



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: “Mecanismos moleculares de la
sarcopenia asociados con el estrés oxidativo en el
proceso de envejecimiento”**

Autor: Ana Andrade Moreno

D.N.I.: 05314734D

Tutor: Paloma Bermejo Bescós

Convocatoria:Junio 2015

Resumen

Con la vejez, el tejido muscular se ve gradualmente disminuido, dando lugar a una menor masa y fuerza muscular, una condición que es conocida como **sarcopenia**. Como consecuencia, la persona posee menos independencia, incrementándose los riesgos a caídas y enfermedades y los costes sanitarios. Por tanto, resulta importante establecer las causas de este síndrome, con el fin de mejorar la calidad de vida de estas personas. Sin embargo, esto no es del todo posible puesto que los mecanismos que envuelven a la sarcopenia siguen sin estar del todo esclarecidos. En este trabajo se recogen algunos de los mecanismos a nivel molecular y bioquímico que podrían explicar este síndrome, así como alguna de las intervenciones terapéuticas posibles que existen hasta el momento, no obstante, la gran mayoría son teorías que requieren mayor investigación.

Introducción

La salud se ve afectada por los numerosos cambios producidos en el cuerpo a causa del proceso de envejecimiento, entre los cuales la sarcopenia constituye uno de los más importantes desde el punto de vista clínico (1).

La sarcopenia (del griego *sarx*, carne, y *penia*, pobreza) se define como la pérdida involuntaria de masa muscular, de fuerza muscular esquelética y los cambios cualitativos del tejido muscular que se producen con la edad avanzada (2,3,4). La masa muscular, que en individuos no obesos constituye un 40% del peso corporal (5), declina aproximadamente un 3-8% por década a partir de los 30 años, y esta tasa se acelera pasados los 60 años (6). Este declive se asocia a una pérdida de fuerza que incrementa el riesgo de caídas y fracturas y aumenta la vulnerabilidad a las lesiones. La hospitalización que sigue a una caída a menudo precipita una disminución funcional que suele resultar en una pérdida definitiva de la independencia del anciano, con el consiguiente incremento del gasto sanitario (5). El impacto económico de la sarcopenia se ha estimado en más de 18.000 millones de dólares en Estados Unidos (7). Las complicaciones que siguen a una caída constituyen la sexta causa de muerte en personas de más de 65 años. Por ello, la sarcopenia se integra en el síndrome del anciano frágil y es uno de los principales factores de riesgo de discapacidad y muerte en la población anciana. (1).

A diferencia de la osteoporosis y osteopenia, no está establecido el nivel de pérdida a partir del cual podemos considerar a un anciano como sarcopénico. Se sabe que con la edad disminuye la capacidad de reserva de todos los órganos y sistemas del cuerpo y por ello, los

ancianos son más vulnerables a distintas agresiones o sobreesfuerzos que los adultos más jóvenes. En la literatura está descrito cómo una pérdida de la capacidad de reserva del 30% limita el funcionamiento normal de un órgano y cuando esta pérdida alcanza el 70% provoca el fallo total de su funcionamiento (8).

Si se tiene en cuenta que la sarcopenia es un acompañante normal del envejecimiento, se debería afirmar que afecta al 100% de los ancianos. Sin embargo, si se introduce el matiz de que esta pérdida de masa y potencia sea lo suficientemente intensa como para producir síntomas, la prevalencia será menor (9). La mayoría de los estudios de prevalencia ponen el límite de la pérdida muscular para definir sarcopenia en 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal de masa muscular de una población más joven.

Diferenciar las distintas etapas de la sarcopenia puede ser de gran ayuda a la hora de elegir un tratamiento y establecer metas terapéuticas (3). Según las causas que provocan la enfermedad, la sarcopenia es considerada primaria cuando no hay otra evidencia más que la edad avanzada; mientras que es secundaria cuando existen otras causas evidentes aparte de la edad (vida sedentaria, fallo orgánico, enfermedad inflamatoria, etc.). En muchas personas mayores, la etiología de la sarcopenia es multifactorial y no es posible caracterizar si se trata de una sarcopenia primaria o secundaria.

La sarcopenia se relaciona con otros síndromes que cursan con un prominente desgaste muscular (3, 10). Debido a la similitud de estos síndromes, se hace necesario establecer diferencias entre ellos.

- Caquexia: síndrome que ha sido definido como un desorden metabólico complejo asociado a enfermedades subyacentes y caracterizado por la pérdida de músculo con o sin pérdida de grasa. La caquexia está asociada frecuentemente a procesos inflamatorios, resistencia a insulina, anorexia y a un incremento de la proteólisis muscular. Además, la mayoría de las personas con caquexia padecen también sarcopenia, pero la mayoría de las personas que desarrollan sarcopenia, no padecen de caquexia.

- Fragilidad: síndrome geriátrico resultado de múltiples disfunciones fisiológicas que ocurren en personas de edad avanzada (8). En ancianos, el organismo cada vez responde peor al estrés y los sistemas homeostáticos están desregulados por las diversas patologías que afectan a este grupo de edad (3). Los síndromes de fragilidad y sarcopenia se superponen, en el sentido de que la mayoría de personas con fragilidad manifiestan sarcopenia, y solamente algunas

personas con sarcopenia manifiestan fragilidad. Sin embargo, el concepto general de fragilidad va más allá de los factores físicos y abarca también factores psicológicos y sociales.

Con la pérdida de masa muscular, se desencadena una situación de resistencia a la insulina (menos cantidad de tejido diana para la insulina), que a su vez promueve el síndrome metabólico y la obesidad (8). Además, esta situación de resistencia a insulina se ve incrementada por la producción por parte del tejido adiposo de factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) y otras adipocinas, acelerando los cambios típicos del proceso de envejecimiento.

El estrés oxidativo constituye uno de los mecanismos que pueden explicar la sarcopenia. Se sabe que con la edad ocurren daños a nivel macromolecular, siendo de especial importancia el daño oxidativo. Este daño oxidativo durante la vejez se debe a un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas en el organismo y los mecanismos antioxidantes, acontecidos por una disfunción mitocondrial (11). Estos desequilibrios entre la formación de radicales libres y los mecanismos antioxidantes tienen lugar en los distintos tejidos del organismo y en última instancia dan lugar a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson (12). Además, podría haber una relación entre la acumulación de proteínas alteradas por procesos oxidativos en músculo esquelético y el desarrollo de sarcopenia.

Dicho esto y establecidas las principales características de la sarcopenia, cabe destacar que este síndrome sigue teniendo una etiología desconocida. Dado que la sarcopenia constituye un creciente problema de salud (10), deberían dedicarse más investigaciones al esclarecimiento de los factores/mediadores del proceso en sarcopenia, ya que podría ser una buena estrategia terapéutica para la prevención y el tratamiento de la pérdida de masa muscular tanto en la enfermedad como durante el proceso de envejecimiento (3).

Objetivos

La sarcopenia constituye uno de los síndromes asociados al envejecimiento cuya etiología sigue siendo estudiada. Existen numerosas teorías y estudios referentes a los posibles orígenes que dan lugar a esta enfermedad, pero ninguno de ellos está del todo esclarecido. Por tanto, resulta de especial interés desde el punto de vista terapéutico y preventivo, una mayor investigación al respecto, puesto que se verían reducidas la mortalidad y morbilidad relacionadas con este síndrome así como los gastos sanitarios que conciernen a este problema de salud.

Puesto que los mecanismos etiológicos de la sarcopenia están aún por dilucidar y la mayoría se tratan de teorías, el objetivo de este trabajo es recopilar la información existente hasta ahora sobre los mecanismos moleculares de la sarcopenia así como de los daños oxidativos que acontecen a nivel muscular durante la edad.

Material y métodos

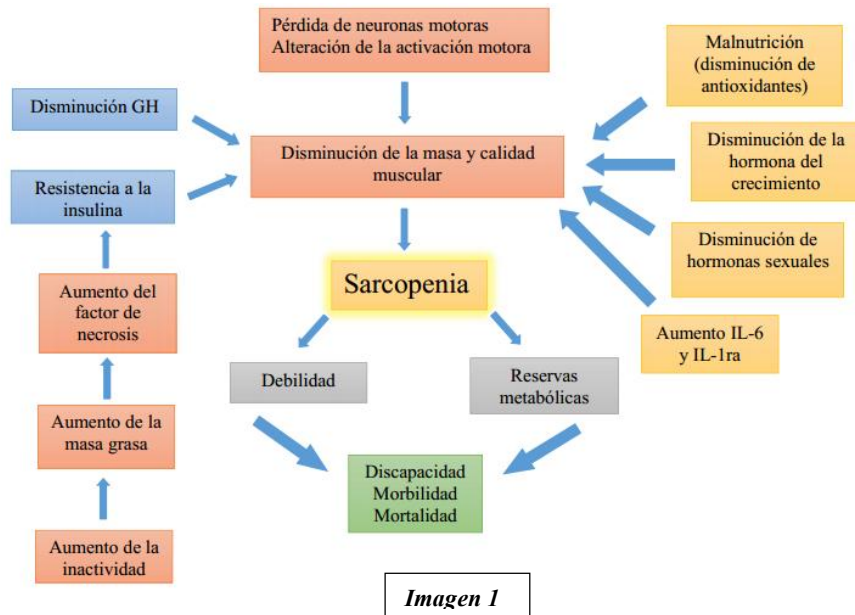
Dado que este trabajo se centra en la recopilación de información acerca de los mecanismos moleculares acontecidos en la sarcopenia, las actividades de búsqueda se han dirigido hacia la etiología molecular de este síndrome. En este trabajo se la realizado una búsqueda bibliográfica tanto en la web como en las siguientes páginas: PubMed, Science Direct, The Journals of gerontology y EBSCOhost, entre otras. Para la búsqueda de los artículos científicos incluidos en este trabajo, se utilizaron distintos criterios de búsqueda en las páginas anteriormente nombradas. Algunos de esos criterios fueron: etiología de la sarcopenia, mecanismos moleculares en la sarcopenia, envejecimiento, testosterona, masa muscular, hormona del crecimiento, radicales libres, especies reactivas de oxígeno, etc. entre otros.

Resultados y discusión

Etiología de la sarcopenia

La etiología de la sarcopenia es de origen multifactorial (2,4). A pesar de las numerosas teorías y la investigación intensiva, los principales mecanismos moleculares que intervienen en el proceso del envejecimiento y la sarcopenia todavía son desconocidos, mientras que las consecuencias de esta enfermedad (pérdida de independencia y complicaciones metabólicas) representan un gran problema de salud pública (7).

La causa más evidente de pérdida muscular en personas de edad avanzada es el desajuste entre la síntesis y la lisis proteica (8), pero además otros procesos (recogidos en la imagen 1) están implicados en esta pérdida (3). Algunos de estos mecanismos son: procesos neurodegenerativos, la reducción de la síntesis de hormonas anabólicas (como la insulina, hormona del crecimiento y hormonas sexuales), una secreción irregular de citoquinas, una respuesta anormal a procesos inflamatorios, el daño oxidativo y un aporte inadecuado de proteínas y vitaminas acompañado de un estilo de vida sedentario (2).



A continuación, tras la búsqueda bibliográfica en distintas fuentes, se detallan las distintas teorías que existen hasta el momento y que tratan de explicar la aparición del síndrome sarcopénico.

Cambios musculares asociados al envejecimiento

Durante el envejecimiento se dan cambios significativos en la composición del cuerpo, el tejido graso se incrementa mientras que la masa muscular comienza a descender (1).

El músculo esquelético es un tejido dinámico que se encuentra constantemente sintetizando proteínas a partir de aminoácidos. Para que el músculo mantenga su volumen, debe existir un equilibrio entre la síntesis proteica y la degradación de proteínas a aminoácidos, en combinación con una absorción mantenida de los aminoácidos aportados a través de la dieta. Para que se desarrolle la sarcopenia, bastan pequeños desajustes entre la síntesis y la degradación de proteínas durante varios años.

Las fibras musculares se clasifican en función de la actividad ATPasa de las isoformas de las cadenas pesadas de miosina (CPM) (4). Las fibras musculares tipo I son fibras rojas, de contracción lenta, resistente a la fatiga y capaces de generar pequeñas cantidades de fuerza de larga duración. Tienen un metabolismo aerobio, un mayor número de mitocondrias y una red capilar extensa (14). Las fibras musculares IIA y IIB son fibras blancas, de contracción rápida y con elevada capacidad glucolítica. Las fibras IIA tienen mayor capacidad oxidativa y mayor resistencia a la fatiga que las fibras IIB. En el anciano se produce una disminución del número de fibras musculares, siendo más acusada las del tipo II. Por tanto, existe un predominio de fibras de tipo I y con ello, una disminución de la actividad oxidativa muscular y de la densidad capilar.

Con la edad avanzada, la oxidación de proteínas se ve incrementada y éstas no son eliminadas eficazmente por el sistema de proteólisis (degradación lisosomal y ubiquitinación), lo que da lugar a la acumulación de tejido adiposo y de proteínas alteradas que conforman un tejido fibroso. Las unidades funcionales del músculo, los sarcómeros, comienzan a ser reemplazados por grasa y tejido fibroso lo cual causa un acortamiento de la fibra y una reducción de la capacidad de contracción (4). Esta acumulación de proteínas disfuncionales podría incrementar la cantidad de fibras no contráctiles en el músculo, lo que explicaría por qué la fuerza muscular disminuye en la sarcopenia (9).

Además, asociado a la edad avanzada, se observan cambios a nivel central, consistentes en una disminución del número de unidades motoras del asta anterior de la médula espinal, además de cambios histológicos que se traducen en una remodelación neuronal. El músculo parece compensar esta reducción de unidades motoras mediante la hipertrofia de las unidades motoras pequeñas y lentas aún existentes, las cuales tratan de volver a inervar las fibras de contracción rápida y transformarlas en fibras de contracción lenta (15). Esto explica porque las fibras de contracción lenta son preservadas en personas ancianas.

Estos cambios metabólicos en el músculo contribuyen a disminuir la capacidad física general del anciano y suponen un componente importante en la reducción de la capacidad de utilizar oxígeno durante el ejercicio (16).

Cambios moleculares relacionados con la edad: apoptosis, disfunción mitocondrial

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso fisiológico de muerte (17,18) que se desarrolla desencadenando procesos moleculares y bioquímicos específicos con la finalidad de eliminar rápidamente las células con crecimiento maligno o potencialmente dañinas. Es importante para el desarrollo multicelular del organismo y está implicado en el recambio celular y la remodelación del tejido celular sano y dañado.

El inicio de la apoptosis está cuidadosamente regulado por diferentes señales, las cuales pueden venir tanto del interior de la misma célula o del exterior. Por ejemplo, el daño producido por radiaciones, una infección viral, factores extracelulares de supervivencia, interacciones célula-célula y algunas hormonas, tienen un efecto decisivo entre la muerte o supervivencia de la célula (18).

La cascada de señalización que se inicia para dar lugar al proceso apoptótico puede ser iniciada por diversos estímulos como por ejemplo, el calcio, compuestos oxidantes (peróxido de hidrógeno, peroxinitrilo) o el TNF- α .

La edad es un factor asociado al incremento de la actividad oxidativa de la mitocondria y al daño oxidativo, por lo que la disfunción mitocondrial podría desencadenar los primeros mecanismos moleculares de la apoptosis mediada por mitocondrias mediante la liberación de proteínas proapoptóticas al citosol de la célula (17). Además, los niveles de calcio citoplasmático se ven incrementados con la edad, generando un ambiente favorable para la activación de la vía apoptótica mediada por el retículo. Por otro lado, el envejecimiento del músculo esquelético provoca una elevación de los niveles de TNF- α , lo cual puede actuar como señal para activar receptores de muerte en la superficie de la membrana celular.

Las proteínas responsables de que se inicie el proceso de muerte programada, son unas cisteín proteasas o caspasas que inicialmente son sintetizadas como procaspasas inactivas pero que pasan a su forma activa cuando las células son estimuladas para llevar a cabo la apoptosis (30). Las caspasas son activadas por distintas vías apoptóticas (17), pero es la vía mitocondrial la considerada como el centro regulatorio de la apoptosis y funciona a través de la activación de la procaspasa-9. Por un lado, la mitocondria puede liberar citocromo c formando un apoptosoma (Apaf-1, adenosina trifosfato, citocromo-c) el cual activa la procaspasa-9 a caspasa-9. Por otro lado, la mitocondria puede liberar otras proteínas proapoptóticas que actúan de forma independiente a las caspasas. Además, existen numerosas vías que requieren de otros activadores para iniciar la cascada de caspasas, como por ejemplo la caspasa-8, caspasa-10, caspasa-12 (iniciadores apoptóticos).

Las vías mediadas por receptores de muerte pueden ser activadas por el ligando TNF- α , el cual se une a los dominios de muerte e induce apoptosis en la célula efectora por la activación de la procaspasa-8, la cual se escinde y activa la procaspasa-3 para iniciar la cascada de caspasas. Por otro lado, la liberación de calcio al citoplasma por parte del retículo endoplasmático puede contribuir a la apoptosis y de este modo activar la procaspasa-7 y procaspasa-12 (19).

Dada esta complejidad de los mecanismos activadores del proceso de muerte celular programada, cabe esperar que muchas de estas rutas sean desconocidas y aún estén por esclarecer. Sin embargo, resulta evidente que la apoptosis desempeña un papel clave en la fisiopatología de la sarcopenia, a pesar de que no todos los mecanismos estén demostrados

(13). Se ha demostrado que la masa muscular y el número de fibras disminuyen con la edad y numerosos estudios sugieren que esto es debido a un incremento del proceso de la apoptosis en células musculares estriadas (20). Distintos científicos describen a la mitocondria como pieza clave en el transcurso de la sarcopenia. Cortopassi *et al* (21) sugieren que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo podrían aumentar la permeabilidad de la membrana mitocondrial y facilitar la liberación del citocromo-c y consecuentemente la iniciación de la apoptosis. Además, Fitts *et al* (22) demostraron una mayor incidencia de disfunción mitocondrial en ratas ancianas durante la contracción muscular y la utilización de glucógeno. Todo esto podría ser la causa de una acusada pérdida de músculo y finalmente pérdida de fibras musculares completas, lo cual afectaría a la función del músculo esquelético (13).

En resumen, el papel de la apoptosis en la pérdida de células musculares sigue siendo desconocido y el estímulo apoptótico y las vías de señalización que pueden activarse siguen sin ser del todo claras. Se cree que el calcio y el peróxido de hidrógeno son las señales clave para iniciar la activación celular del proceso apoptótico mediado por mitocondria y retículo sarcoplásmico.

Cambios relacionados con el sistema endocrino

Con relación a los cambios hormonales asociados a la edad, existe evidencia de que dichos cambios van ligados a una pérdida de masa y fuerza muscular. Hormonas como la insulina, estrógenos, andrógenos, hormona del crecimiento, catecolaminas y corticoesteroides están implicados en la etiología y patogénesis de la sarcopenia, pero sigue habiendo controversia en lo referente a sus respectivas funciones y efectos en músculo esquelético en adultos y ancianos.

- Estrógenos: Existe una especial controversia acerca de los efectos de los estrógenos en el desarrollo de la sarcopenia. Hay diversos estudios epidemiológicos que sugieren que los estrógenos previenen la pérdida de masa muscular (23) puesto que su disminución con la edad incrementa los niveles de citoquinas proinflamatorias, las cuales se cree que están implicadas en el desarrollo de la sarcopenia, como el TNF- α y IL-6. Sin embargo, ninguno de los últimos ensayos clínicos realizados acerca de la efectividad de la terapia sustitutiva hormonal con estrógenos, han demostrado un incremento en la masa muscular (24).

- Testosterona: es la principal hormona androgénica masculina y es secretada por estimulación hipofisaria. En plasma se encuentra unida a albúmina (65%), a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB) (33%) o bien en forma libre (1-3%). La testosterona

libre difunde al citoplasma celular, se une al receptor androgénico (RA) y el complejo de la hormona con el RA se transloca al núcleo celular, donde se une con su ligando para modificar la expresión de genes.

La testosterona actúa a nivel de diferentes puntos en la regulación de la síntesis y degradación de proteínas, así como en la diferenciación y activación de las células satélite pluripotenciales. Este efecto es mediado por los receptores androgénicos. Se ha demostrado cómo el ejercicio de resistencia produce una hipertrofia muscular a expensas del aumento en la expresión de receptor androgénico en humanos (25).

Un gran número de personas mayores padecen hipogonadismo, en el que los testículos o los ovarios no funcionan correctamente. Con la edad, la SHGB se ve incrementada y como consecuencia aumenta la testosterona circulante, provocando un detrimento de la hormona libre. Al disminuir la testosterona libre, las células musculares no pueden iniciar la proteogénesis que es estimulada por esta hormona. A esta disminución se asocia la pérdida de masa muscular y fuerza, una disminución de masa ósea, pérdida de libido, disminución del hematocrito y un incremento del riesgo de fracturas por caídas (2).

- Insulina: la sarcopenia puede ir acompañada de un aumento progresivo de la masa grasa corporal y este aumento está asociado a un riesgo incrementado de desarrollar resistencia a la insulina. La insulina estimula la síntesis proteica mitocondrial, pero no está claro todavía si el efecto en la síntesis muscular se encuentra disminuido en la vejez. Diversos estudios avalan el hecho de que en individuos ancianos, tras la ingesta de glucosa y aminoácidos, la síntesis proteica se encuentra disminuida en comparación con la que tiene lugar en adultos jóvenes (50). Esta disminución parece ser debida a alteraciones en los sistemas de señalización en la célula muscular.

El aumento de peso que tiene lugar frecuentemente en la vejez provoca un detrimento en la acción anabólica de la insulina, predisponiendo potencialmente a la persona a padecer sarcopenia (27).

- Vitamina D y hormona Paratiroidea: los niveles de 25(OH)-D₃ (25-hidroxicolecalciferol o calcidiol) se encuentran disminuidos en la senectud (28). Diversos ensayos clínicos cruzados (29) han demostrado una asociación entre los bajos niveles de calcidiol y la disminución de la masa muscular, poca fuerza, menor equilibrio y un incremento del riesgo de caídas.

Un estudio epidemiológico longitudinal reciente ha demostrado una asociación entre los bajos niveles de calcitriol (forma activa de la vitamina D) y la sarcopenia (30). El

calcitriol ha sido hallado en células musculares y su detrimento produce una disminución en la actividad anabólica del músculo (31).

La disminución de los niveles de calcitriol está asociada a un incremento de los niveles de la hormona paratiroidea. Además, existen estudios que sugieren que existe una asociación entre los elevados niveles de hormona paratiroidea y el desarrollo de sarcopenia y riesgo aumentado en caídas (30). La hormona paratiroidea podría modular la función muscular mediante el incremento del calcio intracelular o bien induciendo una respuesta proinflamatoria.

Elevados niveles de citoquinas

Las enfermedades crónicas que acontecen en la edad avanzada, el daño cardíaco y el cáncer son factores asociados a un incremento en los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias. El envejecimiento está asociado con un incremento gradual y crónico en la producción de citoquinas proinflamatorias, particularmente de la IL-6 e IL-1, y este incremento puede ser debido a un aumento en la masa grasa y una reducción en la circulación de las hormonas sexuales, lo cual desencadena un ambiente catabólico (32).

Distintos estudios han afirmado una asociación entre las medidas de fuerza muscular y los niveles plasmáticos de TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva (CRP) (33). Schaap *et al* (34) realizaron un estudio en el que los niveles elevados de citoquina IL-6 y CRP fueron asociados también a un riesgo incrementado de caídas y de pérdida de fuerza muscular. Estas citoquinas a nivel muscular provocan un desajuste en la síntesis de proteínas, en favor de la proteólisis. Una elevación crónica de citoquinas inflamatorias podría resultar en una predisposición a padecer sarcopenia (32). Además, los altos niveles de citoquinas pueden desencadenar una pérdida de masa muscular por la activación del sistema ubiquitina-proteasa (SUP). El SUP degrada proteínas, incluyendo las miofibrilares, por lo que es importante que en la sarcopenia se mantenga estable.

Estrés oxidativo

Según la teoría del estrés oxidativo acontecido en la vejez, la acumulación de daños macromoleculares es debida a un desequilibrio en los mecanismos redox, lo cual podría desencadenar a un desajuste entre síntesis proteica y proteólisis que tienen lugar en el músculo esquelético (35). A día de hoy se sabe de forma irrefutable que las mutaciones en el DNA mitocondrial, las macromoléculas oxidadas y la disfunción mitocondrial van de la mano

del proceso de envejecimiento. Sin embargo, los mecanismos por los que estos procesos moleculares y bioquímicos ocurren, siguen sin ser del todo conocidos.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son producidas constantemente en el cuerpo humano como consecuencia del metabolismo aeróbico normal. En las fibras musculares, las ROS, en particular el radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), pueden ser producidos en distintos compartimentos celulares, como en la membrana plasmática, la mitocondria, el retículo sarcoplásmico (RS), citosol, etc., y generalmente son liberados al citosol de la célula muscular.

El músculo esquelético produce $O_2^{\cdot-}$ y óxido nítrico en reposo y esta producción se ve incrementada por la actividad contráctil. Diferentes estudios (36), tanto en animales como en humanos, han demostrado que un incremento en su producción, estimula vías de señalización redox modificando el contenido celular de reguladores citoprotectores, como pueden ser la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y las proteínas de choque térmico (HSP), las cuales protegen del daño oxidativo a los tejidos. Esta respuesta adaptativa a la contracción incluye la activación de factores de transcripción como el factor nuclear Kappa B (NF-kB), la proteína activadora 1 (AP-1), entre otros.

Todos los tejidos de individuos ancianos, incluido el músculo esquelético, han demostrado tener una acumulación de daño oxidativo que podría contribuir a la pérdida homeostática en el tejido (37). En músculo de ratas adultas se ha evidenciado un aumento en las HSP y en los mecanismos antioxidantes, hecho que no ocurre en ratas ancianas, debido a la carencia de una apropiada activación en los factores de transcripción. Además, se ha demostrado que esta incapacidad en la producción de HSP juega un papel crítico en el desarrollo de problemas funcionales en músculo esquelético y que ocurren con la edad (38).

La bibliografía recoge que las vías de señalización que involucran la biogénesis mitocondrial y que son activadas tras la contracción muscular, se ven más atenuadas en las fibras de contracción rápida (tipo II) de ratas ancianas que en ratas jóvenes (39). La incapacidad que tiene el músculo esquelético de ratas ancianas para activar los factores de transcripción como el NF-kB o AP-1 en respuestas al estrés, es debida a una activación crónica de los mismos en reposo y a una insuficiente activación de éstos tras la contracción muscular (40).

Las principales enzimas antioxidantes son la SOD, que acelera la ruptura del $O_2^{\cdot-}$ a agua, las glutatión peroxidasas (GPx) y la CAT, las cuales convierten el peróxido de

hidrógeno en agua. El glutatión y otros antioxidantes de bajo peso molecular tienen un importante papel en mantener suficiente sustrato para la GPx. La mitocondria contiene un 10-12% del glutatión reducido (GSH) total de una célula, pero no posee enzimas para la biosíntesis del mismo, el GSH es tomado del citoplasma. El GSH es oxidado a glutatión oxidado (GSSG), que no puede ser liberado al citosol y debe ser reducido de nuevo a GSH en la matriz mitocondrial. Los niveles de GSH en músculo esquelético son constantes (41), y muchos estudios apuntan a que el transporte de GSH a las células no cambia durante la edad. En contraste, los niveles de GSSG se ven incrementados con la edad, por lo que el cociente GSH/GSSG decrece significativamente durante la edad, lo cual sugiere que el envejecimiento podría causar alteraciones significativas en las cantidades de glutatión en músculo esquelético (42).

La peroxidación lipídica es de especial importancia a la hora de explicar el daño oxidativo. La peroxidación de las membranas biológicas origina un detrimento en su fluidez, lo cual facilita el intercambio de fosfolípidos entre las dos capas lipídicas, y además produce un incremento en la permeabilidad de la membrana a distintas sustancias. En músculo esquelético de humanos, las lipoperoxidasas (LPO) están en niveles mayores en sujetos ancianos que en jóvenes (42). Además, los niveles de LPO en mujeres jóvenes son significativamente menores (sobre un 50%) que en hombres jóvenes. Esto explica el efecto protector de los estrógenos frente a la peroxidación lipídica (43). En cualquier caso, se ha visto que los niveles de LPO son significativamente mayores en hombres y mujeres durante el proceso de envejecimiento.

En músculo esquelético, los niveles de peroxidación lipídica también dependen del tipo de fibra muscular en el que acontezca. La peroxidación lipídica ocurre predominantemente en fibras musculares tipo I (mayoritariamente oxidativas), donde la producción de ROS probablemente sea debida a una alteración mitocondrial. A la vista de estos resultados, parece que la peroxidación está influenciada por distintos factores, como la edad, el sexo y la composición de fibras musculares. Parece ser que la acumulación de productos de la oxidación produce una disminución en la proliferación de células satélite, proliferación del SR y del sistema tubular (44).

Una teoría muy plausible sobre los mecanismos que ocurren en el músculo durante la edad, es la del daño oxidativo a las células satélite. Estas células están implicadas en el crecimiento normal del músculo y en la regeneración del mismo tras lesiones o enfermedades. La capacidad antioxidante de estas células decrece en los últimos años de vida. Algunos

autores refieren que un episodio de estrés oxidativo en las células satélite, es suficiente para inducir una pérdida de viabilidad, una menor esperanza de vida y un detrimento sustancial en la capacidad proliferativa (45).

Sedentarismo y alimentación pobre en proteínas

A medida que una persona envejece, la actividad física va decayendo y con ello los sistemas fisiológicos de adaptación al estrés/ejercicio. Además, las funciones de reserva del músculo esquelético y cardíaco van disminuyendo, lo cual contribuye a que el anciano tenga una percepción incrementada del esfuerzo que requiere una determinada tarea, en comparación a la percepción que tenía sobre el mismo cuando era joven. Si dichas tareas se perciben como más tediosas, el individuo evitará en mayor medida dicho esfuerzo físico. Cuanto más se evita el ejercicio físico, más disminuyen los mecanismos fisiológicos de reserva, lo cual conduce al desarrollo de sarcopenia (1).

Respecto a la malnutrición en el anciano, se define como la alteración de la composición corporal por privación absoluta o relativa de nutrientes. En la vejez se produce un detrimento de la masa magra, lo cual determina una reducción de las necesidades calóricas. Por otro lado, se produce una disminución del gusto por pérdida de papilas gustativas y olfato. Las comidas resultan más insípidas y tienden a condimentarlas en exceso o a no comer. Además, se produce una reducción en la secreción gástrica que puede dificultar la absorción de fólico, hierro, calcio y B₁₂ y enlentecimiento del vaciamiento gástrico, lo que produce una saciedad precoz. También disminuye la secreción de saliva, lo cual dificulta la formación del bolo alimenticio. Todo lo anterior, sumado a un predominio de hormonas anorexígenas y a una menor absorción de vitamina D, desencadena en el anciano una situación de malnutrición que se traduce en una pérdida de peso que puede llegar a ser de más de 2,5 kg mensual. Estas carencias nutricionales predisponen a que el individuo padezca sarcopenia y a empeorar el cuadro de este síndrome (46).

Conclusiones

Tras el estudio de la bibliografía existente, queda claro que para el desarrollo de la sarcopenia intervienen distintos mecanismos moleculares como los cambios a nivel muscular, el cambio en el balance hormonal, el daño oxidativo y un incremento en los procesos apoptóticos entre otros.

Durante el proceso de envejecimiento, todos los tejidos, incluyendo el músculo esquelético, experimentan una pérdida en la conservación de la homeostasis. Desde un punto

de vista fisiológico, en el anciano se evidencia una pérdida de fibras musculares de tipo II, una acumulación de mutaciones en DNA mitocondrial, así como una disminución en la síntesis proteica muscular.

Respecto a la apoptosis, se sabe que juega un papel importante en la disfunción del músculo, pero muchas de las vías apoptóticas siguen siendo desconocidas.

La desregulación a nivel hormonal también resulta de especial interés a la hora de estudiar la etiología de la sarcopenia. El detrimento de las hormonas sexuales se traduce en una menor masa y fuerza muscular. Esta disminución de masa y fuerza podría ser debida también a una disfunción de la insulina, así como también podría ser causa de una disminución de vitamina D y un aumento de hormona paratiroidea.

Respecto al estrés oxidativo, se sabe que durante la vejez se encuentra elevado. El deterioro en los sistemas antioxidantes y el incremento en la producción de ROS en la mitocondria darían lugar al inicio de la apoptosis celular, hechos clave que envuelven al síndrome sarcopénico.

Todos los mecanismos moleculares y bioquímicos citados anteriormente, siguen sin estar del todo establecidos. En conclusión, es necesaria la realización de más estudios que permitan una mejor comprensión de los mecanismos de modulación entre catabolismo y anabolismo muscular que tienen lugar en la sarcopenia, junto con el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras eficaces.

Bibliografía

- (1) Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003 Oct;58(10):M911-6.
- (2) Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004 Nov;33(6):548-555.
- (3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 Jul;39(4):412-423.
- (4) Peláez RB. Sarcopenia en ancianos. *Endocrinología y Nutrición* 2006;53(5):335-344.
- (5) Grossmann M. Myostatin inhibition: a new treatment for androgen deprivation-induced sarcopenia? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99(10):3625-3628.

- (6) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998 Apr 15;147(8):755-763.
- (7) Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(1):80-85.
- (8) Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley J, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 2008;12(7):433-450.
- (9) Rexach JS. Consecuencias clínicas de la sarcopenia. *Nutrición Hospitalaria* 2006;21(3):46-50.
- (10) Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006;21(Supl 3):38-45.
- (11) Buonocore D, Rucci S, Vandoni M, Negro M, Marzatico F. Oxidative system in aged skeletal muscle. *Muscles, ligaments and tendons journal* 2011;1(3):85.
- (12) Murakami H, Guillet C, Tardif N, Salles J, Migné C, Boirie Y, et al. Cumulative 3-nitrotyrosine in specific muscle proteins is associated with muscle loss during aging. *Exp Gerontol* 2012;47(2):129-135.
- (13) Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2003;58(11):M999-M1001.
- (14) Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. : Elsevier Health Sciences; 2011.
- (15) Doherty TJ, Vandervoort AA, Taylor AW, Brown WF. Effects of motor unit losses on strength in older men and women. *J Appl Physiol* (1985) 1993 Feb;74(2):868-874.
- (16) Short KR, Nair KS. Does aging adversely affect muscle mitochondrial function? *Exerc Sport Sci Rev* 2001;29(3):118-123.
- (17) Desagher S, Martinou J. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Trends Cell Biol* 2000;10(9):369-377.
- (18) Song Z, Steller H. Death by design: mechanism and control of apoptosis. *Trends Cell Biol* 1999;9(12):M49-M52.
- (19) Bitko V, Barik S. An endoplasmic reticulum-specific stress-activated caspase (caspase-12) is implicated in the apoptosis of A549 epithelial cells by respiratory syncytial virus. *J Cell Biochem* 2001;80(3):441-454.
- (20) Brown M, Ross T, Holloszy J. Effects of ageing and exercise on soleus and extensor digitorum longus muscles of female rats. *Mech Ageing Dev* 1992;63(1):69-77.

- (21) Cortopassi G, Wong A. Mitochondria in organismal aging and degeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 1999;1410(2):183-193.
- (22) Fitts R, Troup J, Witzmann F, Holloszy J. The effect of ageing and exercise on skeletal muscle function. *Mech Ageing Dev* 1984;27(2):161-172.
- (23) Dionne IJ, Kinaman KA, Poehlman ET. Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *J Nutr Health Aging* 2000;4(3):156-161.
- (24) Jacobsen D, Samson M, Kezic S, Verhaar H. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas* 2007;58(1):7-18.
- (25) Williams MB, Hernandez J, Thompson I. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist effects on skeletal muscle: how hormonal therapy in prostate cancer affects muscular strength. *J Urol* 2005;173(4):1067-1071.
- (26) Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(12):4481-4490.
- (27) Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003 May;6(3):295-299.
- (28) Perry HM, Horowitz M, Morley J, Patrick P, Vellas B, Baumgartner R, et al. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in older people. *Metab Clin Exp* 1999;48(8):1028-1032.
- (29) Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998 May 1;101(9):2000-2007.
- (30) Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Rosenberg IH, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr* 1997 Oct;66(4):929-936.
- (31) Bischoff H, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin H, et al. In situ detection of 1, 25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33(1):19-24.
- (32) Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000 Dec;55(12):M716-24.
- (33) Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle

strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002 May;57(5):M326-32.

(34) Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119(6):526. e9-526. e17.

(35) Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972 Apr;20(4):145-147.

(36) Buonocore D, Rucci S, Vandoni M, Negro M, Marzatico F. Oxidative system in aged skeletal muscle. *Muscles, ligaments and tendons journal* 2011;1(3):85.

(37) Jackson MJ, McArdle A. Age-related changes in skeletal muscle reactive oxygen species generation and adaptive responses to reactive oxygen species. *J Physiol (Lond)* 2011;589(9):2139-2145.

(38) Broome CS, Kayani AC, Palomero J, Dillmann WH, Mestral R, Jackson MJ, et al. Effect of lifelong overexpression of HSP70 in skeletal muscle on age-related oxidative stress and adaptation after nondamaging contractile activity. *FASEB J* 2006 Jul;20(9):1549-1551.

(39) Ljubcic V, Hood DA. Kinase-specific responsiveness to incremental contractile activity in skeletal muscle with low and high mitochondrial content. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 Jul;295(1):E195-204.

(40) Vasilaki A, Mansouri A, Van Remmen H, Van Der Meulen J, Larkin L, Richardson A, et al. Free radical generation by skeletal muscle of adult and old mice: effect of contractile activity. *Aging cell* 2006;5(2):109-117.

(41) Marzani B, Felzani G, Bellomo RG, Vecchiet J, Marzatico F. Human muscle aging: ROS-mediated alterations in rectus abdominis and vastus lateralis muscles. *Exp Gerontol* 2005;40(12):959-965.

(42) Pansarasa O, Castagna L, Colombi B, Vecchiet J, Felzani G, Marzatico F. Age and sex differences in human skeletal muscle: role of reactive oxygen species. *Free Radic Res* 2000;33(3):287-293.

(43) Marzani B, Pansarasa O and Marzatico F. "Oxidative stress" and muscle aging: influence of age, sex, fiber composition and function. *Basic And Applied Myology: Citeseer*; 2004;14:37-44.

(44) Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe D, Harris T. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporosis Int* 2010;21(4):543-559.

- (45) Renault V, Thornell L, Butler-Browne G, Mouly V. Human skeletal muscle satellite cells: aging, oxidative stress and the mitotic clock. *Exp Gerontol* 2002;37(10):1229-1236.
- (46) Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia. Tratado de geriatría para residentes. : Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; 2007.