

Osteoporosis, Sarcopenia, Artrosis

¿Una misma enfermedad?



Dra Sonia Cerdas Pérez. MD, FACE
Endocrinóloga
Costa Rica



Sociedad Chilena de Osteología
y Metabolismo Mineral

22 Abril 2023
11:0-11:25 am



Conflictos de Interés

- ✓ **Participo en múltiples Programas de Educación Médica Continua con el apoyo de Compañías farmacéuticas**
- ✓ **No tengo conflictos de interés para la presente intervención**



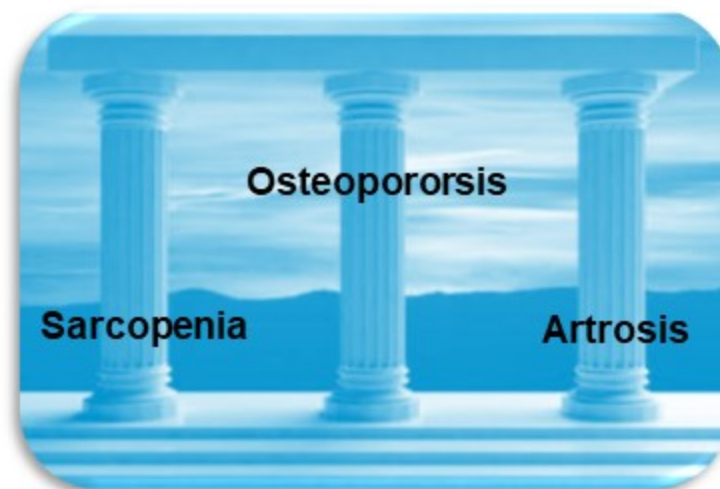
Dra Sonia Cerdas Pérez

Curriculum Vitae

- **Endocrinóloga, graduada de las Universidades de Costa Rica y René Descartes Francia**
- **Fellow del American College of Endocrinology**
- **Profesora de Postgrado de la Universidad de Costa Rica**
- **Presidente y fundadora de la Sociedad Costarricense de Menopausia y osteoporosis**
- **Expresidente de la Sociedad Costarricense de Ginecología Endocrinológica**
- **Expresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia**
- **Miembro del Board Ejecutivo de la IMS y del Comité Asesor LA de la IOF**



Agenda



- 01** Relación Músculo – hueso / Osteosarcopenia
- 02** Artrosis como enfermedad multifactorial
- 03** Bases para integrar la Artrosis osteosarcopénica
- 04** Efectos de los tratamientos anti OP sobre la artrosis
- 05** Mensajes finales



Interacciones Músculo - Hueso



**Mechanical
Interaction**

Tradicionalmente se pensaba que la interacción músculoesquelética era únicamente de tipo mecánica

Parálisis muscular, inmovilización, daño de cuerda espinal, falta de gravedad en viajes espaciales, precipitan la pérdida ósea



Interacciones Músculo - Hueso



Mechanical
Interaction



Biochemical
Communication

Tradicionalmente se pensaba que la interacción músculoesquelética era únicamente de tipo mecánica

Parálisis muscular, inmovilización, daño de cuerda espinal, falta de gravedad en viajes espaciales, precipitan la pérdida ósea

En la realidad existe una interacción mecánica con una serie de interacciones bioquímicas de ambos sistemas

El músculo contraído actúa como un órgano secretor regulador del metabolismo
Y los osteocitos actúan como células endocrinas regulando el tejido muscular y renal



Interacciones Músculo - Hueso



Mechanical Interaction



Biochemical Communication



Synergy

Tradicionalmente se pensaba que la interacción músculoesquelética era únicamente de tipo mecánica

Parálisis muscular, inmovilización, daño de cuerda espinal, falta de gravedad en viajes espaciales, precipitan la pérdida ósea

En la realidad existe una interacción mecánica con una serie de interacciones bioquímicas de ambos sistemas

El músculo contraído actúa como un órgano secretor regulador del metabolismo
Y los osteocitos actúan como células endocrinas regulando el tejido muscular y renal

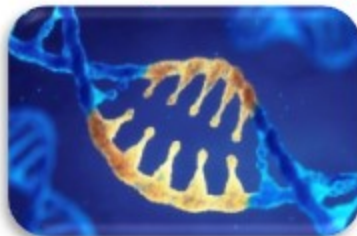
Actúan sinérgicamente para lograr un equilibrio funcional y de supervivencia tisular y de múltiples acciones sistémicas

Adaptado de Bonewald Lynda. Bone. 2019 March ; 120: 212–218.



Relación músculo-hueso

Genes pleiotrópicos



Sarcopenia y Osteoporosis coinciden en el mismo paciente
¿Quién fue primero?

Pérdida de masa muscular per se no puede explicar los procesos que llevan a OP y vice versa

Candidate genes and pathways* for pleiotropic action on bone and muscle.

Gene (accession)	Gene title	Action	Reference
Sex hormones			
AR	Androgen receptor	Decreased AR activity results in a loss of bone mass	(173)
		CACOs repeats associated with fat-free mass in men	(182)
		In a meta-analysis, Kdel polymorphism associated with BMD and fracture risk in women	(172)
ESR1	Estrogen receptor 1	ESR1 knock-out mice unable to respond to physical exercise with a peroneal bone expansion compared to wild-type mice	(101)
		PvuII polymorphism may modulate the effect of exercise on BMD	(139)
		None: no relationship between E2 repeat polymorphism and muscle mass and strength in young adult women	(184)
Growth hormone/insulin-like growth factor			
IGF1	Insulin-like growth factor 1	C/A-repeat genotype polymorphism has effects on femoral bone geometric parameters	(136)
		C/A-repeat polymorphism was associated with increased bone strength and muscle volume and strength	(92)
		Alternative splicing was involved in the mechanotransduction of bone cells	(16,162)
Transforming growth factor-β superfamily			
MYOZ1	Myostatin	Myostatin null mice had significantly greater cortical bone mineral content and larger endosteal than control mice	(99,10)
		mRNA levels were reduced in response to heavy-resistance strength training in older adults	(138)
		rs229284 and rs792653 were associated with hip peak BMD variation in Chinese women	(195)
Vitamin D signaling			
VDR	Vitamin D receptor	In a meta-analysis, Cde2 polymorphism was associated with risk for vertebral fractures in women	(167)
		Band polymorphism was associated with decreased vertebral area and femoral neck width	(41)
		Band polymorphism was associated with muscle strength	(17,188)
		FokI polymorphism was associated with fat-free mass and sarcopenia in older men	(140)
		Interactions between leisure physical activity and VDR Band genotype on the femoral spine BMD in active post-menopausal women	(19)
		Association between VDR polymorphisms and falls, balance and muscle strength	(14)
Inflammatory cytokines			
IL6	Interleukin 6	-174G/C polymorphism was associated with increased risk of wrist fracture in post-menopausal women	(122)

Gene (accession)	Gene title	Action	Reference
		-174G/C was associated with hip BMD in post-menopausal women	(44)
		-174G/C was associated with fat-free mass in men and not women	(139)
		Exercise increases IL-6 receptor production in human skeletal muscle	(80)
Other pathways			
BMPP	Bone morphogenetic protein-2	Young males with the rs17334C/C genotype were associated with an increased gain in skeletal muscle volume (and BMD) following resistance training	(37)
		BMPP was linked and associated with BMD at different skeletal sites	(157,192)
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma	Polymorphisms in the PPAR γ were associated with BMD in both men and women	(1)
		Mutations in PPAR γ result in increased fatty acid flux to the skeletal muscle	(45)
OCW	Osteocorticolin receptor	Contributed both to bone and lean mass in older persons; muscle strength in younger males	(173,174)
		rs1012346 polymorphism was associated with lower trabecular BMD in elderly women	(175)
PTN	Pleiotropin	Over-expression affects mouse long bone development, fracture healing and bone repair	(102)
		Potential regulator of mechanotransduction signaling in regulating peritendoneal bone formation and resorption in mouse	(191)
		Expression levels lowered in response to sprinting	(121)
NOTCH1	Notch homolog 1, translocation-associated	NOTCH1 inhibits bone resorption, both directly on osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells	(12)
		Significantly lower expression found in muscle biopsies from older men compared to muscle from younger men	(34)
RESTN	Resistin	Restin levels showed a significant negative correlation with femoral spine BMD in middle-aged men	(124)
		Polymorphisms associated with muscle and bone phenotypes in men and women	(129)
SRV17	Transcription factor SRV (sex determining region Y)-box 17	Involved in endochondral bone growth	(1)
		Downregulated in older men's muscle (as a part of the "sarcopenia signature")	(52)
SRX6	Sex determining region Y3-box 6	Associated with BMD in CPWAS studies	(177,105)
		Expressed in a wide variety of tissues, most abundantly in skeletal muscle	(184)
NF- κ B	Nuclear factor of kappaB	NF- κ B proteins implicated in muscle wasting (other terms include atrophy and sarcopenia)	(70)
		Activation of NF- κ B can induce muscle atrophy in dystrophic mice	(19)
LAMC1	Lamin A/C	Mutations cause primary laminopathies, including skeletal muscular dystrophies	(1)
		Lamin A/C knock-down had a negative impact on osteoblastogenesis and bone formation in vitro	(19)

Se identificó un gen FAM210A expresado en la mitocondria muscular capaz de regular varias funciones óseas

Tanaka KI, Xue Y, Nguyen-Yamamoto L, Morris JA, Kanazawa I, Sugimoto T, Wing SS, Richards JB, Goltzman D (2018) FAM210A is a novel determinant of bone and muscle structure and strength. Proc Natl Acad Sci USA 115:E3759-E3768

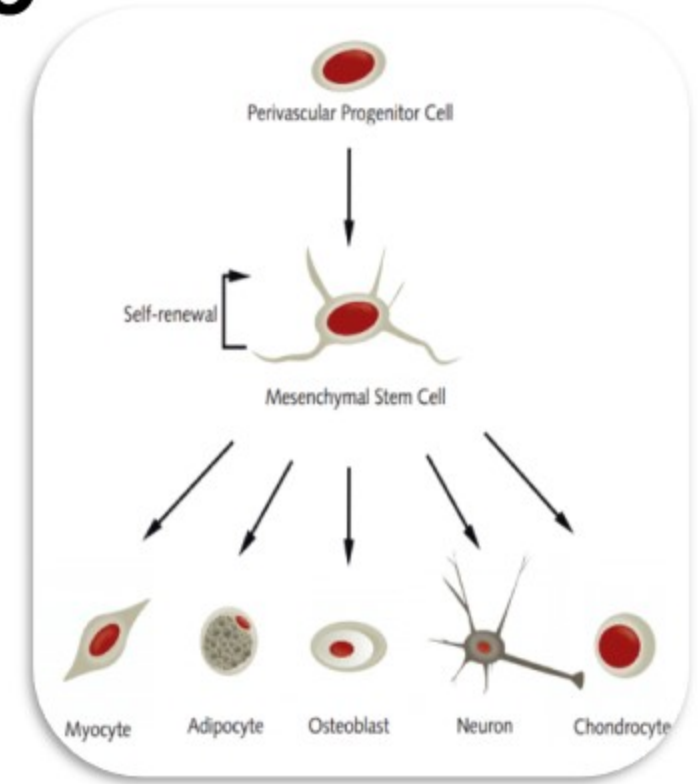
Karasilk D., et al. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. Bone. 2010 May ; 46(5): 1226-1237.



Relación músculo-hueso

Diferenciación embrionaria y en la adultez

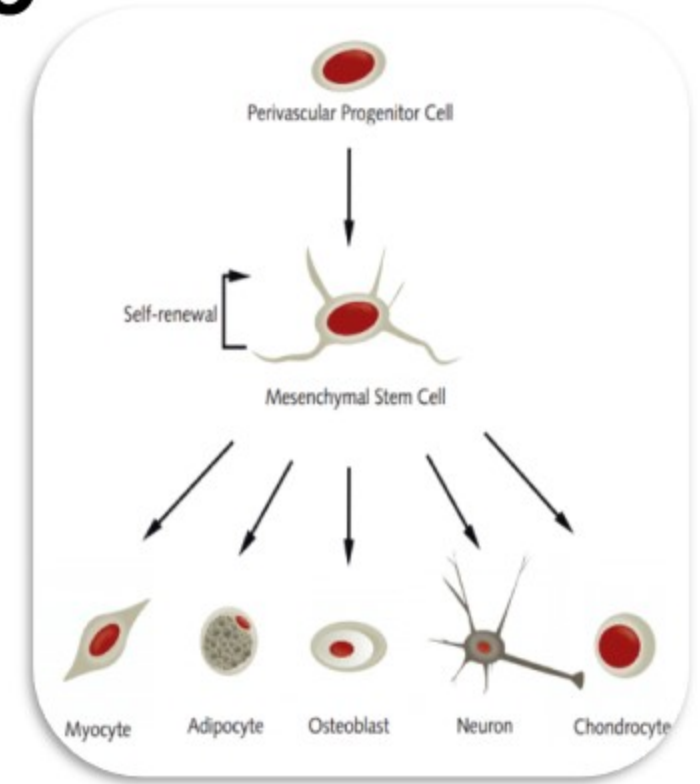
- Durante la vida embrionaria músculo y hueso se desarrollan de un precursor mesenquimatoso común, compartiendo genes y ambiente



Relación músculo-hueso

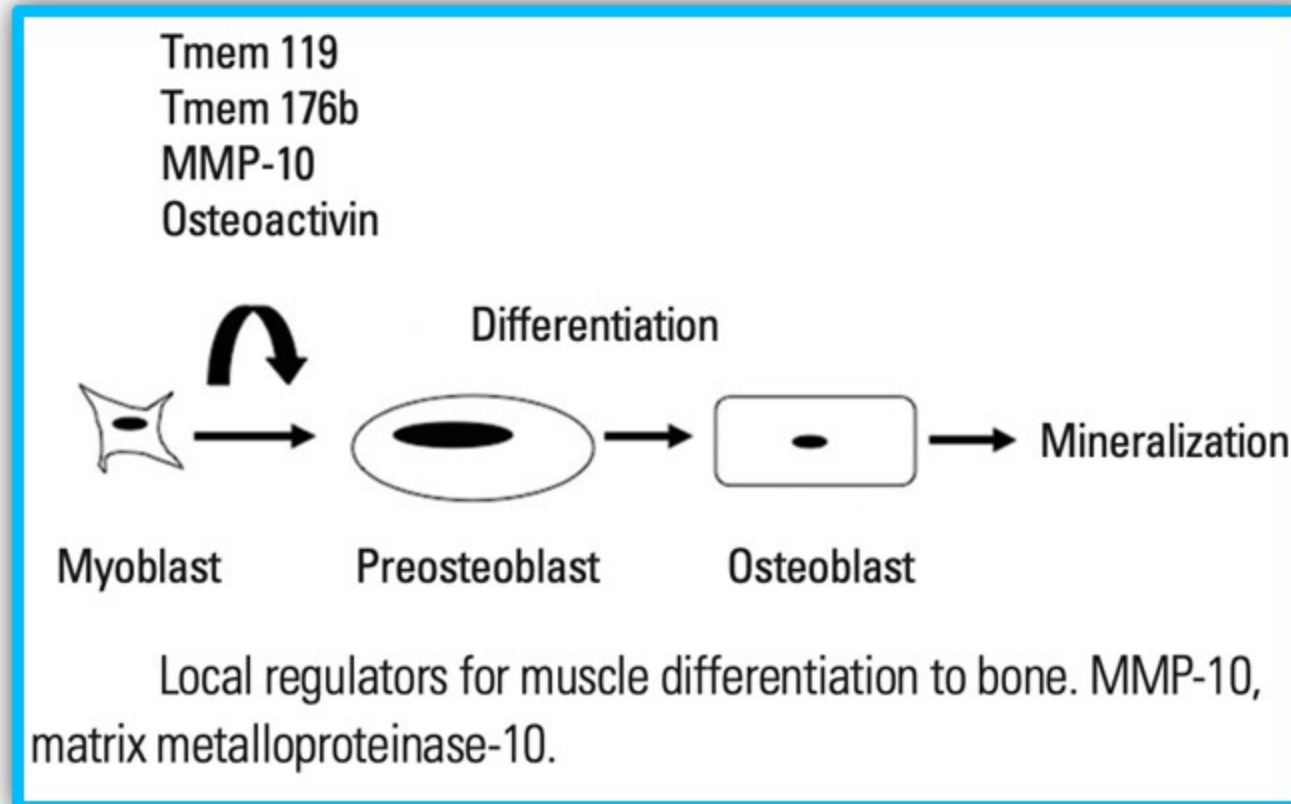
Diferenciación embrionaria y en la adultez

- Durante la vida embrionaria músculo y hueso se desarrollan de un precursor mesenquimatoso común, compartiendo genes y ambiente
- En la vida adulta las células musculares conservan la capacidad de diferenciarse hacia elementos óseos
- Ej: durante los procesos de consolidación de fracturas las células satélites son capaces de diferenciarse en osteocitos y osteoblastos



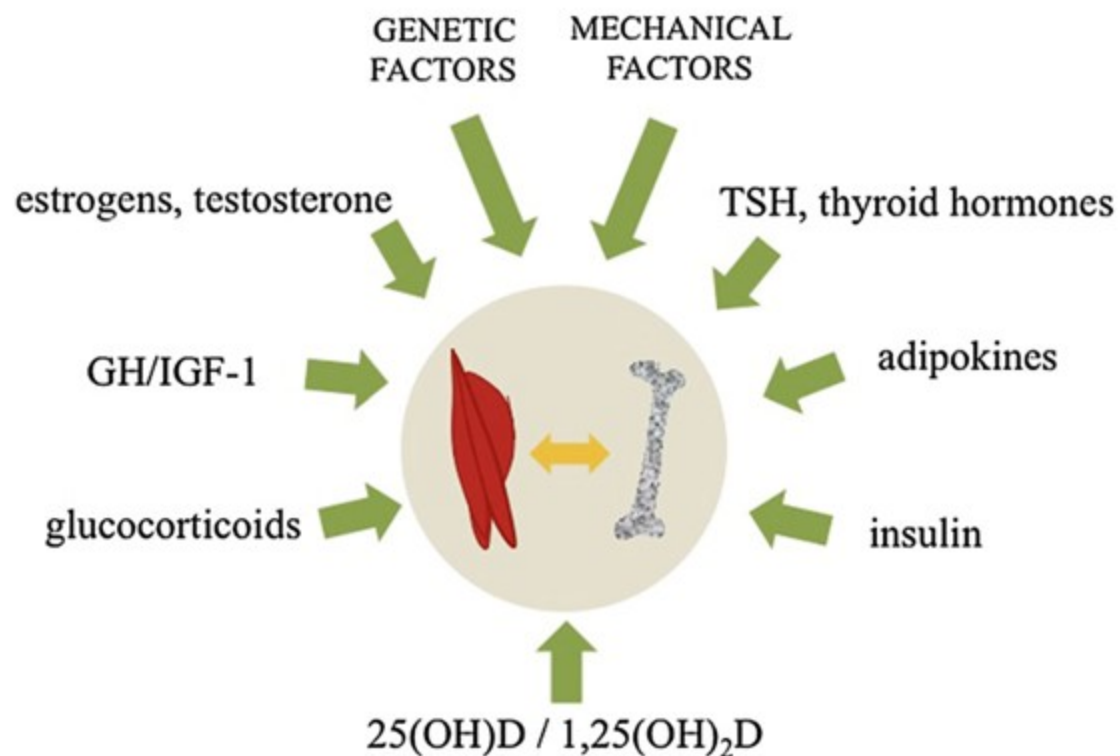
Relación músculo-hueso

Diferenciación local de músculo a hueso



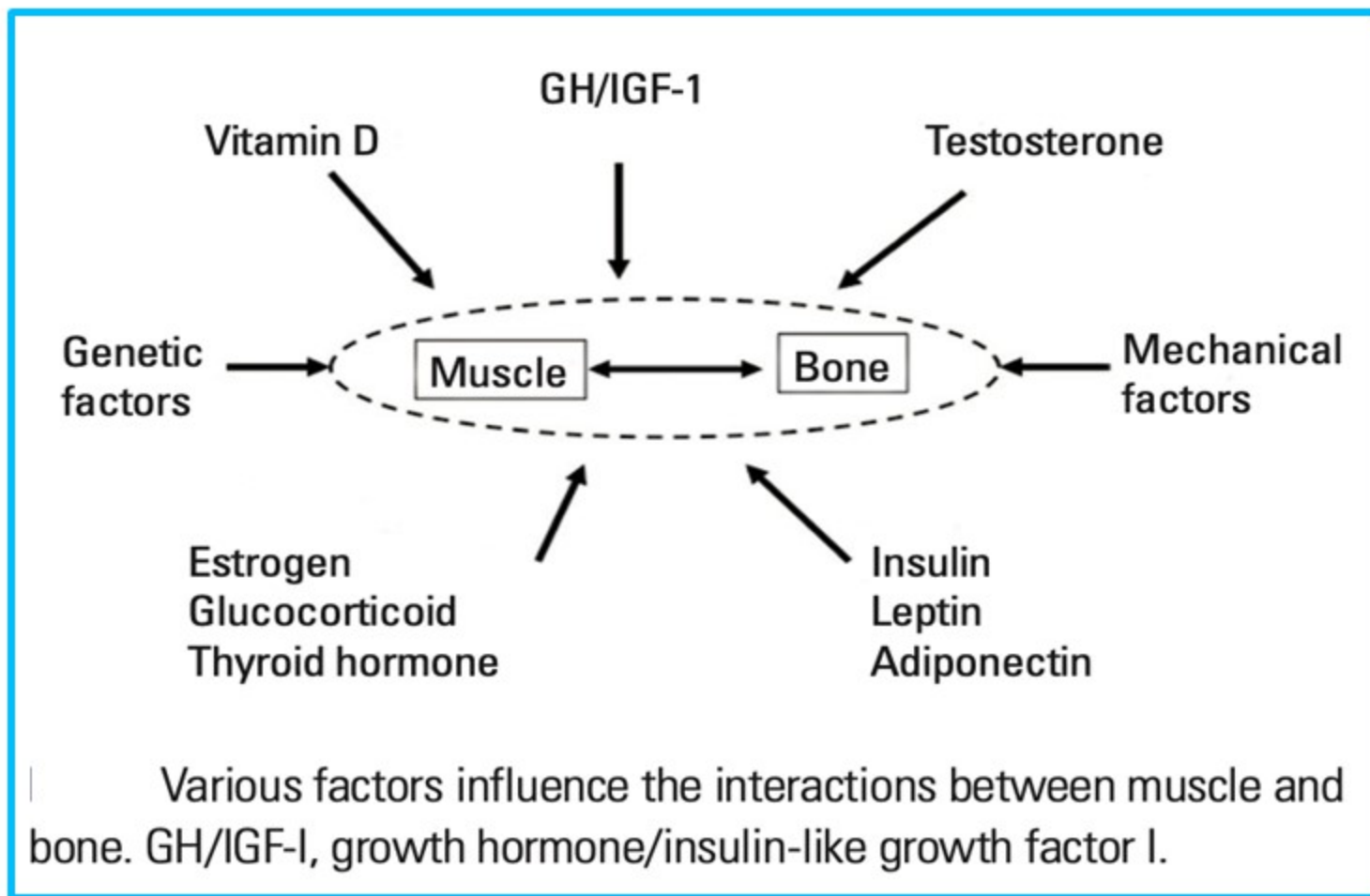
Efectores del Sistema endocrino interactúan con el músculo y el hueso

Desarrollo, crecimiento y mantenimiento.
Más allá de los factores mecánicos y la genética

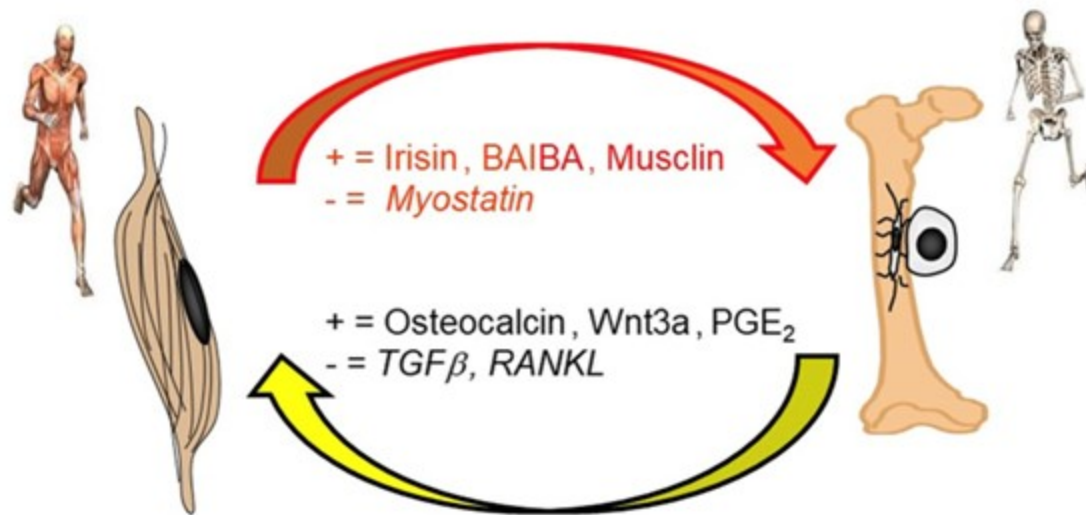


Relación músculo-hueso

Factores que participan en la interacción Músculo - Hueso



Interacciones Músculo - Hueso



Balance entre los efectos positivos y negativos de ambos sistemas

Ac. Beta aminoisobutyric

TGF- β (factor de crecimiento transformante β)

Agente fibrogénico importante,
estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos
aumenta la expresión de colágeno,
fibronectina y proteoglicanos



Interacciones Músculo - Hueso

(+)

Contracción muscular
Carga esquelética

Irisina

Aumenta el grosor de la cortical
Activación metabólica periférica

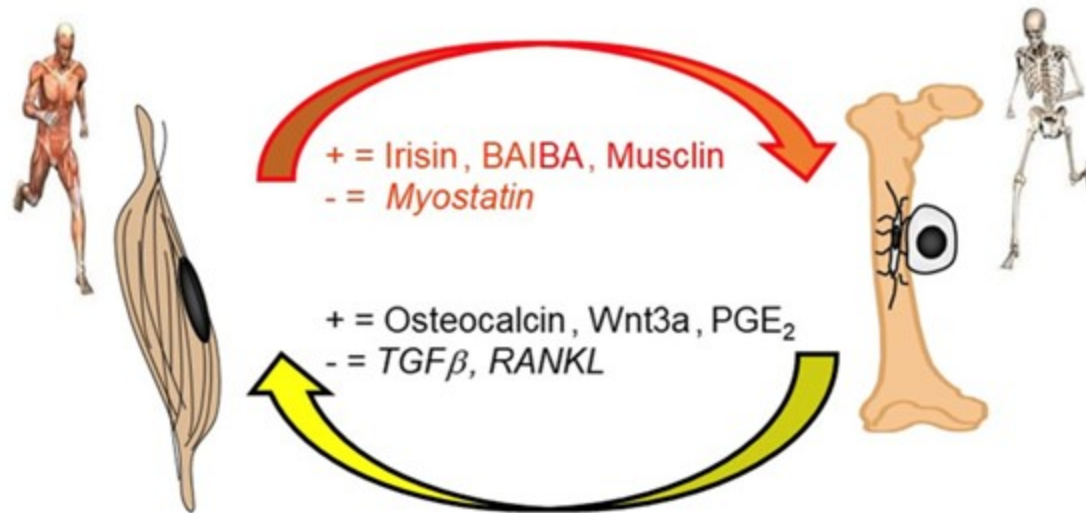
Upregula la expresión de genes osteogénicos
osteopontina (OPN) y esclerostina (sost)

BAIBA

Ac. Beta aminoisobutyric

TGF- β (factor de crecimiento transformante β)

Agente fibrogénico importante,
estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos
aumenta la expresión de colágeno,
fibronectina y proteoglicanos



Balance entre los efectos positivos y negativos de ambos sistemas



Interacciones Músculo - Hueso

(+)

Contracción muscular
Carga esquelética

Irisina

Aumenta el grosor de la cortical
Activación metabólica periférica

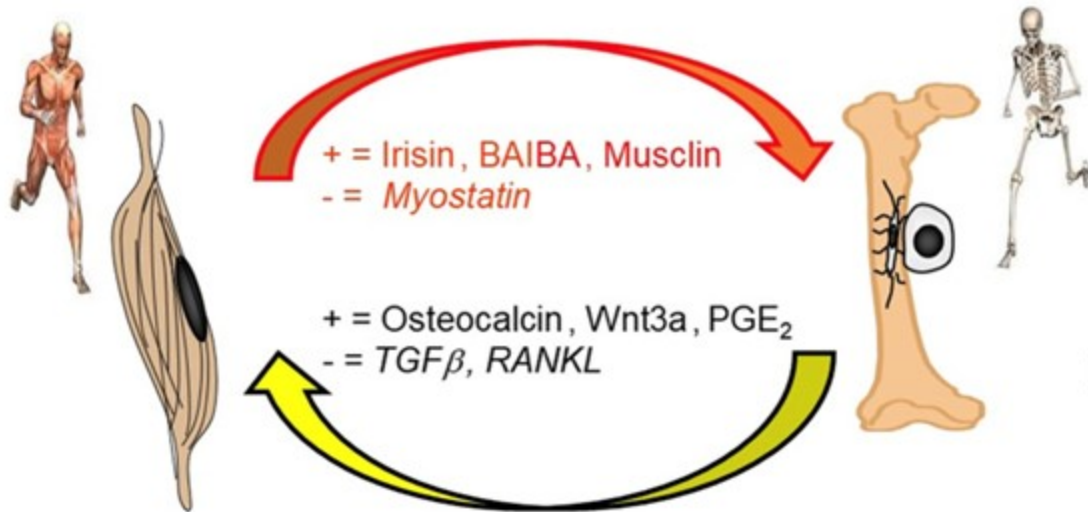
Upregula la expresión de genes osteogénicos
osteopontina (OPN) y esclerostina (sost)

BAIBA

Ac. Beta aminoisobutyric

TGF- β (factor de crecimiento transformante β)

Agente fibrogénico importante,
estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos
aumenta la expresión de colágeno,
fibronectina y proteoglicanos



(-)

Miostatina

(efecto negativo en músculo y hueso)

TGF- β y RankL

durante resorción ósea

Ejercen un efecto negativo sobre el músculo

Balance entre los efectos positivos y negativos de ambos sistemas



Interacciones Músculo - Hueso

(+)

Contracción muscular
Carga esquelética

Irisina

Aumenta el grosor de la cortical
Activación metabólica periférica

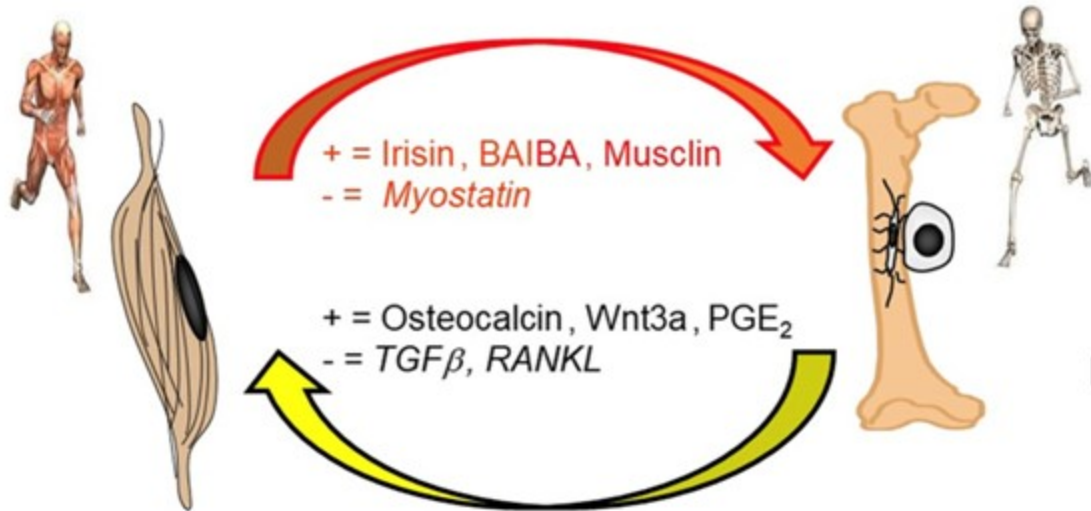
Upregula la expresión de genes osteogénicos
osteopontina (OPN) y esclerostina (sost)

BAIBA

Ac. Beta aminoisobutyric

TGF- β (factor de crecimiento transformante β)

Agente fibrogénico importante,
estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos
aumenta la expresión de colágeno,
fibronectina y proteoglicanos



(-)

Miostatina

(efecto negativo en músculo y hueso)

TGF- β y RankL

durante resorción ósea

Ejercen un efecto negativo sobre el músculo

Balance entre los efectos positivos y negativos de ambos sistemas

En investigación los efectos de:

- Edad
- Stress
- **Ritmo circadiano**
- Ejercicio

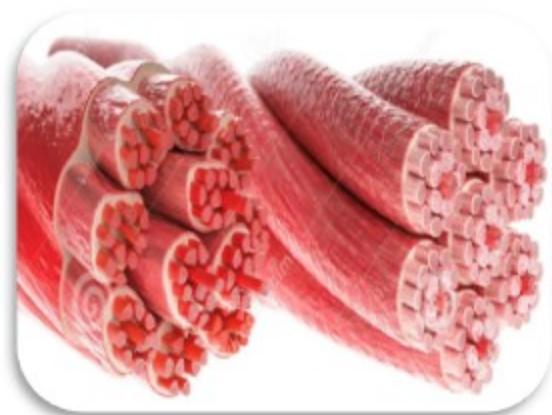


Relación músculo-hueso

Músculo como órgano secretor endocrino

En el 2010, Pederson fue el primero en describir al tejido muscular como un órgano secretor endocrino de “miokinas”

Los factores musculares incluyen:



- Miokinas
- Factor inhibidor de leucemia (LIF)
- Factor de crecimiento Insulin-Like (IGF-1)
- Factor de crecimiento de fibroblastos 2(FGF2)
- Proteína similar a folistatina 1
- Factor derivado neurotrópico cerebral (BDNF)
- Irisina (Potente regulador de la conversión de grasa blanca en grasa café)
- IL-8 estimuladora de angiogenesis
- IL-15 factor muscular reductor de adiposidad
- Secreción de varias proteínas
- Y metabolitos como
- Acido Beta-aminoisobutyric acid (BAIBA), protector de osteocitos durante inmovilización



Interacciones del Músculo sobre el sistema esquelético



Myostatin	Deletion results in animals with enlarged muscles and larger bones. Inhibitor of osteoblast differentiation and promoter of osteoclast activation.
Irisin	May support or inhibit bone formation
β -aminoisobutyric acid, BAIBA	Prevents osteocyte cell death, preserves bone and muscle
Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF	Regulates VEGF secretion by osteoblasts
Interleukin 6, Il-6	Increases osteoclasts
IL-15	Supports osteoblastic matrix formation
Il-7	promotes osteoclastogenesis





Relación hueso - músculo

Tejido óseo como órgano secretor endocrino

La mayor fuente de TGF Beta, de Insulin Like growth factor IGF-1 y de Proteínas morfométricas (BMPs) está concentrada en el tejido óseo como factores de crecimiento liberados en la matriz ósea

Tejido óseo como órgano secretor endocrino

Osteokinas

Además de producir:

- Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)
- Sclerostin
- Dickkopf-1 (DKK1)
- Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)
- Osteoprotegerin (OPG)
- Pequeñas moléculas de adenosine triphosphate (ATP), Oxido Nítrico y PGE2.

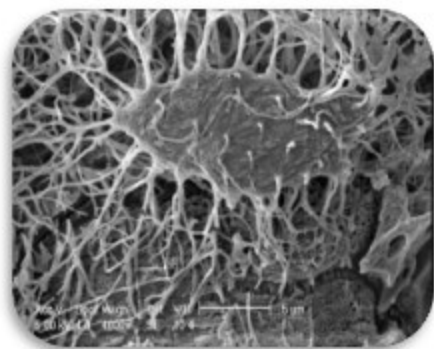


Relación hueso - músculo

Osteocito

En el 2006 se le reconoce como célula endocrina, por la secreción de fibroblast growth factor 23, (FGF23) elevado en ptes con raquitismo hipofosfatémico y su rol a distancia a nivel renal en la homeostasis del fósforo.

La **Esclerostina**, codificada por el gen SOST es secretada por los osteocitos y antagoniza la formación ósea a través de la vía canónica Wnt/ β -catenin

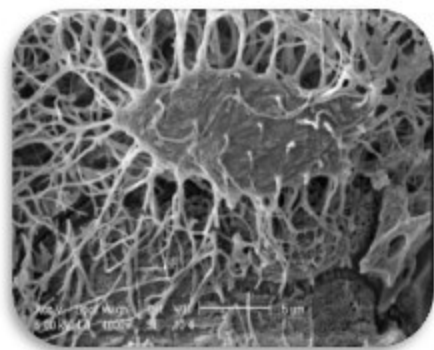


Relación hueso - músculo

Osteocito

En el 2006 se le reconoce como célula endocrina, por la secreción de fibroblast growth factor 23, (FGF23) elevado en ptes con raquitismo hipofosfatémico y su rol a distancia a nivel renal en la homeostasis del fósforo.

La **Esclerostina**, codificada por el gen SOST es secretada por los osteocitos y antagoniza la formación ósea a través de la vía canónica Wnt/ β -catenin



- Varios estudios sugieren efectos de la esclerostina en el tejido muscular, pero los resultados son heterogéneos.
 - Aumento de masa muscular en ratas transgénicas para Sost
 - Recuperación de fuerza muscular con la inhibición de la esclerostina y
 - Aumento de la diferenciación y proliferación de mioblastos



Interacciones del Sistema Esquelético sobre el Músculo

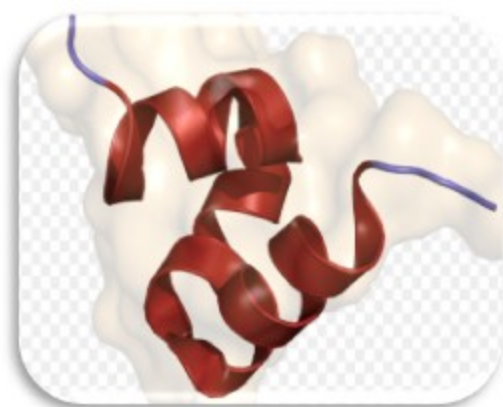
Factor	Description
unknown	Primary osteocytes and MLO-Y4 cells induce C2C12 myoblasts to differentiate into myotubes
PGE ₂	PGE ₂ mimics some of the effects of osteocyte secreted factors on myogenesis and muscle function.
Wnt3a, Wnt1	Wnt3a accelerates C2C12 differentiation
Osteocalcin	Osteocalcin has positive effects on muscle mass and function and is necessary for adaptation to exercise
TGFβ	Excess TGFβ released from bone due to breast cancer metastasis is responsible for muscle weakness
TGFβ?	Pamidronate attenuates muscle loss after pediatric burn injury
unknown	Osteocytes produce factors that decrease muscle mass and function with age
RANKL	RANKL inhibits muscle mass and function



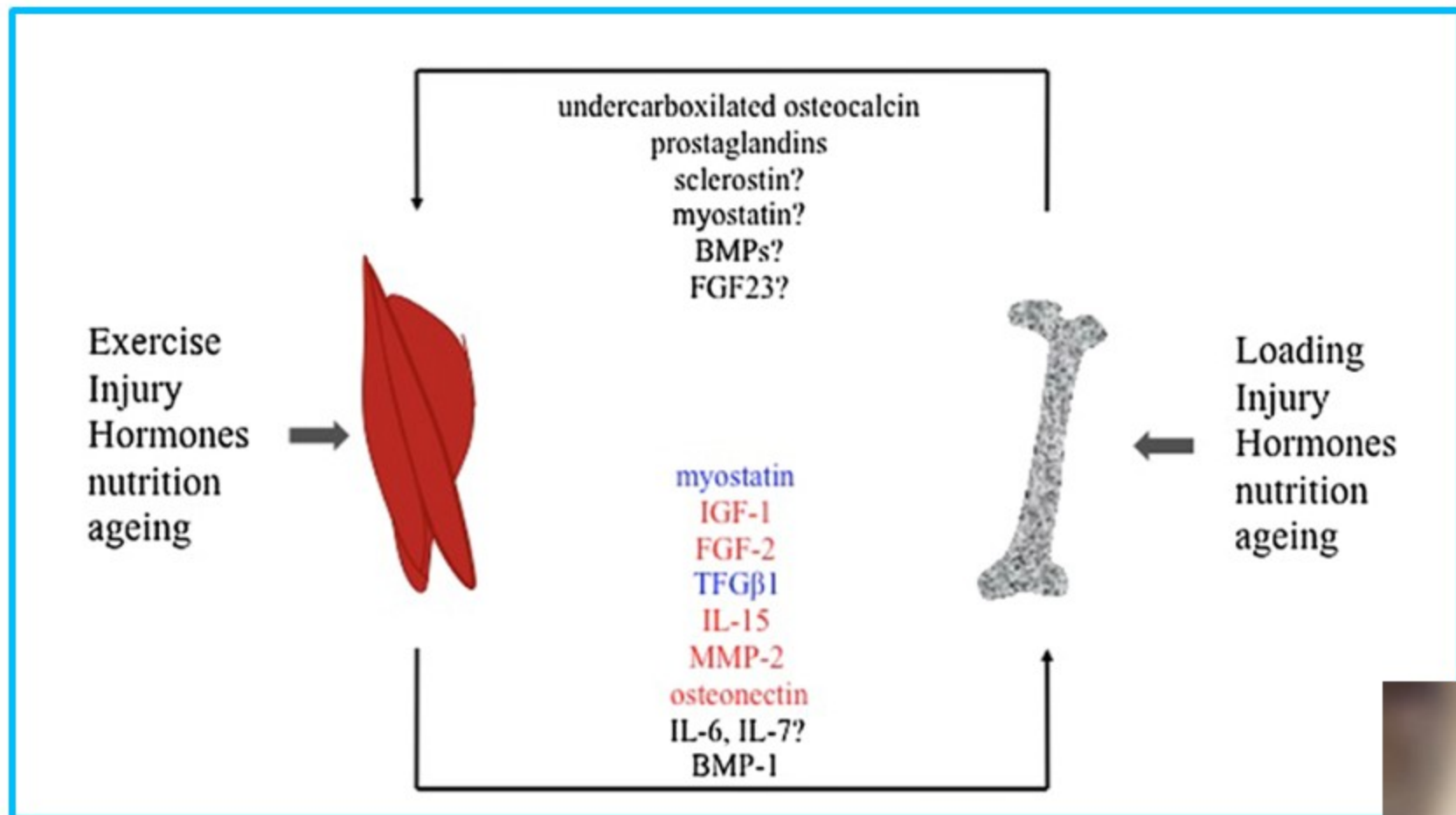
Relación músculo-hueso

Osteocalcina

- La principal fuente de **Osteocalcina** es el osteoblasto, pero también el osteocito
- Alta afinidad por la hydroxyapatita, es responsable de su almacenamiento en el hueso
- Pero por decarboxylación inducida por pH bajo, puede ser liberada a la circulación
- En la periferia se une al receptor Gprc6a pudiendo afectar al adipocito y a la célula pancreática
- **En ratones se ha demostrado ser capaz de regular:**
 - el **metabolism energético**
 - **fertilidad**
 - las **calcificaciones ectópicas**
 - algunos **efectos metabólicos musculares, fuerza y masa muscular**



Relación músculo-hueso



Relación músculo-hueso

Efectos del envejecimiento

- Ambos tejidos alcanzan el pico máximo de desarrollo al mismo tiempo.
- Alrededor de los 30 años inician ambos la pérdida de masa ósea y muscular.



En forma progresiva la población adulta suma factores que conducen a

osteoporosis y sarcopenia:

- Inactividad física
- Cambios nutricionales
- Cambios Hormonales
- Uso de ciertas medicaciones
- Comorbilidades
- Estados Proinflamatorios y Procatabólicos/IL-1 y 6
- Obesidad/ IR



Relación músculo-hueso

Efectos del envejecimiento

- Ambos tejidos alcanzan el pico máximo de desarrollo al mismo tiempo.
- Alrededor de los 30 años inician ambos la pérdida de masa ósea y muscular.



Sarcopenia
NO SOLO
implica
debilitamiento mecánico

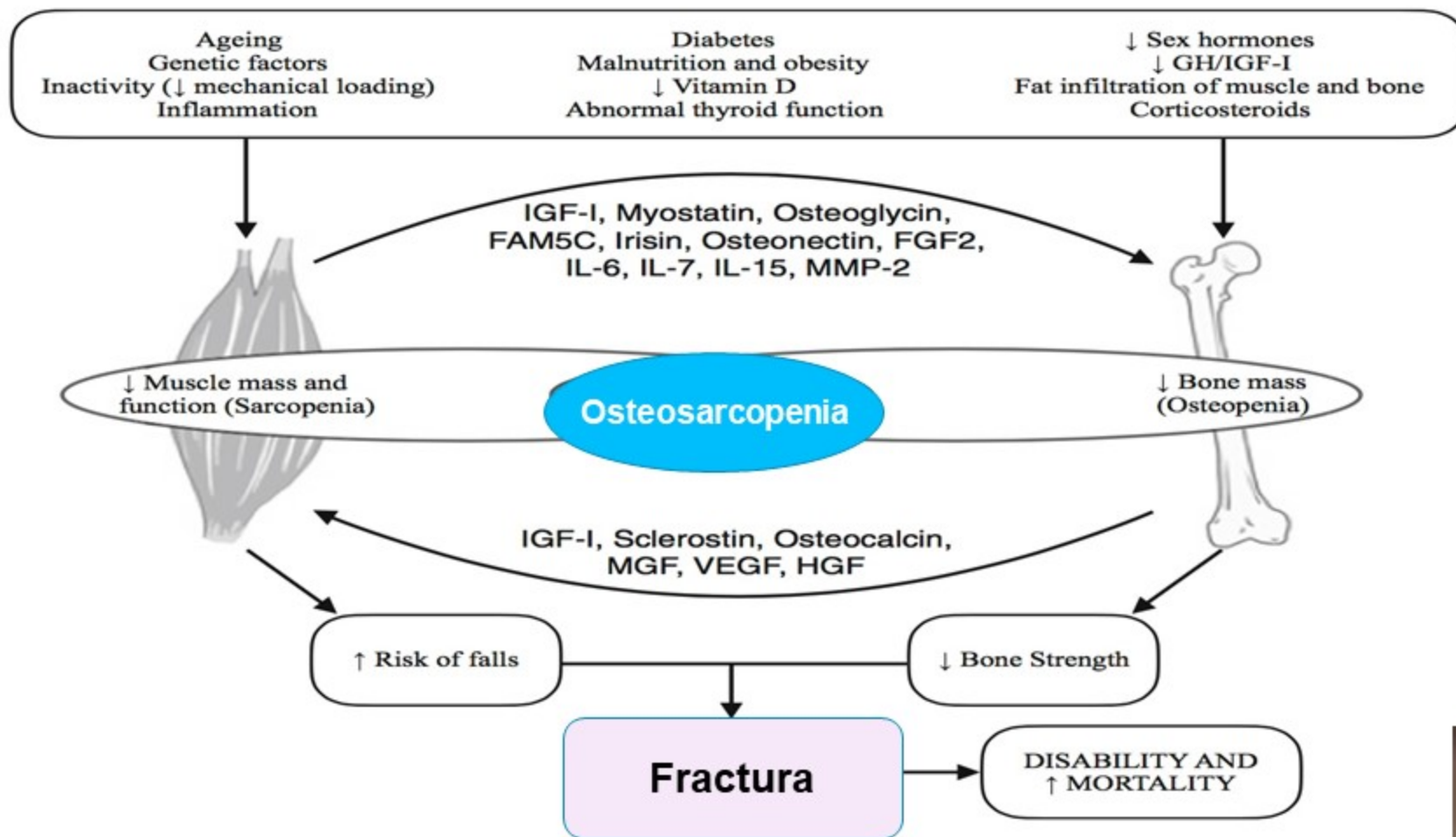
En forma progresiva la población adulta suma factores que conducen a **osteoporosis y sarcopenia:**

- Inactividad física
- Cambios nutricionales
- Cambios Hormonales
- Uso de ciertas medicaciones
- Comorbilidades
- Estados Proinflamatorios y Procatabólicos/IL-1 y 6
- Obesidad/ IR

- Aumento de la insulino resistencia
- Mioesteatosis
- Hipoactividad mitocondrial
- Stress oxidativo
- Reducción de las células satélites
 - Incapacidad de regeneración muscular
 - Incapacidad de neuroregeneración
 - Aumento del recambio proteico muscular
 - Aumento de la autofagia



Osteoporosis y Sarcopenia



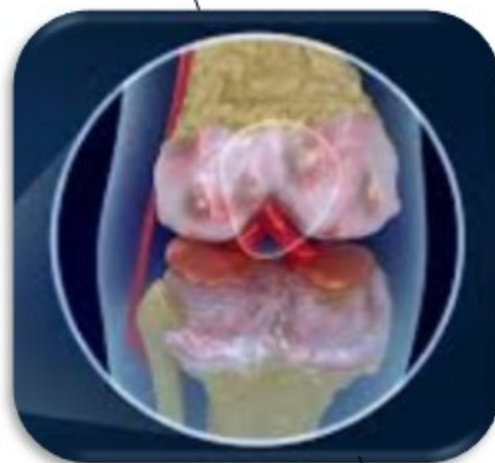
Osteoartrosis

Una Enfermedad Multifactorial

Considerada parte de las
afecciones músculo esqueléticas

OA
Forma más prevalente de artritis
y es una causa de invalidez
Por artrosis de rodilla 1:6
Con tendencia a 1:3

Alta morbimortalidad
Mayor cuando se asocia
a Obesidad y a Sarcopenia



Carga Económica creciente
conforme aumenta su prevalencia
Con el Envejecimiento

Estilos sedentarios
de Vida

Aumento de la
Esperanza de vida



Osteoartritis – Osteoartrosis

Problemas asociados a la artrosis en el adulto mayor

Problemas Físicos

Comorbilidad Cardiovascular y otras

Disminución del rango de movilidad articular

Dificultad en actividades de la vida diaria

Alteración del balance en bipedestación

Pérdida Propiocepción

Inhibición de reflejos extensores a nivel de rodilla

Mal alineamiento e inestabilidad articular

Atrofia Muscular y disminución de la Fuerza y Resistencia

Obesidad o Sobrepeso

Dolor, aumento de volumen y rigidez articular

Problemas mentales y emocionales

Depresión y/o ansiedad

Disminución de la vitalidad

Alteraciones del sueño

Problemas Funcionales

Limitaciones ocupacionales, sociales y recreativas

Disminución de la capacidad de trabajo



Fisopatología de la Artrosis

Características

pérdida progresiva de cartilago articular

remodelado óseo subcondral, formación de osteofitos

inflamación sinovial

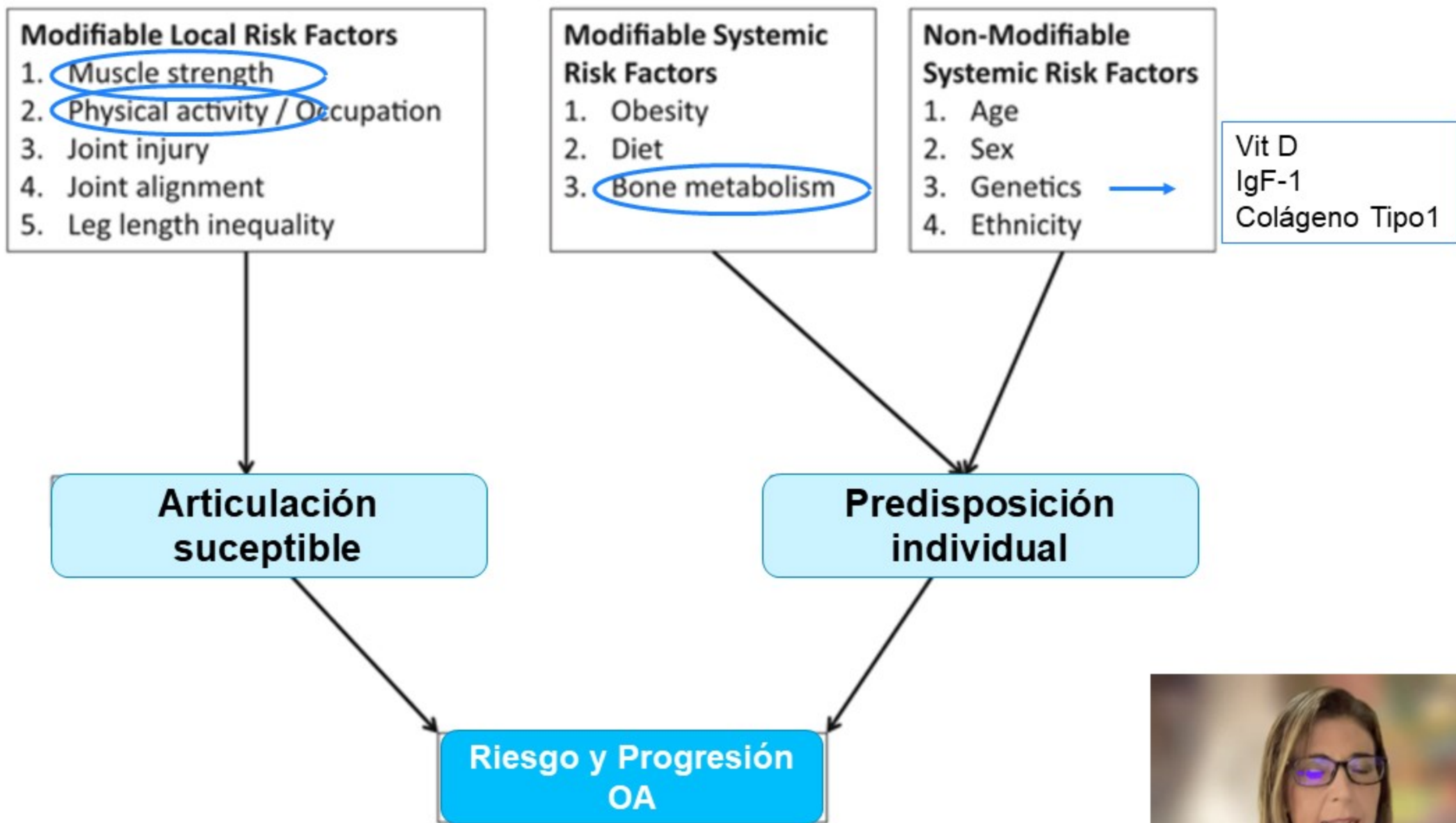
dolor articular

discapacidad creciente

La enfermedad ocurre cuando el equilibrio dinámico entre destrucción / reparación de los componentes de las articulaciones se altera, Usualmente por cargas mecánicas excesivas

Cascada: trauma/inflamación/dolor
Lesión/inmovilidad/mayor atrofia





Sarcopenia

El término sarcopenia fue publicado por primera vez por Rosenberg et al. 1989, como pérdida progresiva de la masa muscular con el avance de la edad. **Prevalencia cercana al 33%**

(Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr. 1997; 127:990S–1S.)

Aborde Clínico

Clinician's observation	General weakness of the subject Visual identification of loss of muscle mass Low walking speed
Subject's presenting features	Loss of weight Loss of muscle strength, in arms or in legs General weakness Fatigue Falls Mobility impairment Loss of energy Difficulties in physical activities or activities of daily living
Clinician's assessment	Nutrition Body weight Physical activity

Estrategias de evaluación Masa muscular, desempeño físico y fortaleza muscular

	Applicable in research settings	Applicable in specialist clinical settings	Applicable in primary care settings
Assessment of muscle mass			
DXA	+++	+++	+
Anthropometric measurements	+	++	++
CT-scan	+++	++	+
MRI	+++	++	+
BIA	++	++	+
Assessment of muscle strength			
Handgrip strength	+++	+++	+++
Lower limb muscle strength	+++	++	+
Repeated chair stands test	+	+	++
Assessment of physical performance			
Gait speed	+++	+++	+++
Timed Up and Go test	++	+	+
Balance test	+	+	+
6-min walk test	++	+	+
400 m walk test	++	+	+
Stair climb test	++	+	+
SPPB test	+++	++	+

DESARROLLO DE TERAPIAS FUTURAS

Mechanism of action	Drug name	Drug Developer	Indication sought	Study phase
I. Myostatin Antagonists				
Activin receptor trap	ACE-031	Acceleron	Duchenne muscular dystrophy	Phase 3 (trial terminated early)
Myostatin antibody	REGN-1033	Regeneron/Sanofi	Sarcopenia	Phase 2
	LY-2495655	Eli Lilly	Hip arthroplasty Elderly Fallers Cancer Cachexia	Phase 2
Activin receptor inhibitor	PF-06252616	Pfizer	Inclusion body myositis	Phase 1
	Bimagrumab (BMY338)	Novartis	Sarcopenia Hip fracture Cancer and COPD cachexia	Phase 2 Phase 2
II. Selective Androgen Receptor Modulators				
	Enobasarm (Ostarine)	GTx	Cancer Cachexia	Phase 3 endpoint
III. Skeletal Troponin Activators				
	Tirasemtiv	Cytokinetics	ALS	Phase 2
	CK-2017357		Myasthenia Gravis	



OA y Sarcopenia

Otras entidades se asocian a sarcopenia

- ✓ Caquexia
- ✓ Desgaste muscular crónico
- ✓ Malnutrición
- ✓ DM T1-2. Insulinorresistencia

OA, AR, Artritis psoriásica
se asocian a a sarcopenia acelerada

Chung S & Hyun M & Lee E & Seo H. (2016). Novel effects of sarcopenic osteoarthritis on metabolic syndrome, insulin resistance, osteoporosis, and bone fracture: the national survey. Osteoporos Int

Adaptado de Papalia, R, Zampogna B, et al. (2014). Sarcopenia and its relationship with osteoarthritis: risk factor or direct consequence? Musculoskelet Surg.



OA y Sarcopenia

Otras entidades se asocian a sarcopenia

- ✓ Caquexia
- ✓ Desgaste muscular crónico
- ✓ Malnutrición
- ✓ DM T1-2. Insulinorresistencia

OA, AR, Artritis psoriásica
se asocian a a sarcopenia acelerada

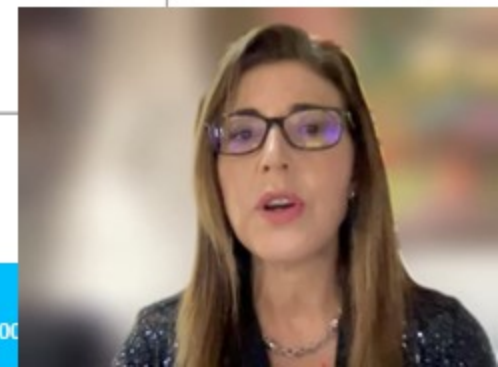
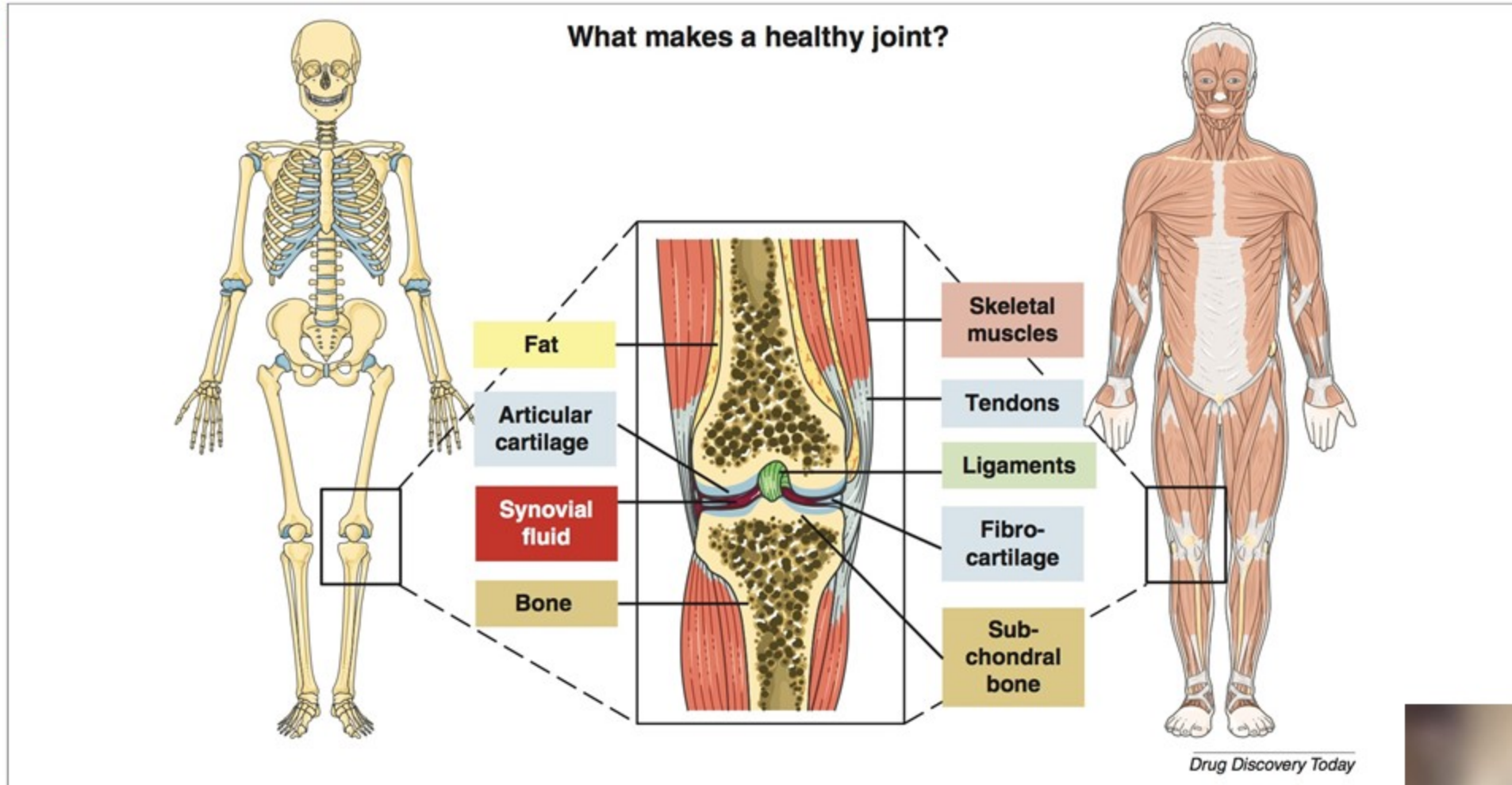
Citoquinas inflamatorias (interleucina-1b (IL-1b) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), juegan un papel en el aumento del catabolismo proteico

La presencia simultánea de Sarcopenia y OA debe considerarse un factor de alto Riesgo Cardiovascular independientemente de la presencia de obesidad, HTA, dislipidemia, etc

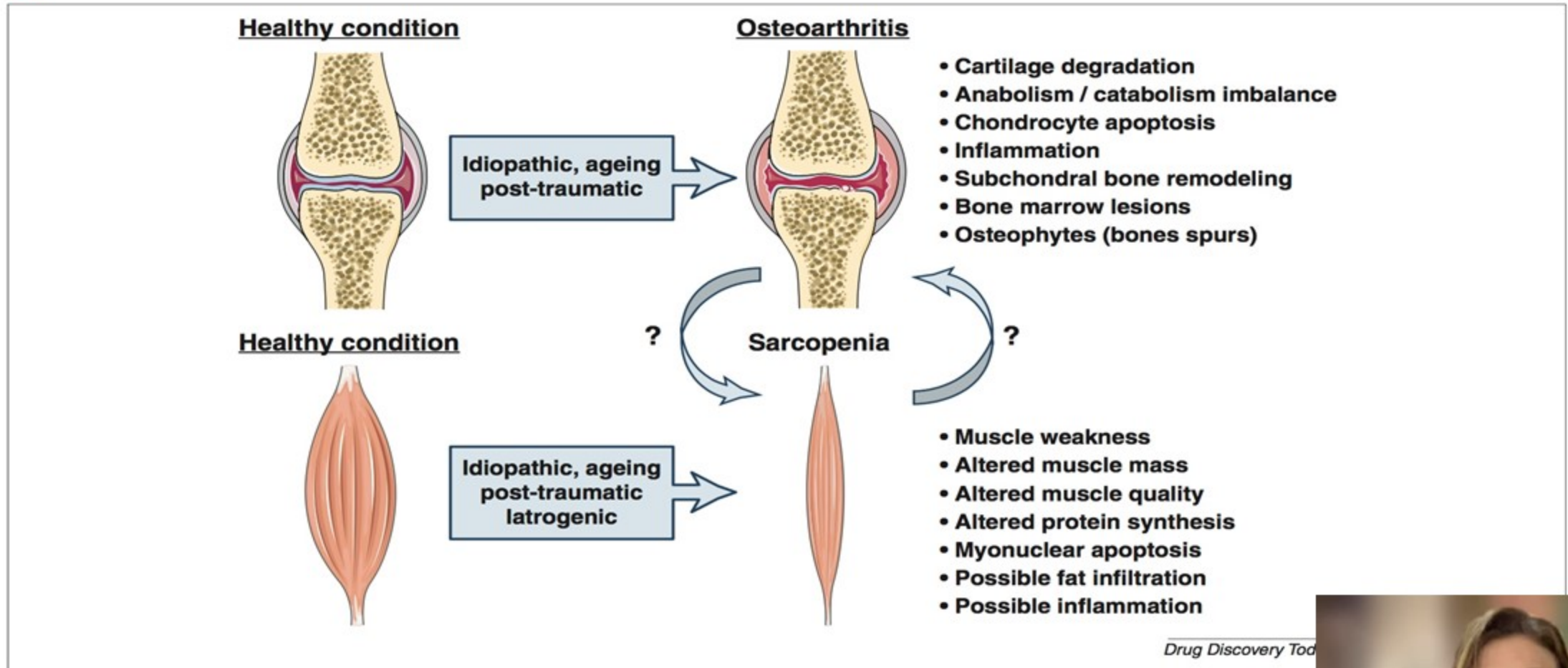
Chung S & Hyun M & Lee E & Seo H. (2016). Novel effects of sarcopenic osteoarthritis on metabolic syndrome, insulin resistance, osteoporosis, and bone fracture: the national survey. Osteoporos Int



OA y Sarcopenia

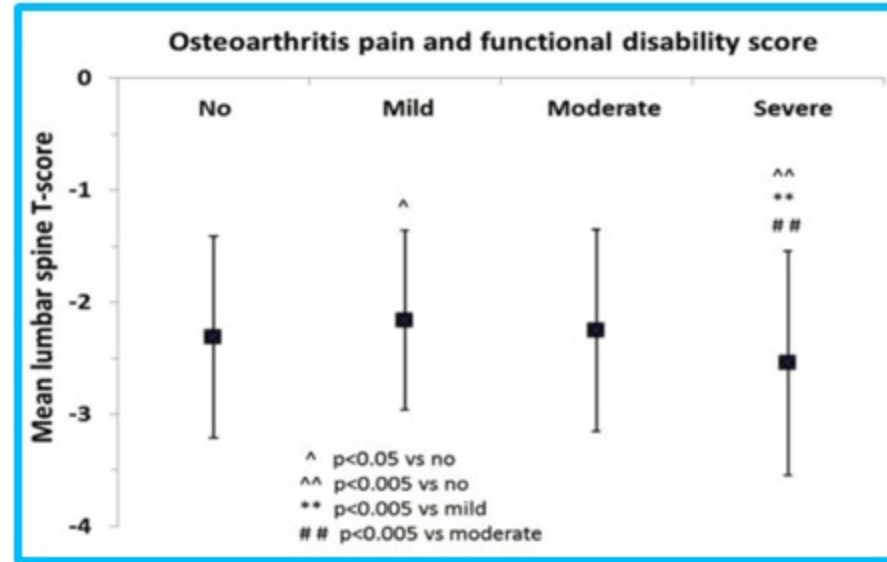
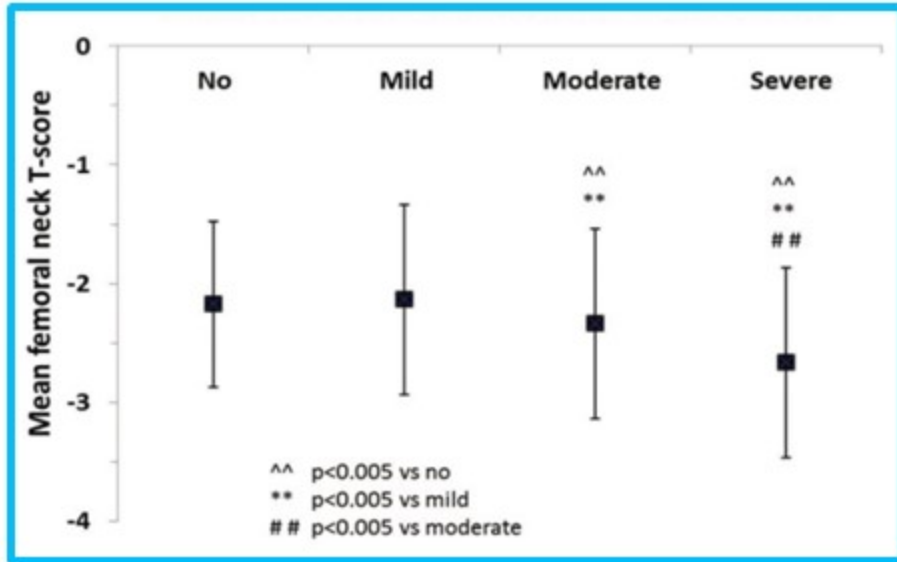


OA y Sarcopenia



OA y Osteoporosis

Múltiples publicaciones apoyan la coexistencia de OA y OP
La causa exacta no se conoce (asociaciones genéticas)



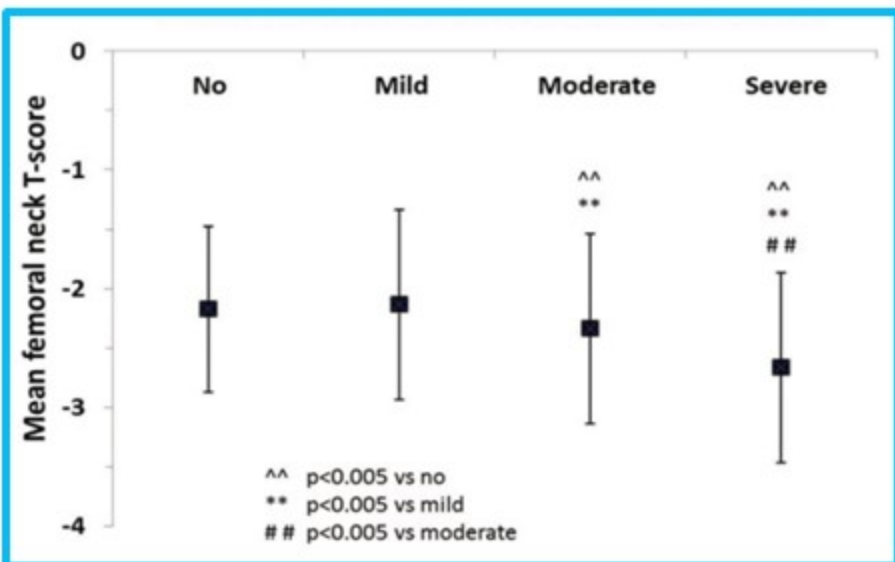
3.000 mujeres PM griegas con deterioro de la DMO, evaluadas por la presencia de OA



OA y Osteoporosis

Múltiples publicaciones apoyan la coexistencia de OA y OP
La causa exacta no se conoce (asociaciones genéticas)

Paradoja: OA muestran aumento DMO (DEXA)
- Alteración estructural / microarquitectura
- alteraciones musculares
- leptina OPG



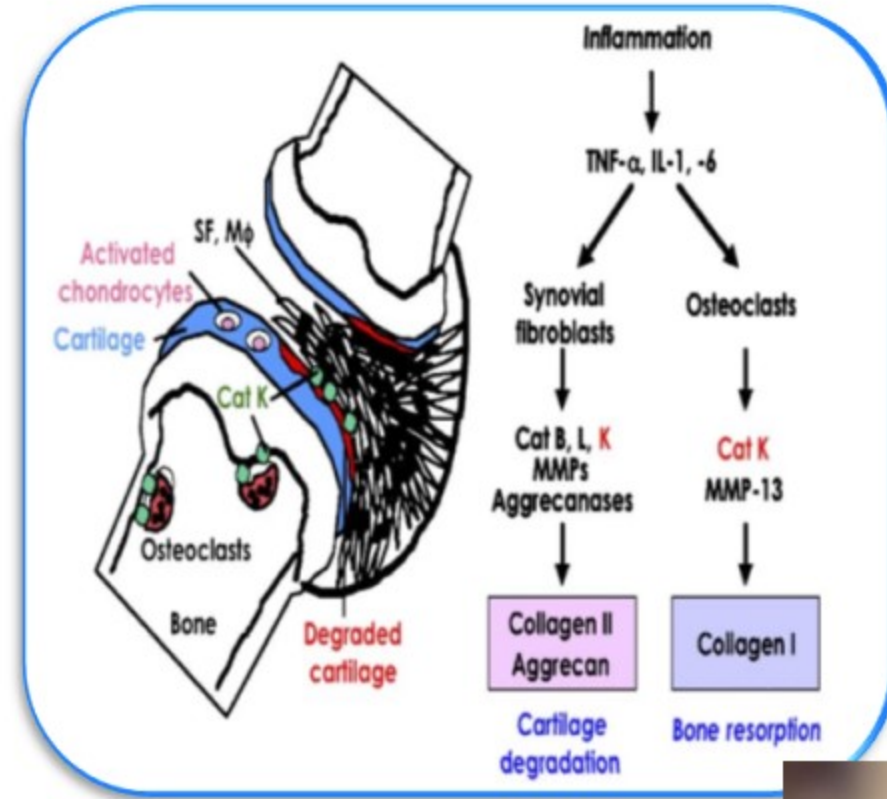
3.000 mujeres PM griegas con deterioro de la DMO, evaluadas por la presencia de OA



OA y Osteoporosis

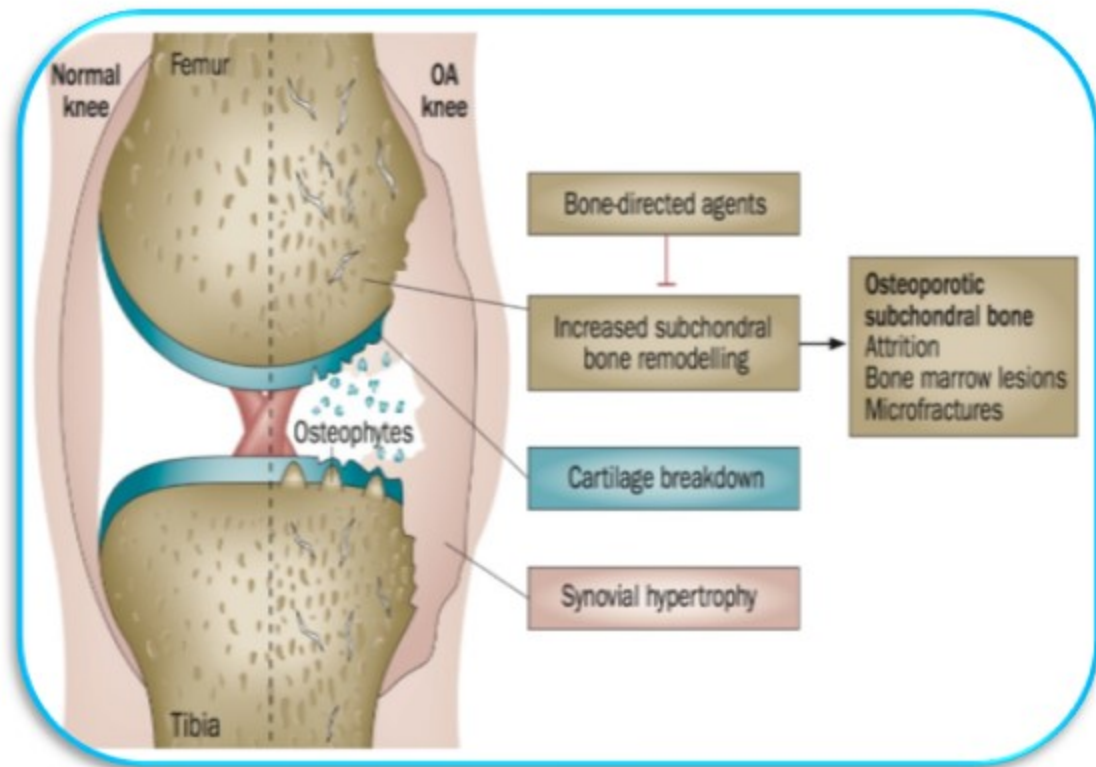
Rol común de catepsinas y de las Metaloproteinasas en el desarrollo de destrucción ósea y degradación del cartílago inducido y agravado por las citokinas inflamatorias, TNF- α y IL-1 y 6

Cathepsin K, secretada por los fibroblastos de la sinovia, degradan en colaboración con otras catepsinas y MMPs el cartílago, pero también activan los osteoclastos y reorben matriz ósea, dando lugar al proceso osteoporótico



OA y Osteoporosis

Transforming growth factor β 1 – OPG- OPG/ RANK /RANKL
Participan en ambas enfermedades



Tratamientos para osteoporosis han demostrado modular la evolución de la OA

- **Calcitonin** reduce marcadores de degradación del cartílago
- **Bisphosphonates** reducen osteofitos y síntomas, - Un meta-analysis of 13 bisphosphonates trial: pero poco efecto den OA de rodilla (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) score.
- **Ranelato de strontium** mostró reducción del dolor a nivel OA de rodilla y del espacio articular.



OA y Osteoporosis **Efecto del uso de BSF en la evolución de la OA**

Table 3 Synthesis of main outcomes of the effect of bisphosphonates

Drug	Reference	C	SB	SM	OST	BM
Alendronate (n = 11)	Adebayo et al. [38]	?	+	x	?	x
	Khorasani et al. [39]	?	?	x	-	+
	Zhu et al. [31]	?	+	x	x	+
	Mohan et al. [32]	?	+	x	x	?
	Panahafir et al. [33]	+	x	x	+	x
	Shirai et al., 2011 [23]	+	+	x	-	+
	Zhang et al. [24]	+	+	x	x	+
	Sniekers et al. [40]	+	+	x	x	x
	Jones et al. [35]	+	+	x	+	x
	Ding et al. [42]	-	+	x	x	x
	Hayami et al. [37]	+	+	x	+	+
Zoledronic acid (n = 7)	She et al. [20]	+	+	x	x	x
	Cinar et al. [29]	+	x	+	x	-
	Bagi et al. [30]	-	+	x	-	+
	Lampropoulou et al. [21]	+	x	x	x	x
	Dearmin et al., 2014 [43]	+	x	x	-	+
	Strassle et al. [36]	+	+	?	x	x
	Muehleman et al., 2002 [28]	+	x	x	x	+
Risedronate (n = 6)	Permuy et al. [22]	+	+	+	x	x
	Thomsen et al. [41]	-	?	x	x	+
	Jones et al. [35]	+	+	x	-	x
	MacNeil et al. [25]	+	+	x	-	x
	Doschak et al. [26]	-	+	x	x	x
	Doschak et al. [27]	-	+	x	-	x
Tiludronate (n = 2)	Moreau et al. [45]	-	+	+	-	x
	Pelletier et al. [44]	+	x	x	x	x
Pamidronate (n = 1)	Koh et al. [34]	+	+	x	x	x

C cartilage, SB subchondral bone, SM synovial membrane, OST osteophyte, BM biochemical markers. (+) Positive effect; (-) negative effect or no effect; (?) unclear effect; (x) not included





Barcelona 4-7 Mayo2023



14:00 - 15:00

Room 118

ESCEO-OARSI Symposium - Why or why not osteoporosis medications work for osteoarthritis?
Chairpersons : Cyrus Cooper & Gun-il Im

- > Introduction
- > Impact of anti-osteoporosis medications on pre-clinical models of osteoarthritis
 - *Roland Chapurlat*
- > Outcomes of clinical trials having assessed anti-osteoporosis drugs in osteoarthritis
 - *Jean-Yves Reginster*
- > Why did the studies assessing anti-osteoporosis drugs in osteoarthritis fail?
 - *Nancy Lane*
- > Subchondral bone as a target for anti-osteoarthritis medications: how can we identify the most appropriate patients to be included in clinical trials?
 - *Martin Englund*



¿Pero, estas asociaciones son una entidad independiente ?

SARCOPENIA

OA

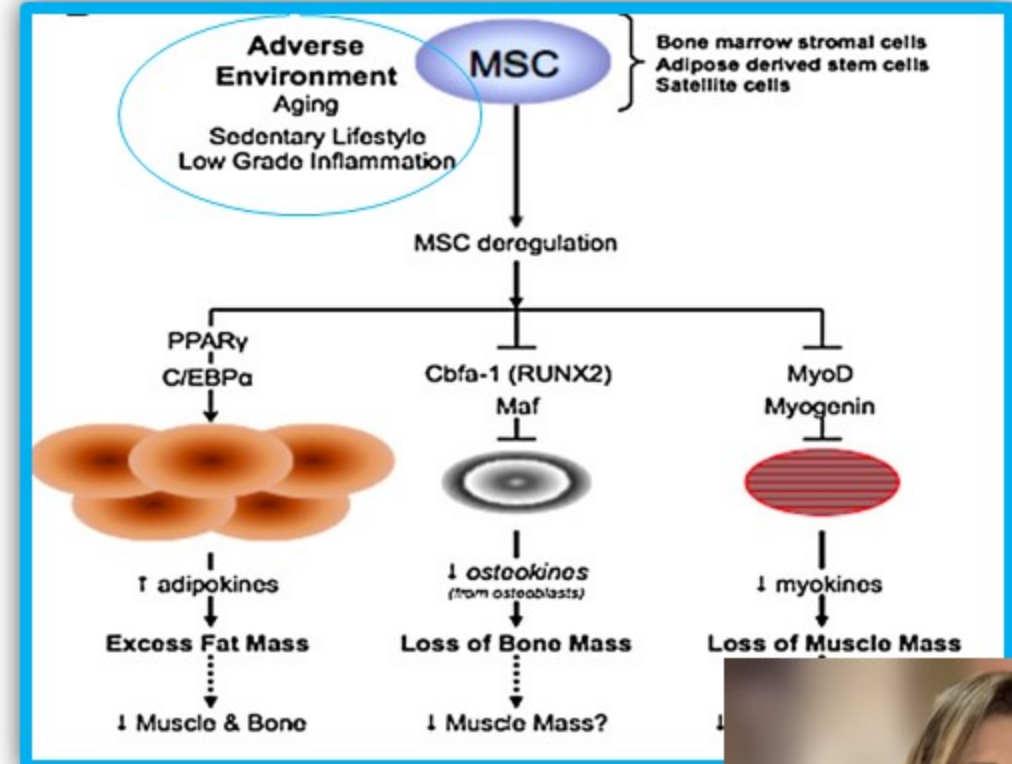
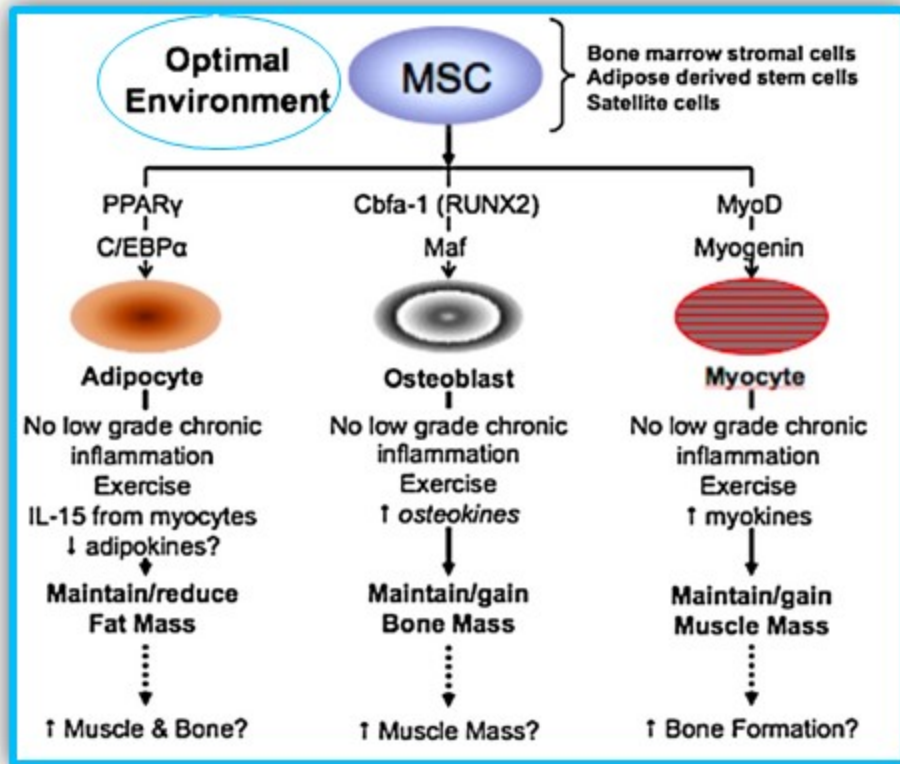
OSTEOPOROSIS



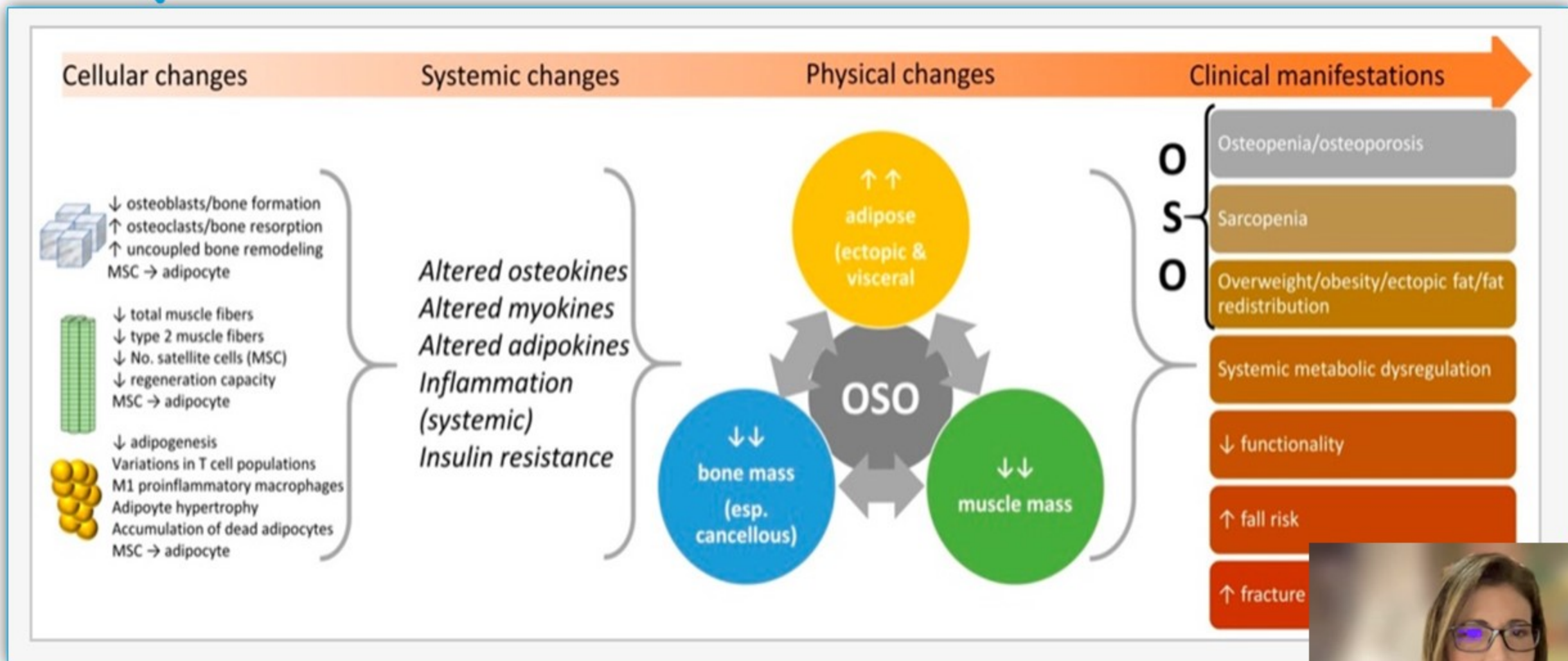
¿Existe el Síndrome de Obesidad Osteosarcopénica?



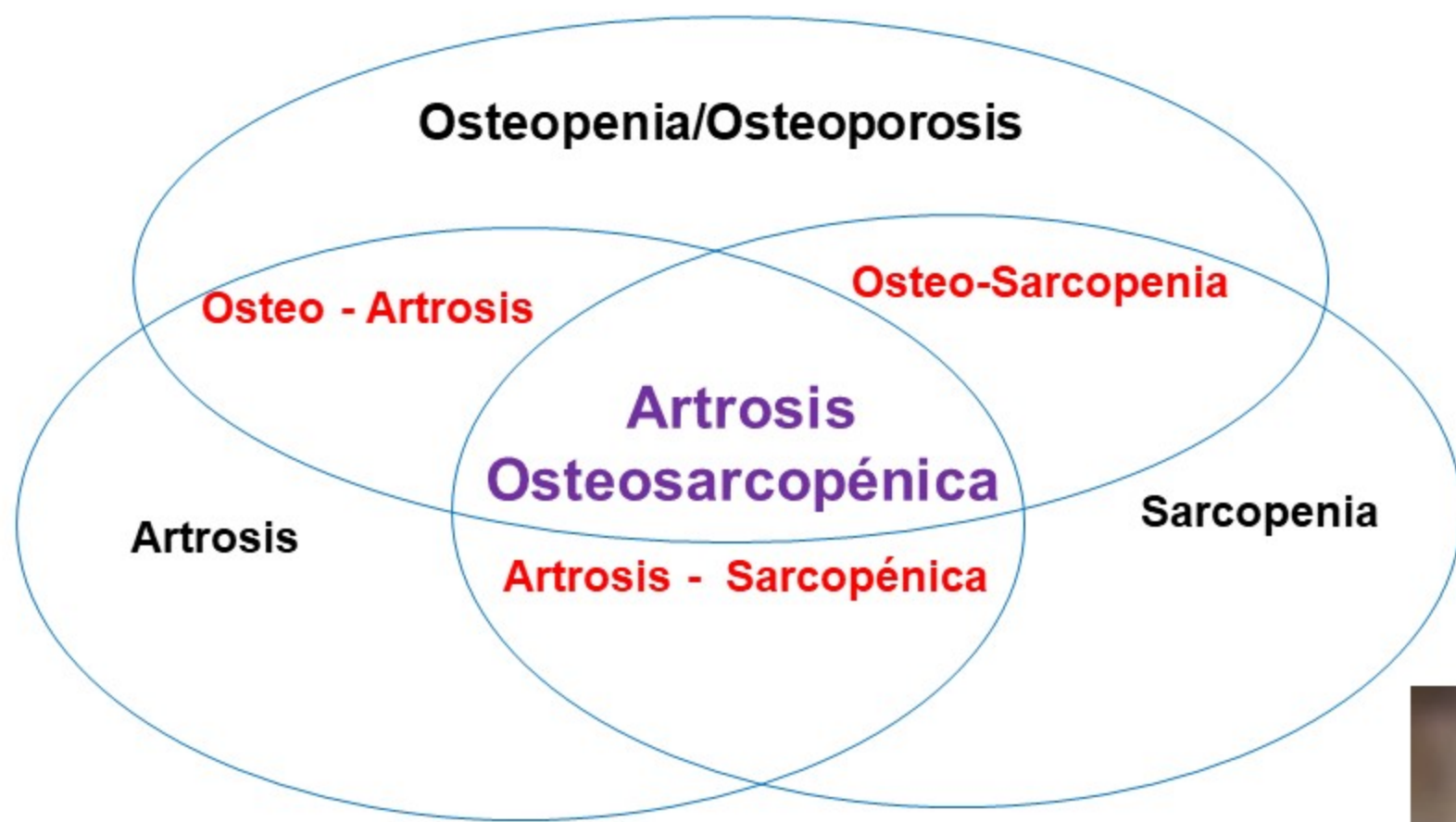
¿Existe el Síndrome de Obesidad Osteosarcopénica?



¿Existe el Síndrome de Obesidad Osteosarcopénica?



¿Existe la Artrosis Osteosarcopénica como una Enfermedad?



Senescencia Musculoesquelética- Articular

La edad deteriora rápidamente la función musculoesquelética y articular
El deterioro tisular a lo largo de la vida, el daño mecánico acumulado dan origen a la aparición de patologías como:

- Osteoporosis
- Sarcopenia ----- Fragilidad
- Osteoartrosis

No todos los adultos mayores van a desarrollar todas las entidades
Pero la pérdida progresiva de las células totipotenciales y su capacidad de diferenciarse y de regenerar los tejidos, es un marcador del envejecimiento.



Senescencia Musculoesquelética- Articular

La edad deteriora rápidamente la función musculoesquelética y articular
El deterioro tisular a lo largo de la vida, el daño mecánico acumulado dan origen a la aparición de patologías como:

- Osteoporosis
- Sarcopenia ----- Fragilidad
- Osteoartrosis

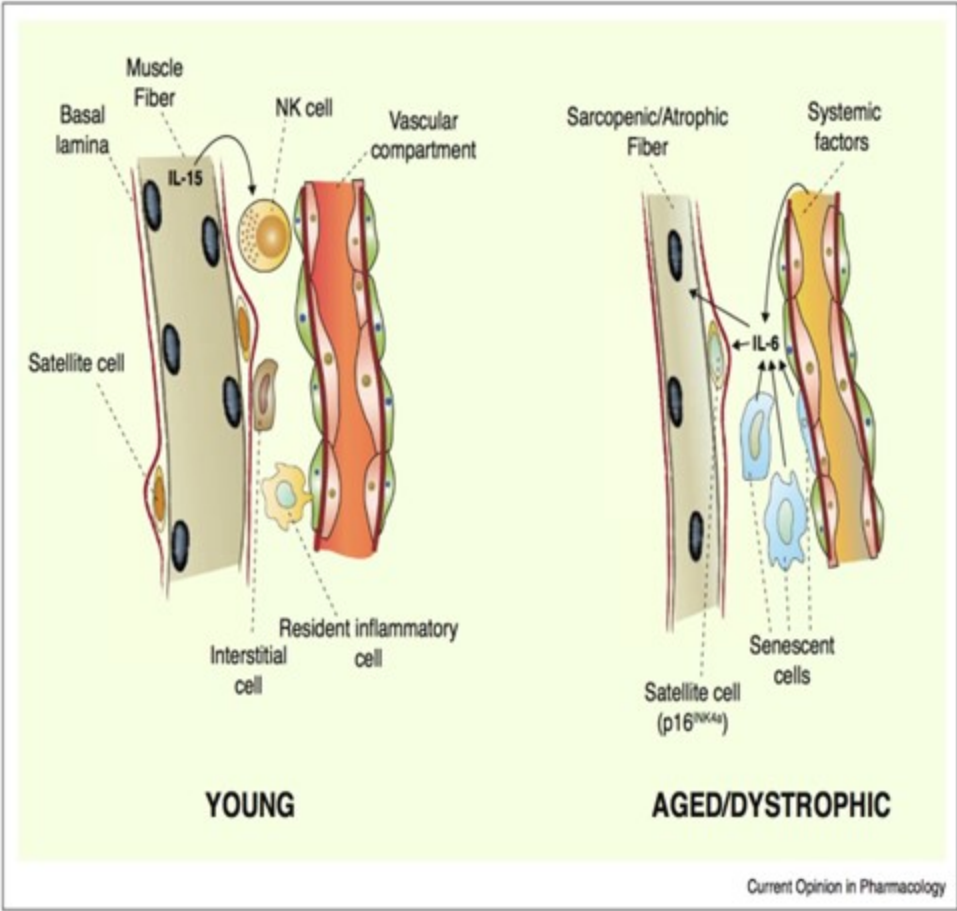
No todos los adultos mayores van a desarrollar todas las entidades
Pero la pérdida progresiva de las células totipotenciales y su capacidad de diferenciarse y de regenerar los tejidos, es un marcador del envejecimiento.

Secuestro del ciclo celular
Necesidad de constante reprogramación de la célula Madre

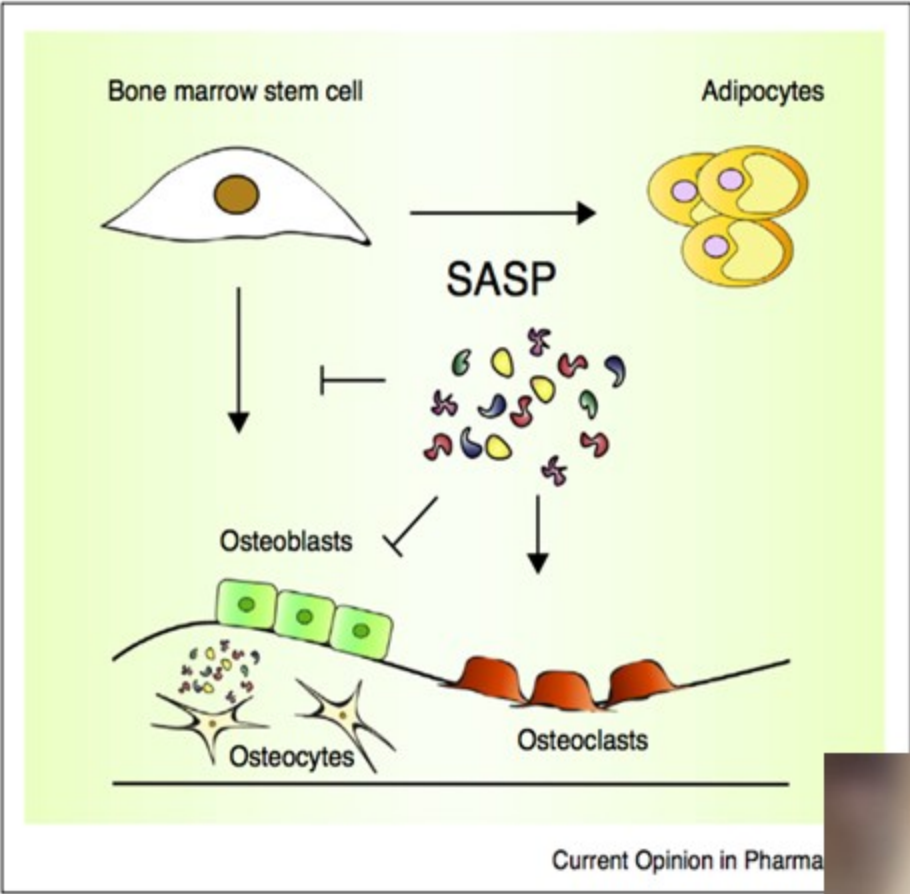
- Daño Acumulado
 - Remodelaje de la cromatina celular
 - Insensibilidad a los factores de crecimiento
 - Daño del DNA – Acortamiento de telómeros- mutaciones oncogénicas
 - Factores inflamatorios
 - Proteinasas de la matriz
 - Factores de crecimiento
- SASP:** “The Senescence associated Secretory Phenotype”



Senescencia Musculoesquelética



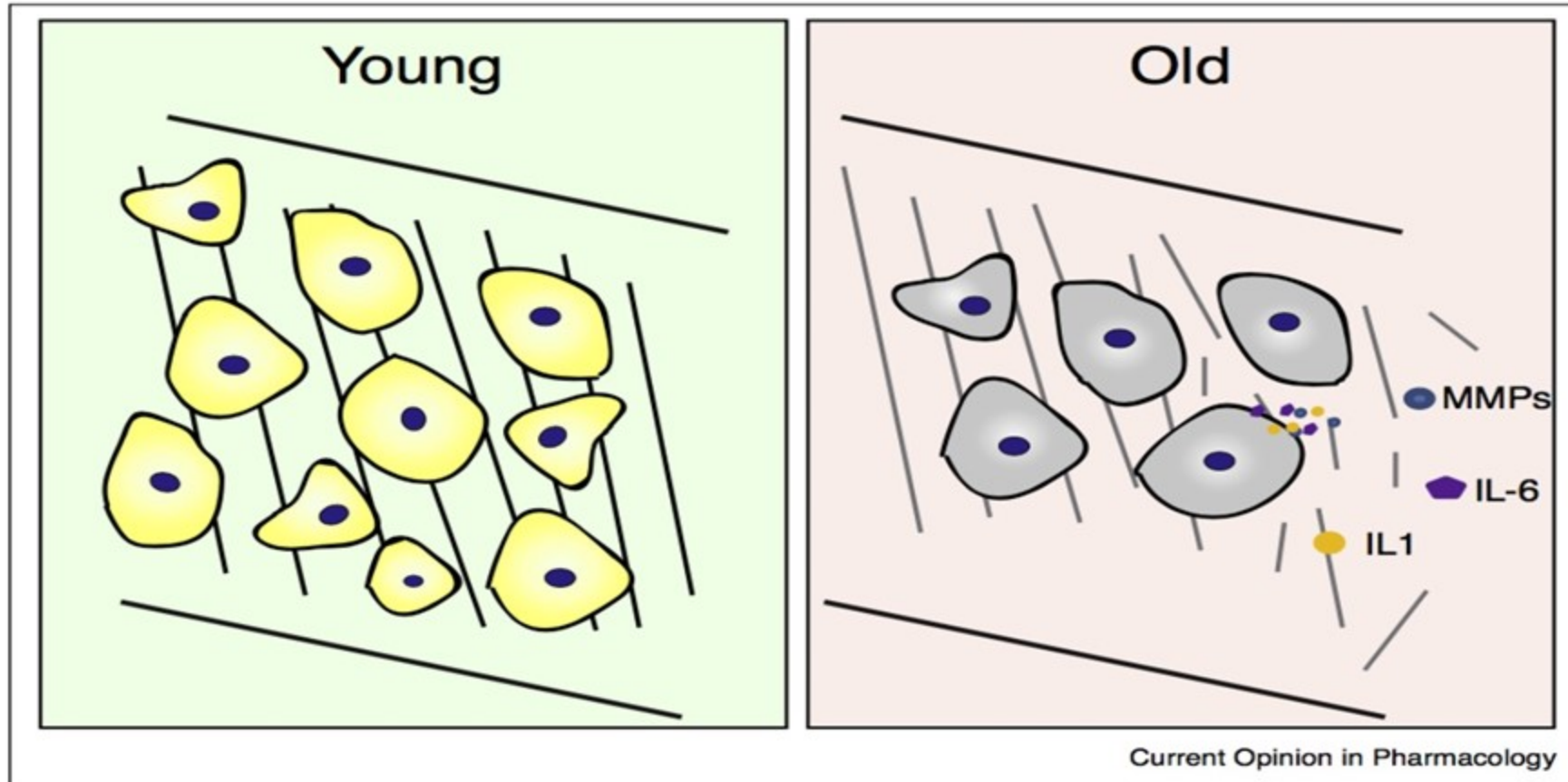
Tejido Muscular



Tejido Oseo

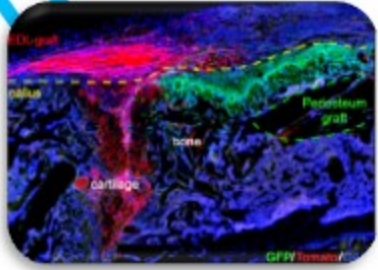


Senescencia Musculoesquelética



Tejido Cartilaginoso

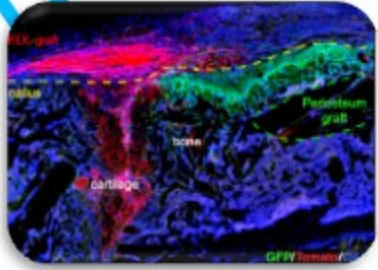




Senescencia Musculoesquelética- Articular

“Direct contribution of skeletal muscle mesenchymal progenitors to bone repair”



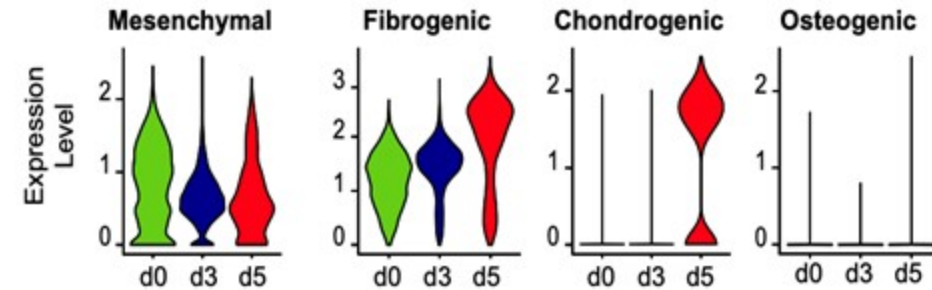


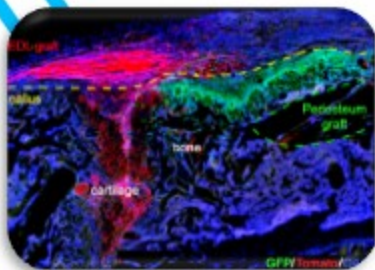
Senescencia Musculoesquelética-Articular

“Direct contribution of skeletal muscle mesenchymal progenitors to bone repair”

La regeneración del trauma óseo inicia con una respuesta inflamatoria, seguida por la formación del callo fibroso y el depósito de cartílago y el remodelado posterior.

Las células progenitoras localizadas en el tejido muscular adyacente a la fractura son las responsables de la respuesta fibrótica inicial (3º d) , participan además de la condrogénesis (**master regulator of chondrogenesis Sox9**)(5-7d) y osteogenesis subsiguiente (**Osteoblastogénesis**)



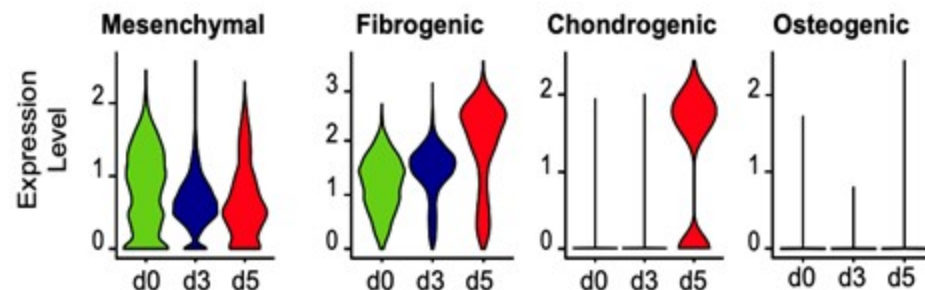


Senescencia Musculo-esquelética-Articular

“Direct contribution of skeletal muscle mesenchymal progenitors to bone repair”

La regeneración del trauma óseo inicia con una respuesta inflamatoria, seguida por la formación del callo fibroso y el depósito de cartílago y el remodelado posterior.

Las células progenitoras localizadas en el tejido muscular adyacente a la fractura son las responsables de la respuesta fibrótica inicial (3º d) , participan además de la condrogénesis (**master regulator of chondrogenesis Sox9**)(5-7d) y osteogénesis subsiguiente (**Osteoblastogénesis**)



Los análisis de secuenciación de ARN de linaje combinado y de una sola célula revelan que los progenitores mesenquimales del músculo esquelético adoptan un destino fibrogénico antes de participar en la condrogénesis después de una fractura.

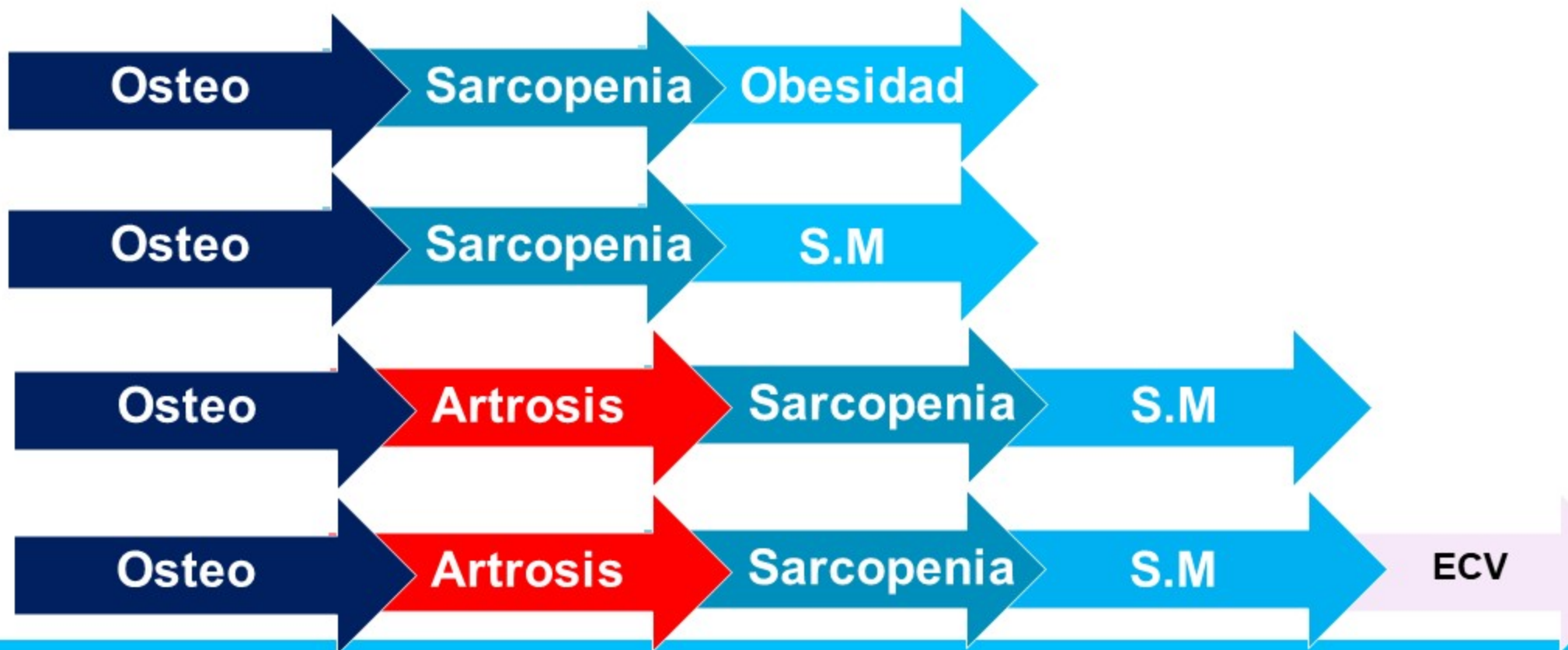
En los politraumatismos, en los que se lesionan el hueso y el músculo esquelético, los progenitores mesenquimales del músculo esquelético exhiben fibrogénesis y condrogénesis.



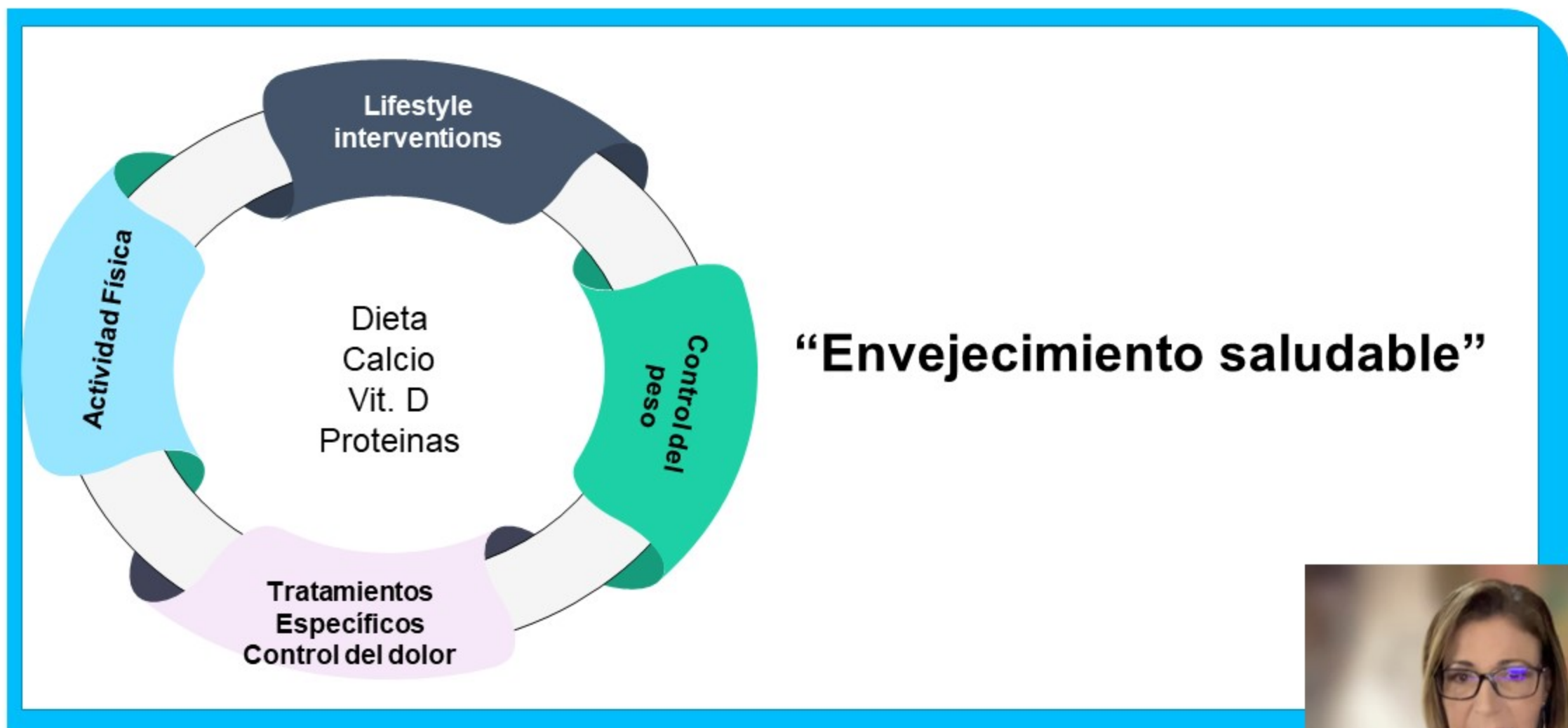
¿Existen los Síndromes de Artrosis- Osteosarcopénica? o de Obesidad Osteosarcopénica?

o serán solo el reflejo de Fragilidad Progressiva de la senescencia?

Acúmulo de condiciones

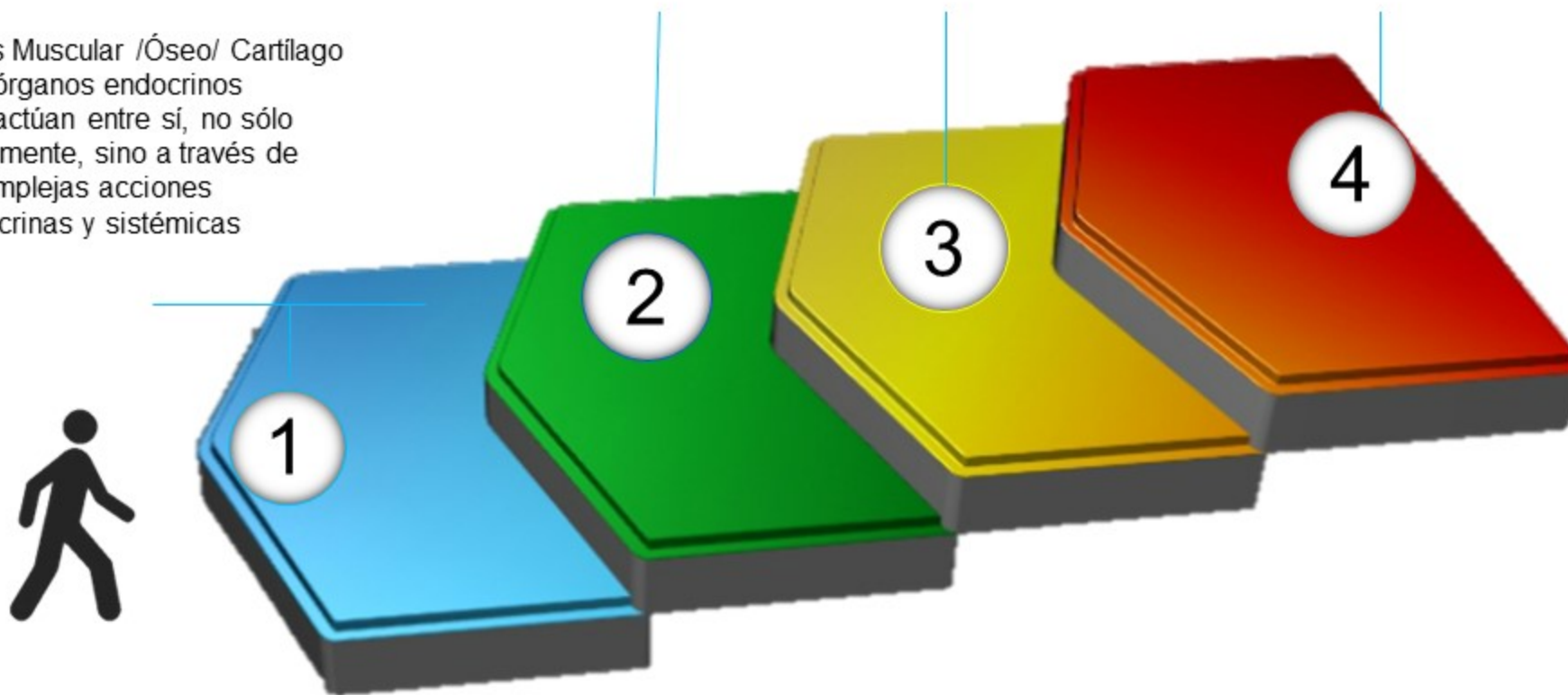


Pilares de la Prevención y del tratamiento



Reflexiones finales

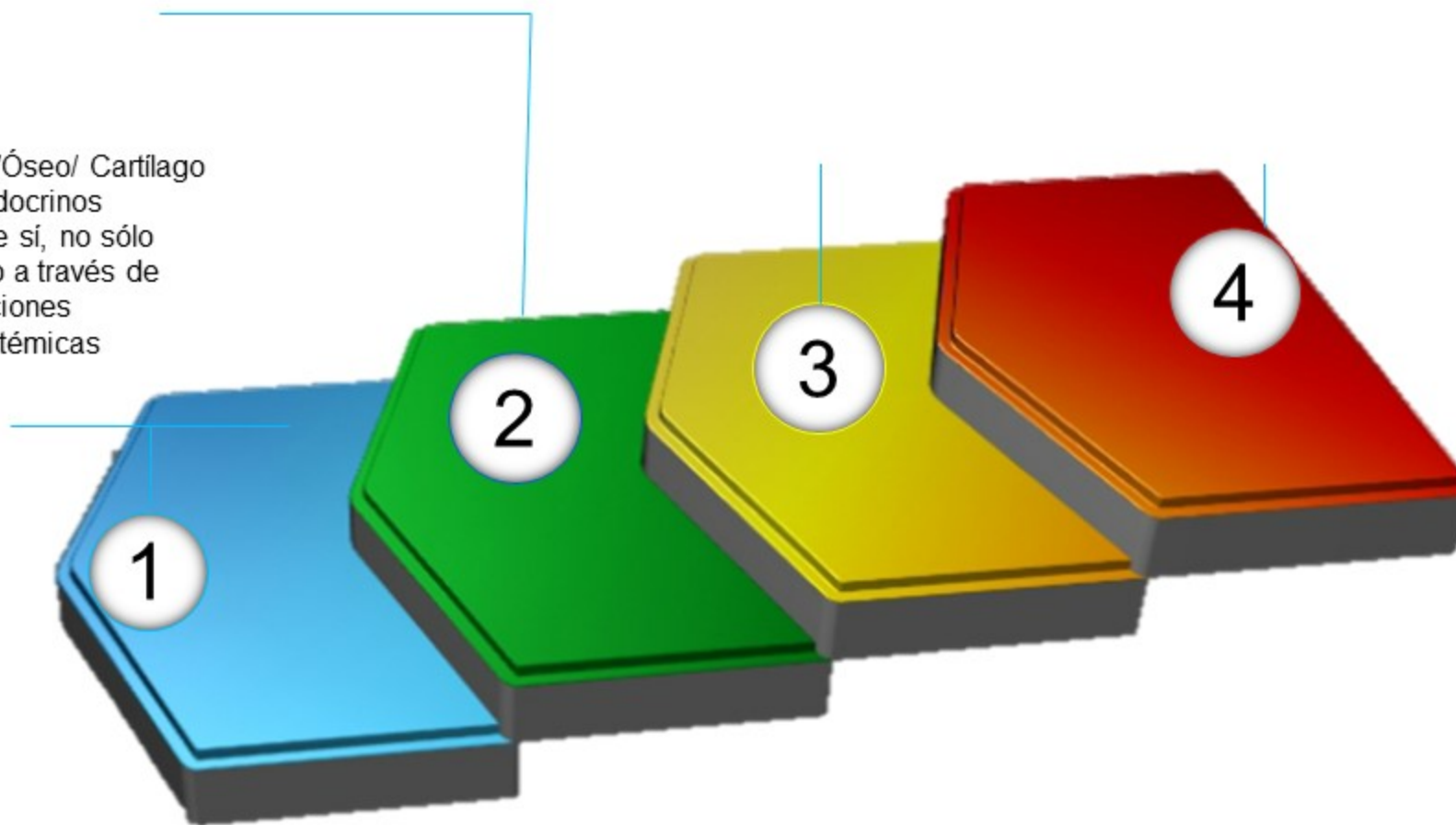
Los Sistemas Muscular /Óseo/ Cartilago
Son órganos endocrinos
que interactúan entre sí, no sólo
mecánicamente, sino a través de
complejas acciones
paracrinas y sistémicas



Reflexiones finales

El envejecimiento de estos sistemas está en estrecha relación con la condición de salud general y las comorbilidades presentes

Los Sistemas Muscular /Óseo/ Cartilago
Son órganos endocrinos que interactúan entre sí, no sólo mecánicamente, sino a través de complejas acciones paracrinas y sistémicas

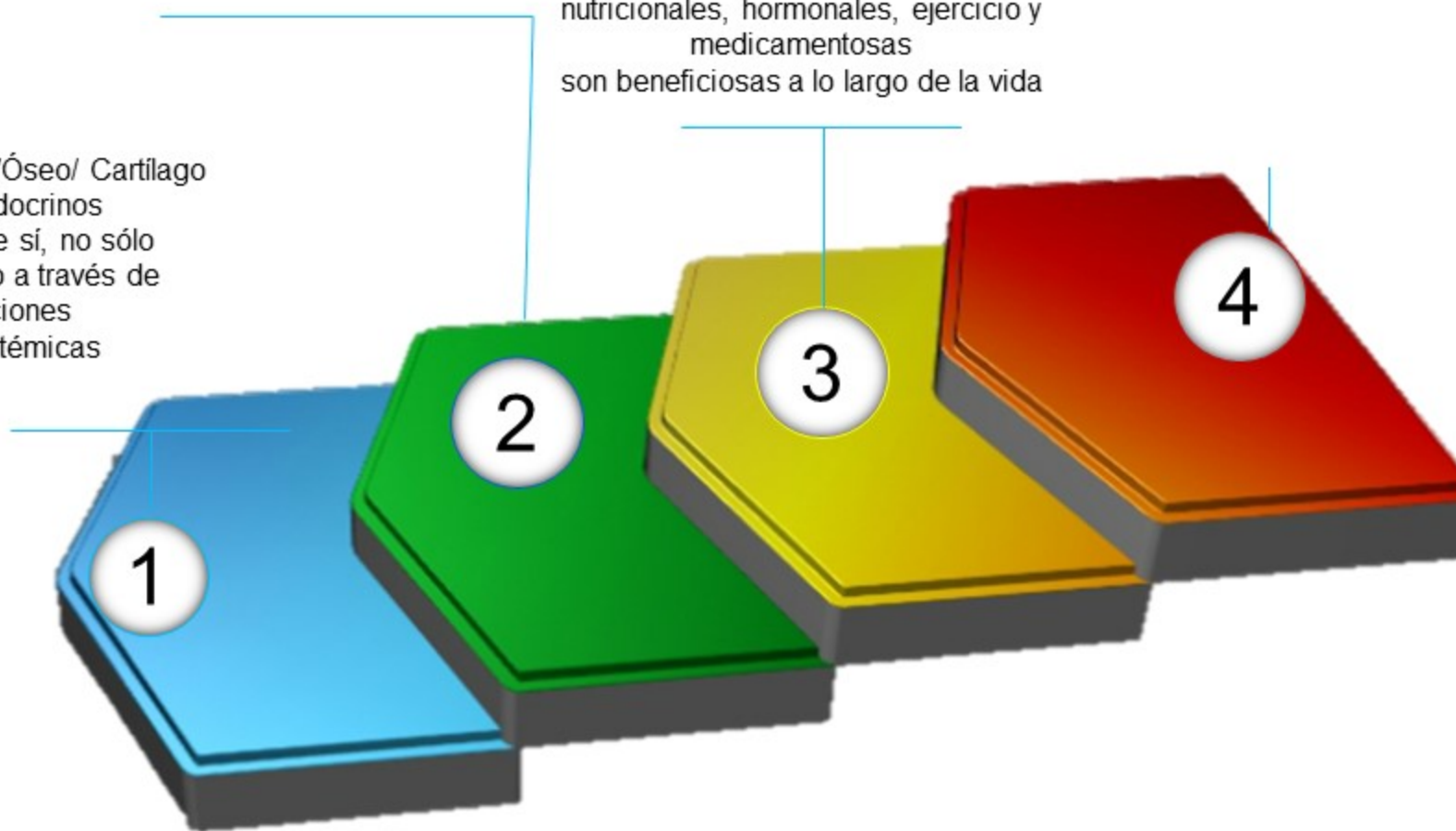


Reflexiones finales

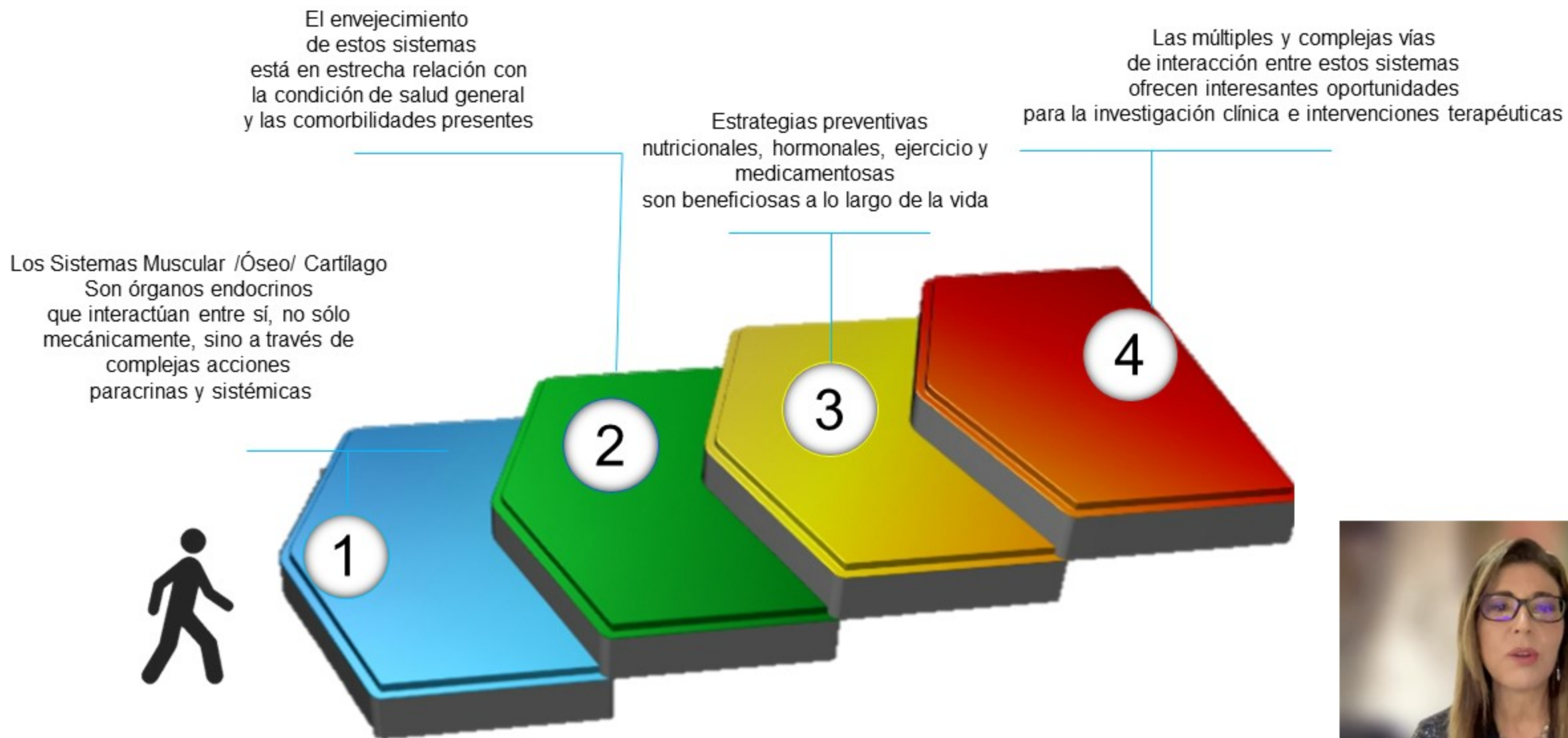
El envejecimiento de estos sistemas está en estrecha relación con la condición de salud general y las comorbilidades presentes

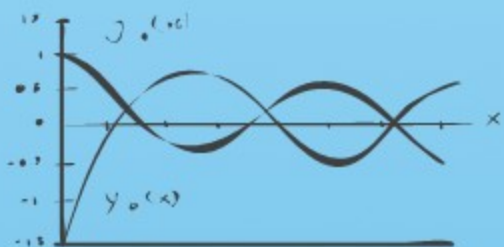
Estrategias preventivas nutricionales, hormonales, ejercicio y medicamentosas son beneficiosas a lo largo de la vida

Los Sistemas Muscular /Óseo/ Cartilago
Son órganos endocrinos que interactúan entre sí, no sólo mecánicamente, sino a través de complejas acciones paracrinas y sistémicas



Reflexiones finales





Dra Sonia Cerdas Pérez
soniacerdasperez@gmail.com

