

Relación entre la Sarcopenia y el Ciclo Circadiano

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

From Chronodisruption to Sarcopenia: The Therapeutic Potential of Melatonin

de

Fernández-Martínez J, Ramírez-Casas Y, Acuña-Castroviejo D y colaboradores

integrantes de

Universidad de Granada, Granada, España

El artículo original, compuesto por 22 páginas, fue editado por

Biomoléculas

13(12):1-22, Dic 2023



La sarcopenia es un cuadro clínico que cursa con debilidad muscular y se acentúa con la edad. El ritmo circadiano, regulado por la melatonina, guía numerosos mecanismos fisiológicos que afectan al músculo esquelético.

La sarcopenia, una disminución de la función muscular relacionada con la edad del individuo, es un fenómeno crítico en el contexto del envejecimiento poblacional global. Este artículo trata sobre la definición, las características y el abordaje de la sarcopenia, así como su compleja fisiopatología.

El envejecimiento se define como el declive funcional dependiente del tiempo que afecta a la mayoría de los organismos vivos. Este proceso gradual es un factor de riesgo principal para diversas afecciones como cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, y sarcopenia. La investigación actual destaca el papel de la genética y de los procesos bioquímicos en la velocidad de envejecimiento. La transición demográfica hacia una población envejecida es evidente a nivel mundial, con proyecciones que indican un aumento del 10% al 16% en la proporción de personas mayores de 65 años, entre 2022 y 2050.

La sarcopenia, descrita como la pérdida progresiva de masa y función muscular, es un problema crucial, especialmente con el aumento global de la longevidad antes mencionado. Las definiciones originales de sarcopenia evolucionaron para incluir la función muscular y, en la actualidad, es reconocida como un cuadro independiente en la Clasificación Internacional de Enfermedades-10 (CIE-10). Sin embargo, su detección en la práctica clínica sigue siendo un desafío.

El abordaje de la sarcopenia abarca opciones no farmacológicas y farmacológicas. El ejercicio de resistencia y la nutrición adecuada son fundamentales para lograr mejoras en la masa y la función muscular. Aunque la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado medicamentos específicos para la sarcopenia, se recomiendan diversas opciones farmacológicas, con eficacia y efectos secundarios variados.

La fisiopatología de la sarcopenia involucra aspectos multifactoriales, como el envejecimiento, la predisposición genética, el sedentarismo, las enfermedades cardiovasculares, cambios hormonales y otras afecciones crónicas. Su estudio se ha visto obstaculizado por las diversas definiciones y la identificación de formas agudas y crónicas, así como por enfermedades con síntomas similares

Se destaca la conexión entre inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y apoptosis en el envejecimiento. Estos cuadros interactúan entre sí, lo que se relaciona de forma directa con la fragilidad. Por otro lado, el envejecimiento desequilibra la homeostasis muscular, lo que provoca pérdida de masa y disfunción en las mitocondrias y las proteínas musculares. Este desequilibrio, junto con la activación de vías inflamatorias, contribuye a la disminución de la capacidad funcional muscular y la discapacidad.

Por este motivo, la sarcopenia, como fenómeno global, requiere atención debido a su impacto en la calidad de vida de las personas mayores. La comprensión de sus múltiples factores etiológicos y su abordaje integral son esenciales para enfrentar este desafío creciente en el envejecimiento de la población.

Papel del ciclo circadiano

El sistema circadiano, gobernado por el reloj biológico, adapta los eventos fisiológicos al ciclo diario de luz/oscuridad, lo que, a su vez, influye en todas las funciones de los organismos. Aunque inicialmente se creía que estaba controlado por el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo, ahora se sabe que las células periféricas, incluidas las fibras musculares, contienen relojes influenciados por varias señales ambientales.

Las células especializadas en la retina actúan el reloj circadiano a través del tracto retinohipotalámico, liberando el neurotransmisor glutamato en el núcleo supraquiasmático. El sistema nervioso central controla y sincroniza los relojes periféricos mediante la producción diaria de melatonina. Cuatro familias principales de genes (*Clock*, *Bmal1*, *Per* y *Cry*), junto con moduladores (ROR, REV-ERB) constituyen el núcleo del reloj biológico y operan mediante mecanismos de retroalimentación transcripcional y traduccional. La melatonina es un mediador clave entre los sistemas central y periférico, y su síntesis y liberación siguen un ritmo circadiano.

Existe una conexión entre los genes del sistema circadiano y la inflamación producida en el envejecimiento. Esto genera

cronoalteración y perturbaciones en el sistema circadiano vinculadas con diversas enfermedades. El envejecimiento conduce a cambios en los ritmos circadianos, lo que impacta desfavorablemente en la inmunidad, la inflamación y las vías de deterioro muscular. Genes del reloj biológico, como *Bmal1*, desempeñan un papel crucial en la regulación de la inflamación al controlar la liberación de citoquinas e influyendo en la respuesta inmunitaria.

En el músculo esquelético, el reloj fisiológico está presente y maneja un patrón de expresión génica circadiana. Los estudios revelan que las mutaciones en genes del reloj, especialmente en *Bmal1*, afectan significativamente la función muscular, la actividad locomotora y la estructura, lo que generaría envejecimiento prematuro y sarcopenia. Se destaca el ritmo circadiano en la capacidad oxidativa y la dinámica mitocondrial, lo que pone de manifiesto el impacto de los genes circadianos en el mantenimiento de la salud muscular.

La discusión se extiende a genes circadianos específicos, como *Bmal1*, que regula la función y reparación muscular, y mejora la respiración celular al influir en la dinámica mitocondrial y el metabolismo. Estudios con ratones deficientes en *Bmal1* han demostrado su papel protector en la función muscular al disminuir la fragilidad y mejorar el metabolismo de la glucosa.

En resumen, existe una relación compleja entre los genes que regulan el sistema circadiano, la inflamación y el envejecimiento, lo que genera un impacto en la salud del músculo esquelético, clave para el abordaje y la prevención potenciales de la sarcopenia. El papel de genes circadianos específicos, especialmente *Bmal1*, surge como un objetivo de investigación crucial para mantener la funcionalidad y estructura del músculo esquelético. Esto genera nuevas perspectivas de estudio para abordar trastornos musculares relacionados con la edad.

Síntesis, metabolismo y objetivos de la melatonina

La melatonina, derivada del triptófano, es una molécula altamente conservada presente en organismos desde bacterias hasta mamíferos. Aunque se creía que era exclusiva de la glándula pineal, también se sintetiza en varios tejidos

como el músculo esquelético. La melatonina interactúa con receptores y proteínas citosólicas, desempeñando funciones cruciales en la regulación de los ritmos circadianos y la protección antioxidante.

La melatonina tiene una doble función: la de origen pineal regula los ritmos circadianos a través de receptores de membrana, mientras que la melatonina de origen extrapineal actúa como antioxidante y antiinflamatorio, especialmente a nivel mitocondrial. Esta última se produce en concentraciones más altas de manera local, con un beneficio sobre la homeostasis de esta organela, particularmente susceptible al estrés oxidativo.

En este sentido, las mitocondrias son un sitio tanto de síntesis como un blanco farmacológico de la melatonina. La disminución tisular de esta sustancia, asociada con el envejecimiento, parece vincularse a la disfunción mitocondrial. La melatonina, al estimular de manera endógena la defensa antioxidante, reducir la activación de la inmunidad innata y estimular las mitocondrias, ha demostrado beneficios en cuadros clínicos como el envejecimiento y la sarcopenia, restaurando la expresión génica alterada y la función muscular.

Conclusión

En esta revisión se resalta el papel crucial de los genes de regulación circadiana, especialmente *Bmal1*, en la salud del músculo esquelético, y sugiere que la cronoalteración puede preceder a los mecanismos de la sarcopenia. La melatonina emerge como una opción terapéutica prometedora debido a sus propiedades cronobióticas, antioxidantes y antiinflamatorias. Se destaca la seguridad de la melatonina en estudios en animales y en seres humanos. Se sugiere que, combinada con ejercicio de resistencia, la melatonina podría retrasar la aparición de la sarcopenia.

Es de destacar la importancia de comprender dichos genes y su relación con las vías mitocondriales en la sarcopenia. En este sentido, los autores resaltan la necesidad de más investigaciones sobre los efectos sinérgicos de la melatonina y el ejercicio de resistencia física, así como la evaluación a largo plazo del aporte suplementario de melatonina en poblaciones envejecidas.