

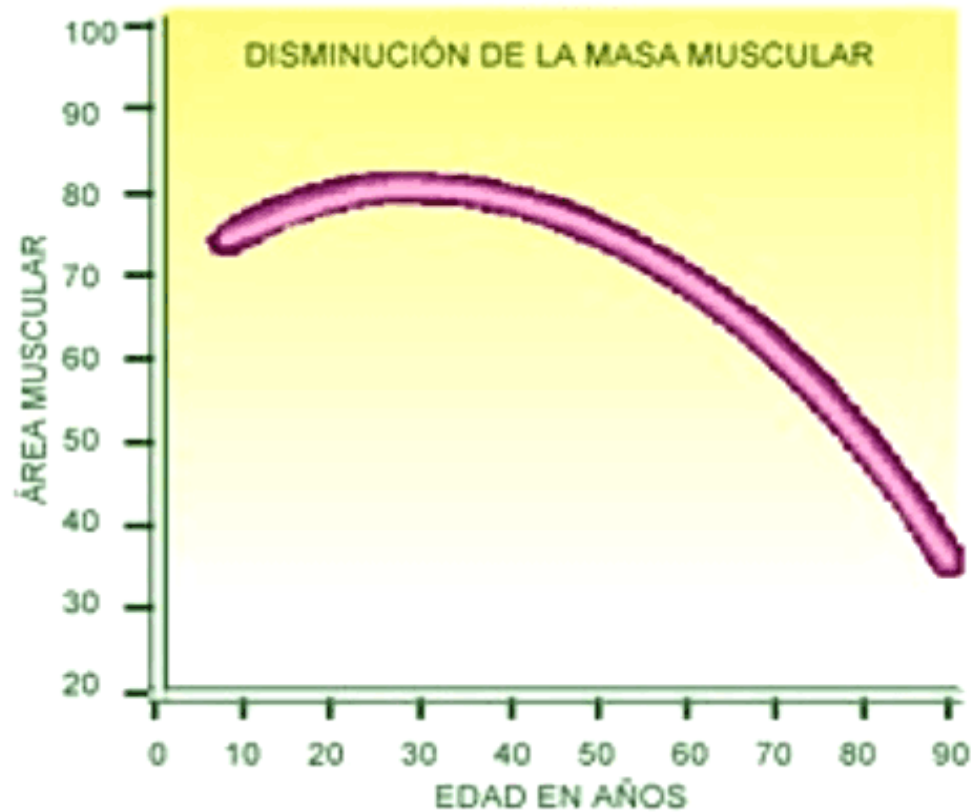
Endocrinología del músculo

Maritza Pérez M.D. Endocrinóloga

Edgar Arcos M.D. Endocrinólogo

Miembros de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo - ACE

El músculo y su evolución



Muchos de los cambios físicos
Y anatómicos comienzan en la tercera
Década de la vida

J. Appl. Physiol 1988;65:1147-1151

Músculo Proceso natural

El músculo comprende
el 60% de la masa corporal



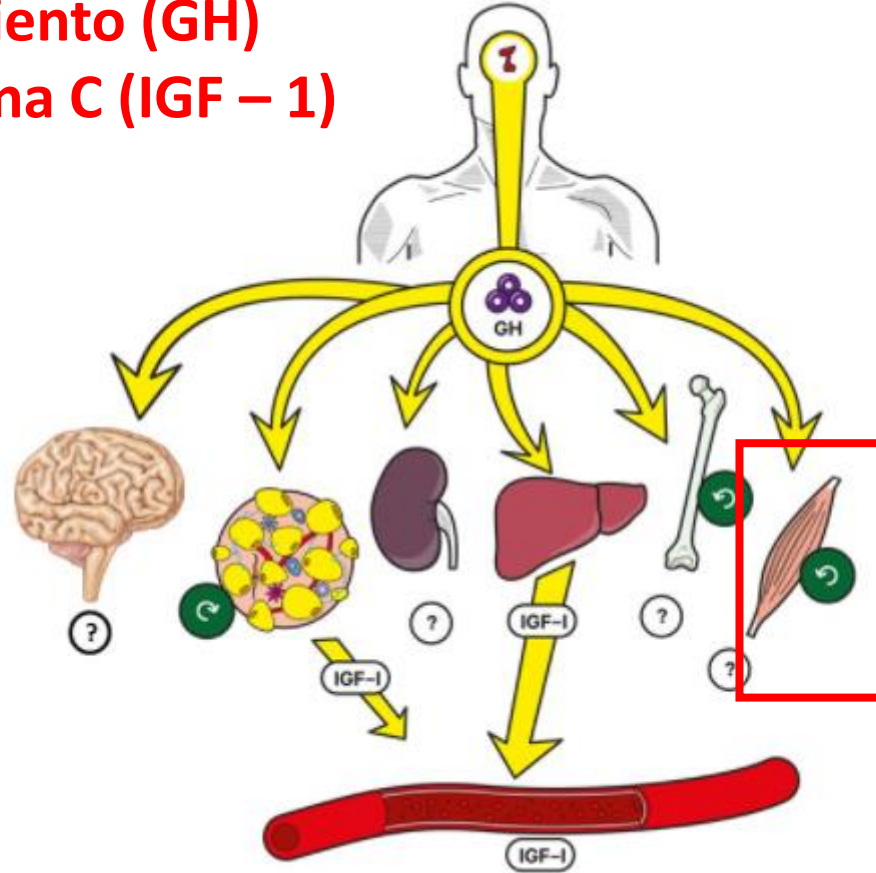
A los 80 años de edad
se ha perdido 50% de
masa muscular

A los 50 años de edad
se pierde 15% de masa
muscular

A los 70 años de edad
se ha perdido 30% de masa
muscular

Efectos globales de la Hormona de Crecimiento (GH) Y de la Somatomedina C (IGF – 1)

Crecimiento
Función Inmune
Músculo-esquelética
Cardiovascular
Renal
Gastrointestinal
Proliferación (condrocitos)
Reproducción



Lipólisis
Síntesis de Insulina
Metabolismo hepático
Neurogénesis

Hiperplasia
Hipertrofia

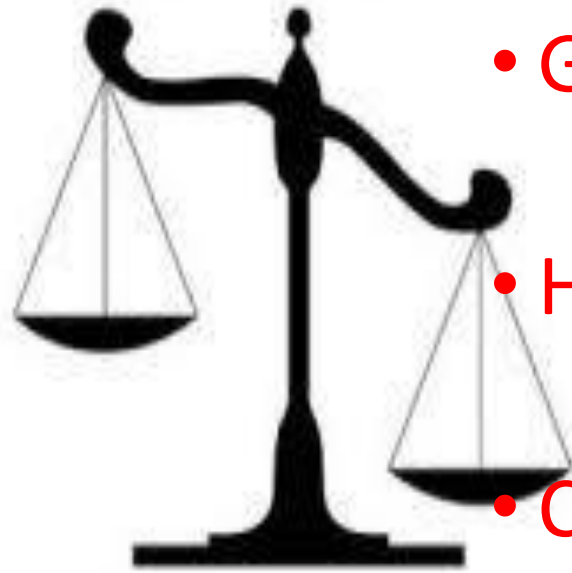
Hormona de Crecimiento y somatopausia

- Inactividad física
- Pobre nutrición
- Otras condiciones de envejecimiento
- Cambios en la composición corporal
- Pérdida de vitalidad
- Disminución de la función física
- Disminución de la masa muscular
- Incrementado riesgo de fragilidad, de enfermedad cardiovascular y adiposidad.



Hormonas “contrareguladoras”

- Insulina



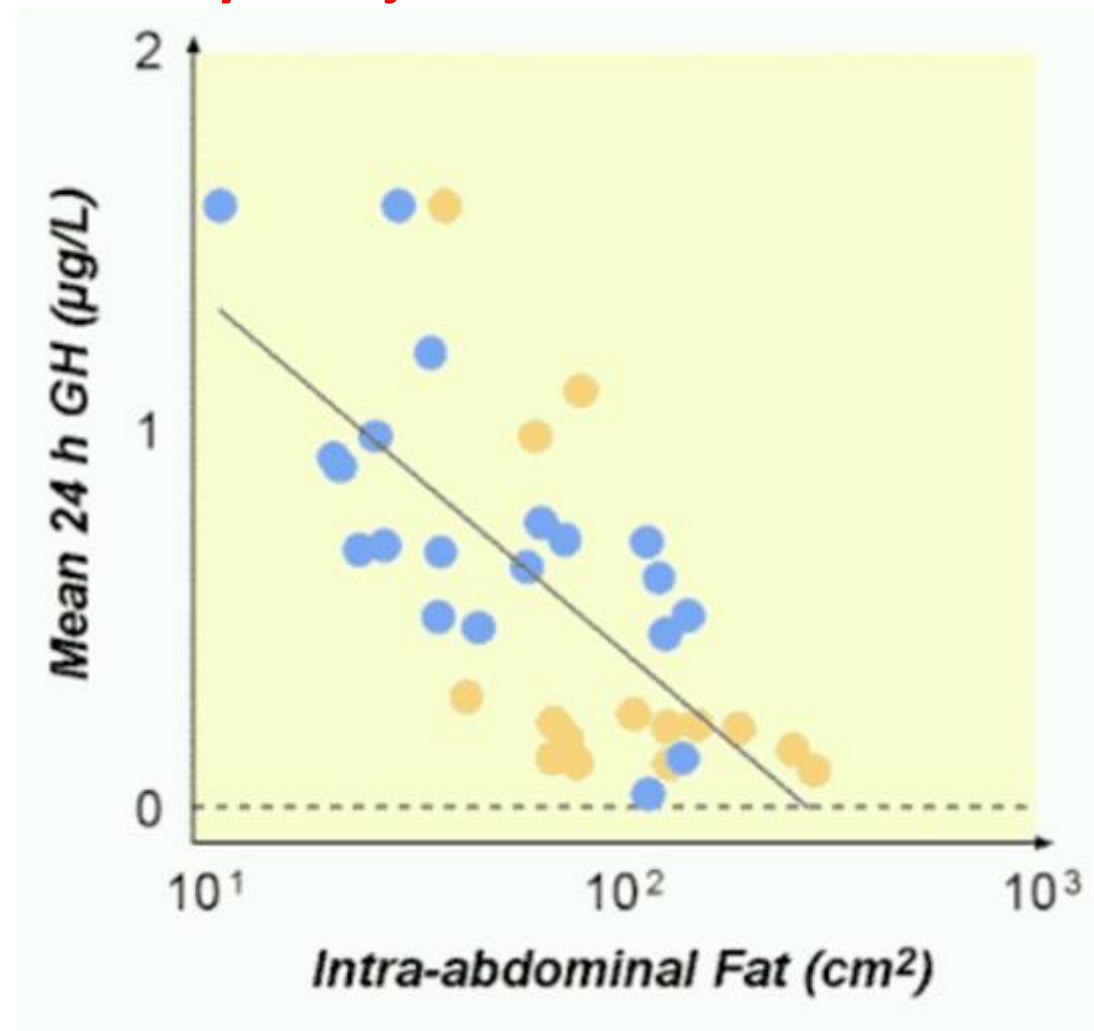
- Glucagón

- Hormona de Crecimiento

- Cortisol

- Catecolaminas

Hormona de Crecimiento y envejecimiento



Am J Physiol. 1997;272(6 Pt 1):E1108-1116.

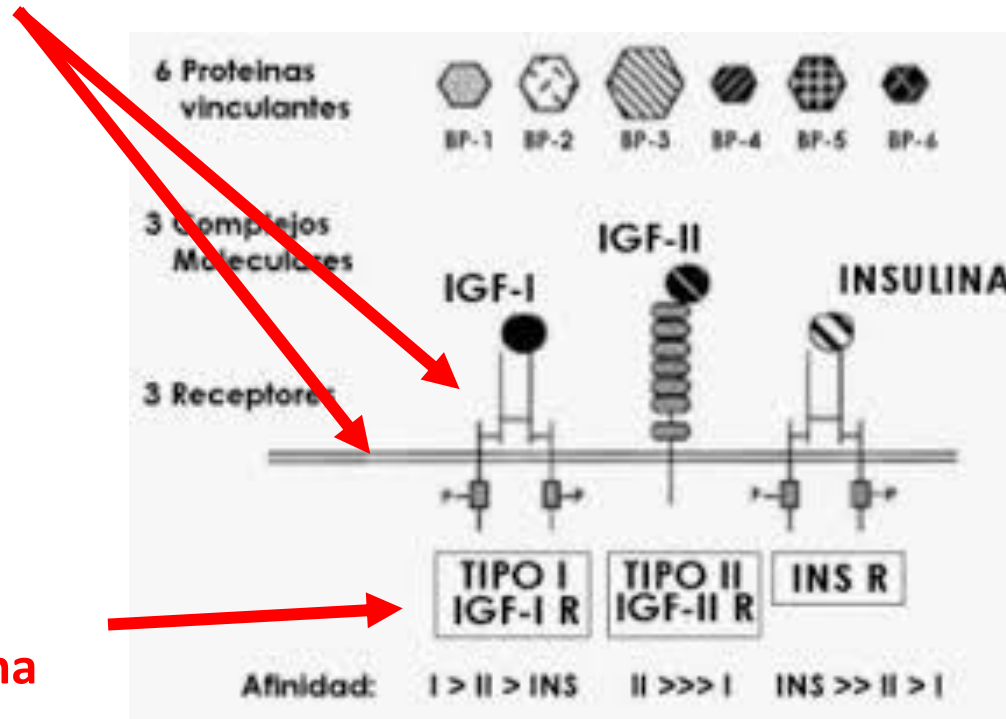
Hormona de crecimiento

Músculo y fuerza. Tips

- No se han encontrado diferencias en la concentración de la hormona de crecimiento en varios estudios con diferentes actividades de ejercicio físico, intensidad y duración
- La intensidad, frecuencia y duración del ejercicio físico son factores importantes en la regulación de la secreción de la hormona de crecimiento.

J. Clin. Endocrinol. Metab 1992;75:404-407

Hormona de Crecimiento



IGF-I
Acciones paracrina
Y autocrina

Músculo

Anabolismo
(Síntesis de Proteínas)
Catabolismo
(Lipólisis)

IGF-1

Músculo

- Es una hormona ubicada en diferentes tejidos entre ellos el músculo.
- Declina con el avance de la edad
- Resultados contradictorios relacionados con el ejercicio físico.
- Mejora con la intensidad y duración del entrenamiento físico



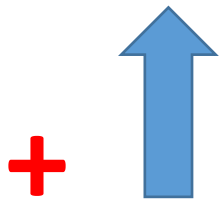
J. Circ. Biomark 2017;6

GH y IGF - 1

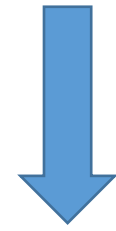
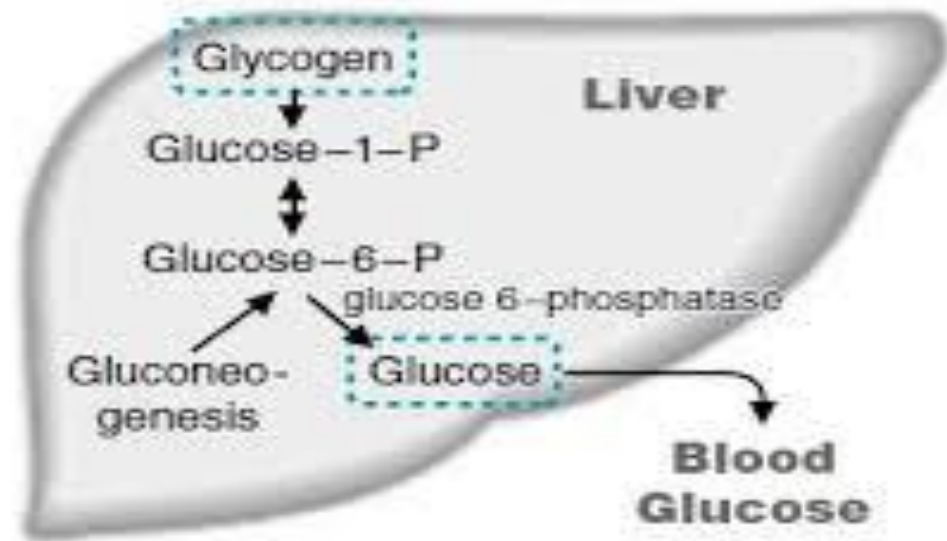
- En la infancia a adolescencia con una adecuada nutrición promueven crecimiento longitudinal y maduración somática
- El exceso sostenido de estas hormonas aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y neoplásicas y reducen la longevidad
- La restricción calórica que reduce la actividad de la IGF – 1 y promueve la secreción de la GH puede favorecer la longevidad

Endocr Rev. 2009;30(2):152-177

Síntesis de Glicógeno
Síntesis de Proteínas
Glicólisis
Síntesis de AG
Síntesis de VLDL



INSULINA



-

Gluconeogénesis
Cetogénesis

Captación de Glucosa
(GLUT)

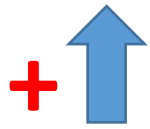
Uso de Glucosa

Glicogénesis

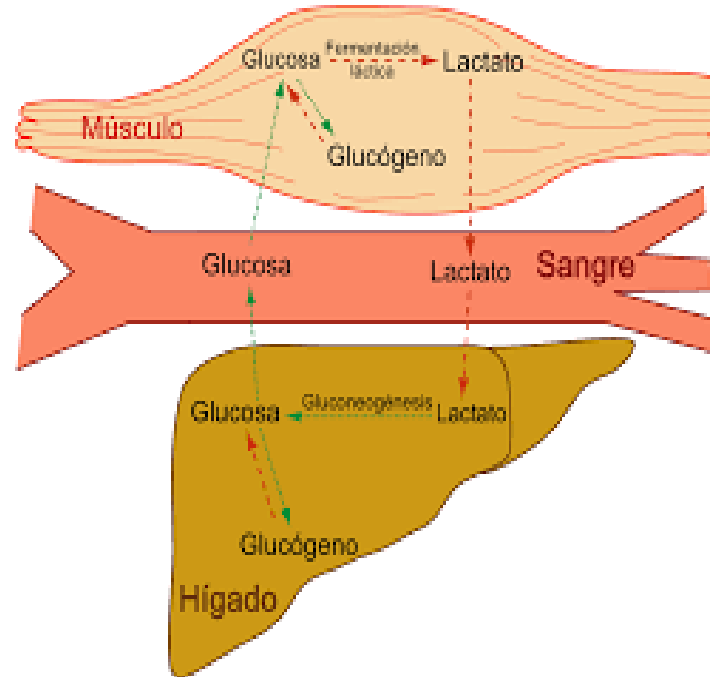
Glicólisis

Captación de aminoácidos

Síntesis de proteínas



INSULINA



Proteólisis



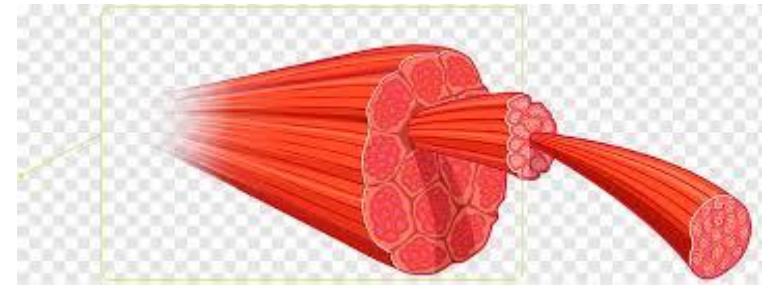
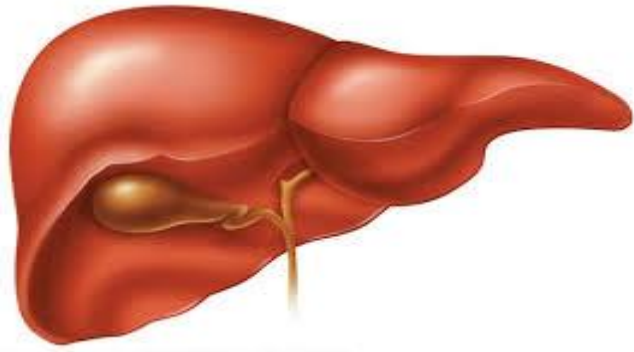
El músculo esquelético es el principal tejido responsable para el depósito de glucosa estimulada por la INSULINA

De Fronzo. Diabetes 1.981;30:1000-1007

El músculo es el mayor sitio de Resistencia a la INSULINA

De Fronzo. J Clin Invest 1985;76:149-155

Insulina



Diabetes Mellitus tipo 2
HTA
Síndrome Metabólico

Acciones pleiotrópicas de la Insulina

Processes

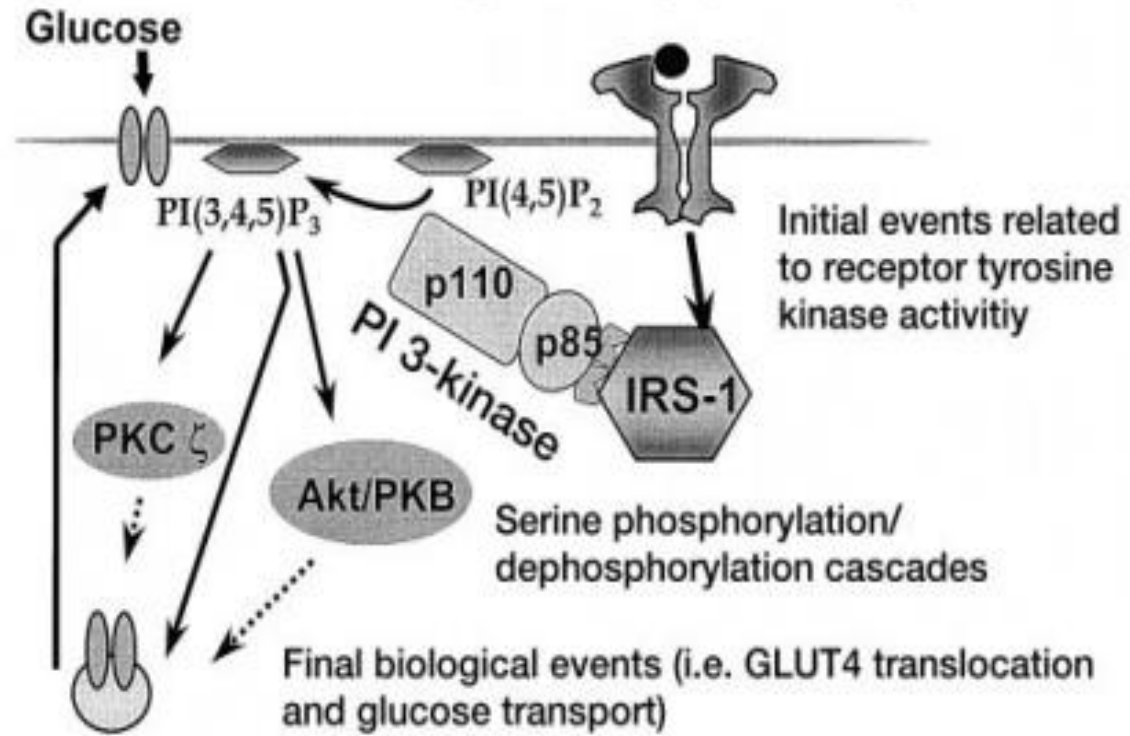
Anabolism
Glucose homeostasis
Lipid metabolism
Protein metabolism
Growth/mitogenesis
Reproduction
Lifespan
Cognition



Pathways

— Increases
— Decreases

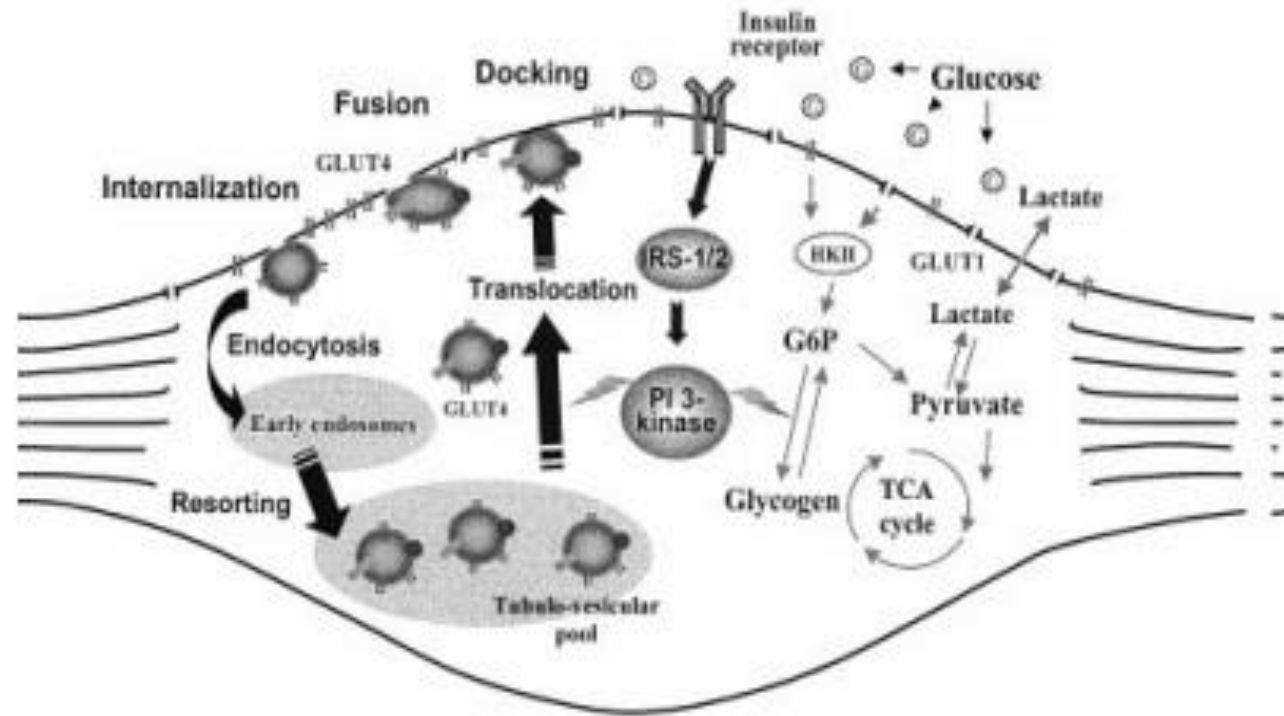
Glucose uptake
Glycogen synthesis
Gluconeogenesis
Lipogenesis
Lipolysis
Protein synthesis
Gene expression
DNA synthesis
Amino acid uptake
(Na⁺ K⁺)-Pump
Apoptosis
Autophagy



Virkamaki A. J Clin Invest 1999;103:931-943

GLUT

13 transportadores en el organismo



Marshall BA. Am J Physiol.1994;267:E738-E744

Receptor de Insulina

Alteraciones

- Síntesis disminuida
- Transporte a la membrana disminuido
- Defecto de unión a la Insulina
- Defecto de señal transmembrana
- Endocitosis, reciclaje y degradación alterados

Diabetes .1992;41: 1473–1490

Fuerza y músculo

Insulina. Tips:

- Papel importante en la conservación evolutiva del músculo
- El avance de la edad va de la mano de un hiperinsulinismo en ayunas y de una disminución de la sensibilidad de esta hormona

Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab. 2003;284:E7-E12

- El ejercicio físico modifica favorablemente los efectos de la senescencia en la acción de la insulina sobre el músculo

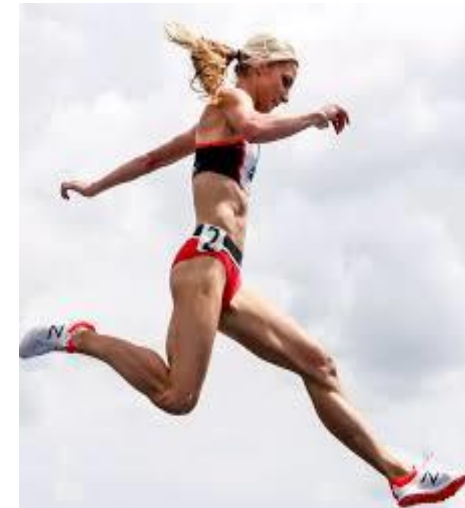
Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.2015;12-78

Músculo y fuerza.

Insulina y ejercicio físico

- El ejercicio físico a largo término, no menor de 12 – 24 semanas aumenta la sensibilidad de la insulina
- El ejercicio físico intenso y de alto rendimiento tiene efecto sobre la sensibilidad de la insulina a partir de 8 – 10 semanas.

Am. J. Phys.1989;256:E352-E356



Cell. Metab.2017;25:581-592

Cortisol

Músculo y fuerza.Tips

- Controla el metabolismo en general y de la glucosa
- En individuos sedentarios aumenta la concentración con el avance de la edad.
- El estrés físico que acompaña al envejecimiento aumenta el cortisol nocturno (Insomnio)

Steroids2018;132:18-24

- Hormona del estrés



Cortisol

Ejercicio físico.

- No se han encontrado diferencias en el cortisol basal y por ende en el metabolismo de la glucosa entre población sedentaria y población activa.
- Algunos estudios muestran reducción en el cortisol basal en población mayor.
- En la población joven no se observan cambios en el nivel de cortisol con el ejercicio físico.
- Se necesitan más estudios para relacionar tipo de ejercicio, intensidad, duración sobre el cortisol y sus acciones sobre músculo

J. Appl. Physiol.2001;90:1497-1507

Catecolaminas

Fuerza y músculo. Tips.

- En jóvenes el ejercicio físico se acompaña de aumento en la concentración de norepinefrina.
- La duración, intensidad y tipo de ejercicio condicionan las respuestas sobre las catecolaminas
- Se aprecia mayor producción de catecolaminas sin alteración de la depuración con lo que se garantiza la glicogenolisis necesaria para los energéticos derivados de músculo en el ejercicio físico.

Sports Med.2013;43:591-600

Músculo como órgano endocrino

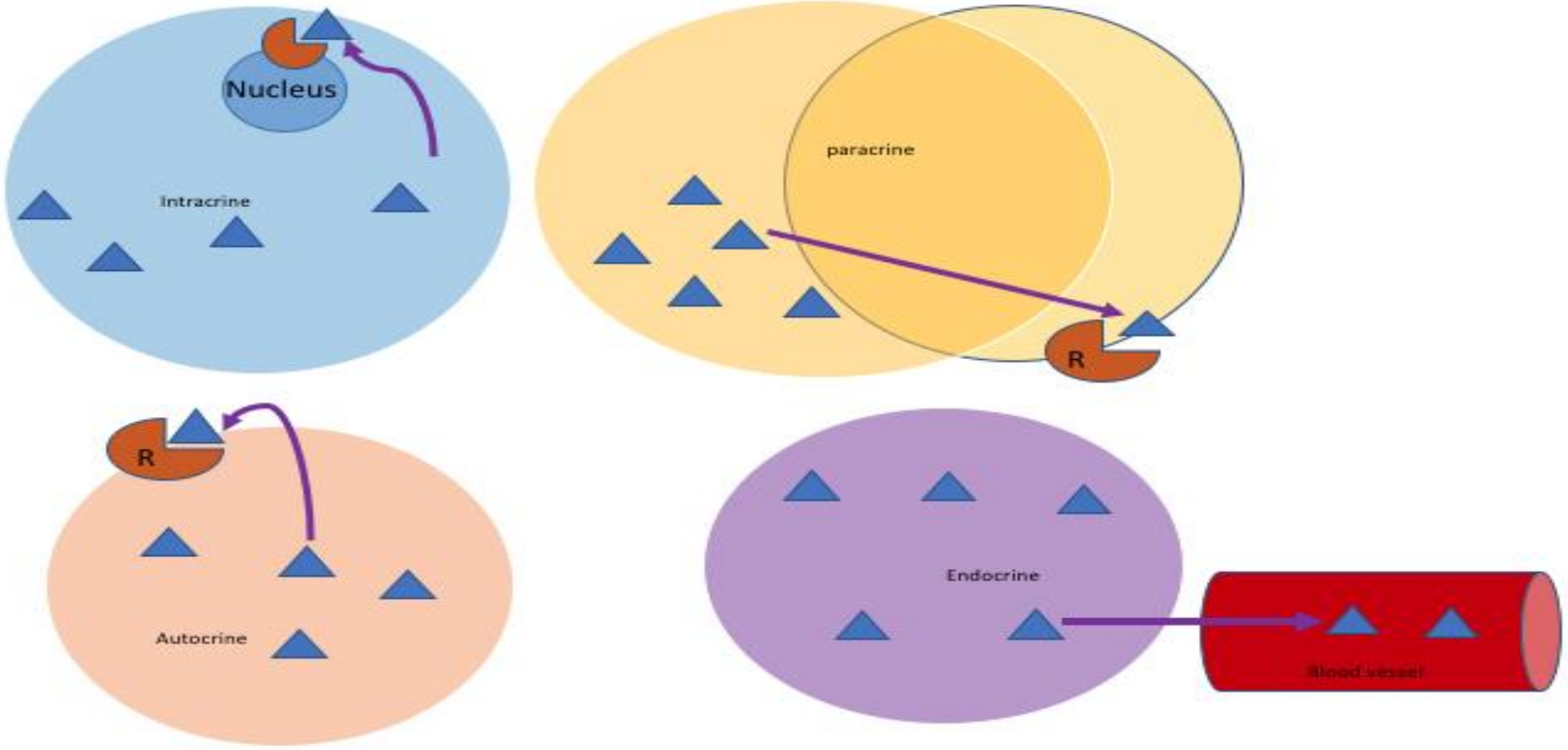
Músculo como órgano endocrino

- Hace más de 50 años se postuló que debían existir “factores de trabajo “ o “factores de ejercicio” que explicaran cambios mediados por el ejercicio en órganos como el tejido adiposo o el hígado
- Hallazgo de IL-6 en año 2000
- Ejercicio tiene múltiples efectos = más de un factor
- Definición mioquinas 2003

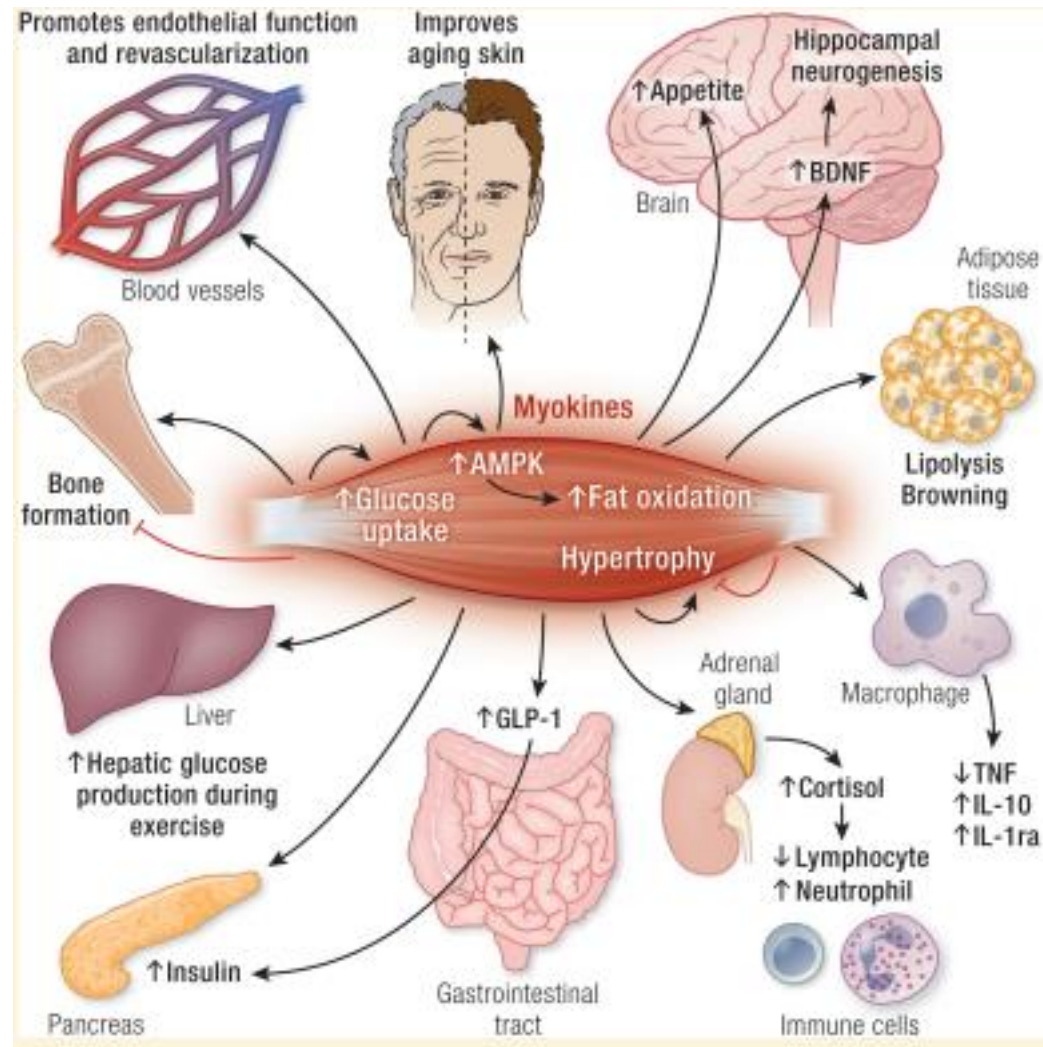
Conceptos iniciales

- Endocrinología
- Mioquinas:
 - ***Citoquinas y otros péptidos que son producidos, expresado y liberados por las fibras musculares y que ejercen efectos, endocrinos, paracrinos o autocrinos.***
- Secretoma (mioquinoma): >650mioquinas (función biológica conocida en 5%)
- Papel de mioquinas
 - Demandas de energía - ejercicio
 - Desarrollo muscular y Homeostasis
 - Angiogénesis
 - Inervación
 - Adipogénesis
 - Formación ósea
 - Efectos sistémicos: tejido adiposo, hígado, páncreas, sistema cardiovascular, cerebro, huesos, piel.
- Tipos de comunicación celular

Tipos de comunicación celular



FUNCION ENDOCRINA
MUSCULAR

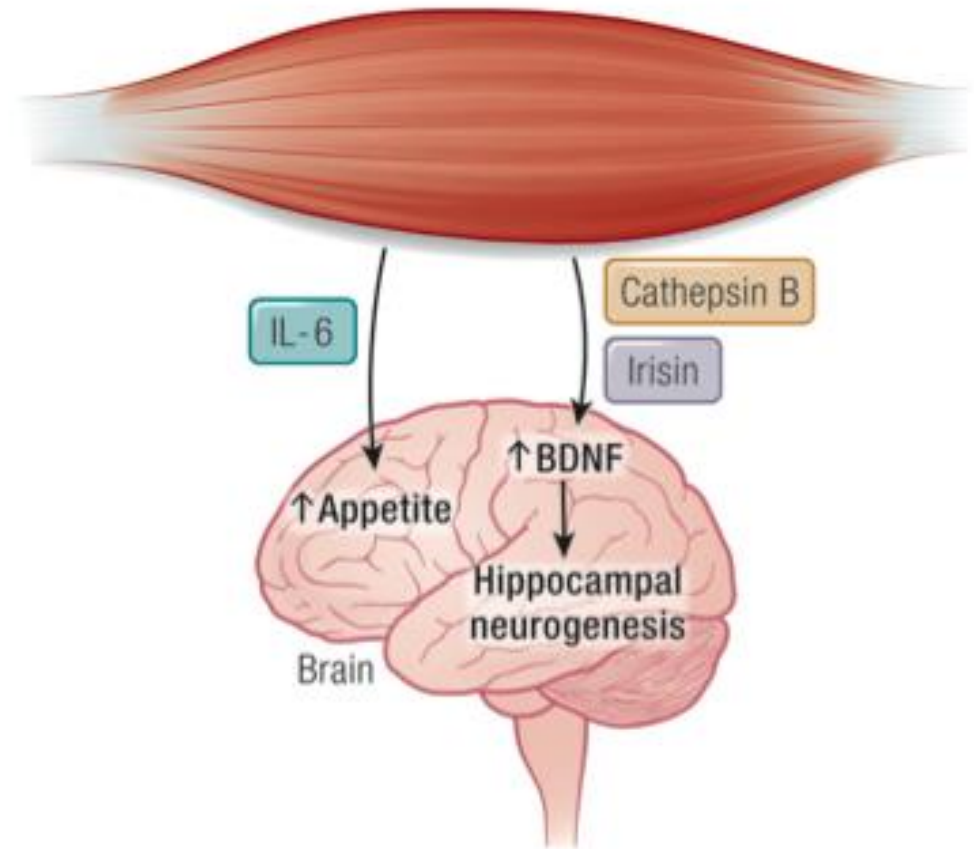


Músculo - cerebro

- Evidencia de beneficios en :
 - Función cognitiva (disminuye el deterioro cognitivo)
 - Salud cerebral
 - Disminuye riesgo de demencia (papel en tto)
 - Stress, ansiedad, depresión
 - Aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, tiempo de reacción , logros académicos
 - Apetito, sueño, afecto

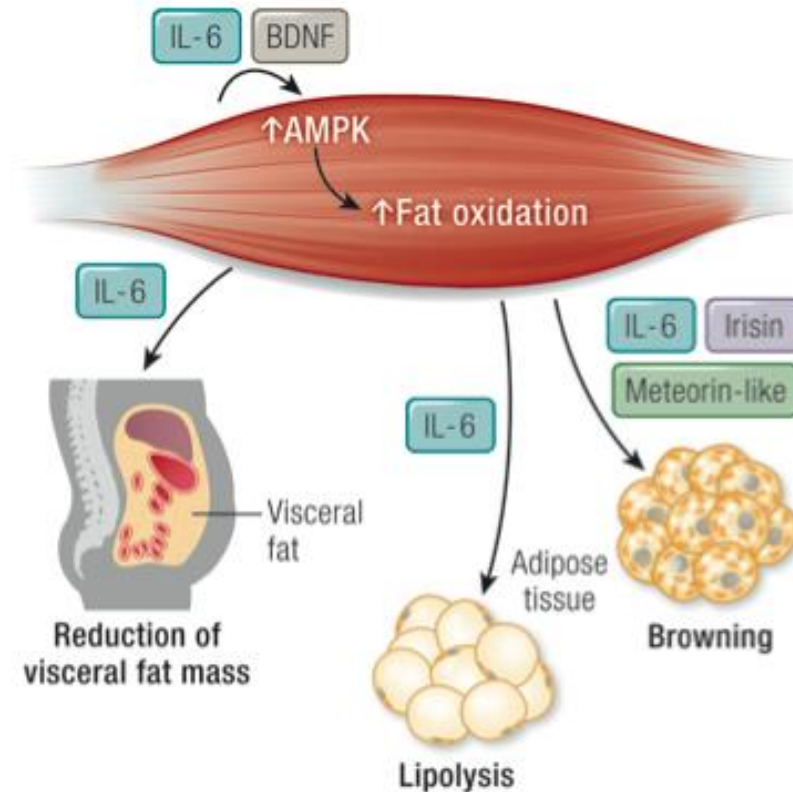
Músculo - Cerebro

- Principal sitio de acción hipocampo (volumen, flujo sang)
- Influencia neurogénesis giro dentado, incrementa plasticidad
- Aumento BDNF muscular pero, no es liberado al torrente sanguíneo (no interacción dta)
- Irisina y catepsina B pasan BHE y estimulan BDNF?



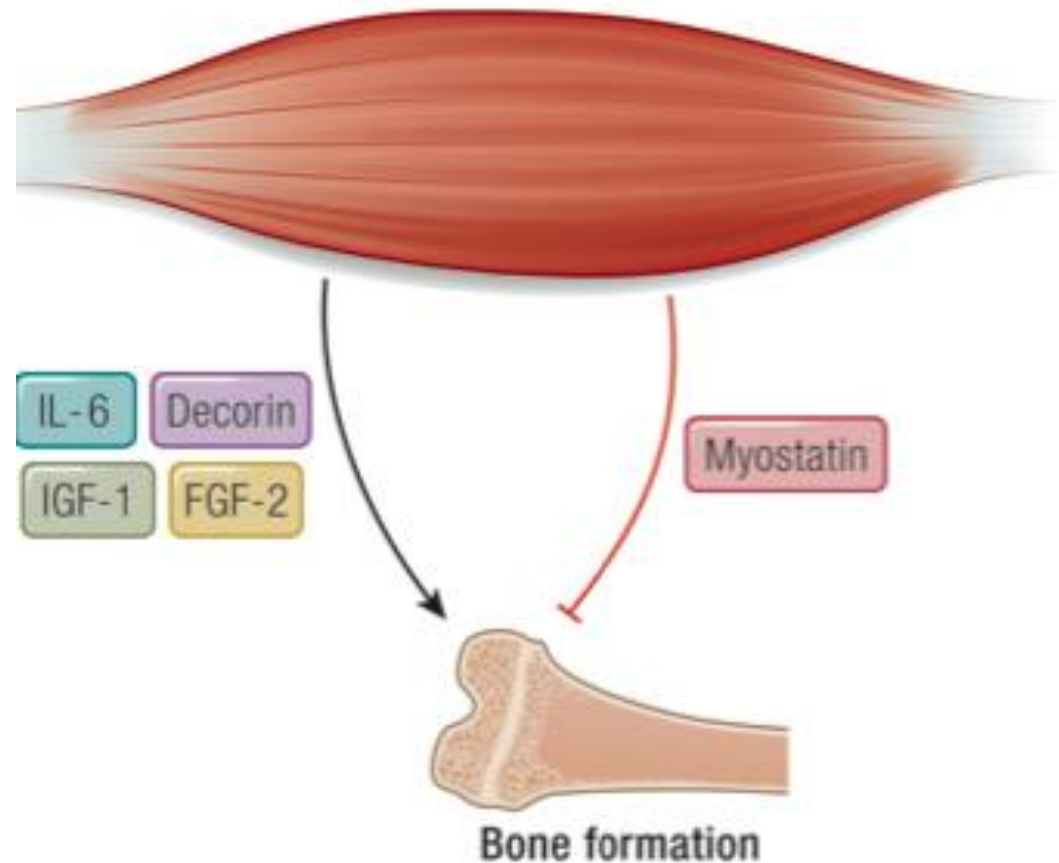
Músculo – tejido adiposo

- Aumenta lipólisis, oxidación ácidos grasos vía AMPK
- Disminución de masa grasa visceral
- Conversión a tejido adiposo pardo.
 - Irisina
 - Expresión PPAR alfa – Expresión FNDC5 (precursor irisina)
 - Irisina estimula expresión UCP-1
 - Debate sobre efecto en humanos
 - Meteorina
 - Estimulo genes de termogénesis, estimula gasto energético, mejora tolerancia a la glucosa
 - Papel en humanos?
 - IL-6
 - Producido por adipocitos beige para regular conversión a pardo.
 - No comprobado



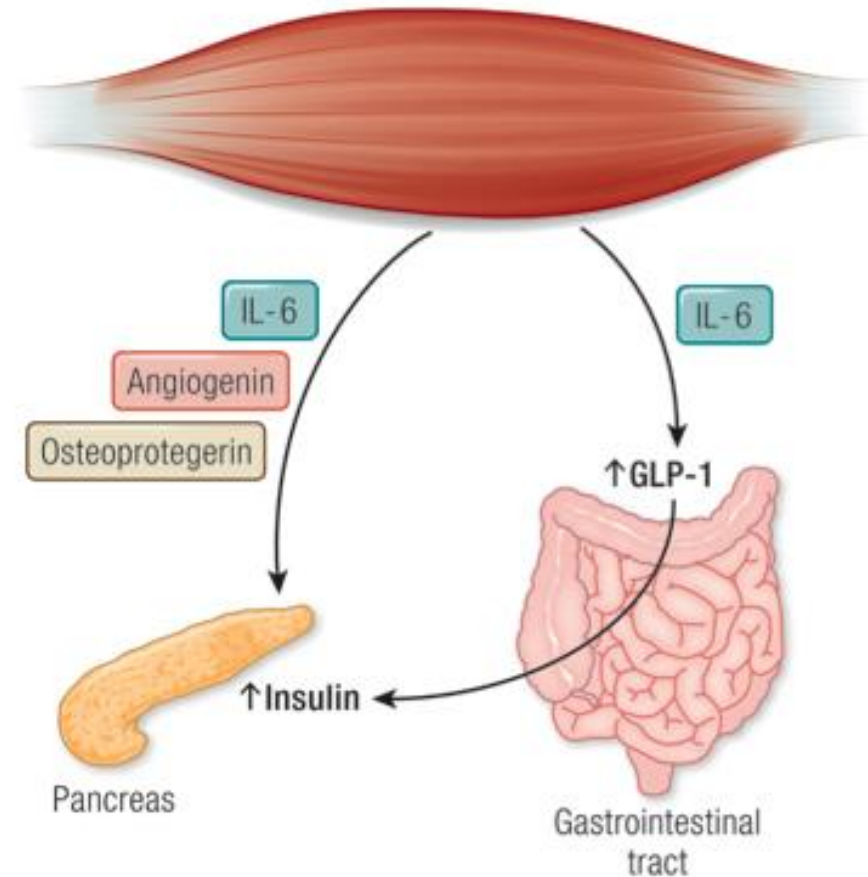
Músculo - hueso

- Comunicación bidireccional biomecánica, paracrina y endocrina.
- Contracción muscular libera IGF-1, FGF-2, IL15, MMP2 = formación ósea y mantenimiento
- Miostatina interfiere con reparación ósea y cicatrización, regulador positivo de resorción ósea.
- Irisina incrementa hueso cortical por supresión esclerostatina
- Bajos niveles IL6 con entrenamiento crónico modulan hueso?



Músculo – Hígado - Intestino – Célula beta

- Aumento producción hepática glucosa (IL-6)
- Secreción insulina
 - IL-6 Estimula secreción GLP-1 = aumento secreción insulina
 - Retrasa vaciamiento gástrico
- Protección células beta
 - IL-6 (Estimula proliferación – previene apoptosis x stress metab)
 - Angiogenina y Osteoprotegerina (anti inflamatorios)

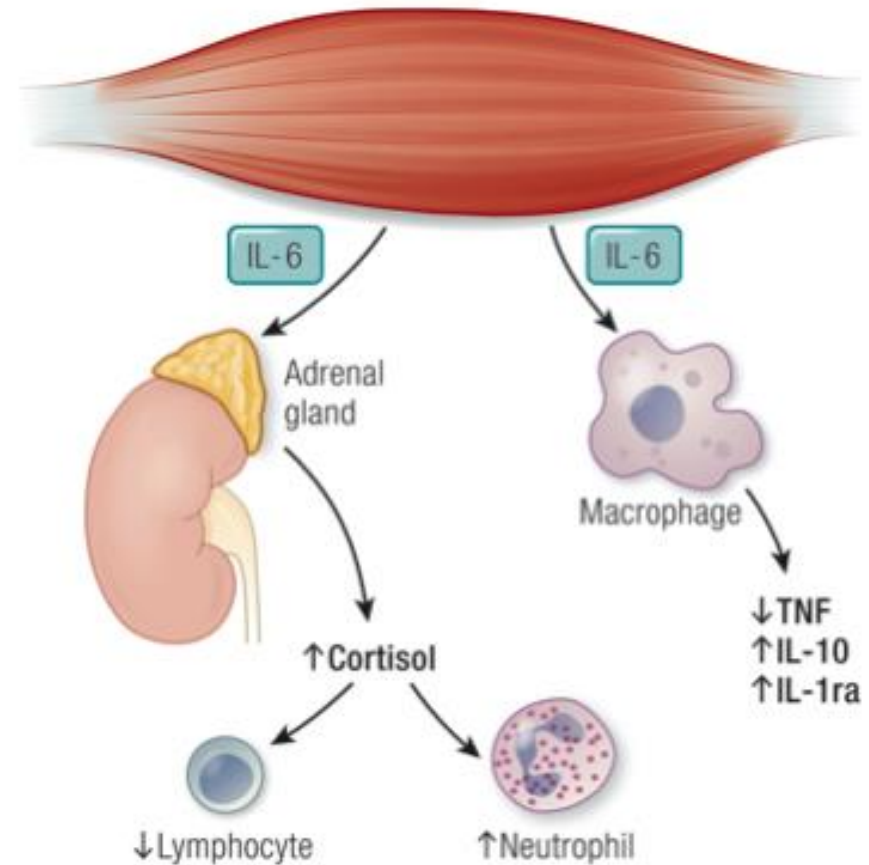


Músculo - piel

- Ejercicio atenúa cambios relacionados con envejecimiento cutáneo
- Ejercicio regular la expresión de IL-15 muscular vía AMPK
- IL15 modula actividad mitocondrial en la piel

Músculo – Inflamación - Inmunidad

- En ejercicio músculo es inmunoregulador
- IL6
 - Disminuye TNF,
 - Aumenta
 - IL10 (inhibe TNFalfa)
 - IL1ra (inhibe transducción IL1 beta)
- **↑**Cortisol, adrenalina : Aum neutrófilos, dism linf.
- **↓** Grasa visceral



Mioquinas sistema cardiovascular

- Correlación entre masa muscular y enfermedad cardiovascular
- Folistatina like 1 (FSTL-1) utilizado terapéuticamente en eventos coronarios
- FGF 21
- Musclina
- Apelina
- Cardioprotección , protección de la aterosclerosis y control de la presión arterial

Músculo y cáncer

- Actividad física disminuye riesgo de al menos 13 tipos de cáncer
- Efectos anti inflamatorios
- Al parecer mediado por IL-6

Aplicabilidad

- La actividad física influencia la comunicación entre el músculo esquelético, el tejido adiposo, el páncreas y el hígado
- Se produce un medio ambiente menos inflamatorio debido a la reducción de sarcopenia y obesidad visceral.
- Se modula la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa
- Se infiere que las funciones endocrinas del músculo esquelético en respuesta a la actividad física tienen un papel importante en manejo de obesidad, resistencia a la insulina y desórdenes relacionados.

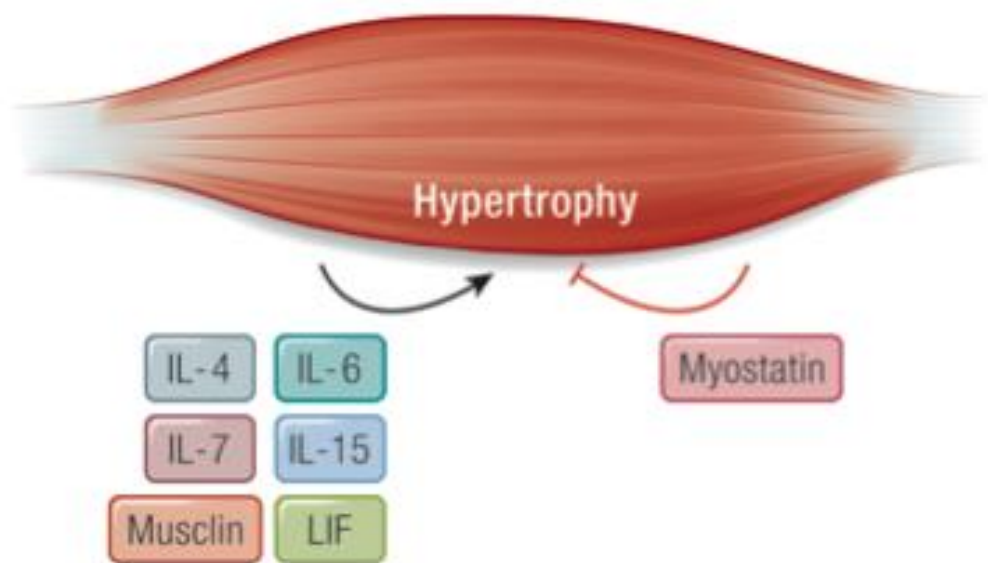
Futuro

- Diseño de estrategias para controlar la liberación de estos péptidos activos desde el músculo esquelético
- Las mioquinas pueden ser biomarcadores útiles para monitorear el tipo y la cantidad de ejercicios requeridos para ser prescritos en pacientes con cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas

MUSCULO FUNCION PARACRINA

Miogénesis

- Miostatina miembro superfamilia $TGF\beta$ y regula negativamente miogénesis autocrina (ejercicio la reduce)
- Musclina regulada por el ejercicio antagoniza miostatina
- IL6 anabólica
- Otros factores anabólicos : facto inhibitorio leucemia, IL7, IL15

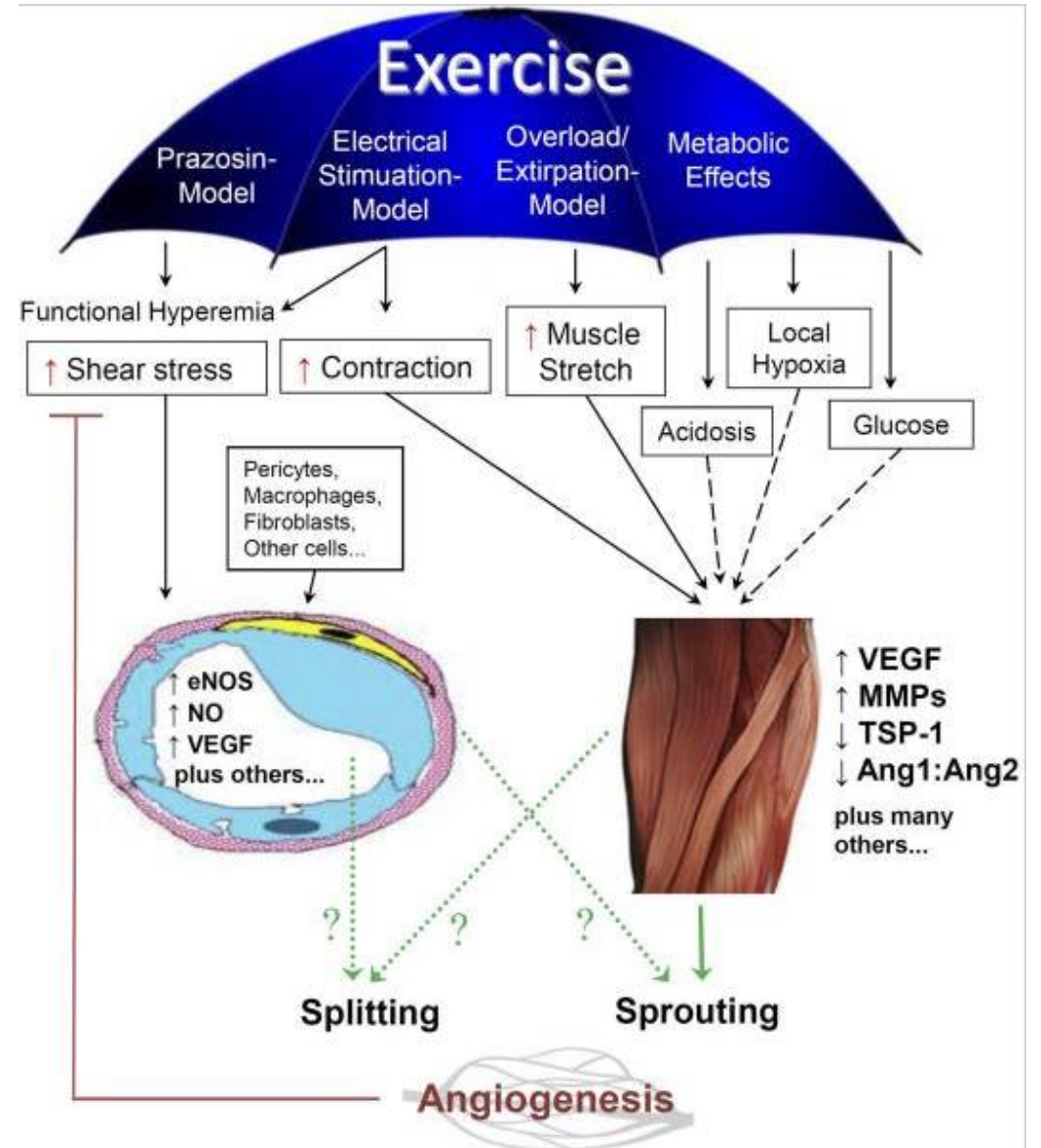


Metabolismo muscular

- IL 6
 - Acciones paracrinas
 - Ejercicio aumenta expresión receptor
 - Aumenta captación de glucosa basal
 - Aumenta traslocación de GLUT4
 - Aumenta captación de glucosa estimulada por insulina
 - Activación protein quinasa
 - Aumenta oxidación de AGL por la activación de AMPK
- Factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) aumenta activación AMPK y por tanto la oxidación de lípidos (autocrino o paracrino)
- Musclina estimulada por ejercicio promueve biogénesis (laboratorio)

Angiogénesis

- Fundamental para crecimiento y diferenciación
- Factor de crecimiento endotelial (VEGFA)
 - Función paracrina
 - Niveles bajos . Disminución capacidad de ejercicio, insulino resistencia
- Angiopoiteina
- Interleuquina 8



Inervación muscular

- Factores neurotróficos
 - Control de inervación neuromotora
 - Formación unión neuromuscular
 - Mantenimiento terminación muscular
- Brain derived neurothropic factor (BDNF)
 - Regular supervivencia, crecimiento y mantenimiento neuronas intramusculares
- Fibroblast growth factor binding protein (FGFBP1)
 - Mantenimiento unión neuromuscular
- Ciliary neurothrophic factor receptor A (CNTFR-A)
 - Mantenimiento unión neuromuscular
- Low Density lipoprotein receptor 4 (LRP-4)
 - Mantenimiento unión neuromuscular

Adipogénesis

- El tejido adiposo intramuscular se ha asociado con resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular
- Dos tipos de adipocitos : blanco (-) y pardo (+)
- Modulación por mioquinas
 - Interleuquina 6
 - Miostatina
 - Mionectina
 - Irisina
 - Musclina

MUSCULO FUNCION AUTOCRINA

Desarrollo muscular y regeneración

- IGF 1
 - Promueve activación células musculares, diferenciación, hipertrofia
 - Unión a receptor activación AKT
 - Síntesis proteica, inhibición degradación
- Factor de crecimiento transformante beta
 - En el músculo maduro inhibe fusión, inhibe el crec. mediado por AKT
- Miostatina
 - Regulador negativo suprimiendo la maduración

Modulación autocrina

- La manipulación de las vías de señalización de IGF – 1, TGF β y miostatina para promover el crecimiento muscular y promover su capacidad regenerativa son procesos potencialmente modificables para tratar enfermedades musculares.