

# ENVEJECIMIENTO MÚSCULO-ESQUELÉTICO

J.M. OLMOS MARTÍNEZ, J. MARTÍNEZ GARCÍA Y J. GONZÁLEZ MACÍAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.  
HOSPITAL MARQUÉS DE VALDECILLA.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA. SANTANDER. ESPAÑA.

Las fracturas osteoporóticas aumentan con la edad y constituyen uno de los problemas más relevantes en los ancianos debido a la mortalidad y morbilidad que generan. En su desarrollo intervienen fundamentalmente dos factores: la fragilidad ósea y el traumatismo. Tanto la pérdida de masa ósea, al aumentar la fragilidad del hueso, como la muscular, al facilitar las caídas, contribuirían al desarrollo de las fracturas.

A partir de los 40 años se produce una pérdida progresiva de masa ósea con la edad que aumenta en las mujeres durante los años que siguen al cese de la actividad ovárica. Estos cambios son debidos a la existencia de modificaciones en el funcionamiento de las unidades de remodelación que guardan relación con diversos factores (nutricionales, hormonales, paracrinos, mecánicos y genéticos). Por otra parte, la masa corporal magra también disminuye entre los 35 y los 70 años, sobre todo debido a la pérdida de masa muscular esquelética y a la progresiva disminución del número y el tamaño de las fibras musculares. Este proceso se conoce con el nombre de «*sarcopenia*» y contribuye de manera evidente a la pérdida de fuerza y actividad funcional en los ancianos. En la patogenia de la sarcopenia parecen intervenir varios factores, como la denervación del tejido muscular, los cambios en el metabolismo proteico o en las concentraciones de diversas hormonas y otros factores como el déficit de vitamina D.

En el presente trabajo revisamos los aspectos patogénicos que intervienen en la pérdida de masa ósea y muscular que acompaña al proceso de envejecimiento.

**PALABRAS CLAVE:** osteoporosis, sarcopenia, envejecimiento, músculo, hueso.

Osteoporotic fractures increase with age and constitute one of the most relevant problems in the elderly due to the mortality and morbidity they generate. Basically two factors are involved in their development: bone fragility and traumas. Both bone mass loss, because of increased in bone fragility, as well as muscle loss, which facilitates falls, would contribute to the development of the fractures.

After 40 years of age, there is a progressive loss of bone mass with age that increases in women during that years following the end of ovarian activity. These changes are due to the existence of changes in the functioning of the remodelling units related with several factors (nutritional, hormonal, paracrine, mechanical and genetic).

On the other hand, fat body mass also decreases between 35 and 70 years of age, above all due to skeletal muscle loss and progressive decrease of the number and size of muscle fibers. This process is known as *sarcopenia* and clearly contributes to loss of functional force and activity in the elderly. Several factors, such as denervation of muscle tissue, changes in protein metabolism or in the concentrations of various hormones and others such as vitamin D deficit, may be involved.

In this work, we review the pathogenic aspects that are involved in bone mass and muscle loss that accompanies the aging process.

**KEY WORDS:** osteoporosis, sarcopenia, aging, muscle, bone.

La tasa de envejecimiento de la población española (porcentaje de personas de 65 o más años de edad) no ha dejado de crecer en los últimos años y alcanza en la actualidad el 17%<sup>1</sup>. Este fenómeno demográfico ha tenido una importante repercusión sobre el sistema sanitario, que se ha hecho especialmente patente en algunos servicios médicos y quirúrgicos, debido a la alta prevalencia de algunos procesos crónicos y degenerativos (enfermedades cardiovasculares y respiratorias, artrosis, etc.) en esta población<sup>2</sup>. La osteoporosis, en su forma involutiva—con mucho la más frecuente—, es también una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta espe-

cialmente a las mujeres. Es bien sabido que las fracturas osteoporóticas aumentan con la edad y que constituyen uno de los problemas más relevantes en los ancianos debido a la mortalidad y morbilidad que generan. En su desarrollo intervienen fundamentalmente dos factores: la fragilidad ósea y el traumatismo. La fragilidad, a su vez, guarda relación con la cantidad y la calidad del hueso. El otro factor determinante, el traumatismo, tiene especial interés en la fractura de cadera, ya que en la mayoría de los casos se produce tras una caída simple (es decir, el enfermo se encuentra con los pies a la altura del suelo). Por otra parte, las personas mayores tienden a caerse más que los jóvenes, debido al deterioro de sus funciones neurológicas y motoras (disminución de la agudeza visual y de los reflejos posturales, pérdida de masa muscular).

En estas páginas revisaremos los factores que intervienen en la pérdida de masa ósea y muscular que acompaña al proceso de envejecimiento.

## ENVEJECIMIENTO ÓSEO

A partir de los 40 años se produce una pérdida progresiva de masa ósea con la edad que aumenta en las mujeres durante los años que siguen al cese de la actividad ovárica. La pérdida de hueso afecta tanto al hueso trabecular (esqueleto axial) como al cortical (esqueleto apendicular), lo que produce un adelgazamiento de las trabéculas y la perforación y pérdida de conectividad de las mismas en el primer caso, y la disminución del grosor de la cortical y el aumento de su porosidad en el segundo. Se ha calculado que, a lo largo de la vida, las mujeres pierden más del 40% de la masa ósea en la columna y casi un 60% en la cadera. La pérdida de hueso es especialmente notable durante el período peri y posmenopáusico, aunque, en algunas ocasiones, la pérdida de masa ósea puede ser similar o incluso mayor durante la octava y novena décadas de la vida<sup>3</sup>. Estos cambios son debidos a la existencia de modificaciones en el funcionamiento de las unidades de remodelación que describiremos a continuación.

Correspondencia: J.M. Olmos Martínez.  
Departamento de Medicina Interna. Hospital  
Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. Valdecilla s/n.  
39008 Santander. España.  
Correo electrónico: miromj@humv.es

## MODIFICACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO DE LAS UNIDADES DE REMODELACIÓN ÓSEA

La remodelación ósea puede alterarse de múltiples maneras. En primer lugar porque lo haga el balance de las unidades de remodelación. El mantenimiento de la masa ósea exige que la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos y la formada por los osteoblastos sean iguales. Cuando en cada unidad se forma menos hueso del que se destruye (balance negativo), la masa ósea disminuye<sup>4</sup>.

Tal negatividad puede deberse a la pérdida de la capacidad de replicación celular que acompaña al envejecimiento en relación con el acortamiento telomérico, aunque la trascendencia de este fenómeno no puede asegurarse<sup>5</sup>. Así, en algunos modelos murinos se ha descrito la existencia de una disminución en el número de precursores osteoblásticos y del reclutamiento y proliferación de los mismos. También en estudios realizados *in vitro* con osteoblastos humanos se ha observado que los procedentes de personas ancianas presentan una menor capacidad proliferativa y responden peor ante diversos estímulos hormonales y paracrinos que los de los jóvenes<sup>6</sup>. Otro factor que podría influir en la pérdida de la capacidad proliferativa es el descenso del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1) que tiene lugar con la edad y al que más adelante nos referiremos<sup>7</sup>. Este balance negativo, estimado en un 3% en cada unidad de remodelación, es el responsable de la pérdida fisiológica de masa ósea que se produce con la edad y que facilita el desarrollo de osteoporosis en los ancianos.

Otra posibilidad es que se produzca un aumento del recambio óseo. Dicho aumento suele producirse a expensas de un aumento en el número de unidades de remodelación o de un incremento en la actividad de las mismas. Cuando las unidades de remodelación están en situación de balance negativo, un aumento en su número determina una intensificación de la pérdida ósea. Esto es lo que ocurre tras el cese de la actividad ovárica y constituye el fenómeno principalmente implicado en la patología de la osteoporosis pos-

menopáusica. El aumento del recambio tiene además otras repercusiones desfavorables para el hueso. Puesto que cada unidad supone la existencia de un espacio libre de hueso, el aumento del recambio se traduce en un aumento del número total de tales espacios, y en definitiva del llamado «espacio óseo en remodelación». Además, el aumento de actividad de los osteoclastos facilita el adelgazamiento y la perforación trabecular, con la consiguiente desconexión de las mismas. Este fenómeno incrementa exponencialmente la fragilidad esquelética. En el hueso cortical, demasiado grueso para ser perforado por los osteoclastos, el fenómeno sólo llega a afectar al endostio, en el que los osteoclastos pueden atravesar el sistema de Havers y alcanzar la médula ósea. Si el fenómeno es suficientemente intenso, la acumulación de múltiples perforaciones puede dar lugar a lo que se denomina «trabeculación» del endostio. Su consecuencia es un adelgazamiento de la cortical. En el espesor del hueso cortical el aumento del número de unidades de remodelación y el balance negativo de las mismas se traduce en un incremento de la porosidad<sup>4,8</sup>.

A diferencia de lo que ocurre en las mujeres con la menopausia, los varones no experimentan un cese brusco de la síntesis gonadal de esteroides sexuales, por lo que no se produce un período acelerado de pérdida de masa ósea similar al que aparece en las mujeres tras la menopausia. Además, la aposición subperióstica es mayor que en el sexo femenino, por lo que la pérdida de masa ósea es menor<sup>9</sup>. Sin embargo, como hemos comentado, a partir de la octava y novena décadas de la vida se produce en los ancianos de ambos sexos un marcado aumento de la resorción ósea<sup>3</sup> que no se acompaña de un aumento parecido en la formación, lo que determina una pérdida de masa ósea comparable, e incluso mayor, a la que se observa en las mujeres tras la menopausia.

## FACTORES DETERMINANTES DE LAS MODIFICACIONES EN LA REMODELACIÓN

Las alteraciones en el funcionamiento de las unidades de remodelación que hemos co-

mentado guardan relación con diversos factores que clasificaremos en nutricionales, hormonales, paracrinos, mecánicos y genéticos<sup>8,10,11</sup>.

### Factores nutricionales

El déficit de calcio y vitamina D constituye probablemente el factor más relevante en los ancianos. Cuando disminuye el calcio ingerido con la dieta, desciende su absorción y baja la calcemia, lo que estimula la secreción de parathormona (PTH). La acción de esta hormona aumenta la reabsorción ósea, la reabsorción renal de calcio y la producción renal de calcitriol. Éste, a su vez, aumenta la absorción intestinal y reabsorción tubular de calcio y, en el hueso, favorece la acción resortiva de la PTH<sup>12</sup>. De esta manera, el balance entre entradas y salidas del organismo tiende a ser neutralizado, con estabilidad de los valores plasmáticos de calcio, pero a expensas de un balance negativo del mismo en el hueso<sup>13</sup>.

Es bien conocido que la ingesta de calcio suele ser insuficiente en la mayoría de los ancianos. Tanto en España como en otros países de nuestro entorno la ingesta media de calcio se sitúa alrededor de los 800 mg/día, cifra muy alejada de los 1.500 mg/día que recomiendan algunos autores a esta edad<sup>14</sup>. Además de la disminución en la ingesta, los ancianos también presentan una menor absorción intestinal de calcio y una mayor pérdida del mismo con la orina<sup>3,15</sup>. Todo ello contribuiría a explicar el aumento en las concentraciones de PTH y de los marcadores de resorción que se observa en un elevado porcentaje de personas mayores. De hecho, se ha comprobado que la administración de calcio en dosis altas (2.400 mg/día x 3 años) a mujeres mayores de 65 años consigue reducir los niveles de PTHi y de los marcadores de resorción a valores similares a los de las mujeres premenopáusicas<sup>16</sup>.

La falta de vitamina D tiene también efectos negativos sobre el esqueleto que van, dependiendo de su intensidad, desde la aceleración del recambio óseo (favoreciendo con ello el desarrollo de osteoporosis) hasta la inhibición de la mineralización (lo que conduce al desarrollo de la osteoma-

lacia en los adultos y el raquitismo en los niños)<sup>17</sup>. Hay cada vez más datos que señalan que el déficit de vitamina D puede ser más prevalente de lo que se pensaba, especialmente en los individuos de mayor riesgo, como los ancianos<sup>18</sup>. Por ejemplo, en un estudio realizado en Dinamarca se comprobó que hasta el 80% de las personas mayores de 65 años presentaban una insuficiencia de vitamina D (25OHD < 20 ng/ml), que se acercaba al 100% en los ancianos institucionalizados. Además, en estos casos, más de la tercera parte presentaban una deficiencia grave de vitamina D (25OHD < 5 ng/ml)<sup>15</sup>. En España, más de la mitad de los ancianos, vivan en residencias o en casa, tienen niveles séricos de vitamina D claramente insuficientes (por debajo de 15 ng/ml), e incluso claramente deficientes (por debajo de 10 ng/ml), con un empeoramiento estacional al final del invierno y comienzo de la primavera<sup>19</sup>. Las causas de este déficit en vitamina D son varias. En primer lugar, la dieta de los ancianos suele ser menos variada y tener un menor contenido en vitamina D. En segundo lugar, el grado de insolación suele ser menor, debido a los cambios en el estilo de vida, menor actividad física, dificultades en la deambulación y el uso de más ropa de abrigo que los adultos jóvenes. Pero además, la síntesis cutánea de vitamina D mediada por la irradiación ultravioleta, disminuye en los ancianos debido a la menor concentración de precursores (7-dehidrocolesterol) que existe en la piel cuando se atrofia. Por último, la producción renal de calcitriol disminuye debido a la pérdida de función renal que acontece con la edad<sup>15,16</sup>.

Por otra parte, se ha señalado que el tratamiento con suplementos de vitamina D puede reducir la tasa de fracturas osteoporóticas en ancianos<sup>20,21</sup>, especialmente cuando se administran en dosis suficientes (800 UI de vitamina D/día) en aquellas personas que presentan una baja ingesta de calcio y vitamina D y que siguen adecuadamente el tratamiento<sup>20,22,23</sup>. Sin embargo, la utilidad de los suplementos de vitamina D en la población general es más dudosa<sup>22-25</sup>.

Además del calcio y la vitamina D, existen otros factores nutricionales que pueden desempeñar un papel en la pérdida de hue-

so asociada a la edad, entre los que se encuentra la ingesta proteica y el comportamiento alimentario en general. La malnutrición calórico-proteica es relativamente común en los ancianos. Este trastorno puede actuar directamente sobre el hueso estimulando la resorción e inhibiendo la formación, aunque probablemente también interviene a través de otros mecanismos como la reducción en la secreción de IGF1. El déficit de vitamina K podría contribuir a aumentar la pérdida de hueso al reducirse sus efectos sobre la carboxilación de algunas proteínas de la matriz ósea como la osteocalcina. Finalmente, se ha señalado que la ingesta excesiva de vitamina A puede provocar una disminución de la masa ósea y un aumento de la incidencia de fracturas. Esta situación se observa sobre todo en ancianos de países anglosajones que acostumbran a ingerir dosis excesivas de complejos polivitamínicos<sup>3</sup>.

### Factores hormonales

Es bien conocido que las hormonas sexuales y la hormona de crecimiento (GH) ejercen un efecto anabólico sobre el hueso<sup>26,27</sup>. Las hormonas sexuales son imprescindibles para el normal desarrollo del esqueleto. Los estrógenos desempeñan un papel esencial durante la fase de crecimiento, no sólo en las mujeres, sino también en los varones. Además, en los individuos adultos los esteroides sexuales siguen ejerciendo una influencia anabólica sobre el esqueleto, al favorecer la formación y, sobre todo, inhibir la resorción ósea. Buena prueba de ello es la pérdida de masa ósea que se produce tras el cese de la actividad ovárica en las mujeres posmenopáusicas, o tras el bloqueo de la producción de andrógenos en los varones.

En las mujeres premenopáusicas más del 95% del estradiol se sintetiza en los ovarios. Tras el cese de la actividad ovárica, las pequeñas concentraciones de estradiol que se detectan en la sangre de las mujeres posmenopáusicas proceden de la transformación en el hígado y otros tejidos, como el adiposo, de los andrógenos como la testosterona o la androstendiona en estrógenos, gracias a la acción enzimática de la CYP19-aromatasa<sup>26</sup>. Recientemente se ha señalado que los estrógenos endógenos

influirían también en la pérdida de hueso que experimentan las mujeres posmenopáusicas ancianas<sup>28</sup>. Además, aunque los andrógenos se consideran hormonas típicamente masculinas, también están presentes en la mujer. Durante el período fértil cerca del 25% de la testosterona se produce en los ovarios, otro 25% en las suprarrenales y el restante 50% en los tejidos periféricos. Tras la menopausia, la inmensa mayoría de los andrógenos provienen de las suprarrenales y su disminución podría guardar también relación con la pérdida de masa ósea que se produce en estas edades.

En los varones, la testosterona es el andrógeno principal y procede en un 95% de la síntesis testicular. A diferencia de lo que sucede con la menopausia, los varones no experimentan un cese brusco de la síntesis gonadal de testosterona. Sin embargo, con la edad se observa una disminución progresiva de la actividad androgénica, que depende de una cierta disminución de la síntesis testicular y, sobre todo, del aumento de los niveles de la proteína transportadora (SHBG), lo que reduce la fracción de testosterona libre, de forma que, entre los 25 y los 75 años, la concentración de testosterona libre se reduce un 50%<sup>26</sup>. Este trastorno contribuiría a explicar la pérdida de hueso que presentan los varones ancianos. De hecho algunos autores han descrito la existencia de una fuerte relación entre las concentraciones de estrógenos y andrógenos y la masa ósea en estos sujetos<sup>29,30</sup>.

Por otra parte, los andrógenos suprarrenales, como la dehidroepiandrosterona y la dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA y DHEA-S), también disminuyen de forma manifiesta con la edad, alcanzando sólo el 10-20% de los valores séricos normales en los adultos, lo que podría influir sobre la masa ósea<sup>28</sup>.

Los cambios en el eje GH-IGF1 pueden contribuir también a explicar la pérdida de masa ósea en los ancianos. A partir de los 50 años, la secreción de GH disminuye cerca de un 15% cada década y es la principal causa que explica la disminución en los niveles de IGF1 que se observa en los ancianos de ambos sexos<sup>7</sup>. También es posible que intervenga la alteración en las proteínas transportadoras de estas sustancias (IGFBP).

## Factores paracrinos

Desde hace algunos años se conoce la importancia de los factores locales o paracrinos en el proceso de la remodelación ósea<sup>4,8,11,31,32</sup>. Parece bien establecido que la concentración sérica de osteoprotegerina (OPG) aumenta de forma progresiva con la edad, probablemente para contrarrestar el aumento de la actividad resorptiva que presentan las personas ancianas<sup>31-33</sup>. Sin embargo, los resultados obtenidos con otros factores locales han sido contradictorios. Por ejemplo, la secreción de interleuquina 1 (IL1) se ha encontrado aumentada, disminuida o normal en los ancianos<sup>34</sup>. Algunos autores han señalado que los leucocitos de las personas mayores producen mayor cantidad de interleuquina 6 (IL6) que los de los jóvenes<sup>35</sup>. También se han publicado resultados discordantes con otras citoquinas como la interleuquina 3 (IL3), el interferón gamma (IFN $\gamma$ ), el factor de necrosis tumoral (TNF) o las prostaglandinas<sup>33-36</sup>. Ello podría guardar relación con aspectos metodológicos, aunque hay que tener presente que los posibles cambios en la concentración sérica o en la síntesis *in vitro* de los distintos factores locales no refleja necesariamente lo que ocurre en el microambiente óseo.

## Factores mecánicos

Las tensiones que resultan de las cargas mecánicas son un regulador importante de remodelado en algunas partes del esqueleto. De hecho, parece que los huesos largos y los cuerpos vertebrales necesitan cargas pequeñas, pero frecuentes, para mantener la masa ósea. En último término, la masa y la resistencia del esqueleto vienen determinadas por la necesidad de resistir las cargas y las deformidades impuestas por las actividades extremas de la vida diaria<sup>37</sup>. Se piensa que los osteocitos intervienen en la respuesta del hueso a los estímulos mecánicos, de forma que actúan como mecanismo-receptores que se comunican con los osteoblastos y osteoclastos presentes en las superficies óseas<sup>4</sup>.

La menor masa muscular, los problemas degenerativos articulares y la mayor prevalencia de enfermedades crónicas de las

personas mayores, favorecen la inactividad física, incluido el reposo prolongado en cama, lo que contribuye a la pérdida de masa ósea en esta población.

## Factores genéticos

La pérdida de masa ósea que se observa en algunos individuos puede deberse a otros factores distintos de los nutricionales u hormonales. Algunos autores han sugerido que existiría una programación genética que, activada por factores ambientales, determinaría la pérdida de hueso en los viejos. En algunos modelos animales se ha observado un componente hereditario en la pérdida de masa ósea relacionada con la edad<sup>38</sup>, y existen modelos murinos manipulados genéticamente que desarrollan un cuadro muy similar al de la osteoporosis humana<sup>39</sup>.

En las personas, la multiplicidad de factores ambientales hace difícil conocer la heredabilidad de las fracturas, aunque cada vez se acumula más información sobre el componente genético<sup>40</sup>. Por ejemplo, los estudios epidemiológicos han revelado que la presencia de antecedentes maternos de fractura se relaciona con un mayor riesgo de fractura en las hijas<sup>41</sup>. Por otro lado, a partir de los resultados de diversos estudios de familias y gemelos se ha estimado que la herencia explica entre un 40 y un 80% de la variabilidad de la masa ósea<sup>42</sup>. A pesar de que la importancia de los factores genéticos en la osteoporosis está claramente establecida, apenas se conocen aún cuáles son los genes implicados. Los estudios de asociación entre masa ósea y marcadores dispersos a lo largo del genoma han dado resultados poco reproducibles, tanto en ratones como en humanos, y no han conducido a identificar genes concretos, quizás con la única excepción del gen de la proteína 5 relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LPR5, *low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5*)<sup>43</sup>. De ahí que la mayor parte de los investigadores hayan optado por estudios focalizados en genes candidatos, seleccionados a partir de los conocimientos sobre la biología del esqueleto. Entre ellos, cabe destacar el gen del receptor de la vitamina D (VDR)<sup>44</sup>, el del colágeno tipo Ia1

(COLIA1)<sup>45</sup> o los relacionados con tres rutas que tienen un importante papel en la actividad de las células óseas: la producción de estrógenos (gen del receptor de estrógenos alfa o ESR1 y CYP19A1 aromataasa)<sup>46</sup>, de la vía de señalización Wnt (Wnt10b, dickkopf-Dkk1-,  $\beta$ -catenina y glicógeno sintasa cinasa-GSK-)<sup>47,48</sup> y la vía del mevalonato (gen de la farnesilpicrofosfato sintasa)<sup>49</sup>.

De acuerdo con lo anterior la osteoporosis es considerada como un rasgo genético complejo. Esa complejidad es compartida por otros procesos frecuentes, que tienen cierto componente genético y que a menudo están relacionados con la edad, como la diabetes, la artrosis o el cáncer<sup>50</sup>. «Complejo» significa que el proceso es multifactorial y multigenético. Así, los factores de riesgo genético (esto es, ciertos alelos o variantes génicas) serán transmitidos de generación en generación, pero su expresión fenotípica dependerá de la interacción con otros genes y con factores ambientales. Además de los factores que ya hemos comentado (nutricionales, hormonales, etc.), merece también destacarse el tabaco, el alcohol y algunos medicamentos como los glucocorticoides<sup>3</sup>.

## ENVEJECIMIENTO MUSCULAR

La masa corporal magra disminuye entre los 35 y los 70 años, sobre todo debido a la pérdida de masa muscular esquelética y a la progresiva disminución del número y el tamaño de las fibras musculares. Este proceso se conoce con el nombre de «*sarcopenia*» y contribuye de manera evidente a la pérdida de fuerza y actividad funcional en los ancianos<sup>51</sup>. Al igual que sucede con la masa ósea, el pico de masa muscular se alcanza en la juventud, hacia los 25 años, y se mantiene relativamente estable hasta los 50 años (pérdida de un 10%). Sin embargo, a partir de esta edad hay una pérdida progresiva de músculo que se hace especialmente intensa a partir de la sexta década de la vida, y se llega a perder en total un 40% de la masa muscular cuando se alcanzan los 80 años. La pérdida de músculo se debe fundamentalmente a la disminución en el número de fibras muscu-

lares, especialmente las de tipo II o de contracción rápida y, en menor medida, a la atrofia de las mismas<sup>52</sup>. En la patogenia de la sarcopenia parecen intervenir varios factores, como la denervación del tejido muscular, los cambios en el metabolismo proteico o en las concentraciones de diversas hormonas y otros factores que comentaremos a continuación.

## DENERVACIÓN MUSCULAR

La denervación muscular provoca en los ancianos una pérdida de unidades motoras y por tanto de fibras musculares. Hasta los 60 años se mantiene aceptablemente el número de unidades motoras, pero a partir de esta edad, se aprecia una progresiva disminución en el número de neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal y del número de uniones neuromusculares en los nervios periféricos. Estos cambios anatómicos se reflejan también en los estudios electromiográficos, en los que se observa una pérdida del 25% en el número de unidades motoras en las personas ancianas<sup>51</sup>. Por otra parte, se ha observado que conforme avanza la edad se produce un aumento en la expresión de la molécula de adhesión de las células nerviosas (NCAM) en los músculos de animales de experimentación, al igual que sucede con los músculos de animales jóvenes sometidos a un proceso de denervación<sup>52</sup>. No se conocen bien los mecanismos que determinan la aparición de este proceso, aunque cabe la posibilidad de que guarde relación con la disminución en el factor neurotrófico ciliar (CNTF), cuya producción disminuye con la edad en los nervios periféricos y que actúa estimulando la supervivencia de las motoneuronas<sup>53</sup>.

## METABOLISMO PROTEICO

La alteración en el metabolismo proteico podría explicar la discreta pérdida muscular que aparece antes de los 60 años. A diferencia de lo que ocurre con los procesos de denervación muscular, la síntesis proteica empieza a decaer a partir de los 50 años y continúa haciéndolo hasta edades más avanzadas. Esta disminución parece guardar

relación con la menor disponibilidad de moléculas de ATP en el músculo, debido probablemente a la disminución en el número de mitocondrias y a la afectación del ADN mitocondrial provocado por los fenómenos oxidativos que acompañan al aumento en la producción de radicales libres en los músculos de las personas mayores<sup>51,54</sup>.

## FACTORES HORMONALES

Ya hemos comentado al hablar de los cambios en el tejido esquelético, que el envejecimiento se acompaña de una serie de cambios en algunas hormonas que poseen importantes efectos anabólicos sobre el tejido músculo-esquelético<sup>26,27</sup>. En los varones disminuye progresivamente la actividad androgénica, de modo que se reducen los niveles de testosterona total y libre. Además, la sensibilidad de los distintos tejidos diana, incluido el músculo, disminuye con la edad. Estos trastornos contribuyen al desarrollo de la sarcopenia, pues reducen la síntesis de proteínas en los músculos. De hecho, la administración de testosterona mejora la fuerza y la masa muscular en los ancianos, aunque los posibles efectos secundarios de dicho tratamiento limitan su uso<sup>55</sup>. En las mujeres, la caída brusca de los estrógenos contribuye también al desarrollo de la sarcopenia. Sin embargo, el menor desarrollo muscular del sexo femenino y la presencia de andrógenos suprarrenales tras la menopausia hace que este fenómeno sea en ocasiones menos aparente<sup>51</sup>.

La disminución en la concentración de la GH y de la IGF1 contribuiría también a explicar la pérdida de masa muscular en ambos sexos<sup>46</sup>. La disminución de IGF1 aceleraría la degradación de las proteínas musculares y reduciría la expresión de los receptores dihidropiridínicos (DHPR) y rianodínicos (RyR1) que desempeñan un papel crucial en la regulación del calcio intracelular y en la contractilidad muscular<sup>56</sup>. Así, en algunos estudios sobre ratones transgénicos que sobreexpresan la IGF1 se ha observado que la concentración de estos receptores no disminuye con la edad y se normaliza la concentración citosólica de calcio en las fibras musculares<sup>52,56</sup>.

## FACTORES PARACRINOS

Al igual que sucede con el tejido óseo, existen algunos factores producidos por el propio músculo que parecen intervenir en el desarrollo de la sarcopenia. Por ejemplo, la IGF1 sintetizada en el músculo parece estimular la proliferación de las denominadas «células satélites». Se trata de unas células que están presentes en el sarcolema y que pueden ceder sus núcleos para que se incorporen en el citoplasma de las fibras musculares cuando éstas se hipertrofian. Esta isoforma específica de la IGF1, sintetizada localmente por el tejido muscular, ha recibido el nombre de «factor de crecimiento mecánico» (MGF), debido a que se produce en los músculos cuando se lesionan o son sometidos a una sobrecarga mecánica<sup>57</sup>. Pues bien, la concentración de ARNm del MGF está disminuida en los músculos de los ancianos, tanto de forma basal como cuando se les somete a una sobrecarga mecánica. Por otra parte, la administración de este factor a animales de experimentación así como el desarrollo de animales transgénicos que sobreexpresan el MGF consiguen prevenir la aparición de la sarcopenia, lo que abre nuevas perspectivas en la prevención y el tratamiento de este proceso<sup>52</sup>.

## OTROS FACTORES

Se ha señalado que los leucocitos de las personas mayores liberan una mayor cantidad de IL6 que los de las personas jóvenes<sup>55</sup>. Esta elevación podría desempeñar también algún papel en la sarcopenia debido a los efectos catabólicos y anorexígenos desarrollados por esta citoquina. También el déficit de vitamina D puede intervenir en este proceso. El calcitriol actúa directamente sobre las células musculares estimulando la síntesis proteica y promoviendo la captación de fosfato, con lo que se generan moléculas de ATP y se favorece así la contractilidad muscular. La estimulación de los VDR presentes en el músculo determina un aumento en la concentración de fibras de tipo II<sup>58</sup>. Por otra parte, en diversos estudios se ha señalado la existencia de una relación entre el riesgo de caídas y los niveles de 25OHD, que

disminuye significativamente al administrar suplementos de Vitamina D<sup>59-61</sup>. Finalmente, el déficit nutricional, la menor actividad física y la alta prevalencia de enfermedades crónicas de los ancianos, contribuiría también a explicar la pérdida de masa muscular que acompaña al proceso de envejecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Padrón Municipal 2000. Instituto Nacional de Estadística. Base de datos INEbase. Disponible en: <http://www.ine.es/censo/es/inicio.jsp>
2. Olmos JM, Espina B, García Ibarbia C, Valero C, González Macías J. Características funcionales y cognitivas de los ancianos ingresados en un Servicio de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2006;206:188-90.
3. Rosen CJ, Kiel DP. Age-related osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer on the bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5 ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 89-92.
4. Arnett A. Estructura y remodelado del hueso. En: Riancho JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores S.A.; 2004. p. 1-6.
5. Grothos S, Chen S, Wang CY, Robey PG, Shi S. Telomerase accelerates osteogenesis of bone marrow stromal cells by upregulation of the Cbfa1, osterix, and osteocalcin. *J Bone Miner Res.* 2000;18:716-27.
6. Munuera L, Martínez ME, Delgado A. Fisiopatología del hueso del anciano. En: Ferrández L, editor. *Fracturas en el anciano.* Madrid: EGRAF S.A.; 2001. p. 23-34.
7. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, Hannan MT, Harris T, Wilson T, et al. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4257-62.
8. González Macías J, Hernández JL, Olmos JM. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures. *Avd Osteoporotic Fract Manag.* 2005;4:2-10.
9. Seeman E. Periosteal bone formation – a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med.* 2003;349:320-3.
10. Raisz LW, Seeman E. Causes of age-related bone loss and bone fragility: an alternative view. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1948-52.
11. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic and regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev.* 2000;21:115-37.
12. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev.* 2001;22:477-501.
13. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1699-703.
14. Torrijos A. Calcio y vitamina D. En: Díaz Curiel M, editor. *Actualización de osteoporosis.* Madrid: FHOEMO; 2001. p. 93-102.
15. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005;62:265-81.
16. Heaney RP. Calcium, parathyroid function, bone, and aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1697-8.
17. Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. En: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic Bone Disease.* 2 ed. San Diego: Academic Press; 1994. p. 29-396.
18. Quesada JM, editor. *25-Hidroxivitamina D y osteoporosis.* Barcelona: Trajecte S.A.; 1998.
19. Quesada JM. Vitamina D. En: Riancho JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores S.A.; 2004. p. 29-33.
20. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA.* 2005;293:2257-64.
21. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326:469-72.
22. Jackson RD, La Croix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
23. Finkelstein JS. Calcium plus vitamin D for postmenopausal women- Bone appetit? *N Engl J Med.* 2006;354:750-2.
24. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon LO, Steele E, Aspray T, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330:1003-10.
25. RECORD trial group. Oral vitamin D<sub>3</sub> and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamina D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1621-8.
26. Riancho JA. Hormonas sexuales. En: Riancho JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores, S.A.; 2004. p. 42-4.
27. Mezquita P, Muñoz M, Alonso A. Otras hormonas: hormonas tiroideas, GH, glucocorticoides. En: Riancho JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores, S.A.; 2004. p. 45-8.
28. Greendale GA, Eldstein S, Barret Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Min Res.* 1997;12:1833-43.
29. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui S, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men: positive association with serum estrogen and negative association with androgens. *J Clin Invest.* 1997;100:1755-9.
30. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med.* 2000;133:951-63.
31. Baron R. General principles of bone biology. En: Favus MJ, editor. *Primer on the bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5 ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 1-8.
32. Gutiérrez G. Regulación paracrina del hueso. En: Riancho JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores, S.A.; 2004. p. 13-8.
33. Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR, O'Fallon WM. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1550-4.
34. Riancho JA, Zarrabeitia MT, Amado JA, Olmos JM, González Macías J. Age-related differences in cytokine secretion. *Gerontology.* 1994;40:8-12.
35. Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, Wilson PW, Dallal GE, Dinarello CA. Monocyte cytokine production in elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53:M20-6.
36. Mundy GR, Chen D, Oyajobi DO. Bone remodelling. En: Favus MJ, editor. *Primer on the bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5 ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 46-58.
37. Erlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int.* 2002;13:688-700.
38. Halloran BP, Ferguson VL, Simske SJ, Burghardt A, Venon LL, Majumdar S. Changes in bone structure and mass with advancing age in male C57BL/6J mice. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1044-50.
39. Ophoff J, Vanderschueren D. The senile osteoporosis mouse model SAMP-6: the ideal animal model for human osteoporosis? *BoneKey-Osteovision.* 2005;2:26-34.
40. Deng HW, Mahaney MC, Williams JT, Conway T, Davies KM, Li JL, et al. Relevance of the genes for bone mass variation to susceptibility to osteoporotic fractures and its implication to gene search for complex human disease. *Genet Epidemiol.* 2002;22:12-25.
41. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factor for hip fracture in white women. *N Engl J Med.* 1995;332:767-73.
42. Ralston SH. Genetic determinants of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:475-9.

43. Little RD, Carulli JD, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, et al. A mutation in the LDL receptor related protein 5 gene results in the autosomal dominant high bone mass trait. *Am J Hum Genet.* 2002;70:11-9.
44. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994;367:284-7.
45. Mann V, Hobson EE, Li B, Grant SF, Robins JP, Aspden RM, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001;107:899-907.
46. Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C, Sañudo C, Hernández JL, Amado JA, et al. Aromatase gene and osteoporosis: relationship of ten polymorphic loci with bone mineral density. *Bone.* 2005;36:917-25.
47. Koay MA, Brown MA. Genetic disorders of the LRP6-Wnt signalling pathway affecting the skeleton. *Trends Mol Med.* 2005;11:129-37.
48. Bodine PV, Billiard J, Moran RA, Ponce de León H, McLarney S, Mangine A, et al. The Wnt antagonist secreted frizzled-related protein-1 controls osteoblast and osteocyte apoptosis. *J Cell Biochem.* 2005;96:1.212-30.
49. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3.318-25.
50. Uitterlinden AG, Pols HAP. Genética de la osteoporosis. En: Riancho JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores, S.A.; 2004. p. 49-54.
51. Doherty TJ. The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:503-8.
52. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med.* 2004;34:809-24.
53. Guillet C, Auguste P, Mayo W, Kreher P, Gascan H. Ciliary neurotrophic factor is a regulator of muscular strength in aging. *J Neurosci.* 1999;19:1257-62.
54. Dirks AJ, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in age related skeletal muscle atrophy. *Sports Med.* 2005;35:473-83.
55. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and Ageing.* 2004;33:548-55.
56. Delbono O. Molecular mechanism and therapeutic of the deficit on specific force in ageing skeletal muscle. *Biogerontology.* 2002;3:265-70.
57. Hameed M, Harridge SD, Goldspink G. Sarcopenia and hypertrophy: a role for insulin growth factor I in aged muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2002;30:15-9.
58. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713-6.
59. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
60. Dawson-Hughes B. The role of vitamin D in fracture prevention. *BoeKEy-Osteovision.* 2005; 2:6-10.
61. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ.* 2005;330:524-6.