al.* Vitamin D status is associated

- with physical performance: the results of three independent cohorts. *Osteoporos Int* 2013; 24: 187-96.
12. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, *et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2058-65.
 13. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, *et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
 14. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Núñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 349-54.
 15. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, *et al.* Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 145-9.
 16. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, *et al.* Risk factors for hip fracture in white women. *Study of Osteoporosis Fractures Research Group.* *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
 17. Fiatarone Singh MA, Singh NA, Hansen RD, Finnegan TP, Allen BJ, Diamond TH, *et al.* Methodology and baseline characteristics for the Sarcopenia and Hip Fracture study: a 5-year prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 568-74.
 18. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 859-71.
 19. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113-8.
 20. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, *et al.* Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fracture among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 87-92.
 21. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, *et al.* Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
 22. Rapuri PB, Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance test. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 503-6.
 23. Bischoff HA, Staehelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.
 24. Gunton JE, Girgis CM, Baldock PA, Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone* 2015; 80: 89-94.
 25. Mithal A, Bojour JP, Boonen S, Burckhardt P, Degens H, El Hajj Fuleihan G, *et al.* Impact of nutrition on muscle mass, strength and performance in older adults. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1555-66.
 26. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr* 2003; 133: 855S-861S.
 27. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, *et al.* Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, aging and body composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 150-5.
 28. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increase in dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1073-9.
 29. Paddon-Jones D, Van Loon L. Nutritional Approaches to treating Sarcopenia, en: *Sarcopenia*, A Cruz Jentoft, J.E. Morley (Ed). Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell; 2012.
 30. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010; 21: 543-59.
 31. Kostka T. Quadriceps maximal power and optimal shortening velocity in 335 men aged 23-88 years. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95: 17-25.
 32. Gagegely JC, Turesky NA, Strotman BA, Gurley CM, Peterson CA, Dupont-Versteegden EE. Satellite cell regulation of muscle mass is altered at old age. *J Appl Physiol* 2001; 97: 1082-90.
 33. Meriggioli MN, Roubenoff R. Prospect for pharmacological therapies to treat skeletal muscle dysfunction. *Calcif Tissue Int* 2015; 96: 234-42.
 34. Giresi PG, Stevenson EJ, Theilhaber J, Koncarevic A, Parkington J, Fielding RA, *et al.* Identification of a molecular signature of sarcopenia. *Physiol Genomics* 2005; 21: 253-63.
 35. Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 999-1001.
 36. Hiona A, Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol* 2008; 43: 24-33.
 37. Herbst A, Park JW, McKenzie D, Bua E, Bassiouni M, Aiken JM. Accumulation of mitochondrial DNA deletion mutations in aged muscle fibers: evidence for a causal role in muscle fiber loss. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 235-45.
 38. Musaro A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, *et al.* Localized IGF-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 2001; 27: 195-200.
 39. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002; 23: 824-54.
 40. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004; 33: 548-55.

41. Behan M, Thomas CF. Sex hormone receptors are expressed in identified respiratory motoneurons in male and female rats. *Neuroscience* 2005; 130: 725-34.
42. Wiiks A, Ekman M, Johansson O, Jansson E, Esbjornsson M. Expression of both oestrogen receptor alpha and beta in human skeletal muscle tissue. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 181-9.
43. Bridgeman JT, Zhang Y, Donahue H, Wade AM, Juliano PJ. Estrogen receptor expression in posterior tibial tendon dysfunction: a pilot study. *Foot Ankle Int* 2010; 31: 1081-4.
44. Sipilä S, Finni T, Kovanen V. Estrogen influences on neuromuscular function in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2015; 96: 222-33.
45. Anonymous 1993 Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
46. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103: 12S-19S.
47. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatric* 2011; 52: 71-4.
48. Baumgartner RN, Koeler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-63.
49. Melton LJ 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatrics Society* 2000; 48: 625-30.
50. Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 inpatients. *Arch Gerontol Geriatric* 2012; 55: 48-52.
51. Iolascon G, Giamattei MT, Moretti A, Di Pietro G, Gimigliano F, Gimigliano R. Sarcopenia in women with vertebral fragility fractures. *Aging Clin Exp Res* 2013; Suppl 1, S 129-31.
52. Di Monaco M, Castiglioni C, De Toma E, Gardin L, Giordano S, Di Monaco R, *et al.* Presarcopenia and sarcopenia in hip-fracture women: prevalence and association with ability to function in activities of daily living. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27: 465-72.
53. Mastaglia S, Bagur A, Oliveri B, Mautalen C. Muscular mass (MM) differentiates women with low bone mass (BM) and osteoporotic fractures from those with low BMD and no fractures. *J Bone Miner Res* 2014; 29 (Suppl.1) [Abstract].
54. Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, *et al.* High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 413-20.
55. Yu R, Leung J, Woo J. Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) study. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 551-8.
56. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kroger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013; 75: 175-80.
57. Ahtiainen M, Pollanen E, Ronkainen PH, Alen M, Puolakka J, Kario J, *et al.* Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. *Age (Dordr)* 2012; 34: 1249-60.
58. Ronkainen PH, Pollanen E, Alen M, Pitkanen R, Puolakka J, Kujala UM, *et al.* Global gene expression profiles in skeletal muscle of monozygotic female twins discordant for hormone replacement therapy. *Aging Cell* 2010; 9: 1098-110.
59. Pollanen E, Ronkainen PH, Horttanainen M, Takala T, Puolakka J, Suominen H, *et al.* Effects of combined hormone therapy or its effective agents on the IGF-1 pathway in skeletal muscle. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 372-9.
60. Qaiser R, Renaud G, Hedstrom Y, Pollanen E, Ronkainen P, Kaprio J, *et al.* Hormone replacement therapy improves contractile function and myonuclear organization of single muscle fibers from postmenopausal monozygotic female twin pairs. *J Physiol* 2013; 591: 2333-44.
61. Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M, Baldi J, Gasbarra E, Bei R. Sarcopenia and fragility fractures: Molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97: 429-37.

Recibido: 28 de julio 2015

Aceptado: 3 de mayo de 2016