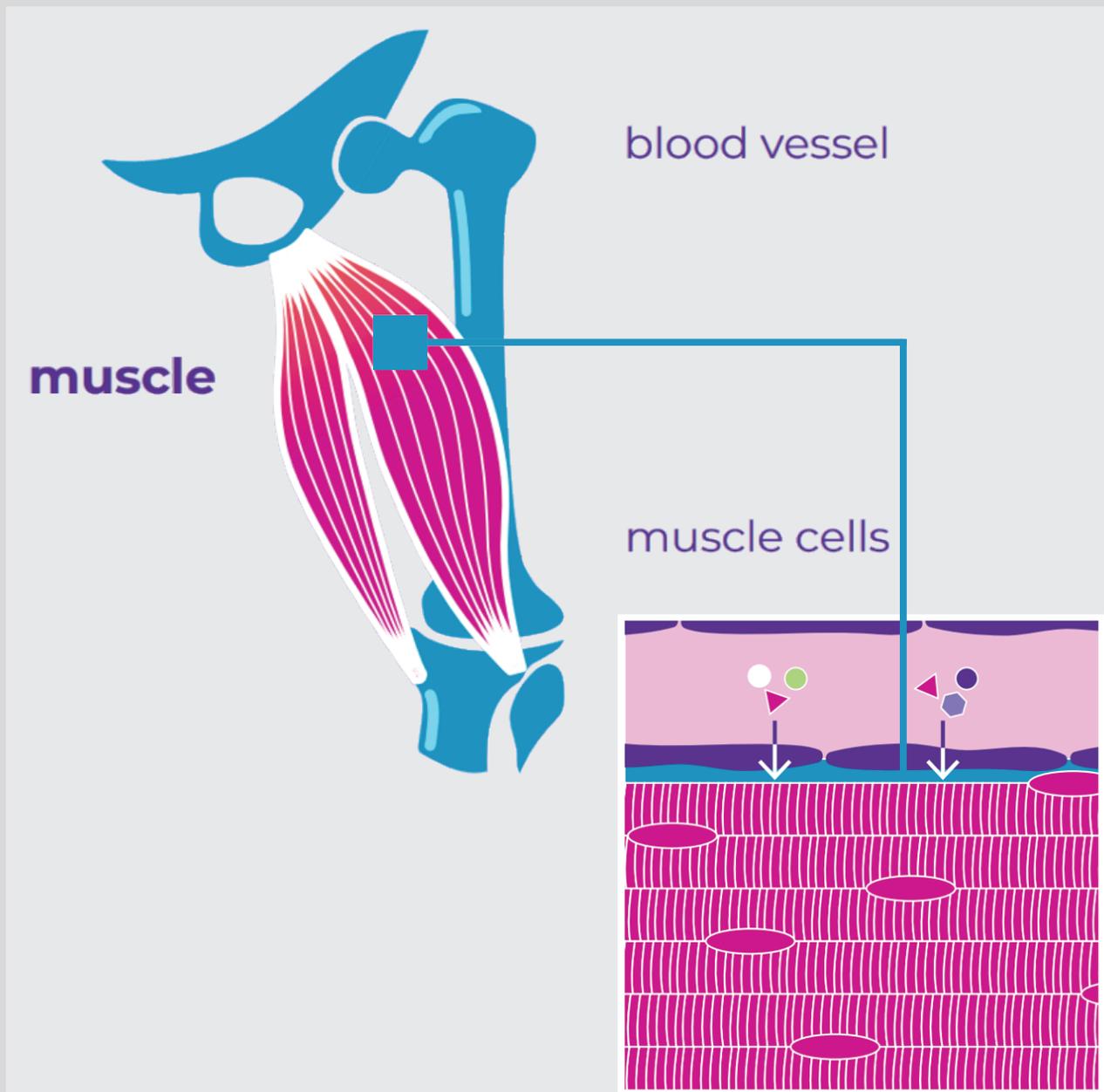


# Mioquinas

## El acoplamiento endocrino del músculo y hueso



**JOURNAL**

# CONTENIDO

---

## ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

## AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

## ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

## REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

# EDITORIAL

---

## AUTORES

**Jose Antonio Rosado Sierra**  
Endocrinología y Nutrición  
*Hospital Universitario de Getafe, Madrid*

## DOI Zenodo

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7756594>

## REVISTA ORIGINAL

**Myokines: the endocrine coupling of skeletal muscle and bone.**

Gomarasca M., Banfi G. y Lombardi G. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.010>

## ESPECIALIDADES

Endocrinología  
Medicina General  
Traumatología

## PALABRAS CLAVE

Músculo  
Hueso  
Mioquinas  
Sarcopenia  
Inflamación

## KEY WORDS

Muscle  
Bone  
Myokines  
Sarcopenia  
Inflammation

---

# JOURNAL

---

# ABSTRACT

---

Hueso y músculo son órganos integrados y su acoplamiento se ha considerado desde un punto de vista mecánico, en el que el hueso sirve como lugar de anclaje del músculo, mientras el músculo genera carga biomecánica en el hueso y regula su metabolismo. Sin embargo, el músculo puede regular la homeostasis del hueso desde un punto de vista endocrino mediante la secreción por parte del miocito de citoquinas y proteínas llamadas mioquinas en respuesta a la contracción muscular, con efecto autocrino sobre el metabolismo del músculo y efecto paracrino/endocrino a distancia en otros tejidos como el hueso, tejido adiposo, cerebro e hígado.

En este artículo se revisa el efecto de las mioquinas inducidas por el ejercicio en la formación y resorción de hueso, así como en situaciones de inflamación crónica de bajo grado.

Bone and muscle are integrated organs and their coupling has been considered from a mechanical point of view, in which the bone serves as the anchorage site for the muscle, while the muscle generates a biomechanical load on the bone and regulates its metabolism. However, muscle can regulate bone homeostasis from an endocrine point of view through secretion by the myocyte of cytokines and proteins called myokines in response to muscle contraction, with an autocrine effect on muscle metabolism and a paracrine/endocrine effect in distant tissues such as bone, adipose tissue, brain and liver. This article reviews the effect of exercise-induced myokines on bone formation and resorption, as well as in situations of low-grade chronic inflammation.

---

# JOURNAL

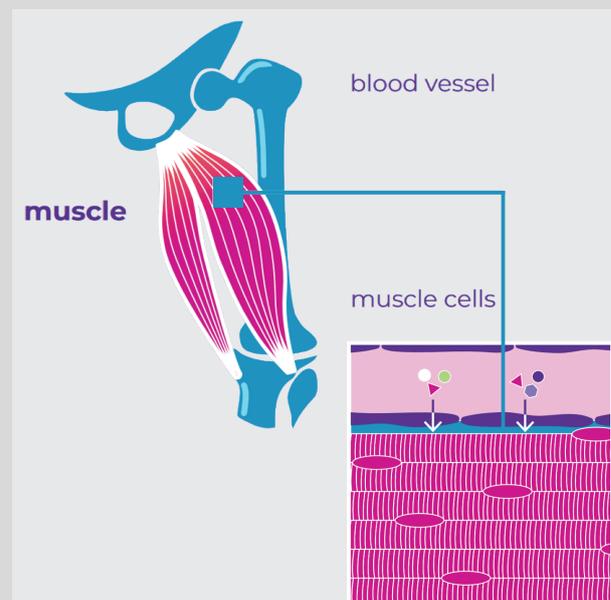
---

# ARTÍCULO

**H**ueso y músculo trabajan en conjunto, regulándose mutuamente y son co-regulados por varios factores, siendo el más conocido la actividad física. Se ha definido el concepto de unidad hueso-músculo, considerándose la masa libre de grasa en la actualidad el mejor predictor de contenido y densidad mineral ósea. El efecto de la actividad física, además de mecánico (siendo el metabolismo óseo más afectado por la carga mecánica que por la tracción muscular), es metabólico, ya que se desencadenan estímulos que, además de afectar a la masa muscular, producen efectos sobre el hueso.

El rol del ejercicio físico en la modulación de la respuesta inmune está ampliamente demostrado mediante la secreción por parte del músculo esquelético de citoquinas y otros péptidos con funciones autocrinas y paracrinas, llamados en su conjunto mioquinas. Una de las más abundantes es la miostatina, miembro de la superfamilia de TGF- $\beta$ , que regula de manera negativa la masa muscular. Niveles elevados se asocian con procesos de baja carga mecánica (inmovilización, reposo en cama, sarcopenia, cáncer, inflamación ...) que conducen a atrofia muscular. Además, regula negativamente la osteoformación y positivamente la resorción ósea. La miostatina es antagonizada de manera natural por la follistatina, otro miembro de la superfamilia de TGF- $\beta$  que aumenta tras el ejercicio a nivel muscular y hepático, regulando la expresión de miostatina. IGF-1, sintetizada en el hígado y con actividad endocrina, paracrina y autocrina actúa en múltiples tejidos, incluidos hueso (reduce la apoptosis de los osteoblastos, promueve la osteoblastogénesis y la osteoclastogénesis vía RANKL) y músculo (hipertrofia de las fibras musculares).

La carga mecánica se asocia con un aumento de la producción de IGF-1 por el músculo que favorece el recambio óseo. FGF-2, expresado en múltiples tejidos, entre ellos hueso y músculo, tiene dos isoformas, una con alto peso molecular (que actúa a nivel del núcleo celular y que inhibe la mineralización ósea) y otra con bajo peso molecular (que se secreta



en la matriz ósea extracelular y que estimula la mineralización ósea). El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se secreta por el músculo con la contracción y, mediante un mecanismo autocrino/paracrino, aumenta la oxidación de grasas que contribuyen a los beneficios derivados del ejercicio físico. La irisina contribuye a la transformación del tejido adiposo blanco en tejido adiposo beige/pardo para favorecer la termogénesis y regula la homeostasis de la glucosa vía PPAR- $\beta$ .

En el hueso favorece la osteoblastogénesis, disminuye la apoptosis de los osteoblastos maduros e inhibe la osteoclastogénesis, favoreciendo la formación ósea.

# ARTÍCULO

---

**E**l factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) es expresado en el tejido muscular en respuesta al estímulo de la insulina, aumentando la captación de glucosa mediante la expresión de GLUT-1. También se incrementa en respuesta al ejercicio, con efecto lipolítico. Los efectos a nivel óseo no están claros en la actualidad. La IL-6 (citoquina pro inflamatoria "clásica"), que se expresa en el músculo y se segrega a la circulación en respuesta al ejercicio físico, tiene efecto antiinflamatorio y aumenta la sensibilidad a la insulina. La diferencia con el efecto clásico pro inflamatorio radica en que la elevación de IL-6 tras el ejercicio no viene precedida de un aumento del factor de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ). En el hueso, la IL-6 produce resorción ósea aumentando la osteoclastogénesis. En su conjunto, el aumento de IL-6 que se produce en el ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre el músculo esquelético, y el descenso de que se produce tras el ejercicio tiene efecto beneficioso sobre el hueso. La interleuquina 8 (IL-8) producida por el músculo esquelético actúa de forma paracrina favoreciendo la angiogénesis.

A nivel óseo, la IL-8 actúa de forma autocrina regulando la osteoclastogénesis mediada por la vía de RANKL. Los efectos de la IL-8 producida por el músculo en el hueso son desconocidos. La interleuquina 15 (IL-15) se ha descrito como un factor anabólico en el músculo esquelético, favoreciendo la expresión de proteínas contráctiles y la adaptación al ejercicio, disminuyendo el tejido adiposo blanco y marrón, así como la grasa visceral.

Los efectos a nivel óseo son controvertidos. El factor inhibitorio de la leucemia (LIF) es otra mioquina que ejerce su efecto tras el ejercicio a nivel autocrino o paracrina, favoreciendo la diferenciación celular, hipertrofia y regeneración muscular. A nivel óseo, aumenta la proliferación de osteoblastos y la resorción ósea a través de prostaglandinas.

La inflamación crónica de bajo grado que se produce como consecuencia de la inactividad física viene mediada por las adipoquinas producidas por el tejido adiposo visceral, al convertirse en la principal fuente de IL-6 y TNF- $\beta$ . Durante el ejercicio físico, especialmente cuando se prolonga en el tiempo, el músculo esquelético se convierte en la principal fuente de IL-6, ejerciendo un efecto antiinflamatorio al inducir la producción de otras citoquinas antiinflamatorias. Las mioquinas producidas por el músculo esquelético en respuesta al ejercicio físico (IL-6, irisina, LIF) favorecen la lipólisis y la transición de tejido adiposo blanco a marrón para favorecer la termogénesis. La edad avanzada se asocia con inflamación crónica de bajo grado y riesgo de sarcopenia.

Los pacientes con sarcopenia presentan niveles elevados de IL-6, resistencia a la acción de la IL-6 durante el ejercicio y niveles elevados de TNF- $\beta$ , responsables de la pérdida de masa muscular. La sarcopenia se asocia a menudo con osteopenia/osteoporosis, caracterizada por una destrucción de la microarquitectura ósea, densidad mineral ósea disminuida y riesgo de fractura. Estas dos patologías comparten factores de riesgo y mecanismos moleculares. La combinación de ambas patologías se ha denominado osteosarcopenia.

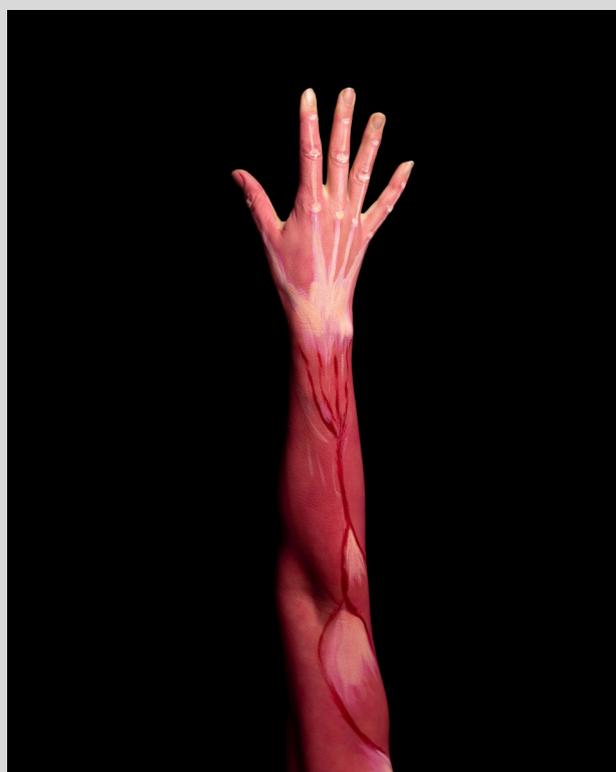
# ARTÍCULO

---

La infiltración grasa de músculo y hueso condicionan la disminución de la producción de IL-6 y TNF- $\beta$ , inflamación sistémica de bajo grado y pérdida de masa muscular y masa ósea por la alteración de la homeostasis que se produce entre los dos tejidos. El mejor tratamiento para tratar la sarcopenia y la osteosarcopenia es la intervención sobre el estilo de vida, aumentando la actividad física (tanto ejercicio aeróbico como ejercicio de fuerza), que tiene efecto regulador sobre la inflamación crónica de bajo grado y reduce la pérdida de masa muscular asociada a la edad.

Los inflamasomas son complejos proteicos que se sintetizan como respuesta a patógenos o situaciones de estrés y que desencadenan una cascada inflamatoria que conduce a la muerte celular. Además de la conexión con varias enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes. El más conocido es NLPR3, que está implicado en la inflamación asociada a la edad y estados crónicos de inflamación de bajo grado. La actividad física disminuye la activación de inflamasomas.

El artículo realiza una revisión de la literatura disponible sobre el efecto que el músculo esquelético como órgano endocrino ejerce sobre el hueso y la retroalimentación que del tejido óseo se deriva, a través de la secreción de las mioquinas que se producen con el ejercicio físico, así como el efecto que podrían tener para evitar la pérdida de masa muscular asociada a la edad y en la modulación de los estados de inflamación crónica de bajo grado.



# AUTOEVALUACIÓN

**1** De acuerdo con el artículo, señale la CORRECTA:

- a** El factor más conocido de la co-regulación entre hueso y músculo es la actividad física.
- b** El efecto de la actividad física, además de mecánico, es metabólico.
- c** El músculo esquelético, con el ejercicio físico, produce citoquinas y péptidos llamados en su conjunto mioquinas.
- d** Todas son correctas.

**2** De acuerdo con el artículo, señale la CORRECTA:

- a** Niveles bajos de miostatina se asocian con procesos de baja carga mecánica que conducen a atrofia muscular.
- b** La carga mecánica se asocia con un aumento de la producción de IGF-1 por el músculo que favorece el recambio óseo.
- c** El factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) es expresado en el tejido muscular en respuesta al estímulo del glucagón.
- d** Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

**3** De acuerdo con el artículo, señale la FALSA:

- a** La inflamación crónica de bajo grado que se produce como consecuencia de la inactividad física viene mediada por las adipocinas
- b** Durante el ejercicio físico el músculo esquelético se convierte en la principal fuente de IL-6
- c** Los pacientes con sarcopenia presentan niveles bajos de IL-6.
- d** El mejor tratamiento para tratar la osteosarcopenia es la intervención sobre el estilo de vida

# REFERENCIAS

---

Vol. 30 N6; págs. 13-17. 2007. V. Camozzi, A. Tossi, E. Simoni, F. Pagani, C.M. Francucci, L. Moro. Role of biochemical markers of bone remodeling in clinical practice. *Journal of Endocrinological Investigation*.

Vol. 53 N3; págs. 460-484. 2017. G. Lombardi, M. Barbaro, M. Locatelli, G. Banfi. Novel bone metabolism-associated hormones: the importance of the pre-analytical phase to for understanding their physiological roles. *Endocrine*

Vol. 4 N11; págs. 797-804. 2012. A.M. Rivera-Brown, W.R. Frontera, Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM & R*.  
**DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.007>**

Vol. 25 N3; págs. 821-835. 2014. L.M. Giangregorio, A. Papaioannou, N.J. Macintyre, et al. Too Fit to Fracture: exercise recommendations for individuals with osteoporosis or osteoporotic vertebral fracture, *Osteoporosis International*.

Vol. 80; págs. 79-88. 2015. D.D. Bikle, C. Tahimic, W. Chang, Y. Wang, A. Philippou, E.R. Barton, Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions.  
**DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.036>**

Vol. 80; págs. 115-125. S. Schnyder, C. Handschin, Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1alpha, myokines and exercise. *Bone*.  
**DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>**

Vol. 24 N9; págs. 1307. 2018. L.G. Leal, M.A. Lopes, M.L. Batista Jr. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases, *Frontiers in Physiology*.  
**DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01307>**

Vol. 24 N9. 2018. S. Perez-Baos, I. Prieto-Potin, J.A. Roman-Blas, O. Sanchez-Pernaute, R. Largo, G. Herrero-Beaumont. Mediators and patterns of muscle loss in chronic systemic inflammation. *Frontiers in Physiology*.  
**DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00409>**

Vol 14 N9; págs. 513-537. 2018. J.A. Batsis, D.T. Villareal. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology, and treatment strategies. *Nature Reviews Endocrinology*.

Vol. 28 N10; págs. 2781-2790. 2017. H.P. Hirschfeld, R. Kinsella, G. Duque, Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide, *Osteoporosis International*.

Vol. 21 N7; págs. 677-687. 2015. H. Guo, J.B. Callaway, J.P. Ting, Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*.  
vt

# REFERENCIAS

---

Vol. 30 N6; págs. 13-17. 2007. V. Camozzi, A. Tossi, E. Simoni, F. Pagani, C.M. Francucci, L. Moro. Role of biochemical markers of bone remodeling in clinical practice. *Journal of Endocrinological Investigation*.

Vol. 53 N3; págs. 460-484. 2017. G. Lombardi, M. Barbaro, M. Locatelli, G. Banfi. Novel bone metabolism-associated hormones: the importance of the pre-analytical phase to for understanding their physiological roles. *Endocrine*

Vol. 4 N11; págs. 797-804. 2012. A.M. Rivera-Brown, W.R. Frontera, Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM & R*.  
**DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.007>**

Vol. 25 N3; págs. 821-835. 2014. L.M. Giangregorio, A. Papaioannou, N.J. Macintyre, et al. Too Fit to Fracture: exercise recommendations for individuals with osteoporosis or osteoporotic vertebral fracture, *Osteoporosis International*.

Vol. 80; págs. 79-88. 2015. D.D. Bikle, C. Tahimic, W. Chang, Y. Wang, A. Philippou, E.R. Barton, Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions.  
**DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.036>**

Vol. 80; págs. 115-125. S. Schnyder, C. Handschin, Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1alpha, myokines and exercise. *Bone*.  
**DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>**

Vol. 24 N9; págs. 1307. 2018. L.G. Leal, M.A. Lopes, M.L. Batista Jr. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases, *Frontiers in Physiology*.  
**DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01307>**

Vol. 24 N9. 2018. S. Perez-Baos, I. Prieto-Potin, J.A. Roman-Blas, O. Sanchez-Pernaute, R. Largo, G. Herrero-Beaumont. Mediators and patterns of muscle loss in chronic systemic inflammation. *Frontiers in Physiology*.  
**DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00409>**

Vol 14 N9; págs. 513-537. 2018. J.A. Batsis, D.T. Villareal. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology, and treatment strategies. *Nature Reviews Endocrinology*.

Vol. 28 N10; págs. 2781-2790. 2017. H.P. Hirschfeld, R. Kinsella, G. Duque, Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide, *Osteoporosis International*.

Vol. 21 N7; págs. 677-687. 2015. H. Guo, J.B. Callaway, J.P. Ting, Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*.