

BIOMARCADORES MOLECULARES EN LA PREDICCIÓN DE SARCOPENIA.

Garza-González Elena L., Gallegos-Flores Elaine A., Hernández-Gutiérrez Jazmín, Flores-Monsivais Janeth E., Nava-González Edna J

Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León

RESUMEN

A lo largo de la vida se presentan diferentes cambios a nivel de composición corporal, siendo más notorios durante el proceso de envejecimiento. La sarcopenia se define como la pérdida progresiva y constante de la masa muscular magra así como la función y la fuerza del músculo esquelético. Se presenta como un proceso del envejecimiento, en el que el cuerpo experimenta un deterioro progresivo de calidad, reducción de tamaño, número de las fibras musculares, colágeno, modificación de unidad motora que se ha relacionado con el aumento de porcentaje de grasa, cambios hormonales, mecanismos inflamatorios, estrés oxidativo, ingesta de proteínas y actividad física. El envejecimiento puede ser considerado como la resistencia de varios estímulos anabólicos al músculo (sistema nervioso central [SNC], hormona del crecimiento, estrógeno, testosterona, proteína dietética, actividad física, acción de insulina) y posiblemente el desarrollo de varios procesos catabólicos naturales del mismo (inflamación subclínica, producción de citoquinas catabólicas: factor de necrosis tumoral [TNF- α], interleucina-6 [IL-6], interleucina-1 β [IL-1 β], antagonista del receptor de IL-1, IL-1R β). Aunque las causas de la sarcopenia todavía no se comprenden claramente, existen muchos mecanismos potenciales que han sido investigados en mayor o menor medida, como la edad, las relacionadas a la enfermedad, nutrición y actividad física. Los criterios para identificar a la sarcopenia incluye la cantidad, función muscular y el rendimiento físico, lo cual, si se llegaran a integrar biomarcadores moleculares en la evaluación clínica, el diagnóstico podría efectuarse de una manera temprana, para evitar la complicaciones asociadas a la fragilidad.

Palabras Clave: Biomarcador, predicción, sarcopenia.

ABSTRACT

During our life span the body experiences profound changes at the level of our corporal composition. Such changes become quite obvious during the process of aging. Sarcopenia is defined as the progressive and constant loss of lean muscle mass as well as the function and strength of skeletal muscle. It is usually presented as a process of aging, in which the body experiences a progressive deterioration of quality, reduction in size, number of muscle fibers, collagen, motor unit modification (which has been associated with increased percentage of fat), hormonal changes, inflammatory mechanisms, oxidative stress, protein intake and physical activity. Aging can be considered as the resistance of several anabolic stimuli to the muscle (central nervous system [CNS], growth hormone, estrogen, testosterone, dietary protein, physical activity, insulin action) and possibly the development of several natural catabolic processes (TNF- α , interleukin-6 [IL-6], interleukin-1 β [IL-1 β], IL-1 receptor antagonist, IL-1R β). Although the causes of sarcopenia are still not clearly understood, there are many potential mechanisms that have been investigated to a greater or lesser extent, such as age, diseases related to nutrition, and physical activity. Criteria for characterizing the presence of sarcopenia include muscle amount, muscle function, and physical performance. Integrating these parameters with measurements of molecular biomarkers during the clinical evaluation could lead to an earlier diagnosis in order to avoid the complications associated with muscular fragility.

Key words: Biomarker, prediction, sarcopenia

Citation: Garza-González EL., Gallegos-Flores EA., Hernández-Gutiérrez J., Flores-Monsivais JE., Nava-González EJ. (2017) Biomarcadores moleculares en la predicción de sarcopenia. Revista de Salud Pública y Nutrición, 16(1), 23-32

Editor: Esteban G. Ramos Peña, Dr. CS., Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública, Monterrey Nuevo León, México

Copyright: ©2017 Garza-González EL., et al. This is an open-access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License [CC BY-ND 4.0], which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

DOI: <https://doi.org/10.29105/respyn16.1-4>

Email: edna.navag@uanl.mx

INTRODUCCIÓN

El término “sarcopenia” proviene de las palabras griegas *sarx* (que significa carne) y *penia* (significado de la pérdida), fue originalmente pensado para representar la pérdida de la masa muscular relacionada con la edad y el envejecimiento (Baumgartner, 1984). Fue propuesto por Rosenberg y se refiere a la pérdida de la masa muscular apendicular esquelética menor a dos desviaciones estándar por debajo del promedio de personas jóvenes sanas, corregida para la superficie corporal en metros cuadrados (Ávila-Funes, 2008).

Baumgartner define sarcopenia como “la masa muscular esquelética apendicular dividida por la altura al cuadrado en metros (índice de masa muscular)”, dos desviaciones estándar o más por debajo de los valores de referencia para individuos jóvenes y saludables, medida con absorciometría dual de rayos X (DXA). La sarcopenia es el descenso progresivo de la masa muscular esquelética y fuerza que ocurre entre el 3-8% por década después de los 30 años (Baumgartner, 1984).

La disminución de la masa celular con la edad se debe en gran medida a la pérdida de masa muscular. Además, hay una disminución en la “calidad” de la masa corporal magra, ya que la masa celular disminuye más rápidamente que el tejido conectivo intercelular y el agua. Es decir, medio kilogramo de tejido magro de una persona mayor es sistemáticamente diferente a medio kilogramo de tejido magro de una persona joven, ya que tiene relativamente menos tejido intracelular y relativamente más extracelular (Roubenoff & Hughes, 2000).

Merece especial atención mencionar al grupo europeo que recientemente publicó un consenso para la definición y el diagnóstico de la sarcopenia. Dicho grupo denominado European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), estableció el considerar los siguientes criterios de evaluación para hacer diagnóstico de sarcopenia: masa muscular disminuida, fuerza muscular disminuida, capacidad física disminuida (Velázquez Alva & Irigoyen Camacho, 2011).

El Consenso subraya la importancia de considerar los diferentes estadios de la sarcopenia, los cuales reflejan su severidad y sugieren etapas de pre-

sarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa. Se asocia a la sarcopenia con otros síndromes como la caquexia, la fragilidad y otras condiciones como la obesidad sarcopénica (Velázquez Alva & Irigoyen Camacho, 2011).

Sarcopenia multifactorial

Los primeros trabajos relativos a este tema estiman que el ritmo de pérdida se encuentra entre 0,5 y 2% por año a partir de los 50 años, atribuyendo la reducción principalmente al descenso del número de fibras musculares, tanto tipo I como tipo II. Datos posteriores informan que si bien la pérdida de masa muscular relativa es más temprana, situándose a la edad de 30 años, la masa muscular absoluta no comienza a descender hasta la quinta década de vida, siendo además mayor en las extremidades inferiores que en las superiores (Gómez-Cabello, 2012).

En los hombres de 20 a 29 años, la masa celular representa el 59% de la masa corporal magra; en cambio, en los hombres de 80 a 89 años, la masa celular es sólo el 46% de la masa magra la cual ha disminuido significativamente. Así, hay un cambio tanto cuantitativo como cualitativo en la masa corporal magra con la edad. Sin embargo, el cambio en la proporción de la masa celular a la masa magra no puede ser detectado por métodos basados en la densidad, como el pesaje bajo el agua, porque la densidad del tejido fino se mantiene estable con la edad. De manera que la sarcopenia es realmente un trastorno de las células musculares, que impulsan la disminución de la masa celular del cuerpo, en donde a nivel muscular, como en el nivel corporal total, hay una disminución cuantitativa y cualitativa. La pérdida cuantitativa ocurre tanto por la disminución en la cantidad de miocitos como por la reducción en el contenido de proteínas de las células musculares restantes. A medida que disminuye la cantidad de músculo, se acompaña de una disminución en la “calidad muscular”, definida funcionalmente en términos de la fuerza muscular (Roubenoff & Hughes, 2000).

Después de mediados de la vida, la masa muscular disminuye alrededor del 6% por década. En el estudio New Mexico Elder Health Survey, la prevalencia de sarcopenia en adultos mayores fue del 14% dentro del grupo de edad de 65 a 69 años y más del 50% en los de 80 años o más. Varios estudios en los últimos años han considerado el impacto

potencial de la sarcopenia sobre el deterioro funcional, la discapacidad física, la salud, la mortalidad y la función metabólica, como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la dislipidemia y la hipertensión (Khamseh, Malek, Aghili & Emami, 2011).

En la actualidad sabemos que la diabetes podría considerarse un «proceso de envejecimiento acelerado» que intensifica la fragilidad, siendo esta última una condición altamente relacionada con la sarcopenia. Lo anterior cobra importancia al reconocer que ha aumentado la prevalencia de diabetes tipo 2 en el adulto mayor y que esta podría contribuir a las condiciones comórbidas de los ancianos (Khamseh, Malek, Aghili, Emami, 2011). La sarcopenia es multifactorial y está relacionada con el estrés oxidativo, habiéndose considerado como más importantes la alteración en la síntesis y degradación de las proteínas, los procesos inflamatorios, las alteraciones hormonales y la disfunción mitocondrial (Cruz-Jentoft & Cuesta, 2011). Durante el proceso de envejecimiento se tiene relación con obesidad, osteoporosis y enfermedades metabólicas (Rieu, 2006).

La sarcopenia como proceso multifactorial presenta pérdida de neuronas motoras, estrés oxidativo, la ingesta de proteínas y la actividad física.

Existen una gran cantidad de factores que durante la senectud contribuyen a un déficit en la ingesta y que suelen conllevar a un aumento del ritmo de pérdida de masa corporal, muscular y ósea en este grupo de población: disminución del factor agradable de la comida provocado por la pérdida del gusto y el olfato, pérdida de apetito causado por las citoquinas pro-inflamatorias y aumento de los niveles de leptina, deficiente salud oral y estado dental, coexistencia de otras enfermedades y efectos secundarios de los fármacos para las mismas, demencia, depresión, vaciado gástrico ralentizado y/o reducción de la capacidad del estómago. Independientemente de la causa, la pérdida de peso corporal se asocia con la aparición y desarrollo de la sarcopenia y la osteoporosis por una aceleración de la pérdida de masa muscular y masa ósea (Gómez-Cabello, 2012).

Varios mecanismos han sido propuestos en la aparición de la sarcopenia, pero su contribución específica aún es desconocida. Probablemente es un

proceso multifactorial donde participa la pérdida de las neuronas motoras alfa, cambios hormonales, mecanismos inflamatorios, el estrés oxidativo, ingesta de proteínas y actividad física. La pérdida muscular ha sido demostrada de manera directa por biopsias de músculo y métodos radiológicos, pero también de manera indirecta a través de la disminución en la eliminación de la creatinina y la 3-metilhistidina en la orina (Gómez-Cabello, 2012; Ávila-Funes, 2008).

El papel de la deficiencia proteica en el desarrollo de sarcopenia es más problemático. Castañeda y colaboradores han demostrado que comer la mitad de la recomendación dietética diaria (RDA) de proteína de 0,8 g/kg/día condujo a disminuciones significativas de la fuerza, la masa celular corporal y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) en mujeres posmenopáusicas (Roubenoff & Hughes, 2000).

Según las encuestas de USDA sobre alimentos y nutrientes, aproximadamente un tercio de hombres y mujeres mayores de 60 años consumen menos de 0.8g/kg de proteína por día y el 15% ingiere aproximadamente menos de 75% de la RDA (recomendación dietética por sus siglas en inglés) (Roubenoff & Hughes, 2000).

Entre los hispanos, aproximadamente el 30% de los adultos mayores de 20 años no cumplen con la RDA de proteína y el 13% consumen menos del 75% de la recomendación diaria. Este dato sorprende, dado que en Estados Unidos la ingesta media de proteína es de 1.2 g/Kg/día, por encima de la RDA (Roubenoff & Hughes, 2000).

La pérdida muscular es un proceso inevitable, pero se recomienda tener un consumo aproximado de 25-30 gr. de proteína de alta calidad, y se sugiere que la adición de leucina suplementario a las comidas de nutrientes mixtos normales puede mejorar o normalizar la síntesis de proteínas musculares en el envejecimiento muscular (Paddon-Jones, 2009). Estudios demuestran en pacientes jóvenes y en adultos mayores que la suplementación de leucina resultó en un aumento significativo en la síntesis de proteína muscular ($p < 0,05$) (Rieu, 2006).

El desajuste progresivo entre la masa y la fuerza se produce debido a un deterioro progresivo de la

"calidad" del músculo, incluyendo la disminución del tamaño y el número de las fibras, la reducción intrínseca de la contractilidad en las fibras intactas, micro y macro infiltración de los ácidos grasos, el aumento de colágeno, la modificación de la unidad motora, y la alteración de la modulación neurológica de la contracción. También ha surgido evidencia de que la fuerza muscular es más importante que la masa muscular como determinante de la limitación funcional y la disminución del estado de salud en la edad avanzada (Ávila-Funes, 2008).

A lo largo del tiempo se ha encontrado una relación positiva entre la sarcopenia y diversos biomarcadores, los cuales son componentes fisiopatológicos importantes del síndrome, que nos ayudan a delimitar rangos para poder prevenir el avance de la patología (Gómez-Cabello, 2012).

Mecanismos potenciales

Aunque las causas de la sarcopenia todavía no se comprenden claramente, existen muchos mecanismos potenciales que han sido investigados en mayor o menor medida. En general, el envejecimiento puede ser pensado como la retirada o resistencia de varios estímulos anabólicos al músculo (entrada del sistema nervioso central [SNC], hormona del crecimiento, estrógeno, testosterona, proteína dietética, actividad física, acción de la insulina) y posiblemente el desarrollo de procesos catabólicos (inflamación subclínica, producción de citoquinas catabólicas, como factor de necrosis tumoral- α [TNF- α], interleucina-6 [IL-6], y posiblemente interleucina-1 β [IL-1 β], identificado directa o indirectamente a través del aumento de su proteína antagonista, antagonista del receptor de IL-1, IL-1R α) (Roubenoff & Hughes, 2000).

El envejecimiento "*per se*" está asociado con un progresivo aumento del nivel de citoquinas pro-inflamatorias, cuyas concentraciones se ha observado que también están muy elevadas en la sarcopenia, obesidad y osteoporosis.

La pérdida muscular se reemplaza con tejido adiposo y fibroso, la cual provoca disminución en la funcionalidad del organismo. Las implicaciones de la infiltración grasa en el músculo son poco comprendidas, debido a que esta presenta características metabólicas similares a la grasa visceral, con actividades endócrinas y parácrinas,

incluyendo la secreción de hormonas y marcadores inflamatorios, lo que podría exacerbar la sarcopenia y contribuir a la aparición de la fragilidad (Ávila-Funes, *et al.*, 2008).

La grasa es un tejido metabólicamente activo que secreta citoquinas pro-inflamatorias como son la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), ambas están relacionadas positivamente con la masa grasa y negativamente con la masa muscular, participando activamente en el desarrollo de la sarcopenia al provocar una pérdida involuntaria de la masa libre de grasa sin que el descenso del peso esté inicialmente presente (Gómez-Cabello, 2012).

BIOMARCADORES METABÓLICOS

La identificación de las personas con sarcopenia se basa en la evaluación de la función muscular y la fuerza, lo cual, si se llegaran a identificar biomarcadores, el diagnóstico podría efectuarse de una manera temprana (Ferrucci *et al.*, 2002).

Los marcadores biológicos representan múltiples sistemas e incluyen el aumento de los marcadores de inflamación (activación de la respuesta inflamatoria), considerándose los marcadores primarios (Katz, 2004; Walston *et al.*, 2002). La inflamación crónica es un estado asociado al envejecimiento y del deterioro funcional, es el resultado de un proceso en el cual las citocinas son el mediador, las cuales se producen en exceso como consecuencia de deficiencias, estrés o de los propios mecanismos inflamatorios, que influyen en la masa muscular (Katz, 2004).

Se plantea la hipótesis de que el envejecimiento está vinculado a un estado inflamatorio subclínico caracterizado por un aumento del nivel de IL6 y niveles más bajos de IGF1. Estos cambios se asocian con pérdida acelerada de masa muscular, pérdida de masa sin grasa y un aumento de la masa grasa. IGF1, una hormona peptídica, es un factor anabólico que mantiene la masa muscular.

A través de la actividad del sistema de proteína quinasa se promueve la absorción de glucosa por el músculo y la grasa. La adiponectina es una adipocina que aumenta la sensibilidad a la insulina, regula la absorción de glucosa por músculos a través de la activación del sistema de proteína quinasa. El eje

insulino-glucosa, juega un papel importante en la inflamación, que precede a la sarcopenia. En la diabetes, se ha demostrado que el nivel circulante de adiponectina disminuye, lo cual podría contribuir al deterioro del tejido muscular. Por otra parte, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias juegan un papel importante en la degradación de las proteínas y la apoptosis en las células musculares (Khamseh, Malek, Aghili, Emami, 2011).

Otros factores involucrados y potenciales mediadores de la inflamación son las citocinas, como la interleucina 6 (IL-6) y 1 (IL-1), ya que en el envejecimiento estas sustancias se producen en cantidades más elevadas, lo que sugiere que el mecanismo modulador de la inflamación en el adulto mayor está alterado (Ferrucci *et al.*, 2002). Los niveles elevados de las citocinas, principalmente la IL-6, provocan el catabolismo acelerado de proteínas, además de que induce la síntesis de otras proteínas como la proteína C reactiva e influye de manera negativa en la síntesis de otras como la albúmina (Walston *et al.*, 2002). Existen irregularidades en la transcripción del factor nuclear kappa B (Nf- κ B), el cual es fundamental en la regulación de la expresión de una amplia variedad de citosinas.

Otros biomarcadores son los endócrinos. Cambios en el sistema neuroendócrino están relacionados con la declinación del sistema musculo-esquelético. Los niveles bajos de IGF-1, sulfato de dehidroepiandrosterona y de vitamina D se han relacionado con sarcopenia (Fried, 2001; Montero-Odasso, 2005).

Leptina

Hormona neuroendócrina liberada por las células adiposas al torrente sanguíneo, actúa como factor de señalización desde el tejido adiposo hasta el Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo una señal de saciedad del hambre e incremento del metabolismo. Se ha observado que las concentraciones de esta hormona están más elevadas en las personas mayores, especialmente en hombres, en los que el descenso de los niveles de testosterona provocan un aumento de la concentración de leptina (Gómez-Cabello, 2012).

La leptina y la cantidad de tejido adiposo corporal dependen del sexo, ya que los niveles de esta

hormona son aproximadamente dos a tres veces más altos en las mujeres, independientemente de la adiposidad. Es necesario tener presente que los niveles de leptina se encuentran directamente relacionados con la cantidad de grasa corporal. La leptina representa el principal aspecto biológico y metabólico de disfunción o función apropiada del adipocito (Nava-González, 2014, 2015).

La leptina, por su parte, es una hormona que se incrementa de manera secundaria en respuesta a la deficiencia de andrógenos. La leptina favorece la anorexia e incrementa la tasa metabólica, lo cual disminuye el aporte de alimentos, promueve los mecanismos catabólicos y puede llevar a desnutrición, sarcopenia y fragilidad (Avila-Funes J.A., 2007).

Citocina

La vulnerabilidad y el deterioro del adulto mayor pueden ser el producto de un proceso en el cual las citocinas son el mediador. Éstas son producidas en exceso como consecuencia de deficiencias, infecciones, estrés o defectos del sistema inmunológico o de los mecanismos inflamatorios, y su efecto no es solamente sobre la masa muscular sino también sobre otros elementos quizá ligados a la fragilidad, como el estado nutricional. Así, cuando la desnutrición se presenta, el problema puede agravarse puesto que el anciano está en riesgo de infecciones de repetición o úlceras de presión u otros problemas que provocan una nueva liberación de citocinas y la consecuente cronicidad de la respuesta inflamatoria.

Las citocinas tienen un efecto benéfico como mecanismo de protección, pero su sobreproducción y la cronicidad del estado inflamatorio pueden ser dañinos.

Además de la disminución de los estímulos anabólicos que se produce con la edad, existe evidencia de un aumento en los estímulos catabólicos. Por ejemplo, Roubenoff *et al.*, encontraron que la producción de IL-6 e IL-1R α por las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los participantes de edad avanzada ambulatoria (72-92 años) en el Framingham Heart Study fue significativamente mayor que a partir de los más jóvenes controles (40 años) (Roubenoff & Hughes, 2000).

Se ha encontrado una asociación entre fragilidad, un estado proinflamatorio y la activación de la cascada de la coagulación, reflejadas en la elevación de los niveles de biomarcadores de la coagulación, el aumento en las cuentas celulares de neutrófilos y leucocitos, y la elevación de los niveles séricos de citocinas proinflamatorias como proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL-6). La IL-6 actúa como un factor de transcripción y transductor de señales que impacta de manera adversa el apetito, el funcionamiento del sistema inmune, la cognición y el músculo esquelético (Esper *et al.*, 2011).

TNF- α

Se ha demostrado que el TNF plasmático está aumentado y puede reflejar la producción de la citoquina por los adipocitos. El TNF es especialmente importante porque ha sido implicado como causa de resistencia a la insulina y representa la presencia de inflamación crónica subclínica deletérea (Nava-González, 2015). Estos datos sugieren varios puntos: (i) a diferencia de la situación en la caquexia causada por una enfermedad inflamatoria o infecciosa, el envejecimiento no está asociado con una producción en exceso de PBMC de IL-1 o TNF; por lo tanto, si hay un papel para las citoquinas catabólicas en el desarrollo de sarcopenia, es probable que sea un problema más gradual y leve que en una enfermedad aguda; (ii) el aumento de IL-6 e IL-1R α puede ser un intento de regular a la baja un estímulo inflamatorio ascendente que es catabólico para el músculo y no un estímulo directo (Roubenoff & Hughes, 2000).

El TNF- α es una de las citocinas inflamatorias que está ligada a un estado resistente a la insulina y la sarcopenia. Afecta la vía de señalización de la insulina, lo que podría agravar su resistencia. Los altos niveles de TNF- α promueven la apoptosis mediante la activación del receptor de muerte en la superficie celular del músculo envejecido (Khamseh, Malek, Aghili & Emami, 2011).

La resistencia a la insulina es un sello distintivo de la diabetes tipo 2, y el músculo es el objetivo primario de la acción de la insulina y la eliminación de la glucosa. Se sabe que la insulina desempeña un papel importante en el mantenimiento de la función muscular porque se considera un factor anabólico que suprime la proteólisis. Por otra parte, la función

muscular adecuada depende de la captación de glucosa mediada por la insulina por el músculo (Khamseh, Malek, Aghili, & Emami, 2011).

Interleucina 6 (IL6)

IL6 es un mediador de los cambios en la composición corporal asociados al proceso de envejecimiento, y está implicada en enfermedades de fisiopatología diferente pero bastante comunes en el anciano, como la enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, artritis, depresión y demencia. Se ha demostrado que la masa muscular de las personas mayores tiene la misma capacidad para producir IL-6 durante el ejercicio que en personas jóvenes (Gómez-Cabello, 2012).

La IL-6 es una citoquina ligeramente catabólica que también tiene propiedades anti-inflamatorias, mientras que IL-1R α es un antagonista puro de citoquina sin efectos catabólicos. Fue identificada originalmente como una citocina producida principalmente por células inmunes, pero muchos tejidos son capaces de producirla, entre ellos el tejido adiposo y el tejido muscular esquelético. El tejido adiposo visceral secreta más IL-6 que el tejido adiposo abdominal subcutáneo. Recientemente se ha demostrado que la IL-6 se encuentra involucrada en la regulación de muchos sistemas metabólicos y endócrinos como regulación de la respuesta inflamatoria. Las concentraciones elevadas de IL-6 podrían predecir el desarrollo de diabetes tipo 2, jugando un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, ya que esta adipocina estimula la producción de fibrinógeno y proteína C reactiva por el hígado, disminuye niveles de colesterol HDL, aumenta agregación de trombocitos y expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales. Todo esto sugiere que la producción y liberación de IL-6 por el tejido adiposo puede promover directamente la aterosclerosis en sujetos obesos (Tejero & Teran, 2006).

Es importante considerar que el adulto mayor las produce en cantidades más elevadas como respuesta a diversos estímulos y que su respuesta inflamatoria es más prolongada que en los jóvenes; todo esto es sugerente de que el mecanismo modulador de la inflamación está modificado en los ancianos.

Niveles altos de IL6, provocan el catabolismo acelerado de proteínas. También implicada de

manera importante en la respuesta inmune contra los estímulos dañinos, además de que induce la síntesis de otras proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, las haptoglobinas, el fibrinógeno, el factor VIII y el dímero D, pero influye de forma negativa en la síntesis de otras como la albúmina.

Interleucina 1 (IL1)

Factor de necrosis tumoral α , la IL1, el α -interferón y el factor neurotrófico ciliar, han demostrado una relación con la “anorexia” del envejecimiento, y a su vez con el estado nutricional y la masa muscular. A pesar de que el mecanismo no es del todo claro, la elevación de citosinas resulta en disminución progresiva del número de fibras musculares, pérdida de peso, pérdida de masa muscular con la respectiva pérdida de la fuerza (Khamseh, Malek, Aghili & Emami, 2011).

Kappa B (NF- κ B)

Al respecto y a partir de lo visto en modelos animales, la irregularidad en la transcripción del factor nuclear kappa B (NF- κ B) parece ser crucial de la inmuno-senescencia. Dicho factor es fundamental en la regulación de la expresión de una amplia variedad de citocinas, incluyendo IL1, IL2, IL6 y el factor de necrosis tumoral alpha. La posible interacción entre los sistemas endócrino e inmunológico en la génesis de la fragilidad ha favorecido la búsqueda de nuevos biomarcadores que puedan explicar mejor la relación entre las hormonas relacionadas con el mantenimiento de la masa muscular y el sistema inflamatorio (Paddon-Jones, Rasmussen, 2009).

La reciente evidencia implica a la resistencia a la insulina como un elemento clave en la incidencia de la fragilidad. Modelos experimentales han sugerido que la fragilidad podría identificarse, prevenirse y tratarse, como se logró con la activación del factor NF- κ B en el hipocampo de ratones diabéticos (Ávila-Funes, 2008).

Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Es un marcador endócrino relacionado con la declinación del sistema músculo-esquelético en niveles bajos (es considerado el primer mensajero en la secreción de la hormona del crecimiento y que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la masa muscular).

Muchas de las alteraciones presentes en el desarrollo de la sarcopenia tienen elementos comunes con algunas infecciones crónicas o el cáncer, donde también existe debilidad muscular provocada por una ruptura acelerada de las proteínas musculares (Ávila-Funes, 2008).

Hormona del crecimiento

Comienza a disminuir en la cuarta década y disminuye progresivamente durante los años siguientes (Roubenoff & Hughes, 2000). En relación a los estímulos anabólicos (incluyendo los cambios hormonales asociados al envejecimiento), es razonable considerar que la disminución de los andrógenos desempeña un papel importante en la aparición de sarcopenia y el desarrollo del síndrome, puesto que ellos, así como la hormona del crecimiento, están asociados con la fuerza y la masa muscular (Ávila-Funes, 2008).

La terapia de reemplazo con hormona de crecimiento favorece el apetito y ha invertido el catabolismo en los ancianos desnutridos. A pesar de que esta hormona favorece el aumento de la masa muscular, no se ha asociado a una mejoría de su fuerza, además que aumenta la mortalidad y el daño oxidativo (Ávila-Funes, 2008).

Testosterona

De los insumos anabólicos hormonales que disminuyen con la edad, los esteroides sexuales son probablemente los más importantes. Tanto el estrógeno como la testosterona tienen importantes efectos anabólicos en el músculo, aunque el efecto del estrógeno también puede estar mediado a través de su conversión a testosterona (Roubenoff & Hughes, 2000).

La disminución de la testosterona ha sido el principal factor asociado con la pérdida de la masa y fuerza muscular en hombres y mujeres ancianos. Esta disminución está asociada a la discapacidad y a la pérdida de la fuerza de los miembros inferiores. Entre los 25 y 75 años, los niveles medios de testosterona en suero disminuyen alrededor de 30% y la testosterona libre más de 50% (Ávila-Funes, 2008; Roubenoff & Hughes, 2000).

Estrógenos

En las mujeres, la disminución del estrógeno está bien definida durante la menopausia. Tanto el

estrógeno como la testosterona pueden inhibir la producción de citoquinas catabólicas, como IL-1 e IL-6, lo que sugiere que la pérdida de estas hormonas con la edad podría tener efectos catabólicos tanto directos como indirectos en el músculo (Roubenoff & Hughes, 2000).

Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1)

La hormona del crecimiento y las concentraciones circulantes del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) disminuyen igualmente con el avance de la edad. La deficiencia de la hormona de crecimiento y el IGF-1 promueven la sarcopenia (Ávila-Funes, 2008; Maiz, 2005).

La insulina, una de las principales hormonas anabólicas con respecto al músculo, también parece disminuir en su acción a medida que las personas envejecen. En la era pre-insulina, la diabetes mellitus se asoció con pérdida severa de músculo, y la insulina aumenta la masa celular corporal y el nitrógeno corporal en los diabéticos. La acción de la insulina sobre el músculo parece ser principalmente una de inhibición de la descomposición de las proteínas, aunque ha sido difícil demostrar un efecto sostenido de la insulina en el aumento de la síntesis de proteínas musculares. No está claro hasta qué punto la pérdida del efecto anti-catabólico de la insulina ocurre en los no diabéticos a medida que envejecen, pero la resistencia a la insulina podría ciertamente desempeñar un papel en el desarrollo de la sarcopenia. La resistencia a la insulina aumenta con la edad (Roubenoff & Hughes, 2000).

CONCLUSIONES

Hasta ahora, la identificación de los individuos con sarcopenia se basa en la evaluación física y de fuerza muscular. Sin embargo, si se llegaran a identificar biomarcadores, el diagnóstico podría efectuarse de una manera temprana.

En diversos estudios se ha demostrado una asociación entre la sarcopenia y alteraciones de marcadores biológicos, los cuales representan múltiples sistemas e incluyen en su mayoría marcadores de inflamación y coagulación (Walston, 2002). Sin embargo, sus implicaciones se encuentran bajo investigación y la inclusión de estos dentro de la

valoración clínica para el diagnóstico de sarcopenia, no es recomendable aún.

La inflamación “crónica” es un estado asociado al envejecimiento y es probable que el deterioro funcional sea el resultado de un proceso en el cual las citocinas son el mediador, produciéndose en exceso como consecuencia de deficiencias, infecciones o estrés, influyendo sobre la masa muscular.

Se ha propuesto que los niveles elevados de IL-6 pueden predecir la aparición de la sarcopenia, por lo que se convertiría en una vía para detectar a los adultos en riesgo de desarrollarla y probablemente guiar la efectividad de posibles intervenciones de prevención biológica temprana.

Desafortunadamente, en el futuro previsible, no hay tratamiento que pueda revertir esta declinación. Sin embargo, gran parte de la debilidad de la sarcopenia puede revertirse con un programa de ejercicio crónico, que incluya fuerza y flexibilidad, para lograr un mayor nivel de funcionamiento físico y conservar la plasticidad del músculo.

El proceso de envejecimiento no sólo vuelve vulnerable al organismo, sino que aumenta el riesgo de la aparición de deficiencias y discapacidades. La interrelación de todos los factores (antropométricos, bioquímicos, clínicos, dietéticos, genéticos y moleculares) y su impacto en las capacidades físicas y funcionales no han sido del todo estudiadas. Por lo que es probable que el diseño de un modelo explicativo o predictivo de la generación de la sarcopenia, sea uno de los avances en la integración de esos indicadores de evaluación del mismo, aunque se conocen elementos consistentes para su identificación.

No se sabe si factores genéticos, ambientales o patológicos son los determinantes clave de la pérdida de unidades motoras con la edad, ya que actualmente no hay un marcador biológico específico de la sarcopenia. La comorbilidad y el proceso de envejecimiento influyen en la presencia de estos marcadores y las diferentes investigaciones no permiten establecer una relación causal entre los fenómenos biológicos y la sarcopenia, por lo tanto tendrían que seguir explorándose.

Bibliografía

- Avan Aihie Sayer, Holly Syddall, Helen Martin, Harnish Patel, Daniel Baylis, Cyrus Cooper. (2008). The developmental origins of sarcopenia. *Europe PMC Funders Group*, 12.
- Avila-Funes. (2008). La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica. *Gaceta Médica Mexico*, 144, 225-263.
- Avila-Funes J.A., A.-N. S. (2007). El Síndrome de Fragilidad en el Adulto Mayor. *Antología Salud del Anciano*.
- Avila-Funes. (2008). La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica. *Gaceta Médica Mexico*, 144, 225-263.
- Baumgartner RN, K. K. (1984). *Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico*. *Epidemiol.*
- Canda, A. (2015). *Puntos de corte de diferentes diagnósticos de Sarcopenia*. Original, Centro de Medicina del deporte, Nutrición hospitalaria, Madrid.
- Cruz-Jentoft AJ, Cuesta F, G.-C. M.-S. (2011). *La ecolosión de la sarcopenia*. Original, Sociedad Española de Geriatria y gerontología, Observatorio de Sarcopenia, España.
- Sari Stenholm, Tamara B. Harris, Taina Rantanen, Stephen B. Kritchevsky, Luigi Ferrucci. (2009). *Sarcopenic obesity - definition, etiology and consequences*. National institutes of health, National institute on aging.
- Douglas Paddon-Jones, Blake B. Rasmussen. (2009). Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12.
- Elizabeth Tejero, Margarita Teran. (2006). Funciones recientemente descubiertas del tejido adiposo. *Actualizacion*, 29, 117-124.
- Esper. (2011). Fragilidad y Sarcopenia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 54, 12-21.
- Ferrucci, L. C. Cavazzini, A. Corsi, B. Bartali, C.R. Russo, F. Lauretani, L. Ferrucci, A.M. Corsi, B. Bartali, C.R. Russo, S. Bandinelli, J.M. Guralnik. (2002). Biomarkers of Frailty in older persons. *J. Endocrinol Invest*, 25, 25(10-5).
- Gerardo Blancas-Flores, Julio Cesar Almanza-Pérez, Rocio Ivette Lopez-Roa, Francisco Javier alarcon-Aguilar, Rebeca Garcia-Macedo, Miguel Cruz. (2010). La Obesidad como proceso inflamatorio. *SciELO*, 67.
- Gómez-Cabello, G. V.-M. (2012). *Envejecimiento y composición corporal: la obesidad sarcopénica en España*. Revisión, GENU, Nutrición hospitalaria, Zaragoza, España.
- Janssen I, H. S. (2000). *Low relativw muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability*. *J. AmGeriatr Soc.*
- José Alberto Ávila-Funes, S. A.-N.-C. (2008). *La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica*. Institución Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Clínica de Geriatria y Departamento de Medicina Interna, México D.F.
- Katz, I. (2004). Depression and Frailty: The Need for Multidisciplinary Research. *Am J. Geriatr Psychiatry*, 12, 1-6.
- Maiz, A. (2005). El Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. *Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*, N5 (30), 25-30.
- Mohammad E Khamseh, Mojtaba Malek, Rokhsareh Aghili, Zahra Emami. (2011). Sarcopenia and diabetes: pathogenesis and consequences. *British journal of diabetes and vascular disease*, 11.
- Nava-González, E. J. Gallegos-Cabriales, E. Bastarrachea, R. (2014). *Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo. Revisión sistemática de su relación*. *Revista Médica del IMSS*.
- Nava-González, E. J. Cerda-Flores, R. M. García-Hernández, Jasso-de la Peña, G. A. Bastarrachea, R. A. Gallegos-Cabriales, E. C. (2015). *Densidad mineral ósea y su asociación con la composición corporal y biomarcadores metabólicos del eje insulino-glucosa, hueso y tejido adiposo en mujeres*. *Gaceta Médica de México*, 151, 1-9.
- Paddon-Jones, D. R. (2009). *Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia*. The University of Texas Medical Branch, Physical Therapy, Division of Rehabilitation Sciences, Galveston, Texas.
- Rieu I, B. M. (2006). *Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in early men indemently of hyperaminoacidemia*. *J. Physiol.*

- Ronenn Roubenoff, Virginia A. Hughes. (2000). Sarcopenia: Current Concepts. *Nutrition, Exercise Physiology, and Sarcopenia* , 12, 716-724.
- Velázquez Alva M.C., Irigoyen Camacho M.E. (2011). Sarcopenia: Una entidad de relevancia clínica actual. *Ciencias Clínicas* , 12, 22-33.
- Walston, J. Mc Burnie MA. Newman A., Tracy RP, Kop CH. Hirsch, J. Gottdiener, and L.P. Fried. (2002). Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities;. *Arch Inter Med* .
- Yves Rolland, Valerie Lauwers-Cances, Christelle Cristini, Gabor Abellan van Kan, Ian Janssen, John E Morley, and Bruno Vellas . (2009). Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'Osteoporose) Study . *American Society for nutrition* , 1895-1900.