



**Centro de Investigación en
Alimentación y Desarrollo, A.C.**

**ASOCIACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA
CON EL DESARROLLO DE SARCOPENIA EN ADULTOS
MAYORES**

Por:

Miriam Teresa López Teros

Tesis aprobada por la:

Coordinación de Nutrición

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

Hermosillo, Sonora

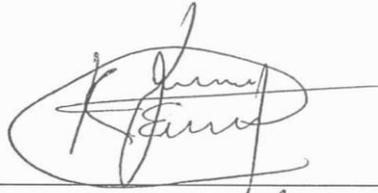
Octubre, 2012

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para revisar la tesis de la Lic. Med. Miriam Teresa López Teros, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



Dr. Heliodoro Alemán Mateo
Director de Tesis



Dr. Julián Esparza Romero
Asesor



Dr. Humberto Astiazarán García
Asesor



Dra. Graciela Caire Juvera
Asesor

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, 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 México J37891-M 2003) por el otorgamiento de fondos para el desarrollo del proyecto y por la beca brindada durante mi posgrado en CIAD.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado dentro de su institución.

A mi director de tesis Dr. Heliodoro Alemán Mateo por brindarme la oportunidad de trabajar en este proyecto, por su apoyo e impulso en mi formación profesional en el campo de la investigación con su gran paciencia que le caracteriza. Por brindarme sus conocimientos y permitirme crecer profesionalmente. Por su gran calidez humana.

Al Dr. Julián Esparza Romero, por la atención y paciencia que siempre me brindó oportunamente. Por su enseñanza en el análisis estadístico y sembrar en mí el gusto por esta área.

Al Dr. Humberto Astiazarán García y Dra. Graciela Caire Juvera por su apoyo y amable atención, por sus observaciones puntuales y enriquecedoras para este trabajo.

A MC Ana Cristina Gallegos Aguilar por todo el apoyo técnico brindado, el apoyo moral y su gran calidez humana. Mil gracias, Ana

A la Dra. Ana Luz Blancas García y MC Liliana Macías, por su valiosa colaboración en el proyecto.

A Gaby Rivera por su apoyo y hacer de mi estancia en CIAD más placentera.

A mis padres y hermanas, quienes siempre me han apoyado e impulsado a realizar mis metas, por su amor y apoyo incondicional.

A Arturo, por su paciencia, por escucharme en mis momentos de estrés y motivarme en esta última etapa.

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

A todos los adultos mayores que participaron en este trabajo, por su entusiasmo y paciencia, sin ustedes este trabajo no hubiera sido posible.

DEDICATORIA

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos.

A mis padres, Miguel López y Anselma Teros, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

A mis hermanas, Magda, Melissa, Marla y Michel, mis incansables compañeras, por estar conmigo y apoyarme siempre.

Los amo.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
RESUMEN.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	4
Importancia del Músculo Esquelético en la Nutrición, Salud y Funcionalidad.....	4
Papel Central del Metabolismo Proteico para Mantener la Masa Muscular.....	5
Mecanismos Moleculares y Factores Anabólicos de la Síntesis Proteica Muscular: Insulina.....	8
Participación de la insulina en la síntesis proteica.....	8
Sarcopenia en Adultos Mayores.....	11
Definición y diagnóstico.....	11
Factores contribuyentes a la pérdida de la masa muscular y/o sarcopenia.....	12
Deficiencia de Vitamina D.....	13
Ingestión proteica.....	13
Tabaquismo.....	14
Pérdidas de fibras musculares.....	14
Inflamación.....	14
Hormonas anabólicas.....	15
Resistencia a la Insulina como Nuevo Factor Contribuyente de la Sarcopenia.....	16
Mecanismos Moleculares Propuestos de la Resistencia a la Insulina y la Sarcopenia.....	17
Estado Actual del Conocimiento sobre la Asociación de la Resistencia a la Insulina con el Desarrollo de la Sarcopenia en Adultos Mayores.....	19

HIPÓTESIS.....	22
OBJETIVOS.....	23
General.....	23
Específicos.....	23
SUJETOS Y MÉTODOS.....	24
Diseño del Estudio.....	24
Sujetos.....	24
Valoración Médica	27
Mediciones.....	27
Evaluación de la masa muscular en las extremidades con DXA.....	28
Sarcopenia como Variable Respuesta.....	30
Resistencia a la Insulina como Variable deExposición.....	35
Variables Confusoras.....	31
Análisis Estadístico.....	37
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
Incidencia de Sarcopenia.....	41
Características de los Grupos de Acuerdo al Estadio de la Masa Muscular en Extremidades: Sarcopénico y no Sarcopénico.....	44
Asociación de los Valores de HOMA-IR con el Desarrollo de Sarcopenia.....	46
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIÓN.....	52
REFERENCIAS.....	53

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Efecto de la edad sobre las variables antropométricas y de composición corporal a los 5 años estratificada por sexo.....	42
Tabla 2. Características sociodemográficas, de composición corporal, antropométricas, bioquímicas y de salud al inicio del estudio de acuerdo al estadio de la masa muscular en las extremidades en los adultos mayores.....	42
Tabla 3. Riesgo de desarrollar sarcopenia en los adultos mayores a 5 años de seguimiento de acuerdo a los valores de HOMA-IR.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplo gráfico de la relación entre la cantidad de proteína ingerida en cada tiempo de comida y la respuesta anabólica.	7
Figura 2. Representación esquemática de la cascada de señalización que demuestra los efectos de la insulina sobre la síntesis y degradación de proteínas.....	10
Figura 3. Diseño del estudio.....	26
Figura 4. Incidencia de sarcopenia durante los cinco años de seguimiento en la muestra total.....	43
Figura 5. Cambios en el peso corporal y componentes de la composición corporal en el total de la muestra y en el grupo sarcopénico y no sarcopénico.	43

RESUMEN

La sarcopenia es la pérdida de la masa muscular asociada a la edad, la cual tiene un impacto negativo sobre la funcionalidad en la población geriátrica. La etiología es multifactorial; sin embargo, se reconoce que la resistencia a la insulina (RI) podría ser un contribuyente importante debido a la asociación entre RI y sarcopenia en adultos mayores. Actualmente no existen evidencias sobre la asociación causal entre la RI y el desarrollo de la sarcopenia. Así mismo, se desconoce si la RI precede al desarrollo de sarcopenia o viceversa. El objetivo de este estudio fue investigar si la RI se asocia con el desarrollo de la sarcopenia en adultos mayores en vida libre después de 5 años de seguimiento. Para ello, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 148 hombres y mujeres mayores de 60 años de edad. La RI se evaluó a través del modelo homeostático (HOMA-IR) al inicio del estudio y la masa muscular en las extremidades (MME) por medio de absorciometría dual de rayos X al inicio y a los 5 años de seguimiento. Se calculó el cambio relativo de la MME y se realizó una distribución porcentual por sexo. Los sujetos con un cambio relativo de la MME por debajo del percentil 15, específico para cada sexo, se clasificaron como sarcopénicos. La MME a los 5 años disminuyó -0.7 kg en la muestra total ($p \leq 0.05$). La incidencia de sarcopenia en la muestra total fue de 12.8%. La magnitud de pérdida de MME en el grupo sarcopénico fue de -1.8 kg, mientras que en el grupo no sarcopénico fue de -0.35 kg ($p \leq 0.05$). El valor promedio de la edad en el grupo sarcopénico fue mayor. Así mismo, tenía valores mayores de insulina en ayuno y HOMA-IR comparados con los encontrados en el grupo no sarcopénico ($p \leq 0.05$). El riesgo de desarrollar sarcopenia fue 1.8 veces mayor (IC 95%, 1.0-3.4) ($p \leq 0.05$) por cada unidad de aumento de HOMA-IR, pero después de ajustar por edad, el riesgo fue 4.3 veces mayor (IC 95%, 1.5-12.5) ($p \leq 0.05$). Se concluye, que la RI está asociada con el desarrollo de sarcopenia, por lo que puede existir una relación causal en los sujetos de esta

cohorte evaluada. Se sugiere que los tratamientos que tienen como objetivo disminuir la RI podrían reducir potencialmente la sarcopenia y en consecuencia, la pérdida de independencia física en la población geriátrica creciente.

Palabras clave: Resistencia a la Insulina, Sarcopenia, Adultos Mayores

ABSTRACT

Context: Insulin resistance has been hypothesized to play a role in the development of sarcopenia. However, no cohort studies on the association have been published. Therefore, it is still not clear if insulin resistance precedes sarcopenia, or viceverse.

Objective: To investigate whether insulin resistance is associated with the development of sarcopenia after a 5-year follow-up period in free-living elderly men and women subjects.

Design: This is a retrospective cohort study.

Setting: Older people living in community.

Participants: The cohort included 148 men and women subjects over 60 years of age.

Main outcome measures: Baseline insulin resistance was evaluated using the homeostasis model assessment (HOMA-IR), and total appendicular skeletal muscle (TASM) by dual-energy X-ray absorptiometry at baseline and at 5-year follow-up. Subjects with a relative change in TASM below the sex-specific 15th value were classified as sarcopenic.

Results: Incidence of sarcopenia was 12.8%. The magnitude of the loss of TASM in sarcopenic and non-sarcopenic group was -1.8 kg, and -0.35 kg, respectively ($p \leq 0.05$). The sarcopenic group was older and had higher baseline values of HOMA-IR. In the whole sample, the risk of developing sarcopenia was 1.8 times higher (95% CI, 1.0-3.4) ($p \leq 0.05$) per unit increase of HOMA-IR, but

after adjusting for age, this risk was 4.3 times higher (95% CI, 1.5-12.5) ($p \leq 0.05$).

Conclusions: Insulin resistance was associated with sarcopenia, which suggests a causal relationship, and indicates that IR preceded the development of sarcopenia. Our results highlight the need for additional cohort studies to get consistency about the causal relationship between the RI and sarcopenia in the geriatric population.

Key words: Insulin resistance, Sarcopenia, Older people

INTRODUCCIÓN

La sarcopenia es la pérdida de la masa muscular asociada con la edad, la cual tiene un impacto negativo en la fuerza, la capacidad funcional y las actividades de la vida diaria en la población geriátrica (Rolland y cols., 2008; Cruz-Jentoft y cols., 2010). La sarcopenia afecta a más de 50 millones de personas y se estima que afectará a más de 200 millones en los próximos 40 años (Baumgartner y cols., 1998; Cruz-Jentoft y cols., 2010). Existen diversos criterios para su diagnóstico y cada uno tiene sus propias ventajas y limitaciones. En un estudio con 302 adultos mayores aparentemente sanos del Noroeste de México y aplicando el criterio de Newman, se encontró una prevalencia del 23% (Alemán y cols., 2011). La sarcopenia es un factor de riesgo para el desarrollo de discapacidad física y se ha asociado con la pérdida de la independencia y mayor riesgo de caídas y fracturas en el adulto mayor. La sarcopenia representa una causa importante de mortalidad e incremento en los costos de salud en la población geriátrica (Rolland y cols., 2008; Cruz-Jentoft y cols., 2010).

Dada la alta prevalencia e impacto clínico de esta condición en la población de adultos mayores en crecimiento constante, es importante el estudio de los factores etiopatogénicos. Respecto a su etiología, la sarcopenia es un trastorno multifactorial. Entre los factores que contribuyen a la pérdida de la masa muscular se encuentran: sedentarismo, tabaquismo, deficiencia de vitamina D, ingestión inadecuada de proteínas, así como un incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α) (Fry y cols., 2011; Morley y cols., 2012; Alemán y cols., 2011). También están las alteraciones neurológicas (pérdida de neuronas y reducción en las fibras musculares) y endocrinas como la disminución de los niveles de testosterona, hormona del crecimiento (HC), estrógenos y la resistencia a la insulina (RI) (Roubenoff y cols., 2000; Rolland y cols., 2008; Cruz-Jentoft y cols., 2010). Recientemente se ha propuesto a la RI

como un importante factor contribuyente de la pérdida de la masa y fuerza muscular esquelética en la población geriátrica y por lo tanto en el desarrollo de la sarcopenia (Chevalier y cols., 2006; Rasmussen y cols., 2006; Lee y cols., 2011ab).

La asociación entre sarcopenia y RI originalmente surgió del papel de la insulina sobre la estimulación de la síntesis proteica muscular en condiciones normales (Volpi y cols., 2000; Guillet y cols., 2004). Sin embargo, fue hasta el 2006 que se confirmó que la hiperinsulinemia no estimulaba la tasa de síntesis proteica en adultos mayores como lo hacía en adultos jóvenes (Rasmussen y cols., 2006). Este y otros hallazgos confirmaron resistencia muscular a la acción anabólica de la insulina afectando la síntesis proteica en los adultos mayores. Así mismo, se postuló que esta alteración podría contribuir a la pérdida de la masa muscular, conduciendo a la sarcopenia.

A la par de los hallazgos mencionados anteriormente se iniciaron los primeros estudios postulando que la RI podría causar sarcopenia. Existen dos estudios de tipo transversal en adultos mayores que han explorado la asociación entre RI y la sarcopenia (Goulet y cols., 2007; Srikanthan y cols., 2010). Por cuestiones metodológicas, solo uno de ellos reporto asociación significativa (Srikanthan y cols., 2010) en una muestra representativa de adultos mayores Norteamericanos. Sin embargo, los resultados generados de un estudio de tipo transversal no permiten inferir una relación causal. Por este motivo, los estudios de cohorte permiten inferir una relación causal basada en la temporalidad y la fuerza de asociación. Es importante mencionar que a la fecha existen solo dos evidencias basadas en estudios de cohorte de la relación causal de la RI con la pérdida de la masa muscular pero no con el desarrollo de sarcopenia (Lee y cols., (2011ab). De hecho Lee y cols. (2011b) concluyeron que la pérdida de masa muscular apendicular en adultos mayores entre 70 y 79 años de edad podría conducir a la sarcopenia.

Debido a la alta prevalencia e impacto de la sarcopenia en la población geriátrica y a la falta de evidencias basadas en estudios de cohorte se hace necesario conocer los posibles factores causales, particularmente explorar si la RI que puedan llevar a su desarrollo de la sarcopenia. Por lo cual, el objetivo de este estudio fue investigar si la RI se asocia con el desarrollo de la sarcopenia en adultos mayores en vida libre después de 5 años de seguimiento.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Importancia del Músculo Esquelético en la Nutrición, Salud y Funcionalidad

El músculo esquelético constituye alrededor del 40% del peso de un organismo. Por ejemplo, una persona promedio con un peso de 70 kg ocupa una masa total de 28 kg (Guyton y Hall., 2001) y contiene del 50 al 75% del total de proteínas del cuerpo humano (Drummond y Rassmussen., 2008). Actualmente, se enfatiza el papel del músculo como mediador entre la nutrición y la funcionalidad debido a que el músculo esquelético convierte la energía química en energía mecánica para facilitar el movimiento a través de una contracción voluntaria y además el músculo es la principal reserva de proteínas corporales. El músculo también permite el mantenimiento de la postura, producción de calor, proporciona estabilidad y protección articular. Así mismo, la masa y fuerza muscular en las extremidades son fundamentales para la realización de ejercicio y en las actividades de la vida diaria.

El músculo es también un componente indispensable en la regulación metabólica, funciona como sitio de almacenamiento de energía y nitrógeno. Juega un papel importante en suministrar sustratos principalmente aminoácidos durante la malnutrición, períodos de ayuno, estrés, sepsis y en pacientes en estado crítico (Matthews y Battezzati., 1993). Tiene un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa debido a que es uno de los tejidos con mayor cantidad de receptores de insulina y aporta aminoácidos para la síntesis proteica con función inmune y para la cicatrización de las heridas. Así mismo, es importante para la recuperación de enfermedades o traumatismos severos (Wolfe, 2006). La masa muscular depende de muchos factores como la edad, sexo, hormonas tróficas (insulina), actividad física y del consumo calórico y proteico. Mantener los niveles adecuados de proteína en tejidos y órganos y

por consiguiente una adecuada masa muscular es esencial para la supervivencia.

La masa muscular tiende a aumentar gradualmente hasta los 25 años y se mantiene relativamente estable para empezar a disminuir a partir de los 45 años, disminución que se presenta en ambos sexos. Se estima que se pierde aproximadamente un 6% por cada década (Janssen y cols., 2002). Estimaciones en personas de edad avanzada han estimado una pérdida anual de masa muscular de alrededor del 1 al 2% después de los 50 años (Hughes y cols., 2002; Sehl y Yates, 2001). En varios estudios longitudinales, se ha observado que ocurre una pérdida de la masa muscular en extremidades de aproximadamente -0.1 a -0.2 kg por año en hombres y mujeres mayores de 60 años (Gallagher y cols., 2000; Visser y cols., 2003; Raguso y cols., 2006).

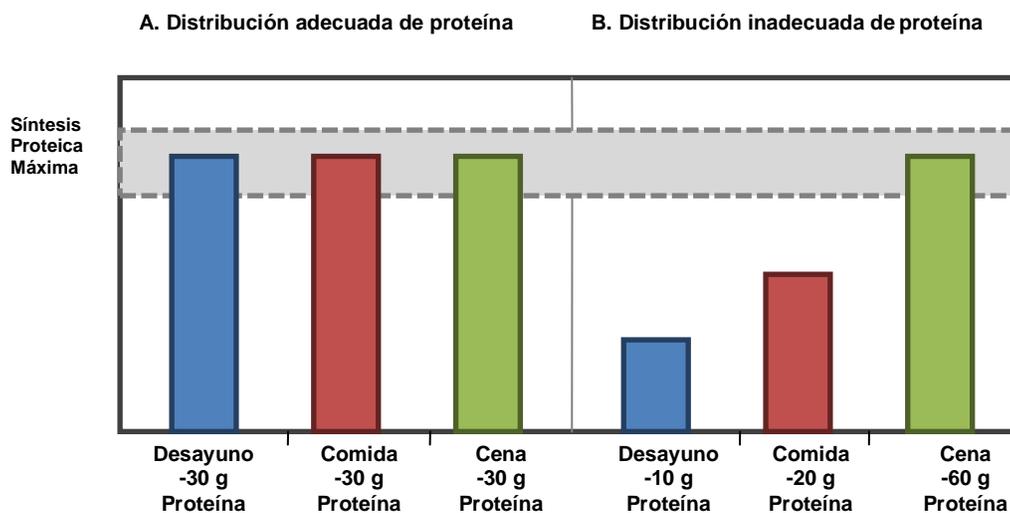
Papel Central del Metabolismo Proteico para Mantener la Masa Muscular

Con relación a la sección anterior, se reconoce que el metabolismo proteico muscular es un proceso dinámico caracterizado por el equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas musculares. Una alteración de este equilibrio o el balance negativo puede conducir a la pérdida de masa muscular (Fry y Rasmussen., 2011). El costo energético de este recambio proteico representa el 20% del gasto energético en reposo y se ha sugerido que el recambio muscular proteico es alrededor del 1 al 2% diariamente (Liu y Barret., 2002).

Para el mantenimiento de este balance proteico el Comité de la FAO/WHO/UNU, (2007), recomendó una ingesta proteica no menor a 0.8 g/kg por día para los adultos mayores, basado en el informe anterior (FAO/WHO/UNU, 1985) en el cual se habían revisado cuatro estudios sobre el balance de nitrógeno en adultos mayores. Sin embargo, se ha discutido si este requerimiento de proteína es suficiente para prevenir la pérdida de la masa muscular y promover la salud óptima en los adultos mayores (Houston y cols.,

2008 y Wolfe y cols., 2008). Por este motivo, se volvió a analizar los estudios sobre balance de nitrógeno en adultos mayores y se recomendó una ingestión alta de proteína de 1.0-1.3 g/kg por día para mantener y evitar la masa muscular en el adulto mayor. Este aumento puede ser explicado por la ingestión energética baja y la alteración en la acción de la insulina que caracteriza a este grupo etario (Morais y cols., 2006).

Actualmente, se reconoce que además de que el adulto mayor requiere una mayor cantidad de proteínas. También, se ha observado que la distribución de la ingestión proteica en los tiempos de comida es determinante para estimular la síntesis proteica y mantenimiento de la masa muscular. Paddon-Jones y Rasmussen (2009) mostraron que una ingestión moderada de 20 g a 30 g de proteína de alta calidad en cada uno de los tres tiempos de comida era una estrategia útil para mantener la masa muscular en los adultos mayores. En la figura 1, se muestra la respuesta de la síntesis proteica a la distribución de las diferentes cantidades de proteínas en cada uno de los tres tiempos. Este requerimiento expresado en un individuo promedio de 75 kg expresado por kg de peso corporal es de 1.3 g/kg por día, cantidad que está por arriba de 0.8 g/kg por día.



Fuente: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760315/figure/F1/>

Figura 1. Ejemplo gráfico de la relación entre la cantidad de proteína ingerida en cada tiempo de comida y la respuesta anabólica. a) Ingestión de 90 g de proteína, distribuida uniformemente a través del día. b) Ingestión de 90 g de proteína distribuida de manera no uniforme a través del día. Se observa en la Figura 1a que una distribución uniforme durante las comidas proporciona una respuesta anabólica proteica mayor que una distribución no uniforme durante un periodo de 24 horas.

Mecanismos Moleculares y Factores Anabólicos de la Síntesis Proteica

Muscular: Insulina

Como se mencionó anteriormente, el recambio proteico contempla tanto la síntesis como la degradación diaria de proteínas. Se conoce como síntesis de proteínas al proceso por el cual se componen nuevas proteínas a partir de los veinte aminoácidos principales mediante enlaces peptídicos. Es un mecanismo biosintético complejo, se transcribe el ácido desoxirribonucleico (ADN) en ácido ribonucleico (ARN). La síntesis de proteínas se realiza en los ribosomas situados en el citoplasma celular y comprende las siguientes fases: fase de activación de los aminoácidos y fase de traducción que comprende: iniciación de la síntesis proteica, elongación de la cadena polipeptídica, terminación y liberación de proteínas (Liu y Barrett., 2002)

Esta fase de síntesis proteica es promovida a través de la fosforilación de múltiples vías de señalización intracelulares inducidas por factores anabólicos. Los principales factores que estimulan la síntesis proteica son: la insulina, los aminoácidos (particularmente leucina) y el ejercicio, entre otros factores como IGF-1. Las acciones anabólicas de estos factores activan vías de señalización intracelular de manera independiente que convergen en la estimulación de la proteína quinasa blanco de la rapamicina de mamíferos (mTOR), la cual posteriormente promueve la síntesis proteica a través de la fosforilación de otras proteínas quinasas. La vía de señalización de mTOR fosforila a la proteína de unión 4E-1 (4E-BP1), y la proteína S6 quinasa 1 (S6K1), dicha vía es un mecanismo importante para la estimulación de la iniciación, traducción y elongación de proteínas (Wang y Proud., 2006).

Participación de la insulina en la síntesis proteica

La insulina es una hormona peptídica de 5.8 KDa, y es secretada por las células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans en respuesta a niveles elevados

de nutrientes, principalmente glucosa en sangre. Su principal función es la de mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango normal, favoreciendo la entrada y almacenamiento de este monosacárido en músculo, tejido adiposo e hígado. Es bien reconocido que la insulina también tiene un papel importante en la regulación del metabolismo proteico corporal y muscular (Biolo y cols., 1995; Fujita y cols., 2006).

Como se mencionó anteriormente, la insulina tiene un efecto anabólico importante en el músculo, ya que se ha demostrado que estimula la síntesis proteica en varios tejidos, incluyendo el músculo esquelético (O'Connor y cols., 2003). El mecanismo específico sobre síntesis proteica es a través de la activación de la vía de señalización de la proteína fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa B (PKB/Akt). Particularmente, la fosforilación de la PKB/Akt y la proteína quinasa blanco de la rapamicina de mamíferos (mTOR) (O'Neill y cols., 2010). mTOR estimula la síntesis proteica a través de sus efectores posteriores la proteína ribosomal S6 quinasa 1 (S6K1) y el factor de unión a proteínas 1 (4E-BP1) que son reguladores de la iniciación de la síntesis de proteínas (Proud., 2006 y Fujita y cols., 2006). La insulina además de estimular la síntesis proteica, también disminuye la degradación proteica a través de la fosforilación de Akt y posteriormente la fosforilación de los factores de transcripción FOXO, que inhiben la degradación de proteínas principalmente a través de los atrogenes MuRF1 y MAFb (Figura 2) (Sandri y cols., 2004; Nader., 2005).

Este proceso de estimulación de síntesis proteica muscular es mediado por la insulina y se interfiere en presencia de resistencia a la insulina. Chevalier y cols. (2006) y Rasmussen y cols. (2006) fueron los pioneros en estudiar esta alteración, ambos grupos observaron una menor tasa de síntesis proteica en presencia de RI en adultos mayores. En base a estos resultados propusieron que esta alteración metabólica podría contribuir a la pérdida de la masa muscular con la edad. Posteriormente, a partir de estos hallazgos comenzó el

interés por los mecanismos moleculares sobre la asociación de RI y la disminución de la síntesis proteica y la posible pérdida de la masa muscular en el adulto mayor. Estos mecanismos se explicarán en un apartado posterior titulado: mecanismos moleculares propuestos de la resistencia a la insulina y la sarcopenia. Así mismo, se presentarán las evidencias de la RI con la pérdida de la masa muscular y/o sarcopenia en el apartado: estado actual del conocimiento sobre la asociación de la resistencia a la insulina con el desarrollo de la sarcopenia en adultos mayores.

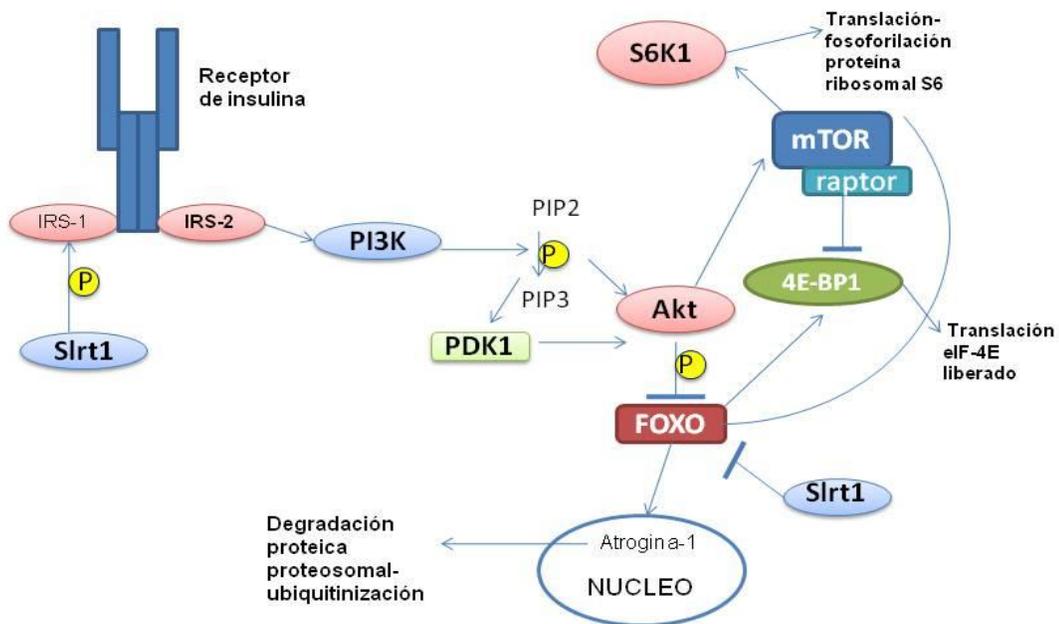


Figura 2. Representación esquemática de la cascada de señalización que demuestra los efectos de la insulina sobre la síntesis y degradación de proteínas. Fuente: <http://www.bsra.org.uk/e-lifespan/frontline/does-insulin-resistance-mediate-age-related-losses-skeletal-muscle-mass-and-function>

Sarcopenia en Adultos Mayores

Definición y diagnóstico de sarcopenia

Como se expuso anteriormente, durante el envejecimiento se acentúa la pérdida de la masa muscular esquelética, la cual se asocia con la disminución de la fuerza muscular y la pérdida de la funcionalidad. En 1989, Rosenberg propuso el término de sarcopenia (del griego “sarkos” o carne y “penia” o pérdida) para referirse exclusivamente a la pérdida de la masa muscular. La definición ha estado en constante evolución. Recientemente se definió como un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa y fuerza muscular y con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad (Cruz-Jentoft y cols., 2010). Esta definición tiene implicaciones para su diagnóstico e implica necesariamente la evaluación de la masa y fuerza muscular. Sin embargo, Mannini y Clark. (2012) basados en sus propios estudios y en el análisis de la literatura propusieron que la pérdida de la fuerza muscular es una alteración independiente de la pérdida de la masa muscular. Por ello, propusieron un redefinición de la sarcopenia la cual debe basarse exclusivamente en la pérdida de la masa muscular relacionada con la edad.

La prevalencia de sarcopenia en la población geriátrica es alta. En Estados Unidos, es de 30 % en adultos mayores de 60 años, incrementándose a 50% en adultos de más de 80 años de edad (Cruz-Jentoft y cols., 2010; Doherty., 2003; Haehling S y cols., 2010). En México, no se cuenta con cifras de sarcopenia a nivel nacional; sin embargo, datos regionales han mostrado que esta alteración es tan común como la reportada en otros países. Alemán y cols. (2011) en un estudio con 302 adultos mayores aparentemente sanos y utilizando el criterio de Newman encontraron una prevalencia de 23% en adultos mayores del Noroeste de México. Como se mencionó anteriormente existen varios criterios para definir

sarcopenia, por lo tanto su prevalencia varía de acuerdo al criterio diagnóstico utilizado.

Baumgartner y cols. (1998) fueron de los primeros en proponer un criterio diagnóstico y definieron sarcopenia cuando la MME de la población evaluada se encuentra por debajo de 2 desviaciones estándar de una población de adultos jóvenes sanos considerada como de referencia. Es importante mencionar que otros investigadores basados en la definición de Baumgartner y cols. (1998) han propuesto definiciones similares (Janssen y cols., 2004; Melton y cols., 2000). Una definición que no necesita un valor de referencia el cual debe ser de una población joven fue la propuesta por Newman y cols. (2003), quienes propusieron el método de residuales. Este método consiste en el diseño de una ecuación de predicción de la MME ajustada por talla y masa grasa. Finalmente, es importante mencionar que estas definiciones están basadas en estudios transversales, lo que permite realizar el diagnóstico de sarcopenia al momento de la valoración. Lo cual puede limitar su uso para estudios de cohorte donde se tiene como objetivo la incidencia de sarcopenia después de un periodo determinado de seguimiento.

Factores contribuyentes de la pérdida de masa muscular y/o sarcopenia

El mantenimiento de la masa muscular esquelética es el resultado de un balance neto entre la síntesis y la degradación proteica muscular. Durante el envejecimiento, diversos procesos pueden alterar este equilibrio y conducir a una pérdida de la masa muscular esquelética o a sarcopenia en el adulto mayor. La sarcopenia es una condición compleja con una etiología multifactorial. Se han identificado varios factores que contribuyen al desarrollo de la pérdida de la masa muscular; sin embargo, sus mecanismos aún no han sido bien definidos. Estos incluyen cambios en los hábitos del estilo de vida tales como bajos niveles de actividad física, ingestión proteica dietaria insuficiente en calidad y cantidad, deficiencia de vitamina D, y el tabaquismo.

Otros factores encontrados son los cambios en indicadores biológicos como la inflamación y las alteraciones hormonales, como la disminución en hormonas como la testosterona, hormona del crecimiento (HC) y estrógenos, así como aumento de resistencia a la insulina (RI) (Cruz-Jentoft y cols., 2010; Fielding y cols., 2011). A continuación se mencionaran los principales factores contribuyentes con los que se ha encontrado asociación con la pérdida de la masa muscular y/o sarcopenia.

Deficiencia de Vitamina D. Uno de los factores que contribuyen a la pérdida del músculo o sarcopenia en el adulto mayor es el estado de nutrición de la vitamina D. Se ha observado que un nivel bajo de vitamina D se asocia con una pérdida de la fuerza y masa muscular. Varios estudios transversales han demostrado que niveles bajos de vitamina D están relacionados con una menor fuerza muscular, aumento de caídas y discapacidad en hombres y mujeres mayores (Bischoff y cols., 2004; Pfeifer y cols., 2001). Con respecto a su asociación con sarcopenia. Visser y cols. (2003) en un estudio longitudinal en adultos mayores encontraron que niveles séricos bajos de vitamina D incrementaban el riesgo de sarcopenia en adultos mayores de ambos sexos.

Ingestión proteica. En estudios longitudinales con adultos mayores, se ha mostrado una asociación inversa entre el consumo de proteína y la pérdida de la masa muscular (Houston y cols., 2008., Meng y cols., 2009). En el estudio de Houston y cols. (2008) en adultos mayores, se encontró que a una mayor ingestión proteica menor pérdida de masa muscular total y apendicular después tres años de seguimiento. Por lo que concluyeron que la ingestión proteica puede ser un factor de riesgo modificable para el riesgo de sarcopenia. Por otro lado, se ha mostrado que una ingestión proteica moderada de 25 a 30 gramos de proteína en cada comida, tres veces al día estimula una mayor síntesis proteica comparado con la ingestión que no se distribuye uniforme durante el día (Symmons y cols., 2011; Paddon-Jones y Rasmussen., 2009).

Tabaquismo. Entre los factores que forman parte del estilo de vida y que pueden contribuir a la pérdida de la masa muscular es el consumo de tabaco. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el tabaquismo y el incremento de sarcopenia en adultos mayores que son fumadores crónicos (Rom y cols., 2012). En un estudio realizado en adultos mayores se encontró que los que tenían un alto consumo de tabaco comparados con lo que no lo consumían, el índice basal de síntesis de proteína era menor. Además, observaron un aumento en la expresión de genes asociados con la inhibición de crecimiento y catabolismo muscular (Petersen y cols., 2007). Por estos hallazgos se ha propuesto como contribuyente de la sarcopenia. Sin embargo no existen evidencias en estudios transversales y longitudinales sobre su papel etiológico de la sarcopenia.

Pérdida de fibras musculares. Otro de los cambios asociados con el envejecimiento y que se ha considerado factor contribuyente de sarcopenia es la pérdida de las fibras musculares, la cual comienza a los 25 años y se acelera a partir de los 50 años (Aagard y cols., 2010). Particularmente se lleva a cabo una reducción en el número y diámetro de las fibras musculares, tipo II o de contracción rápida (Lang y cols., 2009). Esto ocasiona una pérdida de aproximadamente el 30% en la masa muscular y 20% en el área transversal muscular en el adulto mayor. Por este estudio se postuló que la pérdida de fibras musculares podría contribuir a la sarcopenia; sin embargo, no hay estudios sobre su papel etiológico en la sarcopenia.

Inflamación. El proceso de envejecimiento también se ha asociado con un estado inflamatorio crónico. Algunos estudios han encontrado concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias en la población adulta mayor y se han asociado con la pérdida de la masa y fuerza muscular en los adultos mayores (Alemán y cols., 2011; Shaap y cols., 2009). Entre las principales citocinas involucradas se encuentra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1) y la proteína C reactiva (PCR). Es

importante mencionar que estos estudios han encontrado una asociación de estas citocinas proinflamatorias con la pérdida de la masa y fuerza muscular; sin embargo, hasta la fecha no se han reportado estudios que muestren una asociación significativa de estos marcadores con el desarrollo de sarcopenia o con una magnitud de pérdida. Por ejemplo, Shaap y cols. (2006) en un estudio longitudinal con adultos mayores mostraron una asociación significativa de IL-6 y PCR con la pérdida de la fuerza muscular; sin embargo, no se encontró una asociación entre estas citocinas y el desarrollo de sarcopenia (definida como la pérdida de MME mayor del 3%).

Hormonas anabólicas. Durante la vejez se presentan una serie de cambios endocrinos como la disminución en la producción de hormonas. Estos cambios endocrinos se han asociado con la pérdida de la masa y fuerza muscular, principalmente la hormona del crecimiento (HC), hormona tiroidea, testosterona y estrógenos, el factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1) y la insulina (Baumgartner y cols., 1999; Morley y cols., 2003). En base a este conocimiento se han realizado una serie de ensayos clínicos en adultos mayores con terapia de reemplazo de estas hormonas para ver su efecto en la masa y fuerza muscular. En la terapia con testosterona se ha encontrado un incremento en la fuerza y masa muscular, pero también efectos adversos como la masculinización en mujeres y el aumento de riesgo de cáncer de próstata en hombres. Con el reemplazo de estrógenos, se mostró incremento en la fuerza pero no en la función muscular, y se ha observado como efecto secundario un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Con la terapia de HC, se ha mostrado un aumento significativo en la masa y fuerza muscular; sin embargo, la alta incidencia de efectos adversos como retención de fluidos, ginecomastia, hipotensión ortostática y síndrome del túnel del carpo limitan su uso para prevenir sarcopenia en el adulto mayor. Es importante mencionar que estos hallazgos encontrados han sido sobre la relación de estas hormonas con la pérdida de la masa y fuerza muscular, pero no se ha mostrado asociación con la sarcopenia (Kamel y cols., 2002).

Resistencia a la Insulina como Nuevo Factor Contribuyente de la Sarcopenia

La resistencia a la insulina se caracteriza por una disminución de los tejidos periféricos (adiposo, muscular) a la acción anabólica de la insulina. Como consecuencia se presenta un aumento compensatorio de insulina secretada por las células beta del páncreas con el objetivo de mantener la glucemia en condiciones normales (DeFronzo y cols., 1979). Este aumento compensatorio puede o no alcanzar cifras de hiperinsulinemia. Desde hace una o dos décadas, se reconoce a la RI como causa subyacente de la intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 (Einhorn y cols., 2003; Banks y cols., 2007). Recientemente se ha propuesto a la RI como un factor contribuyente importante para el desarrollo de sarcopenia. La RI como factor etiopatogénico se basó originalmente en el conocimiento o el papel de la insulina como hormona anabólica implicada en la síntesis de proteínas en el músculo esquelético (Fujita y Rasmussen., 2006). Chevallier y cols., (2006) y Rasmussen y cols., (2006) demostraron una disminución de la síntesis proteica en presencia de resistencia a la insulina en adultos mayores. Es importante mencionar que Rasmussen y cols., (2006) basados en sus resultados propusieron que la RI podría contribuir a la sarcopenia.

Los hallazgos anteriores son muy importantes debido a que la RI y sarcopenia son dos alteraciones muy comunes en este grupo etario. En Estados Unidos más del 37% de los adultos mayores de 60 años sin diabetes tienen un grado de resistencia a la insulina (Cowie y cols., 2009). En México no existen datos sobre la prevalencia de RI en la población geriátrica. Sin embargo, en un estudio realizado en nuestra región con alrededor de 282 personas mayores aparentemente sanas, se encontró una prevalencia de RI (valorada mediante el HOMA-IR) del 26.2% (Ochoa., 2006). Estas cifras nos señalan que esta alteración metabólica es común en nuestra población y que podría ser una causa importante de la pérdida de la masa muscular o sarcopenia. Datos

previos han mostrado que tanto la prevalencia de pérdida de masa muscular como la de sarcopenia también son comunes en esta población (Shaap y cols., 2006; Alemán y cols., 2011).

Mecanismos Moleculares Propuestos de la Resistencia a la Insulina y la Sarcopenia

La insulina juega un papel importante en la regulación del metabolismo proteico del músculo, ya que su acción contribuye a aumentar la ganancia neta de proteína muscular en los animales y los seres humanos. Los mecanismos moleculares de cómo la insulina promueve la síntesis proteica muscular se expusieron anteriormente. Brevemente, esta hormona activa los efectores claves de la síntesis de proteínas (Proud., 2006; Fujita y cols., 2006), así mismo estimula los factores que disminuyen la degradación proteica a través de la vía de los FOXO suprimiendo los atrogenes MuRF1 y MAFbx (Sandri y cols., 2004; Nader., 2005). Hace casi una década, ambos mecanismos se propusieron como responsables de la pérdida de la masa muscular. Con los avances en el estudio del recambio proteico y el estudio de los efectores. Actualmente, ha queda claro que las alteraciones en el mecanismo de síntesis proteica es el responsable de la pérdida de la masa muscular.

Como se menciona anteriormente los estudios de Chevalier y cols., (2006) y Rassmussen y cols., (2006) demostraron una disminución en la tasa de síntesis proteica en presencia de RI en adultos mayores. Así mismo, Guillet y cols., (2004) previamente habían mostrado una alteración de la respuesta anabólica a la insulina y aminoácidos en la síntesis de proteína muscular asociado con la alteración de la vía de fosforilación de la proteína S6 quinasa 1 (S6K1) en adultos mayores comparado con jóvenes. Es importante mencionar que estos autores propusieron a esta alteración como la posible base mecanística para el desarrollo de sarcopenia durante en el envejecimiento. Dado el papel anabólico

y catabólico de la insulina hasta el 2010 se desconocía si la pérdida de músculo era por la alteración en la síntesis o la vía catabólica. El grupo de O'Neill y cols. en el 2010 a nivel experimental probaron efectivamente que era una alteración en la vía de señalización de la proteína S6 quinasa que estimula la síntesis proteica y no la alteración en la vía de señalización de los atrogenes o degradación proteica.

Este último grupo investigó la relación entre la RI en el músculo esquelético y la pérdida de la masa y función muscular en ratones adultos con bloqueo del receptor de insulina en el músculo (MIRKO) y en ratones adultos control tipo Lox/Lox. Al inyectarles insulina los resultados mostraron que la masa y fuerza muscular de los ratones MIRKO fue significativamente menor que en los ratones control. También se observó una disminución significativa en la expresión de los atrogenes ubiquitina ligasa atrogina-1 y en MuRF1, lo que sugiere que la pérdida de la masa muscular no era debido a un aumento de la expresión de los atrogenes o a la degradación proteosomal. En cambio, se observó una disminución en la vía de la fosforilación de la proteína ribosomal S6 en respuesta a la administración exógena de insulina en los músculos de los ratones MIRKO comparado con los músculos de los ratones de control. Estos resultados sugirieron que la disminución en la síntesis proteica muscular puede ser el factor primario que contribuye a la pérdida de la masa muscular en el estado de RI y no la degradación proteica o aumento de la expresión de los atrogenes como originalmente lo propusieron Sandri y cols., (2004).

Estado Actual del Conocimiento sobre la Asociación de la Resistencia a la Insulina con el Desarrollo de la Sarcopenia en Adultos Mayores

A la par de los hallazgos mencionados anteriormente se iniciaron los primeros estudios postulando que la RI podría causar sarcopenia. El primero de ellos fue el de Goulet y cols. (2007) en donde al comparar el índice de sensibilidad a la insulina (QUICKI) en mujeres post menopáusicas con y sin sarcopenia no se encontraron diferencias significativas. La falta de asociación en este estudio se atribuyó al tamaño de la muestra y el sexo incluido (mujeres), así como al diseño del estudio. Contrario a los resultados de Goulet y cols. (2007), el estudio de Srikanthan y cols. (2010) con 4636 hombres y mujeres mayores de 60 años, mostraron una asociación entre la sarcopenia y los valores elevados de HOMA-IR. Sin embargo, la razón de momios (RM) fue de 1.34 (1.20-1.49; $p < 0.0001$), la cual refleja una fuerza de asociación débil y el diseño del estudio tipo transversal limitaron inferir una relación causal entre la RI y la sarcopenia. Por el contrario, estos autores basados en sus resultados y en el papel regulador del músculo sobre el metabolismo de la glucosa dependiente de insulina, ellos concluyeron que la pérdida de masa muscular podría ser un marcador temprano de diabetes.

Debido a la alta prevalencia de sarcopenia y la RI en adultos mayores, así como el impacto socioeconómico y clínico y la falta de estudios, es importante buscar la relación causal entre la exposición y la aparición de la alteración, en este caso la sarcopenia. En este sentido un estudio transversal solamente permite medir la prevalencia de la exposición y del efecto en una muestra poblacional en un solo momento temporal como fue el estudio de Srikanthan y cols. (2010). De acuerdo a nuestra búsqueda existen solo dos evidencias basadas en estudios de cohorte de la relación causal entre la RI y la pérdida de la masa muscular, pero no con el desarrollo de sarcopenia publicadas por el grupo de Lee y cols. (2011ab). Es importante mencionar que este tipo de estudios

permiten inferir una relación causal basada en la temporalidad y la fuerza de asociación. La temporalidad, es uno de los criterios para establecer causalidad y la temporalidad se cumple cuando los sujetos están libres de la enfermedad o el evento al inicio del estudio y los sigues hasta que aparezca el evento.

Como se mencionó anteriormente Lee y cols. (2011b) en un estudio con hombres sin diabetes mayores de 60 años y con un seguimiento a 4 años, mostraron una relación causal entre la RI y la pérdida de la masa muscular al encontrar una mayor pérdida de masa muscular en extremidades (MME) en los cuartiles más altos de HOMA-IR. Por lo que concluyeron que la RI podía ser un probable factor causal para el desarrollo de sarcopenia en el adulto mayor. Otra evidencia que nos permite hipotetizar una relación causal entre la RI y al sarcopenia es el otro estudio publicado por Lee y cols., (2011b) con adultos mayores hombres con diabetes, en el cual mostraron que los sujetos con RI tratados con medicamentos sensibilizadores de la insulina presentaron una pérdida de MME significativamente menor en comparación con los sujetos diabéticos sin tratamiento o aquellos tratados con otros medicamentos diferentes a los sensibilizadores de insulina. Estos resultados fueron validos después de ajustar por algunas covariables determinantes de dicha asociación. Es importante mencionar que la asociación entre la exposición y el evento o enfermedad puede estar influida por otros factores o covariables, los cuales hay que considerar en cualquier estudio donde se busque causalidad.

Basados en la revisión critica de la literatura, en la elevada prevalencia de ambas alteraciones (sarcopenia y RI), en el impacto clínico y el constante aumento de adultos mayores, así como la alta prevalencia de discapacidad en adultos mayores Mexicanos y en general de todo el mundo. La búsqueda de los factores etiopatogénicos o de la causalidad se vuelve prioritaria en este grupo etario. El uso de los estudios de cohorte para inferir una relación causal es determinante y puede servir como base para generar nuevas hipótesis y para planear intervenciones que modifiquen los efectos. En este sentido, de

comprobarse una relación causal entre la RI y la sarcopenia, el desarrollo de estrategias dietéticas, la modificación de la actividad física o el uso de los medicamentos para tratar o disminuir la RI podrían ser la clave para revertir o prevenir la sarcopenia y sus complicaciones en el adulto mayor. Además, hay pocos estudios de cohorte que permiten inferir una relación causal de la sarcopenia con la RI. Hasta donde sabemos, no se ha publicado ningún estudio de cohorte sobre sarcopenia y RI. Hoy en día todavía no está claro si la RI precede a la sarcopenia o si ésta es contribuyente de la RI. Para probar esta hipótesis se determinó si el desarrollo de la sarcopenia está asociado con la resistencia a la insulina en un periodo de 5 años en adultos mayores aparentemente saludables y en vida libre quienes estuvieron libres de sarcopenia al inicio del seguimiento.

HIPÓTESIS

Los valores elevados de HOMA-IR se asocian con la incidencia de sarcopenia en adultos mayores con independencia física.

OBJETIVOS

General

Evaluar si los valores de HOMA-IR se asocian con el desarrollo de sarcopenia o con la magnitud de la pérdida de la masa muscular en adultos mayores con independencia física durante un periodo de seguimiento a 5 años.

Específicos

1. Medir la composición corporal, particularmente la masa muscular en las extremidades al inicio y al final del estudio.
2. Determinar los valores de HOMA-IR al inicio del estudio.
3. Evaluar los cambios de los diferentes componentes de la composición corporal durante un periodo de 5 años
4. Estimar la incidencia de sarcopenia durante el seguimiento a 5 años.
5. Analizar las variables o covariables asociadas a la pérdida de la masa muscular y la resistencia a la insulina al inicio del seguimiento.
6. Evaluar la asociación entre HOMA-IR y sarcopenia, ajustando por covariables de interés.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Este es un estudio de cohorte retrospectivo diseñado para evaluar si el desarrollo de la sarcopenia a los 5 años de seguimiento se asocia con resistencia a la insulina en hombres y mujeres mayores de 60 años en vida libre. La cohorte inició en marzo de 2003 y abril de 2006, con una segunda evaluación entre marzo de 2008 y mayo de 2011. La figura 3 muestra el diseño del estudio de cohorte retrospectivo.

Sujetos

Para la conformación de la cohorte, originalmente se evaluaron 302 hombres y mujeres mayores de 60 años (2003/2006). Estos voluntarios fueron invitados a través de un esquema de visitas a hogares y clubes de jubilación para adultos mayores con independencia física y por llamadas telefónicas, así como por anuncios publicitarios. La invitación a participar en el estudio fue independiente del nivel socioeconómico, la seguridad social, y el nivel de educación. Los sujetos que durante la primera entrevista reportaron diagnósticos de alguna enfermedad crónica (excepto voluntarios con hipertensión esencial estable) y/o aquellos con discapacidad no fueron invitados a participar. Después, todos los voluntarios potenciales a participar en el estudio fueron invitados al Laboratorio de Composición Corporal, de la Coordinación de Nutrición del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, (CIAD) A. C., Hermosillo, Sonora, México. Cada sujeto recibió una explicación completa del protocolo de estudio, y se sometieron a una evaluación médica (incluidos los análisis bioquímicos, exploración física y las toxicomanías tabaco y alcohol) con el fin de detectar enfermedades que no se mencionaron en la primera entrevista.

Se evaluó la composición corporal, el estado socioeconómico y algunos factores de estilo de vida principalmente la actividad física. Así mismo, se realizaron algunas mediciones antropométricas, y se extrajo una muestra de sangre venosa (15 mL) después de una recomendación de un ayuno nocturno de al menos 8 horas. Las muestras de suero se almacenaron a 20 °C hasta posterior análisis.

Para cumplir con el objetivo del estudio y cubrir uno de los requerimientos de los estudios de cohorte, que se refiere a que los participantes deben de estar libres de la enfermedad o alteración. Se hizo un diagnóstico al inicio del estudio de sarcopenia mediante el criterio propuesto por Newman y cols. (2003). Con este procedimiento se detectaron 66 sujetos con sarcopenia, los cuales no fueron invitados para la segunda evaluación y por lo tanto no fueron considerados en el análisis. Así mismo, los hombres y mujeres con hiperglucemia, con desnutrición bajo los criterios de la OMS (1997), índice de masa corporal $\leq 18,5$ no fueron considerados en el estudio. Por lo cual, la muestra potencial para valoración de seguimiento fue de 233 adultos (2008/2011), a los cuales se les hizo una segunda evaluación médica y funcional, donde sujetos con diagnóstico de diabetes, cardiopatías y discapacidad física no fueron considerados en el análisis. Otros voluntarios se perdieron durante el seguimiento por las siguientes razones: rechazo a volver a participar, no se pudo establecer el contacto o fallecimiento (Figura 3).

Antes de iniciar con todos los procedimientos mencionados anteriormente, todos los voluntarios fueron informados del estudio y firmaron los formatos de consentimiento que cumplieron con las regulaciones de la Comité de Ética del CIAD, A. C.

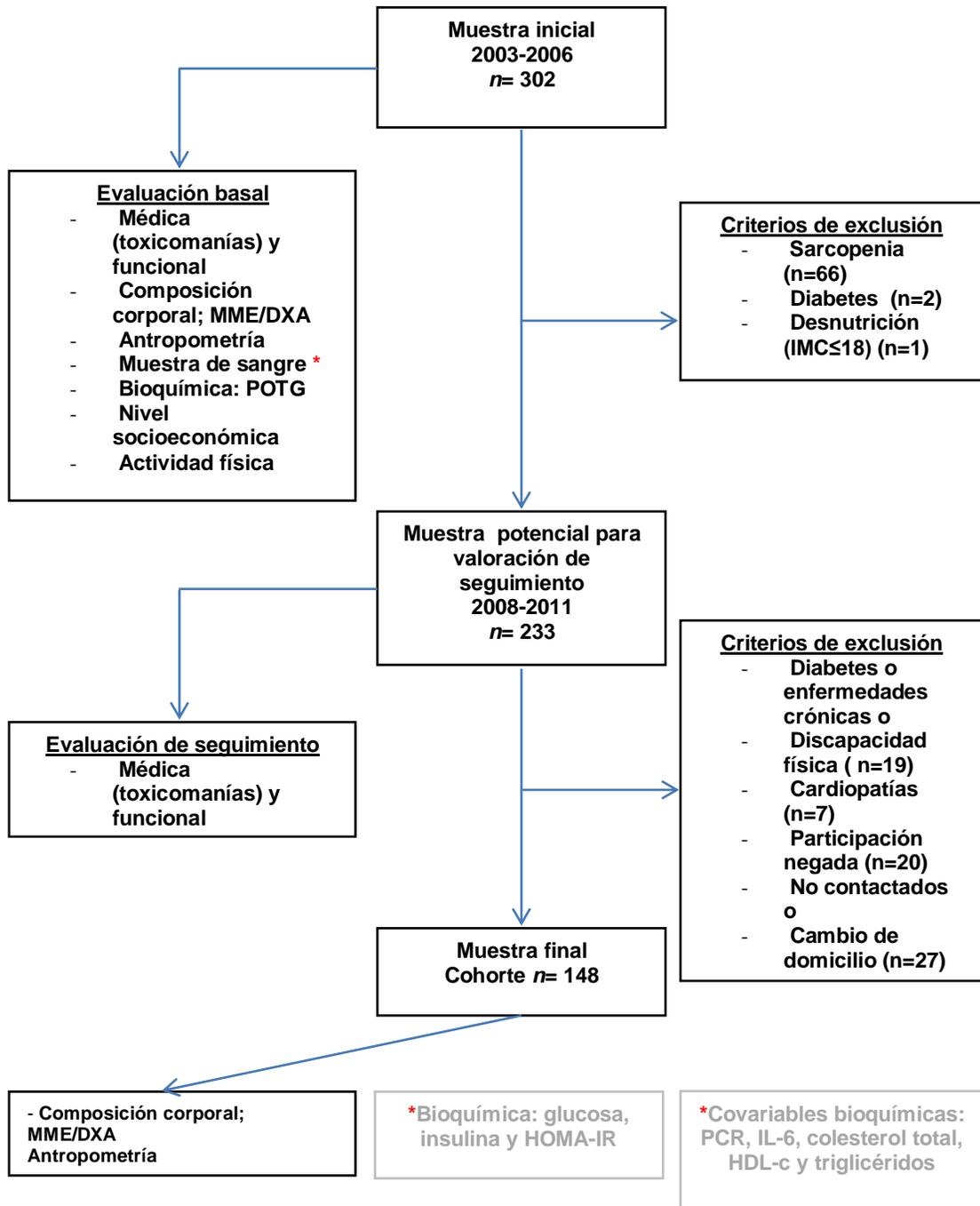


Figura 3. Diseño del estudio

Valoración Médica

Para el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente, se realizó la valoración médica, la cual consistió en una historia clínica para obtener datos personales, antecedentes personales patológicos y heredofamiliares de enfermedades, uso de medicamentos y toxicomanías. Dentro de la sección de datos personales, se hizo una valoración socioeconómica preguntándole al sujeto el grado máximo de estudios. También se examinaron físicamente y se realizó una inspección general en donde se tomó la presión arterial. También se incluyó una valoración de la funcionalidad mediante las escalas de actividades instrumentales de la vida diaria de Lawton y Brody (1969). Así como un examen de evaluación cognitiva mediante el Minimal State Examination (Foistein y cols., 1975) modificado por Icaza y Albala (1999). Se realizó una valoración de la actividad física mediante el interrogatorio del sujeto de las actividades que realizaba como parte de su estilo de vida.

Mediciones

Como se mencionó anteriormente, a cada sujeto se le tomaron muestras de sangre para la cuantificación de los niveles plasmáticos de glucosa en ayuno.

Glucosa sérica. Se cuantificó mediante el método enzimático-colorimétrico basado en la reacción de la glucosa oxidasa, utilizando para ello el método GOD-PAP (RandoxTM Laboratories Ltd).

Insulina sérica. Se cuantificó por radioinmunoensayo (Iso datos, IL, USA.) por el procedimiento de Coat-A-Count (Coat-A-Count®, DPC, USA.).

Otras determinaciones bioquímicas. Así mismo, se determinaron otras variables bioquímicas con el objetivo de considerarlas como covariables tales como: interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR). Las concentraciones de IL-6 y PCR se determinaron por duplicado mediante kits comerciales de ELISA (High

Sensitivity HS600 Quantikine R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) siguiendo la metodología mencionada en un trabajo previamente publicada (Alemán y cols., 2011). Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos fueron determinados mediante equipos colorimétricos por los métodos CHOD-PAP y GPO-PAP (Randox™ Laboratories Ltd), respectivamente. El colesterol en la fracción de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) fue determinada de acuerdo al procedimiento descrito por Warnick y Albert (1978).

Masa muscular en las extremidades por DXA. Para lograr parte de los objetivos de este estudio, la masa muscular en las extremidades ó el tejido magro, así como otras variables de composición corporal se evaluaron por absorciometría dual de rayos X (DXA, Lunar DPX, Madison, WI, versión de software 3.6) al inicio y al final del seguimiento. El DXA cuantifica la composición corporal mediante el principio de atenuación. Se reconoce que 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 contenido mineral óseo, grasa y el tejido blando libre de hueso, el cual se discrimina en grasa corporal y tejido magro. Así mismo, el software permite hacer una valoración regional de estos dos últimos componentes corporales. Otra de las ventajas de este método es la mínima exposición radiológica (<0.001 mSv) a la que se expone el sujeto comparado con otros métodos (Hemysfield., 1990).

Como se mencionó anteriormente el DXA es un método de imagen que permite cuantificar de manera confiable la composición corporal y con respecto al componente de interés, se reconoce que el DXA estima de manera precisa el tejido magro libre de hueso en extremidades conocida también como masa muscular en las extremidades (Kim y cols., 2002). El tejido magro libre de hueso está formado por el músculo y otros tejidos como la piel, tendones y tejido conectivo, pero el músculo en las extremidades (MME) constituye la fracción más grande. Y con respecto a la proporción del cuerpo, la MME representa el 75% del total de la masa muscular (Hansen y cols., 1999) por lo cual se ha

probado que la cuantificación de este compartimento permite hacer una predicción precisa del músculo esquelético total (Kim y cols., 2002). El coeficiente de variación entre días es del 3% para la masa muscular en extremidades, el cual se encuentra dentro del rango de otras técnicas de composición corporal, como la prueba de cuantificación por potasio. El DXA tiene una alta precisión para definir la masa muscular en extremidades, así como una alta correlación para su estimación establecida por otras técnicas disponibles (Hemysfield y cols.1990).

Para obtener mediciones precisas de la composición corporal, las mediciones se realizaron con el sujeto en bata para estudios radiométricos en condiciones de ayuno y sin objetos metálicos, como cinturones, cierres de metal, y aretes, entre otros. Para la medición, la persona se colocó en posición decúbito dorsal sobre la plataforma de exploración del DXA, y se pidió permanecer inmóvil hasta el final de la prueba. Posteriormente, se trabajó en la imagen de los escáneres para ajustar las líneas de corte en ciertas regiones anatómicas, enfatizando la separación anatómica de los brazos de la región troncal y las piernas de la región pélvica (Heymsfield y cols., 1990). Finalmente, la MME se obtuvo al sumar el tejido magro en los brazos y piernas. A partir de este análisis también se determinó la grasa corporal total y la troncal. En promedio, la duración de la medición fue de 15 minutos, aproximadamente. Al inicio del estudio y a los 5 años de seguimiento, el DXA fue calibrado utilizando un bloque de calibración estándar. Asimismo, todas las mediciones fueron realizadas por un mismo observador. Además de realizar mediciones de composición corporal se midieron las algunas variables antropométricas. El peso corporal se midió con el sujeto sin zapatos ni accesorios y con la menor ropa posible, se utilizó una balanza electrónica digital ADN FV-150K con 0.05 kg de precisión. La estatura se midió con un estadiómetro digital (Holtain Ltd, Dyfed, UK) y se realizó con el sujeto de pie, sin zapatos ni objetos sobre la cabeza que dificultarán 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 formara

una línea imaginaria entre el borde auditivo superior y el borde inferior de la órbita ocular (plano de Frankfort). A partir del peso y la talla se calculó el índice de masa corporal (kg/m^2). Así mismo, se midió la circunferencia de cintura con una cinta metálica Lufkin. El contorno de la cintura se midió con el sujeto estando de pie, a la altura de la cicatriz umbilical, con una precisión de 0.5 cm.

Sarcopenia como Variable de Respuesta

La sarcopenia se definió de acuerdo al criterio propuesto por Visser y cols. (2003) y aplicada por Schaap y cols. (2006). Este criterio como se describió anteriormente, utiliza el cambio relativo de la MME. Esto permite su uso en estudios de cohorte, ya que permite apreciar el efecto del tiempo sobre los cambios en la composición corporal, particularmente la MME al considerar tanto la medición basal como la de seguimiento. El porcentaje de cambio relativo de la masa muscular en las extremidades se calcula de la siguiente manera:

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

Se calculó el cambio relativo de la masa muscular en extremidades en todos los sujetos. Posteriormente se realizó una distribución percentilar por sexo y se consideró un sujeto con sarcopenia cuando el porcentaje de cambio relativo de la MME estuvo por abajo del percentil 15.

Este criterio diagnóstico de sarcopenia asume que el valor de coeficiente de variación de la medición de la 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 cols. (2003) y Schaap y cols. (2006) el percentil 15 fue equivalente a un cambio relativo <3%. A este punto de corte (debajo del percentil 15) los autores observaron una mayor pérdida de fuerza muscular.

Resistencia a la Insulina como Variable de Exposición

El nivel de resistencia a la insulina como variable independiente o de exposición se determinó por medio del modelo de homeostasis para la valoración de la resistencia a la insulina (HOMA-IR por sus siglas en inglés). Las pruebas para el estudio y diagnóstico de RI son complejas, algunos de estos métodos son invasivos, de difícil empleo y aplicación en la práctica. En cambio el índice HOMA-IR desarrollado por Matthews y cols. (1985) es un procedimiento simple y poco invasivo utilizado extensamente en la investigación para el estudio de RI. Además, el uso de HOMA-IR para la cuantificación de RI tiene una buena correlación con el estándar de oro (clamp hiperinsulinémico-euglucémico) (Matthews y cols., 1985 y Bonora y cols., 2000).

El HOMA-IR se calcula mediante la ecuación de Matthews y cols. (1985):

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina (uU/ml)} \times \text{glucosa (mmol/l)} / 22,5$$

Con las determinaciones de glucosa e insulina en plasma en estado de ayuno mencionadas anteriormente se calculó el valor de HOMA-IR, y esta variable se consideró para el análisis estadístico como variable continua.

Variables Confusoras

En este estudio se probó la asociación entre la sarcopenia y la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Es importante mencionar, que dicha asociación se puede afectar por algunas variables que fisiológica y estadísticamente se relacionan tanto con la pérdida de la masa muscular, como con los valores de HOMA-IR. 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 cambio de peso.

Edad: en diversos estudios se ha reportado un efecto de la edad sobre los cambios en la composición corporal (principalmente en la masa muscular).

Varios autores han observado una disminución de la masa muscular en las extremidades con la edad acentuándose a partir de los 60 años (Rosenberg y cols., 1989; Ghallager y cols., 1997). Janssen y cols., (2000) mostró una pérdida relativa de la masa muscular a partir de la tercera década. Con respecto a la RI, existe evidencia que sugieren una alteración del mecanismo primario de la señalización de la insulina en el envejecimiento (Abbatecola y cols., 2011). Para el análisis estadístico, la edad de los sujetos se incluyó como variable continua expresada en años cumplidos, la cual se determinó al preguntar la fecha de nacimiento.

Sexo: existe evidencia del efecto biológico del sexo sobre varias variables de composición corporal. Particularmente, la masa muscular es diferente entre sexos, siendo mayor en hombres que en mujeres, independientemente de la estatura, peso y la edad (Gallagher y cols., 1997; Janssen y cols., 2002). Para el análisis estadístico se utilizó como variable categórica y se codificó como 0 para el sexo femenino y el 1 para el sexo masculino.

Adiposidad: se evaluó mediante el índice de masa corporal (IMC) y la grasa corporal total, mientras que la adiposidad central por la grasa troncal y la circunferencia de cintura. Se ha mostrado una asociación entre la adiposidad con la resistencia a la insulina. Dicha asociación es positiva es decir a mayor tejido adiposo y mayor es la RI, principalmente con la grasa en el área intra-abdominal (Krssak y cols., 1999). 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 intra-abdominal (Krssak y cols., 1999). La grasa corporal se obtuvo por medio del DXA, el IMC a través de la medición del peso y la talla y la circunferencia de cintura se midió con una cinta metálica Lufkin, a la altura de la cicatriz umbilical, con una precisión de 0.5 cm. Dichas variables se incluyeron en el análisis como variables continuas.

Actividad física: la actividad física tiene efectos tanto en la composición corporal como en los valores de HOMA-IR. Como se mencionó anteriormente, varios estudios han reportado que un mayor nivel de actividad física mayor proporción de tejido magro (Hughes y cols., 2002., Raguso y cols., 2006). Por otra parte, se ha observado que un mayor nivel de actividad física menores valores de HOMA-IR (Pereira y cols., 2011). En este estudio a cada sujeto se le pregunto las actividades que realizaba como parte de su estilo de vida. Posteriormente, considerando el patrón de actividades referido por el paciente se ubico en el patrón de actividad física reportado 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).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o AINEs: durante la entrevista médica se hizo hincapié en los medicamentos que normalmente consumían los adultos de la cohorte. Entre los medicamentos que se puso mayor énfasis fueron los anti-inflamatorios no esteroideos o AINES. Debido a los múltiples dolores principalmente en articulaciones en personas aparentemente saludables, así como el uso y abuso de medicamentos que se da en este grupo etario (Pilotto y cols., 2003). Los AINES tienen acciones antiinflamatoria, analgésica y antipirética, cuyos efectos están relacionados con la inhibición de la enzima araquidonato ciclooxigenasa y, por tanto, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos que intervienen en diferentes procesos inflamatorios. Los AINES más comúnmente registrados fueron: salicilatos (ácido acetil salicílico) paraaminofenoles (paracetamol), pirazolonas (Metamizol, fenilbutazona) y derivados del ácido propionico (Naproxeno, ibuprofeno) y otros derivados del ácido acético (Indometacina, ketorolaco, diclofenaco, aceclofenaco) y Oxicams (Piroxicam, meloxicam). El interés de los AINES como covariable es indirecta debido a la asociación de sarcopenia con la elevación de marcadores pro-inflamatorios (PCR, TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10), estos medicamentos anti-flamatorios pueden potencialmente prevenir la pérdida de

masa muscular (Greig y cols., 2011). El uso de los 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 largos de consumo de AINES. Se codificó como 0 = sin consumo actual y 1= con consumo actual.

Hipertensión arterial: en este estudio se incluyeron adultos mayores que en su mayoría fueron saludables; sin embargo, también se incluyeron adultos mayores quienes tenían hipertensión esencial controlada. La hipertensión arterial es una enfermedad crónica común en el adulto mayor, debido a los cambios en la estructura y función arterial asociados a la edad (Aronow y cols., 2011). Las alteraciones en la resistencia vascular muscular esquelética y en las propiedades de cambio del lecho vascular que se dan en esta alteración pueden influir en la función muscular y contribuir a la sarcopenia (Korthuis., 2011). La información del diagnóstico de hipertensión arterial en los sujetos se obtuvo por diagnóstico médico previo, si toman medicamentos anti-hipertensivos ó cifras mayores de presión sistólica (SBP) ≥ 140 y/ó diastólica (DBP) ≥ 90 al momento de la valoración medica. Para el análisis estadístico se consideró como variable continua con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, así como variable categórica se utilizo el 0 para codificar a los sujetos sin hipertensión y 1 para los sujetos con hipertensión.

Medicamentos anti-hipertensivos: como se mencionó anteriormente en la cohorte se incluyeron sujetos con hipertensión arterial esencial controlada. Por lo tanto y debido a la asociación de algunos hipertensivos con la protección del tejido muscular particularmente los inhibidores de la enzima angiotensina (IECAS), los cuales mostraron tener un efecto protector sobre la masa muscular en el estudio de Di Bari y cols., (2004) quienes observaron que los adultos mayores que usaban IECAS tenían mayor masa muscular en extremidades, concluyendo que estos agentes antihipertensivos pueden preservar la masa muscular en los adultos mayores. Por otro lado, también se registraron los antihipertensivos debidos a las recientes evidencias entre fármacos

antihipertensivos como los antagonistas del sistema renina angiotensina (ARAs) y la RI. Particularmente de esta familia el agente Losartán ha mostrado tener un efecto en mejorar la vasodilatación mediada por insulina y con ello estimular la captación de glucosa estimulada por la insulina en el musculo esquelético en sujetos con resistencia a la insulina (Lteif y cols., 2011). El uso de los medicamentos se clasificó en dos categorías: consumo actual y sin consumo actual. Para el análisis estadístico se utilizó el 0 para codificar el no uso de ningún antihipertensivos y el 1 para el uso de 1 o más antihipertensivos.

Medicamentos antilipémicos: las dislipidemias en el adulto mayor son frecuentes y con ello el consumo de antilipémicos principalmente las estatinas (Scott y cols., 2009). Se consideró como covariable ya que recientemente se han reportado efectos secundarios en el músculo con el uso de estos medicamentos, como una menor fuerza muscular y debilidad, que se puede asociar a una pérdida de la masa muscular (El-Salem y cols., 2011; Phillips y cols., 2002). Scott y cols., (2009) en un estudio longitudinal encontró que los usuarios de estatinas tanto al inicio y al seguimiento del estudio tuvieron una disminución de fuerza en las piernas en comparación con los que habían dejado el uso de estatinas durante el seguimiento. El uso de los medicamentos se clasificó en dos categorías: consumo actual y sin consumo actual. Para el análisis estadístico se utilizó el 0 para codificar el no uso ningún antilipémicos y el 1 para el uso de 1 o más antilipémicos.

Tabaquismo: como se mencionó anteriormente el tabaquismo es un factor de riesgo para la pérdida de la masa muscular o sarcopenia en el adulto mayor (Petersen y cols., 2007). Estudios clínicos, *in vivo* e *in vitro* han reportado que el uso del cigarro induce daño al musculo esquelético debido a la alteración del metabolismo muscular, el incremento de la inflamación y estrés oxidativo, sobre expresión de los genes de atrofia y activación de varias vías de señalización intracelular que conducen a una menor síntesis proteica. El tabaquismo habitual disminuye 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 de del flujo sanguíneo del músculo esquelético, con lo que se limitaría el envío de aminoácidos al músculo (Rom y cols., 2012). El consumo de tabaco se categorizó en dos grupos; fumadores actuales y no fumadores. En 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: en adultos mayores se ha reportado que el consumo de alcohol puede asociarse a una pérdida de masa muscular. Resultados de estudios en ratas han mostrado que una ingesta de alcohol aguda y crónica disminuye la síntesis proteica muscular y acelera la atrofia mediante el incremento de los atrogenes (atrogin-1 y MuRF1) (Vargas y Lang., 2008; Vary y cols., 2008). A cada sujeto durante la valoración médica se le preguntó a cerca del consumo o no de alcohol, y la cantidad así como la frecuencia. En este estudio 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 en el pasado. Se codificó como 0 a los sujetos sin consumo actual y 1 a los sujetos con consumo actual.

Cambio de peso: en la población de adultos mayores y de acuerdo a los resultados de varios estudios longitudinales el cambio de peso es una alteración muy común. De hecho en algunos estudios longitudinales se ha considerado el cambio de peso por su importancia clínica. Se ha observado, que los cambios en el peso corporal tienen influencia sobre la masa libre de grasa (Hughes y cols., 2002) y que una pérdida de peso significativa conlleva una pérdida de la masa muscular Newman y cols., (2003). Y un aumento de peso en la población geriátrica no necesariamente se asocia con ganancia de masa muscular como en la población joven adulta (Roberts y cols., 2000). Esta variable se calculó como la diferencia entre el peso registrado de la balanza en kilogramos medido

al inicio del estudio y el peso al final del mismo. Para el análisis estadístico se consideró como variable continua.

Marcadores de inflamación: como se mencionó anteriormente las citocinas pro-inflamatorias se han vinculado con la pérdida de la masa muscular en el adulto mayor (Shaap y cols., 2006). En el presente estudio consideró los niveles de PCR e IL-6, por ser marcadores con los que se ha encontrado una asociación significativa con la incidencia de sarcopenia en adultos mayores (Alemán y cols., 2011). Los niveles de estos marcadores fueron obtenidos por muestras en sangre y se incluyeron como variables continuas para el análisis.

Análisis Estadístico

En el análisis descriptivo las variables continuas o normales se presentan como media \pm desviación estándar y para las variables continuas con distribución anormal los resultados se presentan como media geométrica e intervalo de confianza (IC) al 95%, mientras que las variables categóricas se describieron como frecuencia y porcentaje. Se utilizó una prueba de t pareada en hombre y mujeres por separado para probar si el promedio de las diferencias entre la medición de seguimiento y la basal fueron estadísticamente diferente de cero, principalmente por las variables antropométricas y de composición corporal, así como para edad. El análisis anterior se realizó después de haber comparado los valores promedio entre hombre y mujeres mediante la prueba de t para dos muestras independientes.

Para probar la hipótesis, se realizó un análisis univariado utilizando una prueba t para dos muestras independientes y la prueba de chi-cuadrado para variables continuas y categóricas, respectivamente. Con estas pruebas las variables sociodemográficas, antropométricas, de composición corporal, bioquímicas y de salud se compararon de acuerdo al estadio de la masa muscular en las

extremidades o grupo sin sarcopenia y con sarcopenia. Así mismo, un análisis multivariado utilizando la regresión logística. A continuación se explica a detalle los pasos que se siguieron para probar dicha hipótesis.

Como se mencionó anteriormente es importante evaluar los posibles factores o variables de confusión que pudieran modificar (inducida, fortalecida, disminuida o eliminada) la asociación entre el factor de exposición (HOMA-IR) y nuestro evento de interés (sarcopenia) debido a una tercera variable o grupo de variables. Las variables de confusión o covariables fueron las mencionadas en la sección de metodología y se examinaron mediante el análisis univariado y regresión logística simple. Para la selección de las posibles covariables se inició con un análisis descriptivo de cada una de ellas. Para las variables continuas se analizó el número de observaciones, la media, desviación estándar, mínimo y máximo, así como su distribución. Y para las variables categóricas el número de observaciones y su frecuencia. Las variables continuas con un número reducido de observaciones no fueron incluidas en el análisis multivariado. Las variables categóricas con un número insuficiente de observaciones de una categoría particular fueron reclasificadas con el fin de obtener grupos homogéneos o para explorar diferentes combinaciones de clasificación que explicaran mejor la asociación con la variable dependiente (sarcopenia).

El procedimiento para probar la asociación entre sarcopenia y resistencia a la insulina fue mediante regresión logística simple y múltiple. En primer lugar, todas las variables que tenían una $p \leq 0.2$ en el análisis univariado fueron seleccionados para el modelo de regresión de selección por pasos o stepwise, el cual utiliza un criterio de $p \leq 0,05$ para construir el modelo. Con este último análisis se obtuvo la razón de momios (RM) ajustada y con el análisis de regresión logística simple antes mencionada se obtuvo la RM sin ajuste y su IC al 95%.

El modelo fue evaluado para ver si cumplían con los supuestos de regresión logística (linealidad) donde se verificó linealidad mediante el diagrama de dispersión univariable sobre la escala de logit. Y si la gráfica no era lineal o no se podía decidir, se continuó con la división en cuartiles de las variable(s) continuas que quedaron en el modelo final basadas en la distribución de la variable dependiente (sarcopenia). Posteriormente estos resultados fueron graficados para probar linealidad. Para la colinealidad se usaron los valores de factores de inflación (vif). Las interacciones de las variables independientes del modelo fueron probadas con $p \leq 0.1$.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con STATA versión 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas) y los valores de $p \leq 0.05$ en todas las pruebas fueron considerados estadísticamente significativos. Con la excepción de $p \leq 0.1$ para los términos de interacción.

RESULTADOS

En este estudio la cohorte se conformó por 148 sujetos mayores de 60 años, sin diabetes tipo 2, enfermedades coronarias ó discapacidad física. El valor promedio de la edad al inicio del estudio fue de 68.3 ± 6.0 años y al final aumentó a 73.0 ± 6.3 años. Cincuenta y seis por ciento del total de la muestra estaba formada mujeres. El 30% de los sujetos tenía el diagnóstico de hipertensión esencial estable al inicio del estudio. Los medicamentos

antihipertensivos de mayor uso en esta población fueron los de la familia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) con un 18%. Con respecto a otras condiciones de salud, dos adultos tenían diagnóstico de hipotiroidismo, el cual estaba controlado y tres adultos con diagnóstico de dislipidemia y con tratamiento de estatinas. Los resultados mencionados anteriormente corresponden al análisis de los datos basales y no los de seguimiento. Es importante mencionar que aquellos individuos que desarrollaron diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades mentales o alguna discapacidad física durante el estudio fueron excluidos.

Como se mencionó anteriormente la cohorte se conformó por hombres y mujeres. Debido al efecto del sexo reportado en otros estudios sobre las variables antropométricas y de composición corporal, este efecto se comprobó al considerar los valores promedio de las diferentes variables entre hombres y mujeres aplicando una prueba de t para dos muestras independientes. Efectivamente se encontró un efecto del sexo. Por ello, se decidió presentar los efectos de la edad o del periodo de seguimiento sobre las variables mencionadas anteriormente en hombres y mujeres por separado. Así, en la Tabla 1 se observa que el cambio relativo de la edad fue primeramente positivo. El promedio de las diferencias o el cambio fue significativo tanto en hombres como en mujeres. Para la mayoría de las variables antropométricas el cambio fue negativo en ambos sexos. Los hombres y mujeres perdieron alrededor de 1.5 kg de peso corporal y 1 cm de altura. El IMC también disminuyó significativamente en ambos sexos.

Los cambios relativos en los componentes de la composición corporal, tanto en hombres como mujeres también fueron negativos, denotando pérdidas. Respecto al compartimiento de tejido magro total la pérdida fue significativa en ambos sexos (-1.3 kg en hombres y -0.5 en mujeres). Con respecto a los cambios relativos en las variables regionales de composición corporal como la grasa troncal, en ambos sexos hubo una pérdida; sin embargo, solo en el grupo

de mujeres la pérdida fue significativa. El cambio relativo de la MME en ambos sexos fue negativo y significativo (de -0.4 kg en mujeres y -0.7 en hombres). Como se aprecia en la tabla 1 los cambios relativos de todas las variables excepto la edad fueron negativos en los hombres y mujeres de la cohorte.

Incidencia de Sarcopenia

En los hombres y las mujeres, el valor del porcentaje de cambio relativo de la MME que se ubicó en el percentil 15 fue de -8.64% y -8.74%, respectivamente. De la cohorte, el 13 % (n=19) presentaron un valor igual o menor a los mencionados anteriormente y fueron considerados como sarcopénicos (Figura 4). No se encontró un efecto significativo del sexo sobre la incidencia de sarcopenia. La magnitud de la pérdida de la MME en el grupo sarcopénico (n = 19 sujetos) fue de -1,8 kg, mientras que en el grupo de los no sarcopénicos fue de -0,35 kg ($p \leq 0,05$) a los 5 años de seguimiento (Figura 5).

Tabla 1. Efecto de la edad sobre las variables antropométricas y de composición corporal a los 5 años estratificado por sexo

	Hombres (n=65)			Mujeres (n=83)		
	Inicial	Seguimiento a 5 años	Δ	Inicial	Seguimiento a 5 años	Δ
	Media ± DE	Media ± DE		Media ± DE	Media ± DE	
Edad, años	69.4±5.9	74.1±6.0	4.7*	67.5±6.0	72.0±6.4	4.6*
Peso, kg	76.4±12.1	74.9±11.9	-1.5*	69.3±11.7	67.7±11.5	-1.6 *
Talla, cm	168.7±6.5	168.0±6.7	-0.6*	155.5±6.0	154.8±6.2	-0.65*
Masa total, kg	74.9±12.1	73.4±12.0	-1.6*	67.7±11.6	66.0±11.3	-1.7*
IMC, kg/m ²	26.8±3.5	26.5±3.5	-0.35*	28.1±4.0	27.9±3.9	-0.46*
CC, cm	98.4±10.0	98.7±10.4	0.4	99.7±12.4	95.2±11.7	-5.1*
GCT, kg	22.4±7.2	22.1±7.2	-0.3	30.2±8.5	28.8±8.2	-1.3*
GCT, %	30.5±6.4	30.6±6.7	0.24	44.9±5.8	44.3±6.2	-0.7*
GT, kg	15.0±4.7	14.9±4.7	-0.05	17.2±4.5	16.8±4.5	-0.5*
Brazo musculo, kg	5.6±0.83	5.3±0.88	-0.3*	3.6±0.6	3.5±0.5	-0.19*
Pierna musculo, kg	15.0±2.2	14.6±2.2	-0.4*	10.9±1.5	10.6±1.5	-0.23*
MME, kg	20.7±2.9	19.9±3.1	-0.7*	14.5±1.9	14.1±1.9	-0.4*
TBLG, kg	52.6±6.9	51.3±6.8	-1.3*	37.7±4.5	37.2±4.5	-0.5*
CMO, kg	2.85±0.41	2.83±0.43	-0.03*	2.14±0.37	2.1±0.37	-0.04*

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal, GCT: grasa corporal total, GT: grasa total, CMO: contenido mineral óseo, TMLH: tejido magro libre de hueso, MME: masa muscular en extremidades, CC: contorno de cintura.*p≤0.05 prueba de t pareada

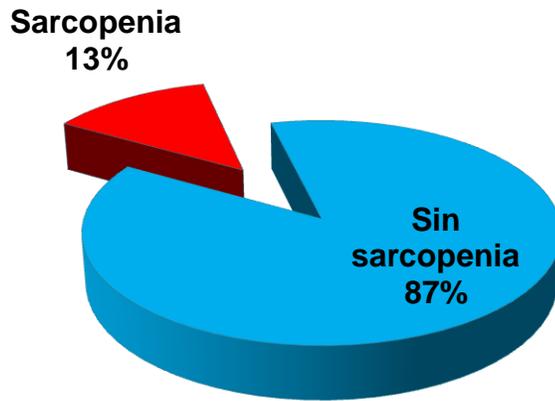


Figura 4. Incidencia de sarcopenia durante los cinco años de seguimiento en la muestra total

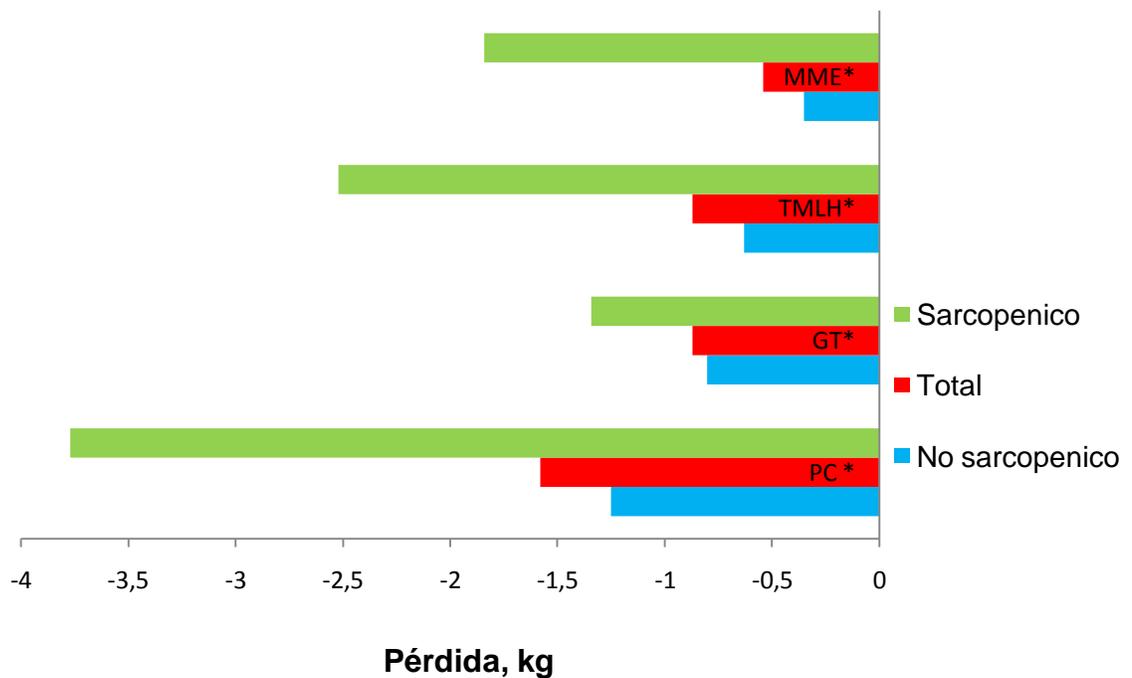


Figura 5. Cambios en el peso corporal y componentes de la composición corporal en el total de la muestra y en el grupo sarcopénico y no sarcopénico.
Abreviaturas: MME= masa muscular en extremidades, TMLH= tejido magro libre de hueso, GT= grasa total, PC= peso corporal.

Características de los Grupos de acuerdo al Estadio de la Masa Muscular en Extremidades: Sarcopénicos y No Sarcopénicos

En la Tabla 2 se muestran los valores promedio de las variables sociodemográficas, de composición corporal, antropométricas, bioquímicas y del estado general de salud que se midieron en la fase inicial del estudio según el estadio de la masa muscular en extremidades. Como se puede observar el grupo con sarcopenia tenía significativamente una mayor edad. Para el resto de las variables sociodemográficas y del estado de salud no se encontraron diferencias significativas entre los grupos no sarcopénico y sarcopénico.

Los resultados del análisis univariado demostraron que los valores basales de MME no presentaron diferencias significativas entre los grupos. Uno de los objetivos de este trabajo fue determinar los valores de HOMA-IR en la población de estudio. El promedio de los valores basales de HOMA-IR en la muestra total fue 2.06 ± 0.77 . Por sexo, los valores fueron de 2.15 ± 0.95 y 1.96 ± 0.45 en mujeres y hombres, respectivamente. De acuerdo al análisis no se encontró un efecto significativo del sexo sobre dichas variables.

En la Tabla 2 se muestran los valores de HOMA-IR de acuerdo al estadio de la masa muscular en las extremidades o grupo sarcopénico y no sarcopénico. Se puede observar que los valores de HOMA-IR fueron más altos significativamente en el grupo que desarrolló sarcopenia comparado con el grupo sin sarcopenia. Así mismo los valores de insulina en ayuno presentaron el mismo comportamiento que el HOMA-IR, no siendo así para la glucosa plasmática.

Tabla 2. Características sociodemográficas, de composición corporal, antropométricas, bioquímicas y de salud al inicio del estudio de acuerdo al estadio de la masa muscular en las extremidades en los adultos mayores.

Variablen	Grupo no sarcopénico(n=129)	Grupo sarcopénico (n=19)	P
Edad, años ^a	67.7±5.7	72.5±6.5	0.000
Masculino, %	44.2	42.1	0.86
Nivel educativo,%			
0 años	7.7	5.3	
6-9 años	53.5	63.1	
>10 años	38.7	31.6	0.72
Tabaquismo, %	14.7	15.8	0.90
Alcohol, %	19.4	26.3	0.49
Actividad física, %			
Ligera	67.4	63.1	
Moderada	24.8	36.8	
Alta	7.7	0.0	0.29
AINES, %	43.4	42.1	0.91
Hipotiroidismo	1.35	0.0	0.58
PS, mmHg ^a	136.5 ± 21.5	141.2 ± 23.4	0.37
PD, mmHg ^a	79.9 ± 9.8	76.2 ± 9.2	0.12
Antihipertensivos, %	10.0	0.0	0.15
Antilipémicos, %	2.3	0.0	0.50
PC, kg ^a	73 ± 12.5	68.6 ± 10.7	0.15
MME, kg ^a	17.3 ± 4.0	16.1 ± 2.8	0.20
ÍMC, kg/m ² ^a	27.8 ± 3.8	27.6 ± 3.8	0.83
CC, cm ^a	99.7 ± 10.7	98 ± 12.4	0.53
GCT, kg ^a	26.9 ± 8.9	25.1 ± 7.5	0.40
GT , kg ^a	16.4 ± 4.8	15.5 ± 4.1	0.46
TG, mg/DI ^a	150.6 ± 83.3	134.1 ± 61.7	0.40
HDL-c, mg/DI ^a	45.3± 12.4	48.3±26.7	0.41
Glucosa en ayunas, mg/DI ^a	95.9 ± 9.2	98.6 ± 9.7	0.26
Insulina en ayunas, mIU/MI ^b	8.1 (7.8-8.5)	8.9 (7.1-11.2)	0.01*
HOMA-IR ^b	1.9 (1.8-2.0)	2.2 (1.7-2.8)	0.007*
CRP, mg/l	2.5 (2.2-2.3)	3.3 (2.0-5.4)	0.09
IL-6, pg/ml ^b	1.9 (1.7-2.3)	2.8 (1.8-4.3)	0.11

Nota: ^aMedia ± desviación estándar. ^bMedia geométrica (Intervalo de confianza al 95%) por la anomalía de su distribución. Valor de p de una prueba de t para dos muestras independientes o de una prueba de χ^2 dependiendo del tipo de variable. * $p < 0.05$. **Abreviaturas:** AINES= antiinflamatorios no esteroideos PS=presión sistólica, PD= presión diastólica, PC= peso corporal, MME= masa muscular en extremidades, IMC=índice de masa corporal, CC=circunferencia de cintura, GCT= grasa corporal total, GT= grasa troncal, HDL-c= lipoproteína de alta densidad, TG= triglicéridos, CRP= proteína C reactiva, IL-6= interleucina 6

Asociación de los Valores de HOMA-IR con el Desarrollo de Sarcopenia

La hipótesis central de este trabajo fue demostrar si los niveles séricos elevados de HOMA-IR se asocian con la incidencia de sarcopenia en adultos mayores con independencia física, después de un periodo de seguimiento a cinco años. Posterior al análisis univariado presentado en la sección anterior, (donde se ve claramente que los sujetos que desarrollaron sarcopenia a los 5 años tenían significativamente niveles más elevados de HOMA-IR) se realizó un análisis de regresión logística múltiple para la comprobación de la hipótesis. En este análisis se incluyó la variable de exposición como variable continua y la variable de respuesta como categórica. La edad, los niveles de IL-6 y PCR y el cambio de peso fueron las covariables seleccionadas para el análisis multivariado o stepwise para construcción del modelo debido a que a su asociación con sarcopenia fue significativa de acuerdo al criterio de retención ($p \leq 0.2$). El análisis multivariado solamente seleccionó la edad como covariable de ajuste por su asociación con sarcopenia ($p \leq 0.05$). En este estudio a pesar de no haber encontrado una asociación significativa, la variable de sexo y cambio de peso debido a su implicación clínica se analizaron de manera adicional.

La Tabla 3 muestra la asociación significativa entre la incidencia de sarcopenia y los valores de HOMA-IR. Como se aprecia en el valor de la razón de momios (RM) o el riesgo de desarrollar sarcopenia en toda la muestra fue de 1.8 (IC 95%; 1.0-3.4) con una $p \leq 0.04$. Es decir, por cada aumento en unidad de HOMA-IR el riesgo de desarrollar sarcopenia aumenta 1.8 veces más. Al ajustar por la edad basal, la fuerza de asociación entre la RI y sarcopenia fue mucho más fuerte ya que la RM aumentó a 4.3 (IC 95%, 1.5 a 12.5) ($p \leq 0.007$), lo que significa que por cada aumento en una unidad de HOMA-IR el riesgo de desarrollar sarcopenia a los 5 años fue 4.3 veces mayor. De manera adicional, al ajustar por la variable de sexo y cambio de peso corporal no se modificó la asociación entre HOMA-IR y la sarcopenia y continuó siendo significativa. El modelo cumplió con los supuestos de la regresión logística y no se detectaron problemas de colinealidad en el modelo final.

Tabla 3. Riesgo de desarrollar sarcopenia en los adultos mayores a 5 años de seguimiento de acuerdo a los valores de HOMA-IR.

Riesgo de Sarcopenia				
	RM sin ajuste (IC 95%)	Valor-P	RM ajustada * (95% CI)	Valor-P
HOMA-IR	1.8 (1.0-3.4)	0.04	4.3 (1.5-12.4)	0.007

RM= razón de momios

IC= intervalo de confianza

*Ajustado por edad

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados encontrados, este es el primer estudio de cohorte retrospectivo que demuestra una asociación significativa entre sarcopenia y RI en hombres y mujeres mayores de 60 años, en condiciones de vida libre y aparentemente saludable. Anteriormente, otros estudios transversales y de cohorte habían mostrado una asociación significativa entre la resistencia a la insulina y la sarcopenia (Srikanthan y cols., 2010) y de la RI con la pérdida de MME (Lee y cols., 2011b), respectivamente. En el caso del estudio Srikanthan y cols., (2010), a pesar de que utilizaron un criterio diagnóstico para sarcopenia y una muestra de alrededor de 5000 adultos mayores, la asociación significativa no permitió inferir si la RI precedió a la sarcopenia o viceversa, debido al diseño del estudio, que es de tipo transversal. Este tipo de estudio solo permite medir a la vez la prevalencia de la exposición y del efecto en una muestra poblacional en un solo momento temporal, lo que limita inferir causalidad. Con respecto al estudio publicado por Lee y cols. (2011a), estos investigadores examinaron la asociación entre resistencia a la insulina y los cambios en la composición corporal en adultos mayores hombres no diabéticos, encontrando una asociación significativa entre RI y la pérdida de MME, sugiriendo que la RI podría contribuir al desarrollo de la sarcopenia.

Es importante mencionar que la pérdida de masa muscular no es sinónimo de sarcopenia. Se ha propuesto que ésta pérdida podría conducir a la sarcopenia. El impacto clínico es la discapacidad y se ha demostrado en la mayoría de los estudios que esta discapacidad física se produce cuando existe una baja o pérdida relativa de la masa muscular (Baumgartner y cols., 1998, Janssen y cols., 2004). Generalmente, lo relativo (-2DE) es en relación al valor promedio de la masa muscular en la población de 20-40 años, en quienes este componente de composición corporal permanece estable. La sarcopenia también tiene un impacto en los costos de los sistemas de salud, debido principalmente a su alta prevalencia en este grupo etario. Por todo ello, la búsqueda de causalidad actualmente es prioritaria a nivel mundial.

La búsqueda de la causa es importante y necesaria. Si se entiende la causa se podría generar cambios. Se podría definir la relación causal entre la exposición y el efecto en términos del cambio que sufre el último cuando se modifica el primero. Así mismo, estudiar la causa es aprender sobre los mecanismos. El conocimiento de los mecanismos causales sirve como base para generar nuevas hipótesis y para planear intervenciones que modifiquen los efectos. Existen varios modelos para representar la relación entre la causa y el efecto. El modelo de Bradford-Hill (1965), incluye varios criterios de causalidad para enfermedades no infecciosas. En este sentido, y considerando nuestros resultados utilizando el estudio de cohorte retrospectivo podemos pensar en una relación causal entre la RI y la sarcopenia en esta muestra estudiada, considerando que se cumplen los criterios de temporalidad y fuerza de asociación.

En este estudio solo podemos inferir una relación causal basada en la fuerza de asociación encontrada, la cual fue intensa debido al aumento de la RM al ajustar por algunas covariables. Se considera que cuando la RM pasa de un valor de 2 se considera que expresa una fuerte asociación. En este estudio el valor de la RM o el riesgo de desarrollar sarcopenia en toda la muestra fue de 1.8 veces más por cada aumento en unidad de HOMA-IR. Al ajustar por la edad basal, la fuerza de asociación entre la RI y sarcopenia fue mucho más fuerte ya que por cada aumento en una unidad de HOMA-IR el riesgo de desarrollar sarcopenia a los 5 años fue 4.3 veces mayor (valor superior a 2).

Otro de los hallazgos que nos permiten inferir una relación causal a partir del estudio de cohorte fue el cumplimiento del criterio de temporalidad al realizar un diagnóstico de exclusión de sarcopenia al inicio del seguimiento, por lo tanto y como se muestra en la tabla 2, ambos grupos sarcopénicos y no sarcopénicos tenían valores similares de masa muscular en las extremidades. Lo que sugiere que el riesgo de desarrollar sarcopenia no estuvo influenciado por los valores basales de la masa muscular en las extremidades en esta muestra. Así mismo, los adultos mayores que desarrollaron sarcopenia a los 5 años de seguimiento

tenían valores más elevados de HOMA-IR e insulina al inicio del estudio en comparación con el grupo que no desarrollo sarcopenia o normal.

La asociación significativa encontrada en este estudio tiene una explicación a nivel molecular la cual se basa en gran medida en el papel de la insulina sobre la síntesis de proteínas, pero sobre todo en los hallazgos de la síntesis proteica cuando se presenta la resistencia a la insulina en los adultos mayores. Estos hallazgos comenzaron primeramente con el descubrimiento de la reducción de la respuesta anabólica a la acción de la insulina en los adultos mayores comparado con los jóvenes, después observaron que esta alteración en la insulina podría disminuir la tasa de síntesis de proteínas e hipotetizaron que la RI en los adultos mayores podría inducir la pérdida total de la masa del músculo esquelético, lo que finalmente conduciría a la sarcopenia (Chevalier y cols., 2006.; Rasmussen y cols., 2006). La última evidencia que apoya la hipótesis de que la falta de señalización de la insulina contribuye eficazmente a reducir la masa muscular y la función es a través de la disminución de la síntesis de proteínas observada en ratones (O'Neill y cols., 2010) y no como resultado de un aumento de la degradación de proteínas a través de la función de los atrogenes, como originalmente se había propuesto por Sandri y cols. (2004).

La relevancia clínica de este estudio es poner de relieve una vez más el posible papel etiológico de la RI en el desarrollo de sarcopenia. En base a los resultados de algunos estudios, nosotros proponemos la hipótesis que modificando el factor de exposición o RI a través de la dieta (Solomon y cols., 2010), ejercicio (Dube y cols., 2012), suplementación de aminoácidos (Solerte y cols., 2008) y medicamentos sensibles a la insulina como la metformina (Lee y cols., 2011b) la sarcopenia podría prevenirse en la población de adultos mayores. Se espera que futuros estudios de intervención sobre la mejora de sensibilidad a la insulina en la población anciana sarcopénica demuestren la capacidad para la comprobación de dicha hipótesis. Además se requieren más estudios de cohorte sobre la asociación de sarcopenia con RI con adultos mayores de otros países de tal manera que se vaya logrando la consistencia

(otro criterio de causalidad) y poder establecer que la resistencia a la insulina es causa de sarcopenia.

Limitaciones del presente estudio. El uso de un método de muestreo no aleatorio y la naturaleza de la población en estudio, limitan la capacidad de generalizar sus resultados, y estamos conscientes de que la asociación descrita puede estar subestimada, porque la mayoría de las personas del estudio estaban aparentemente sanas, y esto es una característica poco frecuente de poblaciones de edad avanzada en el mundo. Dado que las personas de edad avanzada por lo general tienen una alta prevalencia de enfermedades crónicas, es decir, los pacientes diabéticos y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tienen una mayor pérdida de masa muscular (Lee y cols., 2011; Cheema y cols., 2010). Por lo tanto, los futuros estudios poblacionales son necesarios. Por ello, hipotetizamos que tanto la incidencia de sarcopenia como la asociación esta subestimada en esta cohorte evaluada. Son necesarios otros estudios con muestras representativas con adultos mayores de 60 años para tener una mejor apreciación real de la prevalencia, incidencia y del papel de la RI como factor causal de sarcopenia en la población creciente de adultos mayores.

Las fortalezas de este estudio longitudinal es la examinación de sarcopenia al inicio del estudio, y el cuidado respectivo que se tuvo para las mediciones y el análisis de la variable respuesta y la variable de exposición, así como todas las posibles covariables, incluyendo, el cambio de peso corporal y las citocinas: IL-6 y la proteína C reactiva. La evaluación de la composición corporal, en particular mediante DEXA como técnica precisa para la medición de la MME y el uso de HOMA-IR como un sustituto para la medida de la sensibilidad periférica a la insulina por su uso en grandes estudios epidemiológicos son otros puntos fuertes del presente estudio (Lee y cols., 2011b). Es bien conocido que el HOMA-IR se correlaciona bien con el criterio estándar (Mattews y cols., 1985).

CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados encontrados en nuestro estudio de cohorte retrospectivo con 5 años de seguimiento en adultos mayores con independencia física concluimos que existe una asociación significativa entre la RI y el desarrollo de sarcopenia. Así mismo, concluimos que esta alteración de la masa muscular es común en los adultos mayores debido a la relativamente alta incidencia de sarcopenia encontrada en este estudio. Finalmente y basados en los hallazgos del presente estudio inferimos que puede existir una relación causal, concluyendo que la RI precedió al desarrollo de la sarcopenia y no la sarcopenia al desarrollo de RI en esta cohorte de adultos mayores. Además, del desarrollo de sarcopenia, los adultos mayores de la cohorte perdieron significativamente peso corporal, masa grasa y masa corporal libre de grasa. Por lo tanto, también concluimos que esta población no solo presenta el riesgo de desarrollar sarcopenia sino también desgaste energético y proteico.

REFERENCIAS

- Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, et al. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2010; 20: 49-64.
- Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, Evans WJ, et al. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: a role for insulin resistance on mitochondria dysfunction. *J. Nutr. Health Aging* 2011;15:890-895.
- Alemán H, Esparza J, Ramirez FA, et al. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and c-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. *Age Ageing* 2011; 40: 469-475.
- Aronow WS, et al. Expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123(21): 2434-2506
- Banks WA, Willoughby LM, Thomas DR, Morley JE. Insulin resistance syndrome in the elderly: assessment of functional, biochemical metabolic, and inflammatory status. *Diabetes Care* 2007; 30:2369-73
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D. 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. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1999;107 :123-136
- Biolo G, Declan Fleming RY, Wolfe RR. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;95:811-9
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-758

- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
- Chevalier S, Gougeon R, Choong N, Lamarche M, Morais JA. Influence of adiposity in the blunted whole-body protein anabolic response to insulin with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:156-64.
- Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009; 32: 287-294.
- Cruz-Jentoft A, Landi F, Topinková E et al. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:1-7
- 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;39:412-423
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-223
- Di Bari M, van de Poll-Franse LV, Onder G et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:961-966
- Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1717-27
- Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:222-236.
- Dubé JJ, Allison KF, Rousson V et al. Exercise dose and insulin sensitivity: relevance for diabetes prevention. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:793-9.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9: 237-252.

- El-Salem K, Ababneh B, Rudnicki S, Malkawi A et al. (2011), Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve*, 44: 877-881.
- FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2007; 935: 1-265
- FAO/OMS. Necesidades de energía y de proteínas. Colección FAO. Alimentación y nutrición, FAO: reuniones sobre nutrición, OMS: serie de informes técnicos. Roma. 1973.
- FAO/WHO/UNU: Energy and protein requirements. *Technical Report Series* 724. Geneva: World Health Organization 1985.
- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association* 2011; 12:249-256.
- Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the clinician. *J Psychiatry Res* 1975; 12:189-98. Modificado por Icaza MG, Albala C. Mini-Mental State Examination (MMSE): el estudio de demencias en Chile. OPS/OMS, 1999.
- Fry CS, Rasmussen BB. Skeletal muscle protein balance and metabolism in the elderly. *Curr Aging Sci* 2011; 4:260-8.
- 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, deMeersman RE, Sepulveda D, Baumgartner RN, et al. Appendicular skeletal muscle mass: Effects of age, gender, and ethnicity. *Journal of Applied Physiology* 1997; 83:229–239.
- Goulet ED, Lord C, Chaput, JP, Aubertin-Leheudre M et al. No difference in insulin sensitivity between healthy postmenopausal women with or

- without sarcopenia: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32(3):426-33.
- Greig CA, Atherton PJ, and Rennie MJ. Can an NSAID a day keep muscle wasting away? *J Physiol* 2009; 587: 5799-5800.
- Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P 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, Hall JE. (2001). *Tratado de Fisiología Médica*: Elsevier. Décima edición. México, D.F. 1280 pp
- Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010; 1:129-133.
- Hansen RD, Raja C, Aslani A et al. Determination of skeletal muscle and fat-free mass by nuclear and dual-energy x-ray absorptiometry methods in men and women aged 51–84 y. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:228-33.
- Heymsfield SB, Smith R, Aulet M et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:214-8.
- 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. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008; 87(1):150-155.
- Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MF. 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.
- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004; 159:413-421.
- 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(5):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(1):81-88.
- Kamel HK, Maas D, Duthie EH, Jr Role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. *Drugs Aging*. 2002; 19:865-877
- 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; 76:378-383
- Korthuis RJ. *Skeletal Muscle Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences 2011. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57141/>
- Krssak, M, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999; 42:113-116.
- Lang T, Steeper T, Cawthon P, Baldwin K et al. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporosis Int* 2009; 21:543-59.
- Lawton, M.P., & Brody, E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3):179-186.
- Lee CG, Boyko EJ, Barret CE et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:2381-6.
- Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES et al. Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1217-24.
- Liu Z, Barrett EJ. Human protein metabolism: its measurement and regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283:E1105-E1112.
- Lteif AA, Chisholm RL, Gilbert K, Considine RV et al. Effects of losartan on whole body, skeletal muscle and vascular insulin responses in obesity/insulin resistance without hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Mar; 14(3):254-61.

- Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67:28-40.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.(a)
- Matthews DE, Battezzati A. Regulation of protein metabolism during stress. *Curr Opin Gen Surg* 1993:72-77.(b)
- Melton LJ, Khosla S, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75:S10-2.
- Meng X, Zhu, K, Devine A, Kerr DA, et al. 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: 1827-1834.
- Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract* 2012; 29:i44-i48.
- Morley JE. Hormones and the Aging Process. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003; 51: S333-S337.
- Nader GA. Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37:1985-1996.
- 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.
- O'Connor PM, JA Bush, A Suryawan, HV Nguyen, and TA Davis. Insulin and amino acids independently stimulate skeletal muscle protein synthesis in neonatal pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E110-E119.
- O'Neill EI, Wilding JP, Kahn CR et al. Absence of insulin signalling in skeletal muscle is associated with reduced muscle mass and function: evidence for decreased protein synthesis and not increased degradation. *AGE* 2010; 32:209-22.
- Ochoa Chacon BV. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico en adultos mayores de Hermosillo, Sonora. Tesis de Maestría, 2006.

- Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009; 12(1):86-90
- Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009; 12(1):86-90 patient
- Pereira RR, Amladi ST, Varthakavi PK. A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol* 2011 Sep-Oct; 56(5):520-6
- 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:E843–848.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109:87-92. doi: 10.1055/s-2001-14831
- Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:581-585.
- Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. Geriatric Gastroenterology Study Group (Società Italiana Gerontologie Geriatria) NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. *Drugs Aging* 2003; 20:701-10.
- Proud CG. Regulation of protein synthesis by insulin. *Biochem Soc Trans* 2006; 34, 213-216.
- 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.

- Roberts, S. B. Energy Regulation and Aging: Recent Findings and Their Implications. *Nutrition Reviews* 2000 58: 91-97.
- Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan Abellan G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; 12:433-50.
- Rom O, Kaisari S, Aizenbud D and Reznick AZ. Sarcopenia and smoking: a possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012; 1259: 47-53.
- Rosenberg IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989 ;50(suppl):1231-3
- Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:M716-M724.
- Sandri M, Sandri C, Gilbert A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004; 117:339-412
- Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006; 119:526.e9-17.
- 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; 64:1183-1189
- Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM* 2009; 102: 625-3
- Sehl ME, Yates FE. Kinetics of human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (5):B198-b208
- Silverberg AB, Ligaray KP. Oral diabetic medications and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med* 2008; 24(3):54-9.
- Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 2008; 101:69E-77E.

- Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, et al. A low-glycemic index diet combined with exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1359-68
- Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One* 2010; 5:e10805.
- Symons TB, Sheffield-Moore M, Mamerow MM, Wolfe RR, et al. The anabolic response to resistance exercise and a protein-rich meal is not diminished by age. *J Nutr Health Aging* 2011; 15:376-381.
- Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *J Am Diet Assoc* 2009; 109:1582-1586
- Vargas R and Lang CH. Alcohol Accelerates Loss of Muscle and Impairs Recovery of Muscle Mass Resulting From Disuse Atrophy. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008; 32: 128-137.
- Vary TC, Frost RA & Lang CH . Acute alcohol intoxication increases atrogen-1 and MuRF1 mRNA without increasing proteolysis in skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294.
- 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.
- Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, et al. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4481-4490.
- Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21:362-369.

Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:475-82.