

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y
DESARROLLO, A. C.**

**ASOCIACIÓN DE INTERLEUCINA-6, PROTEÍNA C-REACTIVA Y
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α CON SARCOPENIA EN ADULTOS
MAYORES CON INDEPENDENCIA FÍSICA: ESTUDIO PILOTO**

POR:

FÁTIMA ARACELI RAMÍREZ CABALLERO

TESIS APROBADA POR LA
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO DE 2010

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para revisar la tesis de Fátima Araceli Ramírez Caballero, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestra en Ciencias.

Dr. Heliodoro Alemán Mateo

Director de Tesis

M.C. Julián Esparza Romero

Dr. Humberto Astiazarán García

Dr. Jesús Hernández López

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permiten citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos se deberá contar con la autorización escrita del director del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD A.C.).

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD A.C., previa autorización escrita del manuscrito en cuestión, del director de tesis.

Dr. Ramón Pacheco Aguilar

Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico para la obtención del grado de Maestría.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD) por la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado y haber facilitado el desarrollo del proyecto de investigación.

A los adultos mayores que participaron en este estudio y a sus familias, por su compromiso, su entusiasmo y su calidez.

A la Dra. Ana Luz Blancas y la Dra. Priscila Saucedo, por su valiosa colaboración en el proyecto de investigación y su amable apoyo personal y moral.

Al Dr. Heliodoro Alemán Mateo, por la oportunidad de realizar este trabajo. Por todas las enseñanzas, no sólo en el ámbito académico sino también a nivel personal. Por la atención constante. Por su ayuda y su gran paciencia. Por la confianza que depositó en mí.

Al M.C. Julián Esparza Romero, por el apoyo moral. Por la confianza que tuvo en mí. Por la atención que siempre me brindó oportunamente. Por toda la paciencia. Gracias por la enseñanza en el análisis estadístico y por sembrar en mí el gusto por esta área.

Al Dr. Humberto Astiazarán García y al Dr. Jesús Hernández López, por la amable atención y las observaciones puntuales, cuyo enfoque fue enriquecedor para este estudio.

A la QB Bertha Pacheco por todo el apoyo técnico brindado

Al M.C. José Antonio Ponce, por su valioso apoyo técnico en el estudio.

A la M.C. Alma Elizabeth Robles Sardín, por su apoyo técnico durante el estudio. Por su sincero apoyo personal, moral y académico, que en su momento hizo mi estancia en Hermosillo mucho más reconfortante. Gracias, Maxi.

A la Dra. Ana María Calderón de la Barca, por la confianza que tuvo en mí desde siempre. Por su amable e incondicional apoyo personal y en lo académico. Por ser ejemplo de dedicación y constancia. Por su calidez humana.

A Oscar Rodríguez Almaraz, por ser mi mejor amigo, mi mejor crítico, mi confidente, mi pilar de apoyo en tiempos difíciles, mi paciente compañero en esta aventura. Por su amor a prueba de tiempo y distancia. Mil gracias.

A Ross, Bertha, Rita, Judith, Vania, Alberto, Gaby y Priss, por brindarme su confianza y su amistad sincera. Por contagiarme con su entusiasmo cada mañana. Gracias porque siempre tuvieron la palabra de aliento precisa y el mejor consejo. Por permitirme conocerlos y enseñarme una perspectiva diferente de la vida. Por todos los momentos que compartimos juntos. Por estar siempre dispuestos a ayudarme. Gracias por ser mi familia. Los quiero mucho, amigos.

A mis compañeros de la maestría, con quienes compartí una etapa importante en mi proyecto de vida, por la ayuda que me ofrecieron en cualquier oportunidad.

DEDICATORIA

A mis padres, Cecilio Ramírez y Cande Caballero, mi motivación y ejemplo a seguir, quienes siempre me han brindado su amoroso cuidado, su sabio consejo y su apoyo incondicional.

A mis hermanas, Fabiola y Tania, mis incansables compañeras de aventuras.

Los amo infinitamente.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
RESUMEN	x
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
Masa Muscular	4
Factores Tróficos de la Masa Muscular	7
Sarcopenia	10
Definición de Sarcopenia	10
Criterios Diagnósticos de Sarcopenia a partir de la Masa Muscular	11
Factores Asociados	14
Factores del estilo de vida	15
Dieta.	15
Actividad física	16
Tabaquismo y uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. .	16
Factores biológicos.....	17
Hormona de crecimiento y factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1.....	18
Testosterona.....	19
Insulina.	19
Otras hormonas.....	20
Citocinas.....	21
Evidencias Sobre la Asociación de IL-6, TNF- α y CRP con la Pérdida de la Masa Muscular Durante el Envejecimiento	23
HIPÓTESIS	28

OBJETIVOS	29
Objetivo General.....	29
Objetivos Específicos	29
METODOLOGÍA	30
Diseño del Estudio.....	30
Sujetos	30
Evaluación de la Masa Muscular en las Extremidades con DXA.....	32
Antropometría.....	33
Marcadores de Inflamación	34
Variable Respuesta	34
Variables de Exposición	35
Variables Confusoras	36
Análisis Estadístico.....	41
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIÓN	67
PERSPECTIVAS.....	68
REFERENCIAS.....	69

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Cambios longitudinales de la masa muscular y otros componentes de la composición corporal, por sexo.....	44
Tabla 2. Correlación entre los diferentes marcadores de inflamación.....	49
Tabla 3. Concentración sérica de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (CRP) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en hombres y mujeres.....	49
Tabla 4. Asociación entre los marcadores de inflamación y la edad.....	50
Tabla 5. Características iniciales de acuerdo al estadio de la masa muscular en las extremidades en los adultos mayores.....	52
Tabla 6. Comportamiento de las citocinas de acuerdo al estadio de la masa muscular en los adultos mayores.....	53
Tabla 7. Riesgo de sarcopenia (RM, IC 95%) de acuerdo a los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α	55
Tabla 8. Riesgo de sarcopenia (RM, IC 95%) de acuerdo a los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α , en terciles.....	57
Tabla 9. Riesgo de sarcopenia (RM, IC 95%) de acuerdo a los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α , en dos categorías.....	59

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Incidencia de sarcopenia durante los cinco años de seguimiento y distribución por sexo.....	48

RESUMEN

El objetivo del presente estudio de cohorte fue explorar si los niveles elevados de interleucina-6 (IL-6), proteína C-reactiva (CRP) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) se asocian con la incidencia de sarcopenia en adultos mayores con independencia física. Se incluyeron 115 sujetos aparentemente saludables con promedio de edad inicial de 68.4 años, de los cuales 55.9% fueron mujeres.

Se midió la masa muscular en extremidades (MME) mediante absorciometría dual de rayos-X en 2003 y 2008. Sarcopenia se diagnosticó mediante la variable cambio relativo de la MME. Para el diagnóstico se realizó una distribución percentilar, por sexo de la variable cambio relativo. Un sujeto se clasificó como sarcopénico cuando el valor del cambio relativo estuvo por debajo del percentil 15 de la distribución de la cohorte. Las concentraciones séricas basales (2003) de IL-6, CRP y TNF- α se cuantificaron por inmunoensayo en el 2008. Así mismo se consideraron al inicio del estudio diversas covariables. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre sarcopenia (variable dependiente) y los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α (variables independientes), en modelos separados. Las variables independientes se analizaron como variables continuas y como variables categóricas.

Después de ajustar por edad inicial, sexo y cambio de peso, el riesgo de sarcopenia después de cinco años fue 1.40 veces mayor (IC 95%, 1.05-1.86) ($p=0.02$) por unidad de aumento de IL-6 (pg/mL). Así mismo, después de ajustar por algunas covariables como edad, sexo y cambio de peso, el riesgo de desarrollar sarcopenia fue 4.85 veces mayor (95% IC, 1.24-18.97) ($p=0.02$) en los sujetos con niveles séricos de IL-6 >2.71 pg/mL y 3.97 veces mayor (IC 95%, 1.09-14.39) ($p=0.03$) en los sujetos con niveles séricos de CRP >3.64 mg/L. En este estudio no se encontró una asociación significativa entre sarcopenia y TNF- α . Los

resultados de este estudio piloto indican que en la población de estudio los casos nuevos de sarcopenia, durante el periodo de seguimiento, pudieran explicarse en parte por los niveles elevados de IL-6 y CRP

INTRODUCCIÓN

Durante el proceso de envejecimiento ocurren una serie de cambios en la composición corporal, donde la pérdida de tejido muscular es una condición característica tanto en adultos mayores saludables como en aquellos con ciertas patologías. Esta pérdida se presenta aún en sujetos con niveles elevados de actividad física o deportistas o con un consumo elevado de proteínas. Esta disminución lenta y progresiva de la masa muscular que acontece durante el envejecimiento es conocida como sarcopenia. Aunque es parte de un proceso normal, cobra importancia clínica cuando la pérdida se acentúa y condiciona un mayor riesgo de caídas repentinas, discapacidad física, disminución funcional y fragilidad (Rolland *et al.*, 2008). Además de estas consecuencias también tiene un impacto económico en el sistema de salud y aunque en México no se cuenta con estimaciones al respecto, en Estados Unidos, en el año 2000, los costos atribuidos a la sarcopenia fueron de alrededor de 18.5 billones de dólares (Janssen *et al.*, 2004).

Se han identificado varios factores que contribuyen al desarrollo de sarcopenia, aún cuando sus interacciones y mecanismos fisiopatológicos no se conocen por completo. Entre esos factores de riesgo se encuentran la inactividad física, una dieta con bajo contenido de proteínas, cambios hormonales, niveles elevados de ciertas citocinas y susceptibilidad genética. Recientemente, el papel de algunas citocinas en el desarrollo de sarcopenia ha cobrado mayor interés. Con respecto a esto último se reconoce que el envejecimiento está asociado a la inflamación. Algunos estudios han identificado una mayor concentración de factores de inflamación como IL-6 y CRP en adultos mayores saludables respecto de adultos jóvenes (Wei *et al.*, 1992; Roubenoff *et al.* 1998).

A través de estudios experimentales se ha demostrado que la administración de TNF- α o IL-6 en ratas tiene un efecto proteolítico sobre la masa muscular (Goodman, 1991; Goodman, 1994). Así mismo, estudios clínicos han mostrado que la infusión de IL-6 humana recombinante en adultos jóvenes tiene efectos en el recambio proteico muscular, al inducir una disminución en la síntesis y un aumento en la proteólisis muscular neta (van Hall *et al.*, 2008). Con base en estas evidencias se ha postulado que la alteración en la producción de citocinas que se ha observado en adultos mayores pudiera ser una de las contribuyentes al desarrollo de sarcopenia.

Se han realizado varios estudios específicamente en población geriátrica, con el propósito de explorar la asociación entre la inflamación y la sarcopenia. En primer lugar, algunos estudios de corte transversal han reportado una asociación entre los niveles elevados de IL-6 y TNF- α con respecto a la pérdida de la masa y fuerza muscular en adultos mayores saludables (Visser *et al.*, 2002); o entre niveles elevados de CRP e IL-6 con la pérdida de masa muscular en extremidades (Cesari *et al.*, 2005). Cabe mencionar que una limitación propia de los estudios con este diseño es la de no poder hablar de una relación causal. No obstante, constituyen una evidencia sobre la asociación de la inflamación y la sarcopenia.

Por otro lado, pocos estudios de diseño longitudinal, aquellos que tienen un valor más alto en la escala de causalidad, han corroborado parcialmente los hallazgos de los estudios transversales. Entre los tres estudios existentes, Payette *et al.* (2003) encontraron una asociación entre los niveles elevados de IL-6 y la pérdida de la masa libre de grasa (evaluada por bioimpedancia eléctrica), únicamente en mujeres de 72 a 92 años de edad. Por su parte, Schaap *et al.* (2006) encontraron una asociación entre los niveles elevados de IL-6 y CRP con la pérdida de fuerza muscular, pero no con sarcopenia. Ésta fue definida a través del cambio relativo de la masa muscular en extremidades, evaluada con absorciometría dual de rayos X (DXA)

Recientemente Schaap *et al.* (2009) reportaron una asociación entre los niveles elevados de IL-6, CRP y TNF- α con la pérdida de la masa muscular (evaluada por tomografía axial computarizada). Sin embargo, después de ajustar por el cambio de peso de los sujetos durante el tiempo de seguimiento, dicha asociación dejó de ser significativa. Únicamente los niveles elevados del receptor soluble de TNF- α (TNFsR1) mantuvieron una asociación significativa con la pérdida de la masa muscular, después de ajustar por el cambio de peso.

De los tres estudios longitudinales, dos señalan una relación entre la inflamación y la pérdida de masa muscular (Payette *et al.*, 2003; Schaap *et al.*, 2009). El único estudio en el que se aplicó un criterio para definir sarcopenia basada en la magnitud de la pérdida de la masa muscular, no encontró asociación significativa con los niveles elevados de IL-6 y CRP (Schaap *et al.*, 2006). Establecer un criterio diagnóstico de sarcopenia permite evaluar la magnitud de la pérdida de masa muscular en una población específica y sus consecuencias. Por otro lado, cabe resaltar que en el estudio de Schaap *et al.* (2006) no se tomó en cuenta el cambio de peso como variable de ajuste, el cual guarda relación tanto con la inflamación (Cottam *et al.*, 2004) como con la masa muscular (Newman *et al.*, 2005; Schaap *et al.*, 2009).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio longitudinal fue investigar si los niveles elevados de algunos factores de inflamación, particularmente IL-6, CRP y TNF- α , están asociados con la incidencia de sarcopenia, definida con un criterio específico, en adultos mayores con independencia física, después de un periodo de cinco años (2003-2008).

ANTECEDENTES

Masa Muscular

Existen tres tipos de músculo en el cuerpo humano: músculo esquelético, liso y cardíaco. El músculo esquelético o estriado constituye la mayor parte de la musculatura corporal y se puede controlar voluntariamente (Guyton, 1980). Es crítico para la salud, la actividad física y la funcionalidad, así como para la capacidad atlética. Desempeña un papel central en el metabolismo proteico corporal, ya que es el principal reservorio de aminoácidos para mantener la síntesis proteica en tejidos vitales y órganos, en ausencia de una ingestión y absorción intestinal de proteínas dietarias. Además, sirve como una reserva metabólica para asegurar la homeostasis de la glucosa y aporta aminoácidos para la síntesis de proteínas con función inmune y para cicatrización de heridas (Wolfe, 2006; Tipton y Ferrando, 2008; Lang *et al.*, 2009).

El músculo esquelético está compuesto por células de gran longitud, que pueden medir de 2 a 3 cm de largo y tener un diámetro de 100 μm en un adulto humano. Estas células son referidas frecuentemente como fibras musculares debido a su forma elongada. Cada célula es un sincitio, pues contiene muchos núcleos dentro de un citoplasma común (Alberts *et al.*, 1994). El músculo esquelético también está constituido por tejido conectivo que transporta vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos, los cuales son esenciales para nutrir y controlar los músculos. Cada fibra está constituida principalmente por las proteínas contráctiles miosina y actina, entre otras proteínas reguladoras. Los filamentos de miosina y actina están organizados en bandas periódicas dentro de estructuras llamadas sarcómeros. Una secuencia repetida de sarcómeros forma estructuras tubulares llamadas miofibrillas. Cada fibra muscular contiene un gran

número de miofibrillas paralelas, y la fuerza generada por la fibra muscular es proporcional al número de miofibrillas contenidas. Para una fibra dada, la masa es el producto de la densidad del tejido, el área transversal y la longitud de la fibra (Lang *et al.*, 2009).

Las fibras musculares aumentan rápidamente tanto en número como en tamaño durante la vida fetal. Los músculos del tronco, extremidades y cabeza se empiezan a desarrollar alrededor de la octava semana de gestación. Al nacimiento, la masa muscular representa aproximadamente el 20 al 25% del peso corporal. Durante el crecimiento aumenta el número de miofibrillas y la longitud de las fibras, lo que favorece el desarrollo celular del músculo. En la infancia el músculo continúa creciendo con rapidez. Posteriormente, la tasa de crecimiento es más lenta hasta el inicio de la pubertad, cuando la tasa de crecimiento vuelve a aumentar, especialmente en los hombres (Beal, 1983). Al llegar a la madurez, el músculo representa aproximadamente 30% del peso corporal de una mujer saludable de 58 kg, o 40% del peso corporal de un hombre saludable de 70kg. Posterior a la meseta de la tasa pico de la masa muscular, inicia una disminución lenta y progresiva del músculo alrededor de los 40 años (Janssen *et al.*, 2000). En un adulto, la mayoría del músculo esquelético se encuentra localizado en las piernas y, en menor proporción, en la cabeza, tronco y brazos (Lukaski, 1996).

Los músculos son inervados por neuronas motoras. En el caso de músculos pequeños utilizados para el control motor fino, las neuronas motoras pueden inervar sólo unas pocas fibras pequeñas. En músculos grandes, una fibra es inervada por un solo brazo de una neurona motora. Esta neurona motora inerva muchas fibras musculares. La combinación de una sola neurona motora y las fibras musculares inervadas por sus brazos constituyen una unidad motora (Lang *et al.*, 2009).

Las unidades motoras se diferencian en tres tipos principales, de acuerdo al tipo específico de miosina expresada en las fibras. Uno de esos tipos lo

constituyen las unidades motoras lentas, que contienen principalmente fibras de tipo I de contracción lenta o fibras rojas y consisten de miosina tipo I. Estas fibras, de pequeño diámetro y muy vascularizadas, contienen numerosas mitocondrias y poco glucógeno. Las fibras I son resistentes a la fatiga y se utilizan sobre todo en ejercicios prolongados y de poca demanda energética (Lang *et al.*, 2009).

Otro tipo de unidad motora lo conforman las unidades motoras rápidas fatigables, las cuales contienen fibras de tipo II de contracción rápida. Se localizan en los músculos pálidos y se denominan también fibras blancas. Son de mayor diámetro, presentan pocas mitocondrias y están poco vascularizadas, pero contienen mucho glucógeno. Estas fibras son poco resistentes a la fatiga aunque muy potentes y se utilizan en los ejercicios breves pero intensos (Lang *et al.*, 2009).

El tercer tipo de unidad motora es la unidad motora rápida resistente a la fatiga o también llamada fibra intermedia cuyo porcentaje varía según los músculos del organismo y el individuo. La relación fibras lentas/rápidas puede evolucionar en función del entrenamiento y el tipo de ejercicio practicado. Numerosas fibras Ila o intermedias evolucionan hacia el tipo I a consecuencia de ejercicios prolongados y moderados (entrenamiento de fuerza). En cambio, los ejercicios breves e intensos, de 30 segundos a 2 minutos (entrenamiento de resistencia), provocan la evolución de las fibras Ila hacia el tipo II (fibras rápidas) (Lang *et al.*, 2009).

La sarcopenia está caracterizada por una atrofia selectiva y pérdida de miofibras tipo II, las cuales están asociadas con una disminución en fuerza, un mayor potencial de discapacidad y alteración funcional en actividades de la vida diaria, resistencia a la insulina y aumento de la incidencia de caídas y fracturas de cadera (Kim *et al.*, 2010).

Factores Tróficos de la Masa Muscular

El crecimiento del músculo es resultado del efecto anabólico de ciertas hormonas, del aporte de energía y nutrimentos (principalmente proteínas) dietarios y de la actividad física. Durante la infancia, el crecimiento muscular se encuentra bajo el control de la hormona de crecimiento, de las hormonas tiroideas y de la insulina. Con el inicio de la pubertad los andrógenos suprarrenales causan un aumento de la masa muscular en ambos sexos, pero en los hombres la testosterona induce un crecimiento muscular aún mayor (Beal, 1983).

La hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1, por sus siglas en inglés) desempeñan un papel fundamental para el crecimiento y desarrollo de organismos inmaduros, así como en el mantenimiento de la masa ósea y la masa magra corporal. En cuanto a la hormona de crecimiento, ésta ejerce un efecto directo sobre el anabolismo proteico, al intensificar el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares hasta el interior de la célula. Allí estimula la síntesis de ARN mensajero y ARN ribosómico. El resultado neto es un aumento de la síntesis proteica y de la masa magra. Además de ello, la hormona de crecimiento disminuye el catabolismo proteico, posiblemente como resultado de su capacidad de movilizar grandes cantidades de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. Dado que estos últimos se utilizan como principal fuente energética para las células corporales, la hormona de crecimiento actúa como una potente ahorrador de proteínas (Gayton, 1980).

Al mismo tiempo, la hormona de crecimiento tiene un efecto anabólico indirecto, al estimular la producción de IGF-1 a nivel hepático. Se reconoce que más del 90% del IGF-1 circulante es de origen hepático. La otra fuente de IGF-1 es el músculo esquelético, con dos variantes principales. Una de ella es producida en respuesta a la actividad física y es referido como un factor de crecimiento mecánico. La otra es similar al IGF-1 maduro producido dentro del hígado (Lang *et*

al., 2009). El IGF-1 activa la proliferación y diferenciación de las células satélite y aumenta la síntesis proteica en las fibras existentes (Musaro *et al.*, 1999).

Por otra parte, el papel de las hormonas tiroideas en el crecimiento se hace más evidente en los niños. Su efecto promotor del crecimiento se basa en su capacidad para inducir la síntesis proteica. Cuando hay un exceso de hormona tiroidea el catabolismo sobrepasa la síntesis de proteínas, por lo que las reservas proteicas se movilizan y los aminoácidos se liberan hacia los fluidos extracelulares (Gayton, 1980).

La insulina es otra hormona anabólica importante del músculo. Por un lado, se ha demostrado que estimula la síntesis proteica en varios tejidos, incluyendo el músculo esquelético (O'Connor *et al.*, 2003), aunque los mecanismos aún continúan en debate. En humanos, la infusión simultánea de insulina y aminoácidos induce un aumento en la síntesis de proteína muscular asociada a una inhibición de la proteólisis muscular (Bennet W *et al.*, 1990; Newman *et al.*, 1994; Fujita *et al.*, 2006). Uno de los mecanismos por los cuales la insulina reduce la proteólisis muscular es a través de la disminución de la actividad de la vía ubiquitina-proteosoma (Lee *et al.*, 2004).

Con relación a la testosterona, ésta es responsable de las características que distinguen el cuerpo masculino. Se producen cantidades moderadas durante el desarrollo fetal, que permanecen unas pocas semanas después del nacimiento. Pero esencialmente no se produce testosterona durante la infancia, sino hasta alrededor de los 10 a 13 años de edad. A partir de entonces, la producción de testosterona aumenta rápidamente y continúa hasta la cuarta década de vida, aproximadamente. A continuación, la producción disminuye hasta representar alrededor de una quinta parte del valor máximo, a la edad de 80 años (Gayton, 1980). La testosterona se asocia directamente con la masa muscular al inducir la hipertrofia de las fibras musculares. Regula la síntesis y la catálisis proteica

(Ferrando *et al.*, 2003) y promueve la diferenciación de células madre pluripotenciales comprometidas (Singh *et al.*, 2003).

Independientemente de la edad, las proteínas musculares son sintetizadas y degradadas constantemente. De ahí que el mantenimiento del músculo esquelético es el resultado de un balance neto entre los procesos de síntesis y catálisis de proteína muscular (Phillips *et al.*, 2005). El principal componente que determina los cambios en el balance neto de proteína es la síntesis de proteína muscular, la cual responde al aporte de aminoácidos (Wolfe, 2002; Volpi *et al.*, 2003) tanto en individuos jóvenes como en adultos mayores (Paddon-Jones *et al.*, 2004). La nutrición tiene un enorme impacto en los cambios que sufre la masa muscular. Por ello, es necesaria la ingestión de una cantidad adecuada de proteínas y aminoácidos esenciales, así como de calorías a través de la dieta (Cesari y Pahor, 2008). Sin embargo, también se ha observado que la estimulación de síntesis inducida únicamente por la alimentación es pasajera, pues aun cuando hay aminoácidos disponibles la síntesis tiende a regresar a niveles basales (Bohé *et al.*, 2001).

Por otro lado, la actividad física es el factor trófico más importante que actúa sobre el músculo esquelético. Estimula la síntesis de proteína muscular, independientemente de la edad (Hasten *et al.*, 2000; Balagopal *et al.*, 2001). En particular, la síntesis de cierto tipo de proteínas que son cruciales para la contracción de la fibra, por ejemplo, miosina de cadena pesada (Balagopal *et al.*, 2001). El ejercicio de resistencia (fuerza), más que el ejercicio aeróbico, es un estímulo anabólico fundamental para el músculo esquelético (Phillips, 2009). Sin embargo, la combinación de ejercicio de resistencia y el consumo de proteína ejercen un efecto sinérgico sobre el balance neto de proteína, siendo mayor que el efecto que tiene alguno de ellos por sí sólo (Wolfe, 2006).

La masa muscular total, así como el tamaño del músculo, alcanzan su pico máximo alrededor de los 24 años de edad. A partir de la cuarta o quinta década de

vida comienza una disminución lenta y gradual de la masa muscular. Esto ocurre tanto en hombres como en mujeres. (Janssen *et al.*, 2000). Los procesos moleculares asociados con la edad conllevan cambios en la masa, composición, propiedades contráctiles y propiedades materiales del tejido muscular, así como en la función de los tendones. En última instancia, esas alteraciones se traducen en cambios de volumen de la masa muscular, fuerza y función, lo cual conduce a alteraciones metabólicas, menor rendimiento físico, discapacidad, aumento en el riesgo de daños relacionados con caídas y, eventualmente, a fragilidad (Janssen *et al.*, 2002; Visser *et al.*, 2002; Visser *et al.*, 2005; Janssen y Ross, 2005; Lang *et al.*, 2009)

A nivel celular, la pérdida de masa muscular y fuerza que ocurre durante el envejecimiento es resultado de una disminución del efecto de los factores anabólicos anteriormente descritos. Esto es, la pérdida de neuronas motoras alfa y la reducción en la producción o en la sensibilidad a las hormonas anabólicas (insulina, hormona del crecimiento y hormonas sexuales). Así mismo, el aumento en la expresión de factores inflamatorios, tales como la producción elevada de ciertas citocinas. El sedentarismo y la ingestión inadecuada de proteínas también son factores frecuentes que contribuyen al catabolismo del músculo esquelético en los adultos mayores.

Sarcopenia

Definición de Sarcopenia

El término sarcopenia es definido en primera instancia como un nivel bajo de masa muscular resultante de la pérdida de masa muscular con la edad, pero su definición se extiende con frecuencia para incluir los procesos celulares que están involucrados en la pérdida de músculo esquelético así como sus manifestaciones

clínicas (Lang *et al.*, 2009). La palabra sarcopenia deriva de las raíces griegas *sarx* que significa tejido y *penia* que significa pérdida y es el término que se ha utilizado desde 1989 para definir la pérdida de masa muscular que ocurre con la edad (Rosenberg, 1997). Una definición vigente de sarcopenia incluye la pérdida de fuerza muscular, además de la pérdida de la masa muscular.

Criterios Diagnósticos de Sarcopenia a partir de la Masa Muscular

El primer estudio epidemiológico en proponer un criterio para definir sarcopenia fue el realizado por Baumgartner *et al.* (1998). Su planteamiento fue definir sarcopenia a través de la construcción de un índice relativo de masa muscular (IMM), en el cual la cantidad de masa muscular en extremidades (MME), se ajustó por la estatura del individuo ($MME/talla^2$). Los puntos de corte para sarcopenia se establecieron a partir de valores de IMM por debajo de dos desviaciones estándar del valor promedio específico por sexo, de una población joven de referencia.

Una de las limitaciones del enfoque de Baumgartner *et al.* (1998) fue no haber considerado el tejido adiposo o el peso corporal en la interpretación del IMM. Lo anterior obedece a que la mayoría de los individuos obesos tienen más cantidad de tejido muscular además de la cantidad excesiva de masa grasa comparada con los no obesos. No obstante, la cantidad de masa muscular puede resultar mínima en relación a su masa total. Mientras tanto, los adultos mayores delgados tienen una mayor proporción de masa muscular en relación a su peso corporal total. Bajo esta perspectiva, el IMM clasificaría erróneamente a los adultos mayores con obesidad, pues resultarían tener un IMM mayor pero con limitaciones funcionales y de movilidad, mientras que los adultos mayores delgados resultarían tener un IMM menor pero ninguna o muy pocas limitaciones funcionales o de movilidad.

En consideración con lo planteado anteriormente, en un trabajo posterior Baumgartner (2000) conjuntó el IMM y el porcentaje de grasa corporal con el propósito de comparar el estado de salud y funcionalidad en adultos mayores clasificados de acuerdo a su composición corporal. Para definir sarcopenia utilizó el mismo criterio que en su trabajo realizado en 1998, mientras que para definir obesidad consideró los valores mayores a la mediana del porcentaje de grasa corporal, por sexo. Al aplicar simultáneamente ambos criterios resultaron cuatro subgrupos: adultos mayores con sarcopenia, con obesidad más sarcopenia, con obesidad y normales. Su estudio mostró que los efectos deletéreos en la salud y en la funcionalidad fueron mayores en los sujetos que fueron simultáneamente sarcopénicos y obesos.

En 2000, Melton *et al.* estimaron la prevalencia de sarcopenia a partir de diferentes índices de masa muscular, los cuales fueron: Masa Muscular Esquelética Total (MMT), Tejido Blando Libre de Grasa (TBLG), $MMT/talla^2$ y $TBLG/talla^2$. Este grupo de trabajo, al igual que Baumgartner *et al.* (1998), establecieron como punto de corte para sarcopenia los valores de masa muscular por debajo de -2DE del promedio de una población de referencia, específico por sexo. En este caso, el grupo de mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años de edad que formaban parte de su población de estudio, fueron tomados como población de referencia. Melton *et al.* (2000) consideraron que la $MMT/talla^2$ fue el mejor indicador, al disminuir los efectos inherentes al tamaño muscular entre sexos y grupos etarios.

Un enfoque alternativo fue planteado por Janssen *et al.* (2002), quienes construyeron un índice que consideró la masa muscular en relación al peso corporal en lugar de la talla. Mediante el índice de masa muscular esquelética ($IME = \text{masa muscular esquelética} / \text{masa corporal} * 100$), se definió sarcopenia clase I con un IME comprendido entre -1 a -2 DE y sarcopenia clase II con un IME por debajo de -2DE de valores promedio específicos por sexo, de una población joven

de referencia. A diferencia del trabajo de Baumgartner *et al.* (1998) y Melton *et al.* (2000), este grupo de trabajo consideró más apropiado expresar la masa muscular esquelética en relación al peso corporal, sustentándose en el hecho de que tanto las actividades de la vida diaria como la capacidad de movilidad están influidas por el tamaño corporal.

Por su parte, Newman *et al.* (2003), sugirieron que una definición con mayor utilidad clínica sería aquella que tomara en cuenta la masa grasa además de la altura del individuo. El criterio que propusieron, llamado método de residuales, implicó la medición de la masa muscular en extremidades y el diseño de una ecuación para estimar la masa muscular en extremidades, ajustada por la talla y la masa grasa en la población de estudio. Los residuales se calcularon como la diferencia entre la masa muscular medida y la estimada, de tal manera que un residual positivo indicaría un individuo relativamente musculoso, mientras que valores negativos indicarían individuos relativamente sarcopénicos. Con este criterio se definió sarcopenia cuando los valores residuales se ubicaron por debajo del percentil 20 de la distribución, por sexo. En contraste con los criterios anteriormente expuestos, una de las fortalezas de este enfoque fue su capacidad para distinguir a más individuos con sarcopenia entre los sujetos que presentaron sobrepeso u obesidad; además de guardar una asociación más fuerte con funcionalidad de extremidades inferiores y con discapacidad, que la definición de sarcopenia mediante el IMM.

Todos los criterios diagnósticos de sarcopenia que se expusieron anteriormente son arbitrarios y abiertos a crítica. Lo que resulta claro es que el diagnóstico de sarcopenia debe contemplar varios aspectos, entre ellos, establecer una población de referencia ampliamente representativa, así como puntos de corte que tomen en cuenta la etnicidad además de la edad y el sexo. Además, es necesaria la unificación de las metodologías para medir la masa

muscular. Mientras que un requerimiento fundamental para una definición operacional de sarcopenia es su capacidad pronóstica de discapacidad.

Recientemente, el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) desarrolló una definición clínica y un consenso sobre el criterio diagnóstico para sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010). Este grupo sugiere que la sarcopenia sea definida como un síndrome caracterizado por una pérdida progresiva y generalizada de masa muscular esquelética y fuerza, que implican un riesgo de resultados adversos como discapacidad física, disminución de la calidad de vida y muerte. El EWGSOP propone que el diagnóstico de sarcopenia debería conjuntar la presencia de poca masa muscular y la función muscular disminuida (medida a través de fuerza o capacidad).

Al evaluar estas características, el EWGSOP propone identificar tres etapas de sarcopenia: presarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa. La presarcopenia se caracterizaría por la presencia de poca masa muscular sin tener un impacto en la fuerza o en el funcionamiento físico. La etapa de sarcopenia se identificaría por una masa muscular baja, más una disminución en la fuerza o funcionamiento físico. La sarcopenia severa sería la etapa donde se cumpliría con los tres criterios de la definición: poca masa muscular, poca fuerza muscular y poca funcionalidad física. Distinguir estas etapas orientaría el manejo clínico de la condición.

Factores Asociados

La edad, la estatura, el peso, el sexo, el grupo étnico y la adiposidad, son factores intrínsecos que determinan la magnitud de la masa muscular y, por lo tanto, explican en gran medida las diferencias en masa muscular que hay entre individuos (Gallagher *et al.*, 1997). Durante el envejecimiento, existen varios factores que contribuyen a la pérdida de la masa muscular (sarcopenia). A

continuación se presentan algunas evidencias de los efectos de algunos factores que conllevan a la pérdida de la masa muscular durante el envejecimiento.

Factores del estilo de vida. Entre los factores ambientales o del estilo de vida con influencia potencial en el estado de la masa muscular y en la progresión de sarcopenia se encuentra la ingestión de proteínas a través de la dieta, la actividad física, el tabaquismo y el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Dieta. El músculo esquelético es un tejido dinámico que para su mantenimiento requiere un aporte adecuado de proteínas/aminoácidos a través de la dieta. Sin embargo, durante el envejecimiento ocurre una disminución en la ingestión de alimentos. Los mecanismos que provocan esta menor ingestión de alimentos incluyen la alteración del sentido del gusto y del olfato; la saciedad temprana, secundaria a una relajación disminuida del fondo gástrico; el aumento en la liberación de colecistoquinina en respuesta a la ingestión de grasa; niveles elevados de leptina, la cual puede ser en parte debida al aumento del tejido adiposo con la vejez; así como por efecto de ciertos neurotransmisores como opioides y neuropéptidos (Morley, 2001).

Una ingestión insuficiente o inefectiva de proteína en los adultos mayores puede facilitar la pérdida de músculo, al disminuir la síntesis de proteína muscular y predominando el catabolismo muscular (Castaneda *et al.*, 1995; Cuthbertson *et al.*, 2005). La opinión general es que en los adultos mayores la síntesis de proteína muscular en el estado post-absortivo es similar a la de adultos jóvenes (Volpi *et al.*, 1999; Symons *et al.*, 2007). Sin embargo, también hay evidencia que señala que en los adultos mayores existe una respuesta anabólica alterada después de una comida mixta, lo cual pudiera dar lugar a cambios en la masa muscular esquelética (Volpi *et al.*, 2000; Guillet *et al.*, 2004; Rasmusen *et al.*, 2006).

Se ha estudiado el efecto de la ingestión de proteína sobre los cambios en la composición corporal y la masa magra a través de estudios de intervención de corta duración (Castaneda *et al.*, 1995, Campbell *et al.*, 2001) y a través de estudios de corte transversal (Baumgartner *et al.*, 1999, Mitchell *et al.*, 2003), pero en estos últimos no se han mostrado que la ingestión de proteína esté asociada con la masa magra. Son pocos los estudios longitudinales que han evaluado esta misma asociación (Stookey *et al.*, 2005; Houston *et al.*, 2008; Meng *et al.*, 2009), pero todos ellos coinciden en mostrar que los adultos mayores que tienen una ingestión elevada de proteína tienen menores pérdidas de masa muscular.

Actividad física. Se sabe que conforme avanza la edad, los niveles de actividad física tienden a disminuir y con ello deviene el factor trófico más importante que actúa sobre el músculo esquelético. Se ha visto que los adultos mayores que son físicamente menos activos, tienen menor masa muscular y mayor prevalencia de discapacidad (Evans y Cyr-Campbell, 1997, Vandervoort, 2002, Lee *et al.*, 2007).

Aunque es difícil determinar causalmente la sarcopenia por sedentarismo, se sabe que la inactividad muscular reduce severamente la masa muscular y la fuerza a corto plazo, aún en individuos jóvenes. Ejemplo de ello es la permanencia en cama y la ingravidez (Ferrando *et al.*, 1996; Kortebein *et al.*, 2007). Un estudio evaluó el efecto de la actividad física en la composición corporal de adultos mayores a 10 años (Hughes *et al.*, 2004) mostró que los niveles altos de actividad física, específicamente de tipo aeróbica, atenuaban la pérdida del tejido magro apendicular, medido a través de la circunferencia de pierna.

Tabaquismo y uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Finalmente, es importante mencionar algunos otros factores que forman parte del estilo de vida que pueden contribuir a la pérdida de la masa muscular como el tabaquismo y el uso de algunos medicamentos.

El tabaquismo se ha asociado con modificaciones sistémicas significativas, como el desequilibrio en la oxidación (debido al aumento de la peroxidación de lípidos y reducción de los niveles plasmáticos de vitamina A y C), aumento del estado inflamatorio, así como disfunciones endoteliales y en la coagulación (Zeidel *et al.*, 2002). Los daños en estas vías biológicas están involucrados en la aceleración del proceso de envejecimiento y en la alteración potencial de la homeostasis del músculo esquelético.

Por su parte, Petersen *et al.* (2007) sugieren que el tabaquismo disminuye la síntesis proteica. Esto, al observar que el índice basal de síntesis de proteína muscular se redujo notablemente en adultos mayores que tenían un consumo alto de tabaco, comparados con sus contrapartes con consumo nulo de tabaco. Además, observaron un aumento en la expresión de genes asociados con la inhibición de crecimiento muscular y de catabolismo muscular. Por lo tanto, señalaron al tabaquismo como un factor que aumenta el riesgo de sarcopenia.

Por otra parte, varios medicamentos pueden influir directamente en la composición corporal y el músculo esquelético. Entre ellos, se ha visto que el empleo crónico de medicamentos antiinflamatorios o inmunosupresores, especialmente si se utilizan en altas dosis, pueden atenuar la pérdida de masa muscular, como se ha visto con la talidomida que inhibe el TNF- α y desestabiliza selectivamente el RNAm de TNF- α (Carter *et al.*, 2005; Onder *et al.*, 2006).

Factores biológicos. El proceso de envejecimiento está acompañado por modificaciones en la producción y sensibilidad hormonal, especialmente con respecto a la hormona del crecimiento/factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1), las hormonas sexuales y la insulina (Rolland *et al.*, 2008). Así mismo, por un aumento en la producción de ciertas citocinas, que constituyen un estímulo catabólico (Wei *et al.*, 1992; Roubenoff *et al.*, 1998).

Hormona de crecimiento y factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1. La producción de la hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) por la glándula pituitaria anterior disminuye con la edad (Rudman *et al.*, 1981; Morley, 1999). Los niveles de GH son más altos durante la pubertad y a partir de entonces disminuyen exponencialmente, de tal manera que a la edad de 70 años un adulto saludable tiene una secreción de GH por debajo de la mitad de la que tiene un adulto saludable de 20 años (Iranmanesh *et al.*, 1991; Veldhuis *et al.*, 1997). El IGF-1 también disminuye con la edad, como resultado de la reducción en la secreción de la GH (Harris *et al.*, 1997; Morley, 1999). Por otra parte, aunque en los adultos mayores el músculo es capaz de sintetizar IGF-1, se ha observado una menor sensibilidad a la acción de este factor de crecimiento (Clavel *et al.*, 2006).

De manera paralela con la disminución de GH y de IGF-1, la composición corporal cambia con la edad. La masa celular corporal disminuye y la masa grasa aumenta entre la segunda y la séptima décadas (Evans *et al.*, 1993). La masa muscular es el compartimento corporal que presenta una mayor disminución con la edad (Janssen *et al.*, 2000; Gallagher *et al.*, 2000). Debido a que esos cambios en la composición corporal suceden a la par que la disminución de GH, un postulado plausible sería que la sarcopenia es causada por la disminución en la secreción de GH con la edad. Sin embargo, no se ha probado la asociación entre niveles bajos de GH con la sarcopenia en adultos mayores saludables (Roubenoff *et al.*, 1998).

No obstante, debido a los efectos biológicos de esta hormona, hay un interés considerable en torno al beneficio terapéutico de la GH para contrarrestar la pérdida de masa muscular en los adultos mayores. Algunos estudios han reportado que la administración de GH a dosis bajas produce retención de nitrógeno y además, mejora la velocidad de paso en adultos mayores con desnutrición (Chu *et al.*, 2001). Sin embargo, otros estudios han mostrado que la administración de GH a dosis farmacológicas aumenta la masa, pero no la fuerza

muscular (Zachwieja y Yarasheski, 1999; Papadakis *et al.*, 1996). Por otro lado, se ha intentado la administración directa de IGF-1, observándose efectos benéficos en la masa ósea, la fuerza muscular y la capacidad funcional (Boonen *et al.*, 2002). Debido a los resultados contradictorios en la literatura, los efectos colaterales y los costos que implica una terapia de reemplazo, actualmente la GH no puede recomendarse como una intervención eficaz para sarcopenia.

Testosterona. La testosterona total disminuye a una tasa de 1% por año y la testosterona biodisponible a una tasa de 2% por año, a partir de los 30 años de edad en los hombres (Morley *et al.*, 1997; Feldman *et al.*, 2002). Por otro lado, en la mujeres los niveles de testosterona disminuyen rápidamente entre los 20 y los 45 años (Morley y Perry, 2003).

Datos de estudios experimentales en humanos y en animales han encontrado que los niveles bajos de testosterona predicen la presencia de sarcopenia (Smith *et al.*, 2002; Galvao *et al.*, 2007). Esto porque conlleva una disminución en la síntesis proteica y la consiguiente pérdida de masa muscular. En vista de estos hallazgos, la terapia de reemplazo hormonal ha recibido un interés considerable como terapia para la sarcopenia. Algunos estudios han mostrado que cuando se administra testosterona a adultos mayores con o sin hipogonadismo, ésta aumenta la masa muscular, la fuerza y la síntesis proteica (Katznelson *et al.*, 1996; Kenny *et al.*, 2001; Wittert *et al.*, 2003). Además, la testosterona aumenta la masa muscular en mujeres postmenopausicas (Morley y Perry, 2003). Sin embargo, los resultados de estudios que evalúan la efectividad de las terapias de reemplazo en la fuerza y funcionalidad, no tienen resultados definitivos (Borst, 2004).

Insulina. Durante la vejez se desarrolla progresivamente una alteración en la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa (DeFronzo, 1979). A nivel

muscular, la acción de la insulina en el metabolismo proteico también parece afectarse por el envejecimiento. Estudios realizados en adultos mayores saludables han reportado una alteración en el anabolismo proteico del músculo. Lo anterior, ya sea en respuesta a la ingestión de una mezcla de aminoácidos y glucosa, con lo que se observa un aumento en la concentración de insulina y aminoácidos en plasma (Volpi *et al.*, 2000), o en respuesta a la infusión simultánea de insulina y aminoácidos (Guillet *et al.*, 2004; Rasmussen *et al.*, 2006). Esta pérdida de control de la acción anabólica de la insulina pudiera ser un factor clave para el desarrollo de sarcopenia.

Entre los mecanismos potenciales que conducen a la alteración de la acción anabólica de la insulina, se encontró un defecto en la activación de la proteína ribosomal de 70-kDa quinasa S6 (S6K1). Esta proteína es un factor de iniciación de traducción para la síntesis proteica. Esta alteración en el sistema de señalización pudiera ser el mecanismo básico para el desarrollo de sarcopenia durante el envejecimiento. Además, se ha observado que en los adultos mayores el desarrollo de resistencia a la insulina está asociado con alteraciones en la capacidad oxidativa muscular y con un efecto disminuido de la insulina sobre la síntesis de proteína mitocondrial. Este defecto puede causar alteración en la función mitocondrial y de este modo afectar la función muscular con potenciales consecuencias metabólicas y contráctiles en adultos mayores (Guillet y Boirie, 2005).

Otras hormonas. La dehidroepiandrosterona (DHEA), la vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH) son otros factores anabólicos que disminuyen conforme avanza la edad y a los cuales se ha atribuido una posible participación en la patogénesis de sarcopenia. Se ha visto, por ejemplo, que la suplementación de DHEA aumenta los niveles de testosterona en sangre en mujeres y el IGF-1 en hombres, pero poco se ha confirmado sobre el efecto en el tamaño, la fuerza o la función

muscular (Percheron *et al.*, 2003). Por otra parte, se ha descrito la presencia de 1,25-OH vitamina D en el núcleo de las células musculares y que los niveles bajos vitamina D disminuyen el anabolismo muscular. En cuanto a la PTH se ha comentado su posible participación en la modulación del funcionamiento del músculo a través de la regulación de calcio intracelular o la inducción de un mecanismo proinflamatorio (Visser *et al.*, 2003). No obstante, aún quedan cuestiones por aclarar sobre la asociación de todos estos factores con sarcopenia.

Citocinas. Las citocinas son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación celular mediante receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas pro-inflamatorias y otras anti-inflamatorias (Abbas *et al.*, 2002).

El envejecimiento por sí mismo se ha considerado un estado inflamatorio crónico. Esto debido a que durante este periodo se ha observado un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, particularmente interleucina-6 (IL-6) y antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1 Ra) (Wei *et al.*, 1992; Roubenoff *et al.*, 1998). A través de la observación de los múltiples efectos que tienen estas citocinas sobre diferentes tejidos corporales, ha surgido un interés creciente en su papel para el desarrollo de sarcopenia y disminución funcional.

La interleucina 6 (IL-6) es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales, fibroblastos y también por el tejido adiposo. Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta al TNF- α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria. Interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa a los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de inducir la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado (Abbas *et al.*, 2002). La IL-6 fue una de las primeras citocinas que se asoció al proceso de envejecimiento, por lo que ha sido llamada la “citocina geriátrica” (Morley y Baumgartner, 2004). Recientemente, la IL-6 se ha identificado como una miocina que aumenta en el músculo esquelético en adultos mayores. Cuando se expresa en niveles bajos, puede actuar como un factor de crecimiento del músculo esquelético, contrariamente una producción elevada puede promover el desgaste muscular (Ryall *et al.*, 2008)

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α , por sus siglas en inglés), es una sustancia química del grupo de las citoquinas que es liberada por células del sistema inmune. Esta sustancia interviene en la inflamación y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías. También es producido por macrófagos y adipocitos (Abbas *et al.*, 2002), tiende a incrementar con la edad en varios tejidos incluyendo el músculo esquelético. Al ser un mediador principal de la respuesta inflamatoria celular y de la señalización de la apoptosis, desempeña un papel importante en el proceso de envejecimiento. Este marcador es el que cuenta con mayor evidencia de estar asociado con la masa y calidad muscular (Cesari y Pahor, 2008).

Tanto en humanos como en modelos animales, se ha observado que los niveles elevados de inflamación afectan el músculo esquelético. El mecanismo no se conoce del todo, pero se ha propuesto que los marcadores de inflamación tienen efectos catabólicos directos sobre el músculo. Estudios experimentales

mostraron que la administración de TNF- α o IL-6 en ratas, causó proteólisis muscular (Goodman, 1991; Goodman, 1994). Así mismo, dichos factores de inflamación pueden afectar el músculo esquelético a través de mecanismos indirectos, por ejemplo, inducción de anorexia o inhibición de la producción hepática de IGF-1, el cual desempeña un papel anabólico importante en el músculo (Lang *et al.*, 1999). Estudios clínicos han mostrado que la IL-6 altera el recambio proteico muscular, a través de una disminución de la síntesis y un aumento de la proteólisis muscular neta (van Hall *et al.*, 2008). También se ha visto que los factores de inflamación, como TNF- α e IL-6, participan como reguladores de la expresión genética generando cambios en el tejido muscular (Roth *et al.*, 2006). Todo esto sugiere que la inflamación puede estar asociada con la pérdida de masa y fuerza muscular durante el envejecimiento.

Cuando ocurre un estímulo inflamatorio importante, se genera una reacción sistémica generalizada denominada “respuesta de fase aguda”. En ella las citocinas aumentan las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda, entre los que se encuentra la proteína C-reactiva (CRP). Este marcador de inflamación activa es inespecífico y muy sensible a procesos de enfermedad. Su síntesis en los hepatocitos está inducida principalmente por IL-6 y, en menor medida, por TNF- α e IL-1. Tiene funciones tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias y ha mostrado ser un marcador de disminución funcional y mortalidad en la vejez (Morley y Baumgartner, 2004; Kaski y García-Moll, 2000).

Evidencias Sobre la Asociación de IL-6, TNF- α y CRP con la Pérdida de la Masa Muscular Durante el Envejecimiento

El proceso de envejecimiento se ha asociado con inflamación y un aumento del estímulo catabólico. Al respecto, algunos estudios han identificado una mayor

producción celular y una mayor concentración sérica de factores de inflamación como IL-6 y CRP en adultos mayores saludables respecto de adultos jóvenes ((Roubenoff *et al.* 1998; Wei *et al.*, 1992).

Estudios experimentales han mostraron un efecto proteolítico del TNF- α y de la IL-6 sobre la masa muscular (Goodman, 1991; Goodman, 1994). En tanto que estudios clínicos han mostrado que la IL-6 afecta el recambio proteico muscular, a través de la inducción de una disminución en la síntesis y un aumento en la proteólisis muscular neta (van Hall *et al.*, 2008). Con base en estas evidencias se ha postulado que la alteración en la producción de citocinas que se observa en adultos mayores pudiera ser una de las contribuyentes al desarrollo de sarcopenia.

Se han realizado varios estudios específicamente en población geriátrica, con el propósito de explorar la asociación entre la inflamación y la sarcopenia. En primer lugar, varios estudios de corte transversal muestran resultados consistentes sobre la asociación de los niveles de TNF- α , IL-6 y CRP con mediciones de masa y fuerza muscular (Visser *et al.*, 2002; Cesari *et al.*, 2005; Schager *et al.*, 2007) o con indicadores de funcionalidad (Ferrucci *et al.*, 2002; Taaffe *et al.*, 2000) en adultos mayores.

Entre los estudios transversales que evaluaron la relación de la inflamación con la masa muscular, se encuentra el trabajo realizado por Visser *et al.* en 2002. Su objetivo fue investigar la asociación de algunas citocinas proinflamatorias, en específico IL-6 y TNF- α , con la masa y fuerza muscular en adultos mayores saludables. Incluyó 2,746 individuos pertenecientes al estudio Health, Aging, and Body Composition (Health ABC), el cual abarca adultos mayores de raza blanca y negra con edad entre 70 a 79 años. Los resultados mostraron la existencia de una asociación entre niveles elevados de IL-6 y TNF- α con la pérdida de la masa y fuerza muscular. Además, encontraron una asociación más fuerte cuando se combinó en el análisis el efecto de ambas citocinas.

Otro trabajo fue el realizado por Cesari *et al.* en 2005. El propósito de este estudio fue evaluar la relación transversal de algunas medidas de composición corporal con los niveles de CRP, IL-6 y un marcador de fibrinólisis. Así también, para explorar el efecto de la obesidad y la sarcopenia sobre las concentraciones esos tres marcadores de inflamación. Incluyó 286 adultos mayores que formaron parte del estudio poblacional TRAIN (Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factor), con promedio de edad de 66 años. Sus resultados fueron consistentes con lo reportado por Visser *et al.* (2002), encontrando una asociación significativa entre las concentraciones de CRP e IL-6 con la pérdida de masa magra en extremidades (sarcopenia). Además, observaron que la relación de la inflamación con sarcopenia no fue independiente de la adiposidad.

A pesar de que los anteriores estudios de tipo transversal coinciden en observar un efecto directo de las citocinas sobre la pérdida de masa muscular, es importante tener claro que el diseño de esos estudios no permite hablar de una relación causal. Los estudios longitudinales, o también llamados de cohorte, tienen un valor mucho más alto en la escala de causalidad.

Existen tres estudios de diseño longitudinal que han corroborado parcialmente los hallazgos de los estudios transversales. Entre ellos, Payette *et al.* (2003) encontraron una asociación entre los niveles elevados de IL-6 y la pérdida de la masa libre de grasa (evaluada por bioimpedancia eléctrica), únicamente en mujeres de 72 a 92 años de edad.

El estudio realizado por Schaap *et al.* (2006) incluyó una cohorte seguida durante tres años. Ésta, estuvo conformada por adultos mayores que formaron parte del estudio LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam). Su objetivo fue investigar la asociación entre niveles elevados de IL-6, CRP y α -1 antitripsina (ACT) con la pérdida de fuerza muscular y con sarcopenia. Ésta última fue definida a través del cambio relativo de la masa muscular en

extremidades, evaluada con absorciometría dual de rayos X (DXA). Los resultados mostraron que los niveles elevados de IL-6 y de CRP estuvieron asociados solamente con el riesgo de pérdida de fuerza muscular, pero no con sarcopenia.

Más recientemente, Schaap *et al.* (2009) realizó una investigación cuyo propósito fue examinar la asociación de los niveles elevados de IL-6, CRP, TNF- α y sus receptores solubles con el cambio de la masa y la fuerza muscular a cinco años. Utilizaron datos de 2,177 participantes del Health, Aging and Body Composition Study, un estudio más grande de cohorte prospectivo llevado a cabo en Estados Unidos. Sus resultados mostraron una asociación entre los niveles elevados de IL-6, CRP y TNF- α con la pérdida de la masa muscular (evaluada por tomografía axial computarizada). Sin embargo, después de ajustar por el cambio de peso de los sujetos durante el tiempo de seguimiento, dicha asociación dejó de ser significativa. Únicamente los niveles elevados del receptor soluble de TNF- α (TNFsR1) mantuvieron una asociación significativa con la pérdida de la masa muscular, después de ajustar por el cambio de peso. A pesar de que en este estudio no se estableció una definición de sarcopenia como tal, sus resultados confirman una relación causal de la inflamación con la pérdida de masa muscular durante el envejecimiento, siendo el primer estudio longitudinal en encontrarla.

De los tres estudios longitudinales, dos señalan una relación entre la inflamación y la pérdida de masa muscular (Payette *et al.*, 2003; Schaap *et al.*, 2009). El único estudio en el que se aplicó un criterio para definir sarcopenia basada en la magnitud de la pérdida de la masa muscular, no encontró asociación significativa con los niveles elevados de IL-6 y CRP (Schaap *et al.*, 2006). Establecer un criterio diagnóstico de sarcopenia permite evaluar la magnitud de la pérdida de masa muscular en una población específica y sus consecuencias. Por otro lado, cabe resaltar que en el estudio de Schaap *et al.* (2006) no se tomó en cuenta el cambio de peso como variable de ajuste, el cual guarda relación tanto

con la inflamación (Cottam *et al.*, 2004) como con la masa muscular (Newman *et al.*, 2005; Schaap *et al.*, 2009).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio longitudinal fue investigar si los niveles elevados de algunos factores de inflamación, particularmente IL-6, CRP y TNF- α , están asociados con la incidencia de sarcopenia (definida a través de un criterio específico) en adultos mayores libres de sarcopenia al inicio del estudio y con independencia física, después de un periodo de cinco años (2003-2008).

HIPÓTESIS

Los niveles elevados de IL-6 se asocian con la incidencia de sarcopenia después de un periodo de cinco años, en adultos mayores con independencia física.

Los niveles elevados de CRP se asocian con la incidencia de sarcopenia después de un periodo de cinco años, en adultos mayores con independencia física.

Los niveles elevados de TNF- α se asocian con la incidencia de sarcopenia después de un periodo de cinco años, en adultos mayores con independencia física.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar si los niveles elevados de IL-6, CRP y TNF- α de manera independiente se asocian con la incidencia de sarcopenia (definida con un criterio específico) después de un periodo de cinco años, en adultos mayores con independencia física.

Objetivos Específicos

1. Evaluar los cambios en la composición corporal de adultos mayores, particularmente la masa muscular en las extremidades, en el periodo de 2003 a 2008.
2. Evaluar la incidencia de sarcopenia (definida con un criterio específico) entre 2003 y 2008.
3. Medir las concentraciones de IL-6, CRP y TNF- α en las muestras de suero de los adultos mayores tomadas en 2003.
4. Evaluar la asociación de los niveles de marcadores de inflamación (IL-6, CRP y TNF- α ,) con la incidencia de sarcopenia de adultos mayores con independencia física.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

El presente estudio es un estudio de cohorte, de cinco años de seguimiento, en el que se evaluó la asociación entre la incidencia de sarcopenia y los marcadores de inflamación en adultos mayores funcionales y físicamente independientes, residentes de Hermosillo, Sonora, México. Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Composición Corporal de la Coordinación de Nutrición del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., entre el año 2003 (medición de inicio o basal) y el año 2008 (medición de seguimiento). El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del CIAD, A.C.

Sujetos

Al inicio del estudio, todos los voluntarios tuvieron una edad igual o mayor a 60 años. Tanto al inicio como al final de los cinco años de seguimiento los sujetos de estudio fueron físicamente funcionales. Esto se valoró mediante la aplicación de la escala de evaluación de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y de la escala de evaluación de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Así mismo, mediante un examen médico y varias pruebas de laboratorio se aseguró que al inicio y al final de los cinco años de seguimiento los sujetos estuvieran libres de enfermedades crónicas, como diabetes tipo 2, enfermedades del corazón, infarto, enfermedad isquémica, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedades pulmonares, artritis y cáncer.

Los sujetos se convocaron mediante visitas a domicilio y a clubes, así como a través de algunos medios de comunicación masiva. Para la segunda evaluación se contactaron vía telefónica y mediante visitas domiciliarias. En la evaluación basal se partió de una muestra total de 303 sujetos, pero únicamente 157 adultos mayores con evaluación en 2003 y libres de sarcopenia se consideraron participantes potenciales del estudio de seguimiento a cinco años. De esos 157 participantes potenciales, 115 adultos mayores se incluyeron finalmente en este estudio de cohorte. El resto de los sujetos no pudieron incluirse por alguno de los siguientes motivos: 7 fallecieron, 10 cambiaron de domicilio, 13 refirieron algún compromiso de salud y 12 no aceptaron participar nuevamente en el estudio.

Una de las características de los estudios de cohorte, o de seguimiento, es la de incluir únicamente sujetos libres del evento de interés (en este caso, sujetos sin sarcopenia) al inicio del estudio. Por tal motivo, se aplicó a la muestra total (n=303 sujetos) el método de residuales propuesto por Newman *et al.* (2003) con el fin de seleccionar a los sujetos libres de sarcopenia (n=157). Este método considera las mediciones de la masa muscular en extremidades y el diseño de una ecuación para estimar la masa muscular en extremidades a partir las mediciones con el método estándar de oro. La ecuación se ajusta por la talla y la masa grasa, variables estrechamente relacionadas con la masa muscular. Posteriormente, se obtienen los residuales (MME medida-MME estimada) y se realiza una distribución percentilar de los residuales de acuerdo al sexo. Todos los sujetos que tuvieron un residual por debajo del percentil 20 se diagnosticaron con sarcopenia. Una vez identificados, se aseguró que esos sujetos no fueran considerados para formar parte de la muestra de estudio. De tal manera que al inicio del estudio, la cohorte (n=157) estuvo libre de enfermedades crónicas, fueron funcionales y estuvieron libres de sarcopenia.

Evaluación de la Masa Muscular en las Extremidades con DXA

La masa muscular en las extremidades y otros componentes de la composición corporal se midieron al inicio y a final del estudio, con absorciometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés), con el equipo Lunar DPX, Madison, WI, versión de software 3.6. Este equipo utiliza una fuente de rayos X de potencial constante y un filtro K-edge para generar un par de haces de rayos X con diferentes niveles de energía (38 y 70keV). La absorciometría dual de rayos X utiliza el principio de atenuación para estimar la composición corporal. Los valores de atenuación asumidos para cada molécula o tejido y la medición del grado de atenuación de los rayos X a su paso por el cuerpo, permiten estimar el tejido mineral óseo, el tejido graso y el tejido blando libre de grasa del cuerpo entero y por regiones específicas.

DXA es uno de los pocos métodos de imagen que permite cuantificar de manera precisa el tejido magro libre de hueso en extremidades (Kim *et al.*, 2002). Este componente incluye el músculo y otros tejidos como piel, tendones y tejido conectivo, pero el músculo constituye la fracción más grande. Dado que una gran proporción del músculo esquelético corporal total (alrededor de un 75%) se encuentra en las extremidades (Lohman y Chen, 2007), se ha demostrado que la cuantificación de este compartimento permite hacer una predicción precisa del músculo esquelético total (Kim *et al.*, 2002).

Los sujetos se midieron usando una bata especial para la medición y sin portar objetos metálicos, como cinturones, cierres de metal, aretes, etc. Para la medición se acomodó a la persona en posición decúbito dorsal sobre la plataforma de exploración del DXA, pidiéndole evitar cualquier movimiento hasta el final de la prueba. En promedio, la duración de la medición fue de 15 minutos, aproximadamente. Previo a cada medición, el aparato se calibró durante 5 a 10 minutos con un bloque de calibración estándar.

Para conocer específicamente la cantidad de masa muscular en las extremidades (MME), se ajustaron las líneas de corte que brinda el software sobre la imagen del cuerpo escaneado. De esta manera, se separaron anatómicamente los brazos del pecho, las piernas del tronco y la pelvis del tronco. La MME se estimó a partir de la suma del tejido blando libre de grasa (sin incluir hueso) de los brazos y las piernas. Todas las imágenes fueron analizadas por un solo observador.

Antropometría

El peso corporal se tomó del valor de masa corporal total (kg) que reportó la evaluación con DXA. La estatura se midió con un estadiómetro Holtain (Holtain Limited, Crynich, Difed), con capacidad de 2.05 m y precisión de 1 mm. Esta medición se realizó con el sujeto de pie, sin zapatos ni objetos sobre la cabeza que dificultaran la medición. Se colocó al sujeto en posición de firmes estando en contacto con el estadiómetro, parado con los talones juntos y las puntas de los pies ligeramente separadas. La cabeza se colocó de tal manera que se formara una línea imaginaria entre el borde auditivo superior y el borde inferior de la órbita ocular (plano de Frankfort).

El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (masa total) de la persona en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado (kg/m^2). Finalmente, el contorno de la cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio Lafayette (Lafayette Instruments Company Inc. IN USA). La medición se realizó con el sujeto estando de pie, a la altura de la cicatriz umbilical, con una precisión de 0.5 cm.

Marcadores de Inflamación

Dentro de la valoración médica basal se tomó una muestra de sangre. Para ello, se pidió a los participantes que acudieran en ayuno de al menos 8 horas el día del estudio. El suero se almacenó a -20°C hasta su análisis en 2008. Los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α se midieron mediante kits comerciales de ELISA (Quantikine, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN). Se reconoce que el almacenamiento de los sueros a una temperatura de -20°C permite la estabilidad de las citocinas para obtener una cuantificación confiable de sus concentraciones. Particularmente para el caso de IL-6 y CRP, Kenis *et al.* (2002) reportaron que las concentraciones de IL-6, entre otras citocinas, no se afectan después de un periodo de varios años de almacenamiento a -20°C y después de varios ciclos de congelación y descongelación. Los resultados se expresaron como picogramos/mililitro para IL-6 y TNF- α , y como miligramos/litro para CRP. Los límites de detección inferiores fueron 0.039 pg/mL para IL-6, 0.010 mg/L para CRP y 1.6 pg/mL para TNF- α . El coeficiente de variación intra-ensayo fue menor a 5% para IL-6, TNF- α y CRP. Todos los valores se midieron por duplicado y los valores promedio se utilizaron para el análisis estadístico.

Variable Respuesta

La sarcopenia se consideró la variable dependiente o variable respuesta. La incidencia de sarcopenia se estimó a partir del porcentaje de cambio relativo de masa muscular en extremidades. Este cambio relativo considera tanto la medición basal como la medición de seguimiento de la MME. Dicha variable fue propuesta por Visser *et al.* (2003) y Schaap *et al.* (2006) como una variable clave para definir

sarcopenia. El cambio relativo de masa muscular en extremidades se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ cambio relativo de MME} = [(MME \text{ de seguimiento} - MME \text{ inicial}) / MME \text{ inicial}] * 100$$

Una vez estimado el cambio relativo de cada uno de los voluntarios, se realizó una distribución percentilar. En este estudio se consideró un sujeto con sarcopenia cuando el porcentaje de cambio relativo de la MME estuviera por debajo del percentil 15, específico para los hombres y las mujeres de la cohorte. La definición de sarcopenia (por debajo de la percentila 15) que en este estudio se utilizó fue propuesta por Visser *et al.* (2003) y Schaap *et al.* (2006) y asume que el valor del coeficiente de variación de la medición de MME con DXA es de 2 a 3%. Con este coeficiente de variación se espera que un cambio relativo mayor a 3% no represente un error de medición. En el caso de Visser y Schaap el percentil 15 fue equivalente a un cambio relativo de <3%. A este punto de corte (cambio relativo $\leq 3\%$ de la MME) los investigadores observaron una mayor pérdida de fuerza muscular.

Para el análisis estadístico, esta variable se incluyó como variable dicotómica, asignándole el valores de 0 y 1 a los casos sin sarcopenia y con sarcopenia, respectivamente.

Variables de Exposición

Las concentraciones séricas de IL-6 (pg/mL), CRP (mg/L) y TNF- α (pg/mL) fueron las variables independientes o de exposición. En un primer análisis se incluyeron como variables continuas y en un análisis posterior como variables categóricas. La categorización se realizó a partir de la distribución percentilar de

las concentraciones séricas de cada uno de los factores de inflamación. En primer lugar, se hicieron categorías en terciles, donde para cada factor de inflamación, el tercil más bajo se utilizó como grupo de referencia. Esto fue necesario ya que no existen puntos de corte o rangos estándar de uso clínico de las concentraciones séricas normales para cada uno de los factores de inflamación. Este tipo de procedimientos es muy común en la literatura científica. Con base en los resultados de la categorización por terciles, donde se observó que el riesgo de sarcopenia aumentaba conforme a los terciles, se decidió una nueva categorización. Esta vez las concentraciones de citocinas se dividieron en dos grupos, con el fin de aumentar el tamaño de muestra en las categorías a analizar. La categorización se hizo a partir del valor del percentil 66 de su distribución. Valores mayores o iguales a este punto se consideraron como niveles altos, mientras que la categoría por debajo del percentil 66 se tomó como grupo de referencia.

Variables Confusoras

En este estudio se probó la asociación entre la sarcopenia y la concentración sérica de algunas citocinas. Esta asociación se puede afectar por algunas variables que fisiológica y estadísticamente se relacionan tanto con la masa muscular, como con la producción de citocinas. A continuación se enlistan las posibles variables confusoras que se consideraron en el presente estudio. Para cada una de ellas se tomó en cuenta el valor de su medición basal, excepto para la variable de cambio de peso.

Edad: varios estudios han reportado un efecto de la edad sobre los cambios en la masa muscular. Gallagher *et al.* (1997) observaron una disminución lineal en la cantidad de masa muscular en extremidades conforme avanza la edad,

independientemente de la estatura y el peso corporal. Así mismo, Janssen *et al.* (2000) señalaron una reducción relativa de masa muscular a partir de la tercera década de vida. Con respecto a las citocinas, varios estudios han reportado que los niveles de algunas citocinas aumentan con la edad. Por ejemplo, Roubenoff *et al.* (1998) encontraron que la producción de IL-6 por células mononucleares periféricas fue más alta en adultos mayores con respecto a adultos jóvenes saludables. Además, existe evidencia que sugiere un desequilibrio primario del mecanismo que modula la respuesta de las citocinas en el envejecimiento. Al respecto se reportó que pacientes ancianos producen mayor nivel de citocinas en respuesta a infecciones agudas y además exhiben una reacción inflamatoria más prolongada comparada con los jóvenes (Bruunsgaard *et al.*, 1999). Para el análisis estadístico, la edad de los sujetos se incluyó como variable continua, expresada en años cumplidos.

Sexo: se tiene una evidencia clara de que la magnitud de masa muscular es diferente entre sexos, siendo mayor en hombres que en mujeres, independientemente de la estatura, el peso y la edad (Gallagher *et al.*, 1997; Janssen *et al.*, 2000). Para el análisis estadístico se utilizó el 0 para codificar el sexo femenino y el 1 para codificar el sexo masculino.

Indicadores de adiposidad: se reconoce que el tejido adiposo produce citocinas y diversos estudios han mostrado una asociación positiva y significativa entre algunas citocinas con algunos indicadores de adiposidad, entre ellos el índice de masa corporal, la grasa corporal total y troncal y el contorno de cintura.

El índice de masa corporal (IMC), como una medida de adiposidad, ha mostrado una asociación significativa con los niveles séricos de ciertos factores de inflamación, entre ellos, IL-6 y CRP (Cesari *et al.*, 2005; Schragger *et al.*, 2007). Para el análisis estadístico esta variable se utilizó como variable continua.

Grasa corporal total y grasa troncal: en los adultos mayores ocurre un aumento y una redistribución de tejido adiposo, sobre todo en el área

intraabdominal (Gallagher *et al.*, 2000; Raguso *et al.*, 2005). El tejido adiposo es un órgano activo, productor de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α (Juge-Aubry, *et al.*, 2005). Algunos estudios han mostrado una asociación positiva entre la grasa troncal y los niveles de ciertas citocinas (Cesari *et al.*, 2005). El aumento en los niveles de citocinas junto con la disminución en la secreción de adiponectina, podría contribuir a la inflamación local y sistémica crónica, afectando al músculo esquelético directa e indirectamente (Dominguez y Barbagallo, 2007; Cesari *et al.*, 2005). La grasa corporal total y troncal (kilogramos) se midieron con el DXA al ajustar las líneas de corte sobre la imagen de cuerpo entero que brinda el software. Ambas variables se incluyeron en el análisis como variables continuas.

La circunferencia de cintura se midió alternativamente a la medición de la grasa troncal, ya que es un indicador sustituto de grasa visceral que correlaciona fuertemente con adiposidad intraabdominal (Lean *et al.*, 1998). Esta variable se consideró en el análisis como variable continua.

Actividad física: tiene efectos tanto en la composición corporal como en los niveles de inflamación. Por un lado, se ha encontrado que un mayor nivel de actividad física, una mayor proporción de masa libre de grasa (Manini *et al.*, 2009); o específicamente con mayor cantidad de masa muscular y menos grasa corporal total y troncal (Raguso *et al.*, 2005; Hughes *et al.*, 2002). Por otra parte, se ha observado que un mayor nivel de actividad física recreacional se asocia con menores niveles de IL-6 y CRP (Reuben *et al.*, 2003). La actividad física se evaluó mediante un cuestionario, preguntando a cada sujeto sobre su patrón de actividad física habitual. El patrón de actividad física reportado se comparó con el patrón de actividad física publicado por la FAO/OMS (1973), con el propósito de clasificar el patrón de actividad física de cada sujeto como ligero, moderado o alto. Para el análisis esta variable se consideró como categórica (policotómica).

Consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINEs (Diclofenaco de potasio, Diclofenaco de sodio, Diclofenaco de sodio con misoprostol, Diflunisal, Etodolac, Fenoprofen de calcio, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Indometacina, Ketoprofeno, Meclofenamato de sodio, Mefenamic ácido, Meloxicam, Nabumetone, Naproxeno, Naproxeno de sodio, Oxaprozin, Piroxicam, Sulindac, Tolmetin de sodio, Celecoxib, Colina y salicilatos de magnesio, Salicilato de colina, Salicilato de magnesio, Salsalato, Salicilato de sodio) son medicamentos que se usan para tratar tanto el dolor como la inflamación. A dosis normales, los AINEs ayudan a bloquear las acciones de las sustancias químicas del cuerpo que se encargan de mediar la inflamación asociada a enfermedades inflamatorias (<http://www.arthritis.org/espanol/medicamentos-aine.php>). La información sobre el consumo de medicamentos se obtuvo preguntando a cada sujeto durante la valoración médica. El uso de medicamentos se clasificó en dos categorías: consumo actual y sin consumo actual. En esta última categoría se incluyó a los sujetos que refirieron no haber tenido periodos de consumo continuo de AINES.

Consumo de tabaco: se ha señalado que induce un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6 y TNF- α , por parte de las células mononucleares periféricas (Zeidel *et al.*, 2002). En hombres adultos mayores se encontró que el tabaquismo y una baja actividad física en el trabajo o durante el tiempo libre (ejercicio físico medio, jardinería, quehaceres domésticos), entre otros, son factores de riesgo para sarcopenia (Szulc *et al.*, 2004). El tabaquismo habitual reduce la síntesis proteica muscular, probablemente a través de efectos directos de la nicotina, o de los productos tóxicos del humo del cigarro como el acetaldehído. Un mecanismo pudiera ser la reducción del flujo sanguíneo del músculo esquelético, con lo que se limitaría el envío de aminoácidos al músculo (Petersen *et al.*, 2007). El consumo de tabaco se categorizó en dos grupos: fumadores actuales y no fumadores. Dentro de esta última categoría se

incluyó a los sujetos que refirieron nunca haber fumado y a los que refirieron haber fumado en el pasado.

Ingestión de alcohol: se ha observado que tiene efectos sobre los niveles de inflamación. En adultos mayores se ha reportado que el consumo leve a moderado puede tener efectos antiinflamatorios, posiblemente a través de un efecto directo del etanol sobre el metabolismo de IL-6 (Volpato *et al*, 2004). La información sobre el consumo de alcohol se obtuvo preguntando directamente a los sujetos. El consumo de alcohol se categorizó en dos grupos: con consumo actual y sin consumo actual. Dentro de esta última categoría se incluyó a los sujetos que refirieron nunca haber consumido alcohol y a los que refirieron haber consumido alcohol en el pasado.

Cambio de peso: por una parte, la importancia de tomar en cuenta el cambio en el peso cuando se evalúa la composición corporal, específicamente la masa muscular, se ha reiterado a través de varios estudios longitudinales. Se ha observado, por ejemplo, que los cambios en el peso corporal tienen una mayor influencia sobre la masa libre de grasa que la edad y el nivel de actividad (Hughes *et al.*, 2002). Newman *et al.* (2005) mostraron que una pérdida de peso conlleva una pérdida significativa de masa magra, especialmente en varones. Y que la cantidad de masa magra que se pierde es significativamente mayor que la que se gana cuando ocurre una ganancia de peso. Por otra parte, en algunos estudios el cambio de peso, utilizado como un indicador indirecto de adiposidad, se ha relacionado con los niveles de ciertos marcadores de inflamación, entre ellos IL-6 y TNF- α (Kern *et al.*, 1995; Cottam *et al.*, 2004). Esta variable fue calculada como la diferencia entre el peso en kilogramos registrado al inicio del estudio y el peso en kilogramos registrado al final del estudio. El cambio de peso se incluyó como variable continua para el análisis.

Análisis Estadístico

Todos los análisis se hicieron con el software NCSS 2001 (NCSS and PASS Kaysville, Utah). Los cambios en los parámetros de composición corporal se calcularon como el valor medido después de cinco años de seguimiento menos el valor al inicio del estudio. Se aplicó una prueba de t pareada para evaluar dichos cambios en la población estratificada por sexo.

Las distribuciones de los niveles séricos de los marcadores de inflamación se normalizaron utilizando el logaritmo natural. Se aplicó una prueba de t para dos muestras independientes para evaluar la diferencia en los niveles de inflamación entre hombres y mujeres, así como la diferencia en los niveles de inflamación entre el grupo de personas con y sin sarcopenia.

Los valores de p se basaron en pruebas de dos colas y se consideraron estadísticamente significativos con un valor de $p \leq 0.05$.

Con el propósito de responder las hipótesis del estudio, se aplicó regresión logística múltiple, con cada uno de los marcadores de inflamación de manera independiente. Los modelos de ajuste se construyeron evaluando la asociación de cada una de las covariables (o posibles variables confusoras) con la variable dependiente, esto es, mediante un análisis univariado, así como con un análisis de regresión logística múltiple por pasos. Las variables con valor de $p \leq 0.05$ se consideraron significativas. Se incluyó la variable sexo en los modelos ajustados aún cuando no resultó significativa, ya que en estudios epidemiológicos es una variable clínicamente importante.

En los resultados se reportaron tres modelos de análisis de regresión logística. El primer modelo corresponde al análisis donde no se incluyeron variables de ajuste (logística simple). En el segundo modelo se hicieron ajustes por edad y sexo (logística múltiple). Esto porque en estudios epidemiológicos ambas se consideran clínicamente importantes. En el tercer modelo (logística

múltiple) se consideró ajustar adicionalmente por las covariables siguientes: cambio de peso, índice de masa corporal, grasa corporal total, grasa troncal, contorno de cintura, actividad física, uso de medicamentos antiinflamatorios, tabaquismo y consumo de alcohol. Con excepción del cambio de peso, las demás variables fueron las variables medidas al inicio del estudio. Se contemplaron estas variables de ajuste por su conocida influencia tanto en la variable dependiente como en las variables independientes. Sin embargo, después de aplicar el análisis de stepwise sólo en cambio de peso fue elegido. Por lo cual, el tercer modelo de ajuste incluyó el cambio de peso, además del sexo y la edad.

De forma adicional se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación transversal entre las concentraciones de cada uno de los factores de inflamación (designados como variables dependientes) y la edad (como variable independiente). Lo anterior, con el propósito de evaluar el efecto de la edad sobre los niveles de los marcadores de inflamación. Se tomaron en cuenta como posibles variables de ajuste las mediciones basales del índice de masa corporal, grasa corporal total, grasa troncal, contorno de cintura, actividad física, uso de medicamentos antiinflamatorios, tabaquismo y consumo de alcohol. Las variables que se integraron a cada modelo ajustado fueron seleccionadas con análisis de regresión lineal múltiple por pasos (stepwise), cuando el valor de p fue ≤ 0.05 en relación con cada una de las variables dependientes. Para el caso de IL-6 y CRP, únicamente el contorno de cintura mostró una asociación significativa, mientras que para TNF- α el contorno de cintura y la grasa corporal total mostraron una asociación significativa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este estudio de cohorte de tipo retrospectivo tuvo un promedio de 5 años de seguimiento (2003 a 2008). Incluyó 115 adultos mayores, libres de enfermedades crónicas y en buen estado funcional. La edad promedio al inicio del estudio fue de 68.4 ± 5.9 años y al final de 73.2 ± 6.0 años. El 55.9% de la muestra estuvo conformado por mujeres. La tabla 1 presenta los valores promedio de las variables antropométricas evaluadas en 2003 y en 2008, por sexo. Así mismo, presenta los cambios longitudinales de la masa muscular en las extremidades (MME) y de otros parámetros de composición corporal.

En primer lugar y en relación a la variable de interés, en los hombres ocurrió un cambio promedio negativo y significativo de la MME. El promedio de cambio en los hombres fue de -0.38 kg en el periodo de seguimiento ($p < 0.05$). En las mujeres también ocurrió un cambio negativo en la MME, pero a diferencia de los hombres, este cambio no fue significativo ($p > 0.05$). El promedio de cambio de MME fue de -0.09 kg durante el periodo de seguimiento.

Estos resultados exhiben un patrón diferente del señalado en otros trabajos. El estudio de Gallagher *et al.* (2000) fue un estudio longitudinal en población caucásica, con un tiempo promedio de seguimiento de 4.7 años, donde la MME disminuyó significativamente en ambos sexos. La pérdida fue de 0.8 kg y 0.4 kg en hombres y mujeres, respectivamente. En comparación con dicho estudio, la pérdida de MME después de cinco años fue notablemente menor en los adultos mayores que participaron en este estudio.

Raguso *et al.* (2005) en un estudio longitudinal en población suiza, observaron una disminución de MME de 0.2 kg después de un lapso de tres años. La disminución fue similar en hombres y en mujeres, lo cual contrasta con los resultados del presente estudio. En el caso de los hombres, en el presente estudio

Tabla 1. Cambios longitudinales de la masa muscular y otros componentes de la composición corporal, por sexo

	Hombres (n=50)			Mujeres (n=65)		
	Inicial	Seguimiento a 5 años	Δ	Inicial	Seguimiento a 5 años	Δ
	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	
Edad, años	69.1±5.7	73.7±5.8	4.60*	68.1±6.1	72.9±6.1	4.77*
Talla, m	1.68±6.0	1.68±6.4	-0.006*	1.54±6.1	1.54±6.1	-0.006*
Masa total, kg	74.2±11.2	72.6±11.6	-1.52*	66.7±12.5	64.6±11.8	-2.15*
IMC, kg/m ²	25.9±3.2	25.5±3.4	-0.33	27.7±4.3	27.0±4.2	-0.64*
CC, cm	97.2±9.0	97.8±10.6	0.59	101.1±12.5	95.5±11.7	-5.60*
GCT, kg	21.7±6.3	21.4±6.4	-0.29	29.3±9.1	27.7±8.5	-1.52*
GT, kg	13.6±4.2	13.3±4.2	-0.27	15.2±4.9	14.2±4.6	-0.96*
CMO, kg	2.8±0.4	2.8±0.4	-0.02	2.0±0.3	2.0±0.3	-0.03*
TBLG, kg	49.6±6.5	48.4±6.6	-1.19*	35.3± 4.3	34.7± 4.3	-0.59*
MME, kg	22.5±3.0	22.1±3.2	-0.38*	15.7±2.0	15.6±1.8	-0.09

IMC: índice de masa corporal, GCT: grasa corporal total, GT: grasa troncal, CMO: contenido mineral óseo, TBLG: tejido blando libre de grasa, MME: masa muscular en extremidades, CC: contorno de cintura.

* $p < 0.05$ prueba de t pareada

perdieron mayor masa muscular que en el estudio de Raguso *et al.* (2005) (0.38 kg vs 0.2 kg, respectivamente). En tanto que en el caso de las mujeres, en el presente estudio perdieron menor masa muscular que en el estudio de Raguso *et al.* (2005) (0.09 kg vs 0.2 kg, respectivamente).

Con respecto a los otros componentes de la composición corporal, en los hombres se encontró un cambio negativo en grasa corporal total (GCT), grasa troncal (GT), contenido mineral óseo (CMO) y tejido blando libre de grasa (TBLG). Sin embargo, únicamente el cambio negativo en el TBLG fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$) en el periodo de seguimiento. Finalmente, cabe hacer el comentario de que en los hombres la magnitud de pérdida del peso corporal (-1.52 kg) correspondió a la magnitud de la disminución del TBLG (-1.19 kg), principalmente.

En las mujeres se observó un cambio negativo y estadísticamente significativo ($p < 0.05$) en todos los parámetros de composición corporal. A diferencia de los hombres, en el grupo de mujeres, la magnitud del cambio en el peso corporal fue de -2.15 kg y se explica en mayor medida por la disminución de la GCT que fue de -1.52 kg y en menor proporción con la disminución del TBLG (-0.59 kg) y del contenido mineral óseo (-0.03 kg).

Respecto al patrón de cambios, es importante resaltar que los cambios en los componentes de la composición corporal en nuestra población son diferentes a los que se han reportado en otros estudios longitudinales, realizados en otras poblaciones, principalmente de países desarrollados. En primer lugar, la disminución de peso corporal ocurrida en nuestra población contrasta con el comportamiento del peso reportado en otros estudios, en los cuales dicha variable se mantiene constante tanto en hombres como en mujeres a lo largo del periodo de estudio, ya sean tres años (Raguso *et al.*, 2005) o hasta cinco años de seguimiento (Gallagher *et al.*, 2000; Dey *et al.*, 2009).

En segundo lugar, ni el patrón, ni la magnitud del cambio negativo en la grasa corporal total y troncal encontrado en este estudio se había reportado previamente en otros estudios longitudinales. A pesar de que Gallagher *et al.* (2000) si observaron que entre las mujeres que estudiaron ocurrió una pérdida de grasa corporal total, dicha pérdida no fue significativa. Y por el contrario, en los hombres observaron un aumento significativo de la grasa corporal total. Por su parte, Dey *et al.* (2009) encontraron que la grasa corporal total se mantuvo constante en ambos sexos, a lo largo de los cinco años de estudio. En tanto que Raguso *et al.* (2005) reportaron un aumento significativo de la grasa corporal total, así como de la grasa troncal, tanto en hombres como en mujeres, después de tres años de seguimiento.

Con respecto a los cambios antropométricos, en el grupo de hombres se observó un cambio longitudinal negativo en la talla, el peso y el IMC y un cambio longitudinal positivo en el contorno de cintura. Sin embargo, únicamente el cambio negativo en la talla y el peso fue significativo ($p < 0.05$). En el grupo de las mujeres, se observó un cambio longitudinal negativo y significativo ($p < 0.05$) en la talla, el peso, el IMC y el contorno de cintura.

Prevalencia de Sarcopenia

Se utilizaron las mediciones basales de la masa muscular en las extremidades y el criterio de Newman *et al.* (2003) para estimar la prevalencia de sarcopenia al inicio del estudio, la cual fue de 20.7%. Esto se realizó con el propósito de identificar a los sujetos que ya presentaban sarcopenia, ya que fue un criterio de exclusión en este estudio de cohorte. Es importante comentar que existen diversos criterios para definir o diagnosticar sarcopenia, sin haber un consenso sobre un criterio universal. Por ello, no es posible hacer comparaciones

de las prevalencias reportadas entre los diferentes estudios. Bajo esta consideración, en este estudio la prevalencia de sarcopenia estimada por el método de residuales se encuentra dentro del rango de la prevalencia reportada en estudios en población americana (Baumgartner *et al.*, 1998; Iannuzzi-Sucich *et al.*, 2002), francesa (Tichet *et al.*, 2008) y taiwanesa (Chien *et al.*, 2008).

Incidencia de Sarcopenia

Además de la prevalencia, en este estudio se estimó la incidencia mediante el criterio diagnóstico de sarcopenia utilizado por Schaap *et al.* (2006). Como se expuso anteriormente, después de los cinco años de seguimiento, ocurrió un cambio negativo en la masa muscular en extremidades tanto en hombres como en mujeres, pero sólo fue significativo en los hombres. En éstos últimos, el cambio promedio de MME fue de -380 gramos, lo cual corresponde a -1.7% expresado como cambio relativo. En las mujeres, el cambio promedio de MME fue de -90 gramos, correspondiendo a un -0.6% cuando se expresa como cambio relativo. El promedio de pérdida en hombres y en mujeres incluye los valores de los sujetos que perdieron y los que ganaron masa muscular durante el periodo de seguimiento. Es importante tener presente que estos valores no se utilizaron para el diagnóstico de sarcopenia.

Como se mencionó en la sección de metodología, de la misma manera que en el estudio de Schaap *et al.* (2006), el diagnóstico de sarcopenia en la población de estudio se realizó considerando el valor por debajo del percentil 15 de la distribución del cambio relativo de MME, por sexo. En los hombres, el valor del porcentaje de cambio relativo de la MME que se ubicó en el percentil 15 fue -7.09%; y en las mujeres de -5.7%. Al considerar estos valores como puntos de corte se estimó una incidencia de sarcopenia en la población total de 13.9%

(n=16), de la cual el 6.1% (n=7) fueron hombres y 7.8% (n=9) mujeres (Figura 1). No se encontró un efecto significativo del sexo sobre la incidencia de sarcopenia. La incidencia estimada en este estudio fue parecida a la incidencia reportada por Schaap *et al.* (2006), la cual fue de 15.5%.

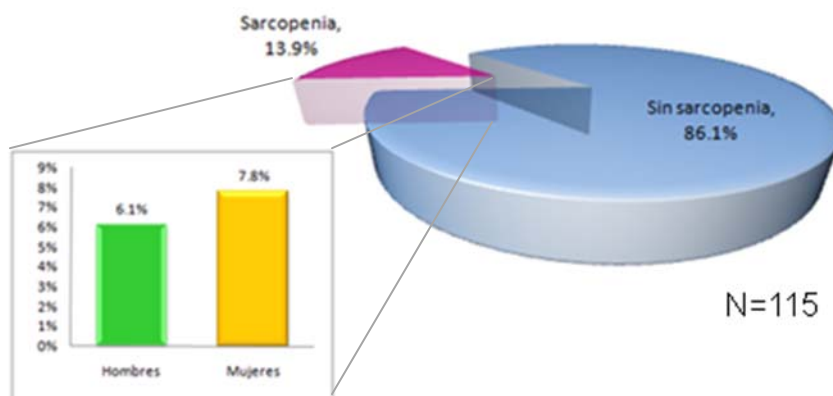


Figura 1. Incidencia de sarcopenia durante los cinco años de seguimiento y distribución por sexo.

Niveles de los Marcadores de Inflamación en la Población de Estudio

Dado que en este trabajo uno de los objetivos fue medir las concentraciones IL-6, CRP y TNF- α en la población de estudio, en primer lugar se presentan las correlaciones entre esos factores de inflamación. En la Tabla 2 se muestra que la correlación positiva más fuerte y estadísticamente significativa fue entre IL-6 y CRP ($r=0.42$, $p<0.001$). Además, hubo una correlación positiva, aunque no significativa entre TNF- α y CRP ($r= 0.17$, $p=0.08$). Estos resultados reflejan la relación fisiológica que hay entre estos marcadores de inflamación, donde IL-6 y, en menor medida, TNF- α inducen la síntesis hepática de CRP (Juge-

Aubry *et al.*,2005). Con relación a la IL-6 y el TNF- α se reconoce que la liberación de la IL-6 es inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta al TNF- α , por lo que desde el punto de vista estadístico se esperaría una correlación positiva. Sin embargo, en este estudio se encontró una correlación negativa, aunque no significativa entre ambos ($r = -0.01$, $p = 0.86$). En la Tabla 3 se presentan las concentraciones de los marcadores de inflamación, por sexo y en la muestra total. De acuerdo a los análisis no se encontró un efecto estadísticamente significativo del sexo sobre dichas concentraciones.

Tabla 2. Correlación entre los diferentes marcadores de inflamación*

	CRP	IL-6	TNF- α
CRP	-	n = 111 $r = 0.42$ $p < 0.001$	n = 102 $r = 0.17$ $p = 0.08$
IL-6	-	-	n = 101 $r = -0.01$ $p = 0.86$
TNF- α	-	-	-

Notas: CRP: proteína C-reactiva; IL-6: interleucina-6; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α

*Coeficientes de correlación de Spearman. Significancia con valor de $p < 0.05$

Tabla 3. Concentración sérica de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (CRP) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en hombres y mujeres

	Hombres	Mujeres	P	Total
IL-6 pg/mL	1.95 (1.42-2.59)	1.74 (1.42-2.13)	0.89	1.72 (1.47-2.02)
PCR mg/L	2.62 (1.61-3.20)	2.92 (2.48-3.43)	0.09	2.62 (2.28-3.01)
TNF- α pg/mL	1.40 (1.08-1.83)	1.28 (0.97-1.68)	0.63	1.33 (1.10-1.61)

Valores presentados como media geométrica (IC 95%)

Valor de p de una prueba de t para dos muestras independientes.

Para ver el efecto de la edad sobre las concentraciones de las citocinas, se realizó un análisis adicional, utilizando datos basales (análisis de tipo transversal) (Tabla 4). Mediante este análisis se encontró una asociación positiva y estadísticamente significativa ($\beta=0.02$, $p=0.02$) entre los niveles séricos de IL-6 y la edad, después de ajustar por contorno de cintura. Este resultado apoya el planteamiento de que los niveles de algunas citocinas proinflamatorias aumentan conforme avanza la edad. Lo anterior fue planteado por Wei *et al.* (1992) y Roubenoff *et al.* (1998), después de que observaron que los niveles de IL-6 en adultos mayores eran más elevados que en adultos jóvenes. Para el caso de CRP ($\beta=0.01$, $p=0.15$) y TNF- α ($\beta=0.01$, $p=0.45$) no se encontró una asociación significativa con la edad.

Tabla 4. Asociación entre los marcadores de inflamación y la edad

	Modelo 1		Modelo 2	
	B (EE)	p	B (EE)	p
IL-6 pg/mL	0.02 (0.01)	0.02	0.02 (0.01)	0.02 [§]
PCR mg/L	0.01 (0.01)	0.14	0.01 (0.01)	0.15 [§]
TNF- α pg/mL	0.02 (0.01)	0.09	0.01 (0.01)	0.45 [†]

EE: error estándar

Modelo 1. Análisis sin ajuste.

Modelo 2. [§]Ajustado por contorno de cintura. [†]Ajustado por contorno de cintura y grasa corporal total.

Covariables

En la Tabla 5 se muestran los valores promedio (o media geométrica, según sea el caso) de las variables confusoras o covariables antropométricas, de composición corporal y de estilo de vida que se midieron en la fase inicial del

estudio. Como se puede observar, los casos nuevos de sarcopenia ocurrieron en el grupo de sujetos con mayor edad y quienes presentaron mayor adiposidad central evaluada con el contorno de cintura. No hubo diferencia ($p>0.05$) en el resto de las características iniciales entre los individuos que presentaron y los que no presentaron sarcopenia después de cinco años. Una de las covariables no mostradas en el tabla 5 es el cambio de peso corporal, debido a que esta variable se deriva de las mediciones basales y de seguimiento. En promedio, el cambio de peso en la población total fue de -1.8 ± 3.8 kg. Específicamente en el grupo de sujetos que presentaron sarcopenia se observó un cambio de peso promedio de -5.1 ± 3.5 kg. Mientras que en el grupo de sujetos sin sarcopenia el cambio de peso promedio fue de -1.3 ± 3.5 kg. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) al comparar el cambio de peso promedio de ambos grupos.

Asociación de los Niveles de las Citocinas con la Sarcopenia

La hipótesis central que condujo este trabajo fue demostrar si los niveles séricos elevados de IL-6, CRP y TNF- α se asocian de manera independiente con la incidencia de sarcopenia en adultos mayores con independencia física, después de un periodo de cinco años. Como una primera aproximación para probar la hipótesis antes mencionada, se realizó una comparación de los niveles séricos de las citocinas entre los sujetos que desarrollaron sarcopenia y aquellos sin sarcopenia. Como se presenta en la Tabla 6, los valores de IL-6 fueron significativamente más altos ($p<0.05$) en el grupo con sarcopenia comparados con el grupo sin sarcopenia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) en las concentraciones de TNF- α y PCR entre los sujetos que presentaron sarcopenia y aquellos que no presentaron sarcopenia después de cinco años.

Tabla 5. Características iniciales de acuerdo al estadio de la masa muscular en las extremidades en los adultos mayores

Variables	N=115		<i>p</i>
	Sin sarcopenia 86.1% (n=99)	Con sacopenia 13.9% (n=16)	
Edad, años	67.9 ± 5.5	72.8 ± 6.9	0.002
Femenino, %	56.6	56.3	0.98
Masa muscular en extremidades, kg	18.7 ± 4.4	18.3 ± 2.9	0.76
Índice de masa corporal, kg/m ²	26.7 ± 3.8	28.4 ± 4.5	0.11
Circunferencia de cintura, cm	98.6 ± 10.7	104.6 ± 13.3	0.04
Grasa corporal total, kg	25.6 ± 8.2	27.9 ± 12.2	0.49
Grasa troncal (kg)	14.3 ± 4.4	15.5 ± 5.8	0.34
Tabaquismo, %	15.2	6.3	0.33
Consumo de bebidas alcohólicas, %	19.2	18.8	0.96
Actividad física, %			
Ligera	63.6	75.0	
Moderada	26.3	25.0	
Alta	10.1	0.0	0.38
Uso de medicamentos antiinflamatorios, %	12.1	25.0	0.16

Los resultados se presentan como promedio ± DE, a menos que se indique.

Valor de *p* de una prueba de *t* para dos muestras independientes o de una prueba de χ^2 , dependiendo del tipo de variable.

Tabla 6. Comportamiento de las citocinas de acuerdo al estadio de la masa muscular en los adultos mayores

	Sin sarcopenia (n=85.2%)	Con sarcopenia (n=14.8%)	<i>p</i>
IL-6, pg/mL	1.58 (0.88 – 2.89)	2.78 (1.89 – 4.93)	0.009
CRP, mg/L	2.51 (1.65 – 3.99)	3.31 (1.98 – 6.00)	0.16
TNF- α , pg/mL	1.34 (0.84 – 2.31)	1.27 (0.90 – 2.06)	0.77

Los resultados se presentan como media geométrica (IC 95%) debido a la anormalidad de las variables.

Valor de *p* de una prueba de *t* para dos muestras independientes.

Para un análisis y comprobación de la hipótesis de manera más exacta, se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Como se mencionó anteriormente, existen diversas variables que influyen en la masa muscular y en las concentraciones de citocinas, así como en su asociación. El análisis de regresión logística múltiple permitió evaluar el efecto de estas covariables sobre la asociación entre la variable dependiente con las variables independientes. Lo anterior con el objetivo de ajustar o remover el efecto de las covariables asociadas significativamente con las variables de interés.

En primer lugar, el análisis de regresión logística se realizó con las variables de exposición incluidas como variables continuas. En el primer modelo no se ajustó por ninguna de las covariables. De acuerdo a este modelo, se encontró una asociación significativa ($p < 0.05$) entre sarcopenia y los niveles séricos de IL-6 y entre sarcopenia y los niveles séricos de CRP. Se observó que el riesgo (razón de momios, RM) de presentar sarcopenia después de cinco años fue 1.29 veces mayor (IC 95% [Intervalo de confianza al 95%], 1.01-1.64) por cada aumento en un pg/mL en las concentraciones séricas de IL-6. Así mismo, el riesgo de presentar sarcopenia después de cinco años fue 1.28 veces mayor (IC 95%, 1.04-

1.58) por cada aumento en un mg/L en las concentraciones séricas de CRP (Tabla 7, modelo 1).

Para la construcción del segundo modelo de análisis se encontró que solamente la covariable de edad inicial (y no la variable sexo) fue significativa de acuerdo a los resultados del análisis de regresión logística múltiple por pasos. Sin embargo, ambas variables se incluyeron en el segundo modelo de análisis debido a que en estudios epidemiológicos ambas se han considerado clínicamente importantes. Cabe mencionar que la inclusión 'forzada' de la variable sexo no modificó la asociación de ninguno de los marcadores de inflamación con sarcopenia (Datos no mostrados). De tal manera que después de ajustar por edad y sexo, únicamente la asociación entre sarcopenia y los niveles séricos de IL-6 continuó siendo significativa ($p < 0.05$). Se observó que el riesgo de presentar sarcopenia después de cinco años fue 1.29 veces mayor (IC 95%, 1.00-1.66) por cada aumento en un pg/mL en las concentraciones séricas de IL-6 (Tabla 7, modelo 2). Al ajustar por edad y sexo se perdió la significancia entre sarcopenia y los niveles séricos de CRP ($p > 0.05$).

Para la construcción del tercer modelo de análisis se valoró la inclusión del resto de las covariables. Esto con el fin de verificar la significancia de la asociación entre los factores de inflamación y sarcopenia. La variable de cambio de peso fue la única covariable que resultó significativa en regresión logística múltiple por pasos, adicionalmente de la edad, como fue descrito anteriormente. Ninguna otra variable antropométrica, de composición corporal y de estilo de vida se asoció significativamente entre la variable respuesta y cada una de las variables independientes. En la Tabla 7 se puede ver que después del ajuste por edad inicial, sexo y cambio de peso, la asociación significativa entre sarcopenia e IL-6 continuó ($p < 0.05$). De tal manera que en el tercer modelo de análisis se encontró que el riesgo de presentar sarcopenia después de cinco años fue 1.40 veces

Tabla 7. Riesgo de sarcopenia (RM, IC 95%) de acuerdo a los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α

	N	Modelo 1 RM (IC 95%)	p	Modelo 2 RM (IC 95%)	p	Modelo 3 RM (IC 95%)	p
IL-6 (pg/mL)	111	1.29 (1.01-1.64)	0.03	1.29 (1.00-1.66)	0.05	1.40 (1.05-1.86)	0.02
CRP (mg/L)	115	1.28 (1.04-1.58)	0.01	1.22 (0.98-1.52)	0.06	1.21 (0.94-1.56)	0.12
TNF- α (pg/mL)	102	0.85 (0.55-1.32)	0.49	0.78 (0.48-1.28)	0.34	0.76 (0.46-1.25)	0.28

RM: razón de momios, IC: intervalo de confianza.

Modelo 1. Análisis sin ajuste.

Modelo 2. Ajustado por edad y sexo.

Modelo 3. Además ajustado por cambio de peso.

mayor (IC 95%, 1.05-1.86) por cada aumento en un pg/mL en las concentraciones séricas de IL-6. Por otro lado, la asociación entre sarcopenia y los niveles de CRP y TNF- α continuó siendo no significativa ($p>0.05$) después de ajustar por edad inicial, sexo y cambio de peso (Tabla 7, modelo 3).

Posterior al análisis de regresión logística múltiple donde las variables independientes se incluyeron como variables continuas, se realizó nuevamente el análisis de regresión logística múltiple con las variables independientes como variables categóricas. Este análisis se realizó con el objetivo de estimar el riesgo de desarrollar sarcopenia entre un grupo con mayor concentración de citocinas, con respecto de un grupo de referencia. De esta manera, la asociación de los factores de inflamación con sarcopenia se hace clínicamente más entendible. Para este fin, las concentraciones de IL-6, CRP y TNF- α se categorizaron de dos maneras distintas: en dos grupos y en tres grupos, a partir de su distribución percentilar. Se procedió a hacer la categorización de esta manera ya que no hay puntos de corte o rangos estándar de las concentraciones séricas 'normales' de cada uno de esos factores de inflamación, de uso clínico.

Primeramente, las concentraciones de IL-6, CRP y TNF- α se categorizaron en terciles. El tercil más bajo constituyó la categoría de referencia. En la Tabla 8 se pueden observar los resultados del análisis de regresión logística, a partir de la cual también se crearon tres modelos de análisis. En el primer modelo, derivado de un análisis sin ajuste, se encontró que el riesgo de sarcopenia fue 5.62 veces mayor (IC 95%, 1.12-28.16) en los sujetos con niveles séricos de IL-6 en el tercer tercil (>2.71 pg/ml) comparados con los sujetos con niveles séricos de IL-6 en el primer tercil (<1.29 pg/mL) (Tabla 8, modelo 1). Después de ajustar por edad y sexo, la asociación antes mencionada perdió su significancia ($p=0.08$) (Tabla 8, modelo 2). Así mismo, después de un ajuste adicional por cambio de peso ($p=0.10$) (Tabla 8, modelo 3).

Tabla 8. Riesgo de sarcopenia (RM, IC 95%) de acuerdo a los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α , en terciles

	N	Modelo 1 RM (IC 95%)	<i>p</i>	Modelo 2 RM (IC 95%)	<i>p</i>	Modelo 3 RM (IC 95%)	<i>p</i>
IL-6 (pg/mL)	111						
≤ 1.29		Referencia		Referencia		Referencia	
1.29 a ≤ 2.71		2.73 (0.49-15.0)	0.24	1.71 (0.28-10.40)	0.55	0.80 (0.10-5.99)	0.83
> 2.71		5.62 (1.12-28.16)	0.03	4.19 (0.80-21.91)	0.08	4.30 (0.74-24.82)	0.10
CRP (mg/L)	115						
≤ 2.25		Referencia		Referencia		Referencia	
2.15 a ≤ 3.74		1.02 (0.19-5.44)	0.97	0.81 (0.14-4.72)	0.82	0.67 (0.10-4.57)	0.68
> 3.74		4.28 (1.07-17.06)	0.03	3.12 (0.73-13.21)	0.12	2.29 (0.48-10.80)	0.29
TNF- α (pg/mL)	102						
≤ 1.01		Referencia		Referencia		Referencia	
1.01 a ≤ 1.92		0.29 (0.05-1.56)	0.15	0.20 (0.03-1.26)	0.08	0.24 (0.03-1.76)	0.16
> 1.92		0.80 (0.22-2.93)	0.74	0.58 (0.13-2.50)	0.47	0.63 (0.12-3.26)	0.58

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza.

Modelo 1. Análisis sin ajuste.

Modelo 2. Ajustado por edad y sexo.

Modelo 3. Además ajustado por cambio de peso.

Respecto a CRP, el análisis de regresión logística simple mostró que el riesgo de sarcopenia fue 4.28 veces mayor (IC 95%, 1.07-17.06) en los sujetos con niveles séricos de CRP en el tercer tercil (>3.74 mg/L), comparados con los sujetos con niveles séricos de CRP en el primer tercil (≤ 2.25 mg/L) (Tabla 8, modelo 1). Sin embargo, después de ajustar por edad y sexo, la asociación no permaneció significativa ($p=0.12$) (Tabla 8, modelo 2).

Con relación al factor de necrosis tumoral- α , el análisis de regresión logística no mostró un aumento en el riesgo de desarrollar sarcopenia en los terciles más altos de TNF- α con respecto del tercil de referencia, en ninguno de los tres modelos de análisis.

Cabe señalar que en esta segunda forma de analizar los datos, la capacidad de asociación pudo haberse afectado con la división de la población en las tres categorías. Esto porque el número de sujetos en cada una de ellas se reduce. Este análisis no mostró una asociación significativa después de incluir variables de ajuste; sin embargo, permite observar que a mayores niveles de los factores de inflamación se tiene mayor riesgo de sarcopenia.

Con el objetivo de explorar lo que se mencionó anteriormente, las concentraciones de IL-6, CRP y TNF- α se categorizaron sólo en dos grupos. Se tomó como punto de corte el percentil 66 de las concentraciones de cada uno de los factores de inflamación. Los valores localizados en y por debajo de este percentil se designaron como grupo de referencia, mientras que los valores por arriba del percentil 66 constituyeron la categoría de niveles elevados.

La Tabla 9 muestra los resultados en los tres modelos de análisis. Para el primer modelo, el análisis de regresión logística simple con los niveles de IL-6 mostró que el riesgo de desarrollar sarcopenia después de cinco años fue 3.07 veces mayor (IC 95%, 1.04-9.07) en los sujetos con niveles de IL-6 por arriba del percentil 66 (>2.71 pg/mL), comparado con aquellos con niveles por debajo del

Tabla 9. Riesgo de sarcopenia (RM, IC 95%) de acuerdo a los niveles séricos de IL-6, CRP y TNF- α , en dos categorías

	N	Modelo 1 RM (IC 95%)	<i>p</i>	Modelo 2 RM (IC 95%)	<i>p</i>	Modelo 3 RM (IC 95%)	<i>p</i>
IL-6 (pg/mL)	111						
≤ 2.71		Referencia		Referencia		Referencia	
> 2.71		3.07 (1.04-9.07)	0.04	3.01 (0.96-9.41)	0.05	4.85 (1.24-18.97)	0.02
CRP (mg/L)	115						
≤ 3.74		Referencia		Referencia		Referencia	
> 3.74		5.57 (1.77-17.51)	0.003	4.76 (1.45-15.58)	0.01	3.97 (1.09-14.39)	0.03
TNF- α (pg/mL)	102						
≤ 1.92		Referencia		Referencia		Referencia	
> 1.92		1.29 (0.38-4.30)	0.67	1.17 (0.32-4.21)	0.80	1.16 (0.27-4.92)	0.83

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza.

Modelo 1. Análisis sin ajuste.

Modelo 2. Ajustado por edad y sexo.

Modelo 3. Además ajustado por cambio de peso.

percentil 66 (≤ 2.71 pg/mL) (Tabla 9, modelo 1). Después de ajustar por edad y sexo, la asociación de IL-6 y sarcopenia permaneció significativa. El riesgo de desarrollar sarcopenia fue 3.01 veces mayor (IC 95%, 0.96-9.41) en los sujetos con niveles de IL-6 por arriba del percentil 66, comparado con los sujetos con niveles de por debajo del percentil 66 ($p=0.05$) (Tabla 9, modelo 2). Finalmente, después del ajuste adicional por cambio de peso la asociación no cambió, mostrando que el riesgo de desarrollar sarcopenia fue 4.85 veces mayor (IC 95%, 1.24-18.97) en los sujetos con niveles de IL-6 por arriba del percentil 66, comparado con los sujetos con niveles por debajo del percentil 66 ($p=0.02$) (Tabla 9, modelo 3).

Con respecto a la proteína C-reactiva se encontró una asociación significativa entre ésta y la incidencia de sarcopenia. En primer lugar, el análisis de regresión logística simple mostró que el riesgo de desarrollar sarcopenia después de cinco años fue 5.57 veces mayor (IC 95%, 1.77-17.51) en los sujetos con niveles de CRP por arriba del percentil 66 (> 3.74 mg/L), comparado con los sujetos con niveles de CRP por debajo del percentil 66 (≤ 3.74 mg/L) (Tabla 9, modelo 1). En el segundo modelo, se observó que el riesgo de desarrollar sarcopenia fue 4.76 veces mayor (IC 95%, 1.45-15.58) en los sujetos con niveles de CRP por arriba del percentil 66, comparado con los sujetos con niveles de CRP por debajo del percentil 66, después de ajustar por edad y sexo (Tabla 9, modelo 2). Por último, después de ajustar adicionalmente por cambio de peso, el riesgo de desarrollar sarcopenia fue 3.97 veces mayor (IC 95%, 1.09-14.39) en los sujetos con niveles de CRP por arriba del percentil 66, comparado con los sujetos con niveles de CRP por debajo del percentil 66 (Tabla 9, modelo 3).

En cuanto al factor de necrosis tumoral- α , el análisis de regresión logística no mostró un aumento significativo en el riesgo de desarrollar sarcopenia en niveles de TNF- α por arriba del percentil 66 con respecto del grupo de referencia, en ninguno de los tres modelos de análisis.

Debido a que el tamaño de la muestra de estudio fue pequeño, categorizar las variables independientes sólo en dos grupos permitió aumentar el número de sujetos en cada categoría. Con ello, la capacidad de asociación se mejoró, al mismo tiempo que fue posible apreciar claramente el riesgo de desarrollar sarcopenia entre un grupo con mayor concentración de citocinas, con respecto de un grupo de referencia.

De los tres factores de inflamación considerados con este nuevo análisis, solamente se encontró una asociación significativa de los niveles elevados de IL-6 y de CRP con la incidencia de sarcopenia durante el periodo de cinco años. La pérdida de masa muscular, expresada como cambio relativo de MME asociada a niveles elevados de CRP se puede explicar en función de IL-6, dado que es una proteína de fase aguda cuya producción es inducida principalmente por IL-6, entre otras citocinas.

Así mismo, la pérdida de masa muscular asociada a niveles elevados de IL-6 se puede explicar por el efecto catabólico de esta citocina sobre la masa muscular. En un estudio experimental, después de una infusión intraperitoneal con IL-6 en ratas, Goodman (1994) observó un aumento en la proteólisis muscular *in vivo*. Así mismo, estudios clínicos han mostrado los efectos de la IL-6 en el metabolismo de los aminoácidos y en el recambio proteico del músculo esquelético a concentraciones fisiológicas. En este sentido Van Hall *et al.* (2008) observaron que durante la infusión de IL-6 humana recombinante (rhIL-6) en jóvenes saludables, el recambio de la proteína muscular se disminuía a la mitad, al mismo tiempo que ocurría un aumento notable del recambio neto de aminoácidos. Esto hizo suponer que el papel de la IL-6 sería a través del desvío de aminoácidos hacia tejidos diferentes del músculo esquelético. Consecuentemente, la disminución de la síntesis de proteína muscular reflejaría la falta de disponibilidad de sustrato, más que la inhibición directa de la síntesis. Otro de los mecanismos por los cuales la IL-6 contribuye a la sarcopenia, es la inhibición de la producción

hepática de IGF-1, el cual desempeña un papel anabólico importante en el músculo (Lang *et al.*, 1999).

Varios estudios de corte transversal (Visser *et al.*, 2002; Cesari *et al.*, 2005) y longitudinal (Payette *et al.*, 2003; Schaap *et al.*, 2006; Schaap *et al.*, 2009) han reportado una asociación entre los niveles elevados de ciertos factores de inflamación (particularmente IL-6, CRP y TNF- α) con la pérdida de la masa y fuerza muscular en adultos mayores saludables. Una limitación de los estudios de corte transversal es la de no tener la capacidad de plantear una relación causal. Por su parte, los estudios longitudinales tienen un valor más alto en la escala de causalidad y han corroborado parcialmente los hallazgos de los estudios transversales. Pero de los tres estudios longitudinales existentes, únicamente el realizado por Schaap *et al.* (2006) utilizó un criterio para diagnosticar la incidencia de sarcopenia en su población de estudio. El aplicar un criterio diagnóstico permite no sólo explorar si existe una asociación entre los niveles elevados de inflamación y una pérdida de masa muscular dada, sino evaluar la asociación entre los niveles elevados de inflamación y la presencia de una condición en una población específica, en este caso, pérdida de masa muscular acentuada o sarcopenia.

En el estudio de Schaap *et al.* (2006) no se encontró una asociación significativa entre los niveles de IL-6, CRP y ACT (α -1 antiqumotripsina) con la sarcopenia. Este estudio de cohorte con tres años de seguimiento incluyó una muestra de 328 sujetos holandeses, con edad promedio de 74.6 ± 6.2 años. La masa muscular en extremidades fue evaluada con DXA y definieron sarcopenia a través del cambio relativo de masa muscular en extremidades, con valores menores o iguales al percentil 15 de la distribución de esta variable, por sexo. En contraste con los resultados reportados por Schaap *et al.* (2006), después de aplicar la misma metodología pero por un tiempo de seguimiento mayor, en el presente estudio sí se encontró una asociación significativa entre los niveles

séricos de IL-6 y sarcopenia, y entre los niveles séricos de CRP y sarcopenia, aún después de ajustar por el cambio de peso durante el periodo de seguimiento.

La discrepancia en los resultados del presente estudio y el estudio de Schaap *et al.* (2006), se puede explicar por la diferencia en los niveles de IL-6 y CRP entre los sujetos con y sin sarcopenia de ambos estudios. En el estudio de Schaap *et al.* (2006) encontraron que los niveles de IL-6 y CRP fueron similares en los sujetos con y sin sarcopenia. En tanto que en el presente estudio, los niveles de IL-6 fueron significativamente mayores en los sujetos con sarcopenia que en los sujetos sin sarcopenia ($p=0.009$). Así mismo, en este estudio los niveles de CRP fueron más altos en los sujetos con sarcopenia, que en los sujetos sin sarcopenia ($p=0.16$).

Recientemente, Schaap *et al.* (2009) realizaron otro estudio longitudinal, que tuvo el propósito de buscar una asociación entre el cambio de la masa y fuerza muscular con los niveles de IL-6, TNF- α y CRP, así como con los receptores solubles de IL-6 y TNF- α , después de cinco años de seguimiento. Se exploró la asociación con los receptores solubles de las citocinas bajo la consideración de que son marcadores más confiables de inflamación crónica. De acuerdo al grupo de trabajo, los niveles elevados de los receptores solubles pudieran representar un estado de inflamación subyacente más severa o prolongada. En el estudio se consideró una muestra de 2,177 adultos mayores del Health, Aging and Body Composition Study, con edad promedio de 73.4 años. La masa muscular, particularmente el área muscular media de la pierna (AMMP), se midió con tomografía axial computarizada. El cambio en la masa muscular a cinco años se estimó como la diferencia entre la medición inicial del AMMP y la de seguimiento. Los investigadores reportaron una asociación entre los niveles elevados de IL-6, CRP y TNF- α con el cambio en la masa muscular a cinco años. Sin embargo, después de ajustar por el cambio de peso de los sujetos durante el tiempo de seguimiento, dicha asociación dejó de ser significativa. Únicamente se

observó una asociación significativa entre los niveles elevados del receptor soluble de TNF- α (TNFsR1) y la pérdida de la masa muscular, aún después de ajustar por cambio de peso, entre otras variables. Es importante mencionar que en el estudio de Schaap *et al.* (2009) no se utilizó ningún criterio para definir sarcopenia, sino que tomaron en cuenta el cambio neto de su variable de composición corporal. Independientemente de ello, sus resultados confirman la existencia de una relación entre inflamación y la disminución de masa muscular.

Los resultados del presente estudio, así como los resultados del estudio de Schaap *et al.* (2009) confirman que la inflamación asociada al envejecimiento es una de las contribuyentes de la sarcopenia y de la pérdida de la masa muscular, respectivamente.

El diseño longitudinal del presente estudio permitió verificar que las variables de exposición (niveles elevados de factores de inflamación) antecedieron la ocurrencia del evento de interés (sarcopenia). Un estudio longitudinal, también llamado estudio de cohorte, representa lo más cercano al diseño experimental y por lo mismo tiene un alto valor en la escala de causalidad, ya que es posible verificar la relación causa-efecto en el tiempo.

Así mismo, cabe señalar que en este estudio la muestra consistió de adultos mayores aparentemente saludables y físicamente independientes o funcionales al inicio y final del estudio, por lo que se tuvo la oportunidad de explorar la asociación de la inflamación con la disminución de la masa muscular en personas en un proceso natural de declive gradual en su estado de salud y función física, pero sin llegar a comprometerse ninguno de los dos aspectos. De acuerdo al reporte del grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en los adultos mayores (EWGSOP, por sus siglas en inglés), los sujetos del presente estudio se podrían considerar en estado presarcopénico, caracterizado por la pérdida de masa muscular y sin presencia de alteraciones en la funcionalidad (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

Dentro de las limitaciones del presente trabajo se tiene que los resultados pudieran estar subestimando la relación entre inflamación y sarcopenia. Esto, como resultado de la exclusión de los sujetos que no mantuvieron un estado de salud óptimo durante los cinco años de seguimiento. En segundo lugar, dado que las concentraciones de los marcadores de inflamación sólo se midieron al inicio del estudio, no fue posible investigar la asociación entre el cambio en los niveles de inflamación y la sarcopenia. Así mismo, es pertinente mencionar la probabilidad de que las condiciones de almacenamiento de las muestras de suero no hayan sido las adecuadas para mantener la estabilidad de TNF- α . Lo anterior con base en los resultados de los análisis que involucraron esta citocina, pues mostraron un comportamiento contrario al que se esperaba según lo reportado por la literatura.

Otra de las limitaciones del presente estudio fue no haber evaluado la fuerza muscular. Lo anterior hubiera hecho posible distinguir aquellos sujetos que además de haber presentado mayor pérdida de masa muscular, también presentasen mayor disminución de fuerza. Esto con el propósito de identificar la severidad de la sarcopenia y estimar el riesgo clínico a corto o mediano plazo, no solo asociado a la funcionalidad, sino también a alteraciones en la reserva proteica o desnutrición y a alteraciones metabólicas.

No obstante, los resultados de este estudio donde se identificó sarcopenia evaluada únicamente a través de la masa muscular y asociada a niveles elevados de IL-6 y CRP, ofrecen una evidencia de la inflamación asociada al envejecimiento con la pérdida de la masa muscular. Al mismo tiempo, sustenta el riesgo de desarrollar alteraciones funcionales posiblemente a corto plazo. Esto con base en los siguientes hallazgos: por un lado, se ha visto que los niveles séricos elevados de factores de inflamación como IL-6 y CRP, son predictores fuertes de incidencia de discapacidad (Ferrucci *et al.*, 1999). A su vez, se ha observado que este resultado pudiera estar mediado por la disminución de la fuerza muscular durante el envejecimiento (Ferrucci *et al.*, 2002). Y, aunque la pérdida de fuerza no

necesariamente ocurre de manera simultánea con la pérdida de masa muscular, se reconoce que esta última es uno de los principales contribuyentes para la disminución de la fuerza (Frontera *et al.*, 2000).

En varias investigaciones, tanto la pérdida de masa como de fuerza muscular se han asociado con resultados clínicos adversos. Por ejemplo, en un estudio transversal de representación nacional, Janssen *et al.* (2002) observaron que la sarcopenia, definida en función de la masa muscular, es un fenómeno frecuente y que la probabilidad de presentar alteraciones funcionales (limitaciones en la movilidad como caminar y subir escaleras) y discapacidad física (dificultad para realizar actividades de la vida diaria, por ejemplo, ir de compras o realizar quehaceres domésticos ligeros) fue aproximadamente dos veces mayor en los hombres y tres veces mayor en las mujeres con sarcopenia que en los hombres y mujeres sin sarcopenia. Esto mismo se ha confirmado a través de estudios prospectivos, en los que los hombres y mujeres con menor masa muscular, menor fuerza y con aumento en la infiltración grasa intramuscular han presentado mayor riesgo de desarrollar limitaciones de movilidad (Visser *et al.*, 2005).

La discapacidad física y la limitación funcional que resultan en parte por la pérdida de masa muscular, aumentan la dificultad para llevar a cabo una nutrición adecuada, al impedir o aumentar el esfuerzo que ello requiere. Además, la pérdida de masa muscular por sí misma tiene efectos directos en el metabolismo al ser el principal reservorio corporal proteico, entre ellos, la disminución de la tasa metabólica y de la capacidad aeróbica. De esta manera, la sarcopenia impacta negativamente el estado físico y de salud, y por consecuencia, la calidad de vida de los adultos mayores.

CONCLUSIÓN

Se concluye que existe una relación causal entre la inflamación con la sarcopenia o la pérdida acentuada de masa muscular en adultos mayores, quienes al inicio del estudio estuvieron libres de sarcopenia. Lo anterior se debió a la asociación significativa entre los niveles elevados de IL-6 y CRP con la incidencia de sarcopenia en el periodo de 5 años de seguimiento.

Se deriva que la sarcopenia no es sinónimo de discapacidad. Esto, debido a que aún con la pérdida acentuada de la masa muscular todos los adultos mayores, al inicio y al final del estudio, fueron físicamente independientes pues podían realizar todas las actividades de la vida cotidiana. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la pérdida de funcionalidad o la discapacidad física no son las únicas consecuencias de la sarcopenia. Por lo anterior, se sugiere la evaluación de parámetros metabólicos que posiblemente se afecten en presencia de sarcopenia, como por ejemplo, la resistencia a la insulina.

Además, se concluye que tanto la prevalencia y la incidencia de sarcopenia, como la asociación entre los niveles de IL-6 y CRP con la incidencia de sarcopenia pudiesen estar subestimados. Esto porque en este estudio sólo se incluyeron adultos mayores aparentemente saludables y sin discapacidad física. Por lo anterior, se sugiere realizar un estudio de cohorte con población abierta, que incluya de manera aleatoria un mayor número de adultos mayores y, por consiguiente, con diferente estado de nutrición, capacidad funcional y estado de salud.

PERSPECTIVAS

La pérdida de la masa muscular o sarcopenia es un proceso inevitable; sin embargo, la pérdida se puede atenuar a través de la dieta y la actividad física principalmente. Los resultados del presente estudio primero señalan un prevalencia e incidencia alta de sarcopenia en los adultos mayores estudiados. Por ello, se requiere de diseñar e implementar estudios o estrategias (dietéticas o nutricionales [ácidos grasos omega 3] y de actividad física) que mantengan o reviertan la sarcopenia. Así mismo, la administración de una dieta alta en proteína y ejercicio de resistencia, podrían aumentar y preservar la masa muscular.

Los resultados de este estudio brindan evidencia de la posible relación causal entre la sarcopenia y la inflamación. Con respecto a las estrategias dirigidas a combatir las causas de la sarcopenia. Actualmente, existen pocas evidencias sobre el efecto de las intervenciones farmacológicas como los inhibidores de citocinas. Los resultados de estos estudios parecen ser promisorios en la prevención de la sarcopenia (Jensen, 2008). Por ello, los resultados del presente estudio podrían justificar o fomentar la investigación sobre los inhibidores de las citocinas para evita la sarcopenia y sus efectos secundario en la población creciente de la tercera edad. Así mismo, las estrategias tendientes a modular la inflamación durante el envejecimiento como por ejemplo, la suplementación de ácidos omega 3, podrían ser otra alternativa para evitar la pérdida de la masa muscular asociado con las citocinas.

REFERENCIAS

- Abbas A, Lichtman A y Pober J. Inmunología celular y molecular. 4^a ed. McGraw-Hill–Interamericana. España. 2002. p. 243,248 y 262.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell. 3^a ed. Garland Publishing. EUA. 1994. p. 1175.
- Balagopal P, Schimke JC, Ades P, Adey D, Nair KS. Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E203-8.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
- Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107:123-36.
- Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48.
- Beal VA. Nutrición, crecimiento y composición corporal. En: Beal VA. Nutrición en el ciclo de vida. Limusa. México. 1983. p. 490.
- Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour CM, Jung RT, Rennie MJ. Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissues during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol* 1990;259:E185-94.
- Bohe J, Low JF, Wolfe RR, Rennie MJ. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids. *J Physiol* 2001;532:575-9.
- Boonen S, Rosen C, Bouillon R, et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1593-9.

- Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004;33:548-55.
- Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhoj P, Pedersen BK. Impaired production of proinflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans. *Clin Exp Immunol* 1999;118:235-41.
- Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M373-80.
- Carter CS, Onder G, Kritchevsky SB, Pahor M. Angiotensin-converting enzyme inhibition intervention in elderly persons: effects on body composition and physical performance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1437-46.
- Castaneda C, Charnley JM, Evans WJ, Crim MC. Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. *Am J Clin Nutr* 1995;62:30-9.
- Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:428-34.
- Cesari M, Pahor M. Target population for clinical trials on sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2008;12:470-8.
- Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1710-5.
- Chu LW, Lam KS, Tam SC, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human growth hormone in the treatment of malnourished elderly medical patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1913-20.
- Clavel S, Coldefy AS, Kurkdjian E, Salles J, Margaritis I, Derijard B. Atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1 are up-regulated in aged rat Tibialis Anterior muscle. *Mech Ageing Dev* 2006;127:794-801.
- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 2004;14:589-600.

- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010
- Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005;19:422-4.
- DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979;28:1095-101.
- Dey DK, Bosaeus I, Lissner L, Steen B. Changes in body composition and its relation to muscle strength in 75-year-old men and women: a 5-year prospective follow-up study of the NORA cohort in Goteborg, Sweden. *Nutrition* 2009;25:613-9.
- Dominguez LJ, Barbagallo M. The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *J Cardiometab Syndr* 2007;2:183-9.
- Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO ad hoc expert committee. Rome, 22 March-2 April 1971. *FAO Nutr Meet Rep Ser* 1973:1-118.
- Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr* 1993;123:465-8.
- Evans WJ, Cyr-Campbell D. Nutrition, exercise, and healthy aging. *J Am Diet Assoc* 1997;97:632-8.
- Evans WJ. Protein nutrition, exercise and aging. *J Am Coll Nutr* 2004;23:601S-609S.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
- Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, Davis-Street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am J Physiol* 1996;270:E627-33.
- Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Wolfe RR, Urban RJ. Differential anabolic effects of testosterone and amino acid feeding in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:358-62.

- Ferrando AA, Tipton KD, Bamman MM, Wolfe RR. Resistance exercise maintains skeletal muscle protein synthesis during bed rest. *J Appl Physiol* 1997;82:807-10.
- Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:639-46.
- Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1947-54.
- Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994;330:1769-75.
- Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* 2000;88:1321-6.
- Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E745-54.
- Gallagher D, Ruts E, Visser M, et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E366-75.
- Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997;83:229-39.
- Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Newton RU. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:340-6.
- Goodman MN. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:182-5.
- Goodman MN. Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Am J Physiol* 1991;260:E727-30.
- Guillet C, Boirie Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab* 2005;31 Spec No 2:5S20-5S26.

- Guillet C, Prod'homme M, Balage M, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 2004;18:1586-7.
- Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 6^a ed. W.B. Saunders Company. EUA. 1980. p. 122, 922-23, 935, 998.
- Harris TB, Kiel D, Roubenoff R, et al. Association of insulin-like growth factor-I with body composition, weight history, and past health behaviors in the very old: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:133-9.
- Hasten DL, Pak-Loduca J, Obert KA, Yarasheski KE. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78-84 and 23-32 yr olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E620-6.
- Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:150-5.
- <http://www.arthritis.org/espanol/medicamentos-a-ine.php>
- Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002;76:473-81.
- Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone Singh MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004;80:475-82.
- Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M772-7.
- Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1081-8.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889-96.

- Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81-8.
- Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging* 2005;9:408-19.
- Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:80-5.
- Jensen GL. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:656-9.
- Jozsi AC, Campbell WW, Joseph L, Davey SL, Evans WJ. Changes in power with resistance training in older and younger men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M591-6.
- Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:547-66.
- Kaski JC, Garcia-Moll X. C-reactive protein as a clinical marker of risk. *Circulation* 2000;102:E63-4.
- Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358-65.
- Kenis G, Teunissen C, De Jongh R, Bosmans E, Steinbusch H, Maes M. Stability of interleukin 6, soluble interleukin 6 receptor, interleukin 10 and CC16 in human serum. *Cytokine* 2002;19:228-35.
- Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M266-72.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-9.

- Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002;76:378-83.
- Kim JS, Wilson JM, Lee SR. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *J Nutr Biochem* 2010;21:1-13.
- Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 2007;297:1772-4.
- Lang CH, Nystrom GJ, Frost RA. Regulation of IGF binding protein-1 in hep G2 cells by cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol* 1999;276:G719-27.
- Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos* 2009;21:543-59.
- Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:853-6.
- Lee JS, Auyeung TW, Kwok T, Lau EM, Leung PC, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology* 2007;53:404-10.
- Lee SW, Dai G, Hu Z, Wang X, Du J, Mitch WE. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1537-45.
- Lohman TG, Chen Z. Absorciometría radiográfica de energía dual. En: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB. *Composición corporal*. 2a ed. McGraw-Hill. México. 2007. p:63-78.
- Lukaski HC. Estimation of muscle mass. En: Roche AF, Heymsfield SB y Lohman TG. *Human body composition*. 2ª ed. Human Kinetics. EUA. 1996. p. 109.
- Manini TM, Everhart JE, Anton SD, et al. Activity energy expenditure and change in body composition in late life. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1336-42.
- Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:625-30.

- Meng X, Zhu K, Devine A, Kerr DA, Binns CW, Prince RL. A 5-year cohort study of the effects of high protein intake on lean mass and BMC in elderly postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2009;24:1827-34.
- Mitchell D, Haan MN, Steinberg FM, Visser M. Body composition in the elderly: the influence of nutritional factors and physical activity. *J Nutr Health Aging* 2003;7:130-9.
- Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-related aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:M924-9.
- Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, 3rd, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-3.
- Morley JE, Perry HM, 3rd. Androgens and women at the menopause and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M409-16.
- Morley JE. Decreased food intake with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56 Spec No 2:81-8.
- Morley JE. Growth hormone: fountain of youth or death hormone? *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1475-6.
- Musaro A, McCullagh KJ, Naya FJ, Olson EN, Rosenthal N. IGF-1 induces skeletal myocyte hypertrophy through calcineurin in association with GATA-2 and NF-ATc1. *Nature* 1999;400:581-5.
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1602-9.
- Newman AB, Lee JS, Visser M, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:872-8; quiz 915-6.
- Newman E, Heslin MJ, Wolf RF, Pisters PW, Brennan MF. The effect of systemic hyperinsulinemia with concomitant amino acid infusion on skeletal muscle protein turnover in the human forearm. *Metabolism* 1994;43:70-8.
- O'Connor PM, Kimball SR, Suryawan A, et al. Regulation of translation initiation by insulin and amino acids in skeletal muscle of neonatal pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E40-53.

- Onder G, Vedova CD, Pahor M. Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle. *Curr Pharm Des* 2006;12:2057-64.
- Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, et al. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E321-8.
- Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996;124:708-16.
- Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, et al. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1237-43.
- Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, et al. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003;163:720-7.
- Petersen AM, Magkos F, Atherton P, et al. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E843-8.
- Phillips SM, Hartman JW, Wilkinson SB. Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men. *J Am Coll Nutr* 2005;24:134S-139S.
- Phillips SM. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34:403-10.
- Raguso CA, Kyle U, Kossovsky MP, et al. A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: role of physical exercise. *Clin Nutr* 2006;25:573-80.
- Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 2006;20:768-9.
- Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1125-30.

- Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008;12:433-50.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990S-991S.
- Roth SM, Metter EJ, Ling S, Ferrucci L. Inflammatory factors in age-related muscle wasting. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:625-30.
- Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, Wilson PW, Dallal GE, Dinarello CA. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M20-6.
- Roubenoff R, Rall LC, Veldhuis JD, et al. The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: the role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1502-6.
- Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, Lubin MF, Fleming GA, Bain RP. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest* 1981;67:1361-9.
- Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* 2008;9:213-28.
- Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1183-9.
- Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1183-9.
- Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119:526 e9-17.
- Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 2007;102:919-25.
- Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2

- pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003;144:5081-8.
- Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603.
- Stookey JD, Adair LS, Popkin BM. Do protein and energy intakes explain long-term changes in body composition? *J Nutr Health Aging* 2005;9:5-17.
- Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, Chinkes DL, Wolfe RR, Paddon-Jones D. Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr* 2007;86:451-6.
- Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:496-503.
- Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M709-15.
- Tichet J, Vol S, Goxe D, Salle A, Berrut G, Ritz P. Prevalence of sarcopenia in the French senior population. *J Nutr Health Aging* 2008;12:202-6.
- Tipton KD, Ferrando AA. Improving muscle mass: response of muscle metabolism to exercise, nutrition and anabolic agents. *Essays Biochem* 2008;44:85-98.
- van Hall G, Steensberg A, Fischer C, et al. Interleukin-6 markedly decreases skeletal muscle protein turnover and increases nonmuscle amino acid utilization in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2851-8.
- Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002;25:17-25.
- Veldhuis JD, Iranmanesh A, Weltman A. Elements in the pathophysiology of diminished growth hormone (GH) secretion in aging humans. *Endocrine* 1997;7:41-8.
- Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the

- Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.
- Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:324-33.
- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, 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;57:M326-32.
- Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, et al. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation* 2004;109:607-12.
- Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:250-8.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4481-90.
- Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol* 1999;277:E513-20.
- Wei J, Xu H, Davies JL, Hemmings GP. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci* 1992;51:1953-6.
- Welle S, Thornton C, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old human subjects after three months of resistance training. *Am J Physiol* 1995;268:E422-7.
- Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, Mackintosh S, Coates P, Morley JE. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:618-25.

- Wolfe RR. Regulation of muscle protein by amino acids. *J Nutr* 2002;132:3219S-24S.
- Wolfe RR. Skeletal muscle protein metabolism and resistance exercise. *J Nutr* 2006;136:525S-528S.
- Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84:475-82.
- Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Bier DM. Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol* 1993;265:E210-4.
- Zachwieja JJ, Yarasheski KE. Does growth hormone therapy in conjunction with resistance exercise increase muscle force production and muscle mass in men and women aged 60 years or older? *Phys Ther* 1999;79:76-82.
- Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, Mayburd E, Smirnov G, Bessler H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:959-64.