

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Sarcopenia y resistencia a la insulina

Sarcopenia and insulin resistance

Anallaztli Ramírez-Reyes,* Yussef Esparza-Guerrero,** Melissa Ramírez-Villafañá,***,+

José Luis Valdez-Balderrama,* César Andrés Chavero-Flores,*

Carlos Agustín Ordoñez-Pérez,++ Xóchitl Citlalli Olivares-Ochoa,+++

Brian Enrique Rojo-Ruvalcaba,+++ Edsaul Emilio Pérez-Guerrero,§ Ana Miriam Saldaña-Cruz§§

RESUMEN. La sarcopenia es una entidad patológica que condiciona la pérdida progresiva de masa muscular, la cual conlleva el desarrollo de múltiples morbilidades. En este artículo se comentan los criterios de diagnóstico para sarcopenia por la Sociedad Europea de Medicina Geriátrica (EWGSOP, 2018). Se hace énfasis en la detección y diagnóstico oportuno, así como los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad, tales como obesidad, sedentarismo, caquexia, enfermedades nutricionales y resistencia a la insulina. Se ha descrito que la resistencia a la insulina tiene un alto impacto en el metabolismo muscular, donde el aumento de tejido adiposo actúa de manera sinérgica para el desarrollo final de sarcopenia, incrementando la producción de citocinas involucradas como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), quimiocina de monocitos-1 (MCP-1) y resistina, las cuales repercuten en el desgaste del músculo y en la promoción de un ambiente tóxico a nivel celular en el tejido adiposo y muscular.

Palabras clave: Sarcopenia, resistencia a la insulina, baja masa muscular, baja fuerza muscular, bajo rendimiento físico.

ABSTRACT. Sarcopenia is a pathological entity that leads to progressive loss of muscle mass, which leads to the development of multiple morbidities. In this article the diagnostic criteria for sarcopenia are discussed by the European Society of Geriatric Medicine (EWGSOP, 2018). Emphasis is placed on the timely detection and diagnosis, as well as the risk factors associated with the development of this disease, such as obesity, sedentary lifestyle, cachexia, nutritional diseases and insulin resistance. It has been described that insulin resistance has a high impact on muscle metabolism where the increase in adipose tissue acts in a synergistic manner for the final development of sarcopenia, increasing the production of involved cytokines such as tumor necrosis factor

* Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Medicina, Secretaría de Salud, México.

** Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

*** Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima.

+ Unidad de Investigación Biomédica 02 (Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica), UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México.

++ Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

+++ Licenciatura en Nutrición, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

§ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

§§ Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Dra. Ana Miriam Saldaña-Cruz

Avenida Aviación No. 4310, San Juan de Ocotán, Zapopan, CP 45010 Jalisco, México.

E-mail: sunday_mzt@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 13 de Mayo de 2019.

Aceptado: 20 de Mayo de 2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

alpha TNF- α , interleukin-6 (IL-6), chemokine monocyte-1 (MCP-1) and resistin, which affect the muscle wear and the promotion of a toxic environment at the cellular level in adipose and muscle tissue.

Keywords: *Sarcopenia, insulin resistance, low muscle mass, low muscle strength, low physical performance.*

INTRODUCCIÓN

La palabra sarcopenia proviene del griego σάρξ (*sarx*): carne, y πείνια (*penía*): pérdida; es un síndrome caracterizado por la pérdida de masa muscular esquelética tanto en volumen como en función.¹ La sarcopenia no sólo es considerada como un síndrome geriátrico por su alta prevalencia en esta población, sino que también tiene relación con procesos crónicos derivados de un estilo de vida poco saludable como la baja actividad física, desnutrición y enfermedades inflamatorias, endócrinas, neoplasias, etcétera.

Dentro de los primeros abordajes de esta condición clínica, Nathan Shock, el padre de la gerontología moderna, en los años 70 estudió cómo las funciones del cuerpo, específicamente la masa muscular, van declinando con el transcurso del tiempo con cambios funcionales con implicaciones funcionales y de discapacidad, incrementando la prevalencia de fragilidad, caídas y fracturas, y por ende una pérdida de independencia y menor calidad de vida en el adulto mayor.¹

En 2016, la sarcopenia es incluida como una entidad patológica en CIE10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) considerándola como un síndrome que se caracteriza por pérdida progresiva y generalizada de la masa muscular y de su funcionalidad asociada a diversos mecanismos fisiopatológicos que propician la pérdida de la homeostasis multisistémica, haciendo más susceptible la movilidad del adulto mayor.^{2,3}

La Sociedad Europea de Medicina Geriátrica (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*, EWGSOP, 2010), clasificó a dicha entidad de acuerdo con etapas; es decir, se considera como presarcopenia a la presencia de una baja masa muscular, sarcopenia establecida por la presencia de baja masa muscular + una baja fuerza muscular o un bajo rendimien-

to físico y como sarcopenia severa a la presencia confirmada de estos tres criterios.⁴

PREVALENCIA

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2009), la sarcopenia afecta a más de 50 millones de personas actualmente, con alta prevalencia en población hispana. En México se han reportado prevalencias de sarcopenia entre el 41.4 y el 67.8% en adultos mayores.^{5,6}

La prevalencia de sarcopenia varía según la edad observándose una frecuencia del 5 al 13% en personas mayores de 60 a 70 años y hasta del 50% en mayores de 80 años.⁷

En un estudio efectuado en 2008 en la Ciudad de México, en el cual se incluyeron 345 adultos mayores de 70 años y en el que se realizó la estandarización de un algoritmo de detección para sarcopenia siguiendo los criterios del EWGSOP, se encontró una prevalencia de sarcopenia de 33.6%, siendo más prevalente en mujeres que en hombres (48.5 vs. 27.4%) y se reportó que el 6% de estos pacientes tenía sarcopenia moderada y 27.2% sarcopenia severa.⁸

DIAGNÓSTICO

De acuerdo con los recientes criterios de EWGSOP (2018), el diagnóstico de sarcopenia se centra en la presencia de baja fuerza muscular, bajo rendimiento físico y baja masa muscular, integrando dentro de estos criterios el grado de severidad.⁴

En este sentido, la EWGSOP clasifica como: 1) probable sarcopenia a la presencia de una fuerza muscular deteriorada (criterio 1); 2) sarcopenia establecida: la presencia del criterio 1 (baja fuerza muscular) + baja masa muscular (criterio 2); y 3) sarcopenia severa: si se tiene la presencia de los criterios 1 y 2 (baja fuerza

muscular + baja masa muscular) + el criterio 3 o bajo rendimiento físico⁴ (Figura 1).

Además, en la detección y diagnóstico de sarcopenia se deben tener en cuenta las principales manifestaciones clínicas como dificultad para realizar tareas cotidianas y funcionales, así como principales factores de riesgo asociados, incluyendo: 1) los relacionados con actividad como sedentarismo y/o situaciones de in-gravidez que conlleven baja actividad física; 2) relacionados con nutrición: ingesta insuficiente de energía y proteínas, trastornos digestivos con malabsorción y uso de medicamentos anorexígenos; y 3) relacionados con enfermedades crónicas con compromiso a nivel funcional como enfermedad cardíaca, pulmonar, hepática, renal, neoplasias, enfermedades inflamatorias y endocrinas como diabetes mellitus (DM), etcétera, que participan en el incremento de proteólisis muscular,⁹ dejando así un diagnóstico clínico mediante la evaluación de los parámetros de masa muscular, fuerza muscular y rendimiento físico.⁴

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE SARCOPENIA

Fuerza muscular

Actualmente existen pocas técnicas validadas para medir la fuerza muscular. Las técnicas



Figura 1. Probable sarcopenia con el criterio 1, diagnóstico confirmado más criterio 2; si se tienen los tres criterios es considerada como sarcopenia severa.

disponibles son: la fuerza de presión manual isométrica, flexo extensión de la rodilla y el flujo espiratorio máximo.¹⁰

La fuerza de presión es la herramienta que más se utiliza debido a su accesibilidad y facilidad de uso para la evaluación de fuerza muscular.⁸ Dicha evaluación presenta una alta correlación con la fuerza muscular de las extremidades inferiores, el momento de extensión de la rodilla y el área muscular transversal en la pantorrilla. Una fuerza de presión baja es un marcador clínico de baja movilidad y discapacidad, considerado así un mejor factor predictivo de resultados clínicos que una masa muscular baja.^{9,10}

Para determinar los valores de normalidad se debe disponer de los mismos obtenidos a partir de poblaciones sanas de referencia. Los principales puntos de corte usados como referencia de baja fuerza muscular a una fuerza de presión son menos de 30 kg en hombres, y < 20 g/m² en mujeres.¹⁰

Masa muscular

La absorciometría dual de Rayos X (DXA) constituye el estándar de oro en la evaluación de masa muscular tanto en la clínica como en investigación; mientras que la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) representan las principales pruebas de referencia en el contexto de la investigación, y la impedancia bioeléctrica (BIA), la excreción urinaria de creatinina, mediciones antropométricas y medición de activación de neutrones en la clínica.^{9,10}

Como indicadores de baja masa muscular se utilizan el índice de masa muscular esquelética (IMME) y el índice de masa esquelética (IME). En la evaluación por DXA el IMME se define como la suma de la masa muscular de los cuatro miembros: brazos + piernas (masa muscular esquelética de las extremidades (MMEE)), dividida por la altura al cuadrado en metros; es decir, $IMME = MMEE / \text{talla}^2$ (kg/m²), y en BIA el IMME se define como la masa muscular esquelética (MME) teórica o absoluta dividida por

la altura al cuadrado en metros; es decir, $IMME = MME/talla^2$ (kg/m^2), mientras que el IME es el porcentaje de masa muscular en relación al peso corporal ($\text{peso total de la masa muscular} / \text{peso corporal} \times 100$: %).^{9,10}

Por consenso, se define la sarcopenia como un IMME o IME por debajo de dos desviaciones estándar de la media con respecto a la población de referencia (hombres y mujeres jóvenes del mismo sexo);⁹ los principales puntos de corte usados como referencia para sarcopenia son los definidos por Baumgartner et al. (1998) a través de un $IMME < 7.26 \text{ kg/m}^2$ en hombres y $< 5.5 \text{ kg/m}^2$ en mujeres.¹¹

Rendimiento físico

Otra medida indirecta de la función muscular es la valoración del rendimiento físico, ya que ésta es una consecuencia directa del buen funcionalismo osteomuscular.⁹ Existe una amplia gama de pruebas del rendimiento físico, entre ellas, la batería breve de rendimiento físico (SPPB), la velocidad de la marcha habitual, la prueba de deambulación durante seis minutos y la prueba de potencia de subida de escalones; todas ellas requieren la correcta participación, por lo que el nivel cognitivo debe estar preservado.⁹

La velocidad de la marcha (durante un recorrido de 4 m) es considerada como un factor predictivo de episodios de salud adversos con mayor limitación de la movilidad y mortalidad;¹² dicha evaluación presenta una relación no lineal con la fuerza de las piernas; lo que explica cómo pequeños cambios en la capacidad fisiológica pueden tener efectos importantes en el rendimiento en adultos frágiles.¹³ De acuerdo con la EWG-SOP, se recomienda utilizar como parámetro de bajo rendimiento físico una velocidad de la marcha o recorrido de 6 metros $< 0.8 \text{ m/s}$.⁹

Etiología de la sarcopenia

La causa de la sarcopenia es de origen multifactorial; se identifican así dos categorías de sarcopenia dependiendo de la causa, esto es:

- **Sarcopenia primaria:** relacionada con la edad; se denomina así cuando no hay ninguna otra causa evidente salvo el envejecimiento.⁹
- **Sarcopenia secundaria:** considerada así cuando es derivada de otros procesos fisiológicos y/o enfermedades crónicas (enfermedad cardíaca, pulmonar, hepática, renal, cerebral), neoplasias o enfermedades inflamatorias y endocrinas como la DM y resistencia a la insulina.⁹

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) describe la DM en el envejecimiento como un factor de riesgo independiente de fragilidad asociado a la pérdida de calidad muscular, es decir, a menor fuerza y masa muscular.¹⁴

SARCOPENIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Se ha descrito en la literatura que la resistencia a la insulina y la DM son factores de riesgo de sarcopenia y exacerban esta misma¹⁴ (Figura 1).

La resistencia a la insulina (RI) se define como la incapacidad del organismo de responder normalmente a las acciones de la insulina, que resulta generalmente en el desarrollo de DM tipo 2.¹⁵

El músculo es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la eliminación postprandial de la glucosa en el cuerpo, por lo que la pérdida de masa muscular induce una disminución de 2 a 3% en la tasa metabólica basal por década después de los 20 años y 4% por década después de los 50 años, como resultado de la pérdida concomitante de la densidad de volumen mitocondrial y la capacidad oxidativa.^{15,16}

La sarcopenia y la obesidad desempeñan un papel importante, ya que presentan una interrelación fisiopatológica, debido a lo cual se ha considerado, como se menciona en la literatura, un nuevo apartado clínico conocido como obesidad sarcopénica, la cual se introduce como un síndrome acompañado de IR.¹⁷

La IR en el músculo esquelético es el vínculo entre la obesidad y la diabetes tipo 2.¹⁵ En el adulto mayor las tasas de obesidad, resistencia a la insulina y sarcopenia se ven incrementadas, existiendo un mecanismo sinérgico entre obesidad y aumento de grasa corporal, lo que eleva la producción de TNF- α , IL-6 y otras adipocinas que promueven la resistencia a la insulina y tienen un potencial efecto catabólico en el músculo, acelerando los cambios en la composición corporal; de la misma manera, la pérdida muscular reduce la masa del tejido diana disponible para la insulina, lo que propicia una situación de resistencia a esta última y a su vez la aparición del síndrome metabólico y obesidad. De esta manera se cierra un círculo vicioso donde a mayor pérdida de músculo mayor discapacidad y enfermedades metabólicas.¹⁸⁻²⁰

Se ha establecido que las personas con diagnóstico de DM desarrollan sarcopenia a una edad más temprana.²¹ Asimismo, la presencia de DM se ha asociado a la reducción de la función muscular y baja fuerza muscular debido a una baja en la función mitocondrial, a efectos neuropáticos y a una disminución en el flujo sanguíneo capilar.^{18,22-24}

Por otro lado, la presencia de resistencia a la insulina está asociada con vías de señalización intracelulares que pueden repercutir en el metabolismo muscular. La disminución del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), la vía de señalización fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K/AKT), y el músculo esquelético condicionan un medio para los adipocitos en el cual reducen estas señalizaciones.²⁵

Otras vías de señalización JNK (cinasa c-jun) y IKKB (proteína cinasa beta) regulan la fosforilación de proteínas y eventos transcripcionales de las células, lo que provoca el aumento de adipocitos y citocinas. La vía de señalización JNK promueve la resistencia a la insulina a través de la fosforilación de los residuos de serina del IRS-1. La fosforilación por la vía de señalización IKKB se dirige hacia una degradación de proteasomas, liberando NF- κ B para la traslocación en el núcleo, estimulando la expresión de células diana para inducir resistencia

a la insulina. Los estímulos proinflamatorios activan las vías de señalización JNK/ IKKB, incluidas las citocinas. Además, se ha reportado asociación entre sarcopenia y TNF- α , el cual se ha observado que es capaz de inducir resistencia a la insulina.²⁶⁻²⁹

Mecanismo de acumulación lipídica intramuscular

La dislipidemia se asocia con la obesidad a través de la activación de vías de señalización de estrés celular, lo cual puede repercutir en la fuerza muscular al causar atrofia y apoptosis de células en músculo esquelético.³⁰

La acumulación de diacilglicerol en el tejido muscular se ha asociado con masa muscular alterada y con pérdida de la sensibilidad a la insulina. Se ha observado que el aumento de tejido adiposo resulta en una expresión reducida de proteínas contráctiles en microtúbulos del músculo. Los derivados de las células lipídicas como ceramidas y diacilglicerol tienen un efecto en la vía de señalización y metabolismo de la insulina^{31,32} (*Figura 2*).

Algunos estudios han evaluado la presencia de sarcopenia y su asociación con el metabolismo de la insulina. En un estudio realizado en Corea, los sujetos con DM mostraron tres veces más riesgo de sarcopenia en comparación con sujetos sin DM (OR: 3.06, IC del 95%: 1.42 a 6.62).³³ Un metaanálisis reportó que la administración de insulina se ve asociada con una disminución en la degradación de proteínas musculares, por lo que se propone a la insulina como posible agente anticatabólico de proteínas musculares y, por tanto, un protector para el desarrollo de sarcopenia.³⁴

En otro estudio realizado por Nascimento et al. se evaluaron pacientes adultos mayores con obesidad sarcopénica y se observó que estos pacientes presentan mayores cifras de índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, concentraciones más altas de glucosa y una tendencia a niveles más elevados de ácido úrico e IL-6, en comparación con el grupo sin obesidad sarcopénica. La evaluación de la fuerza muscu-

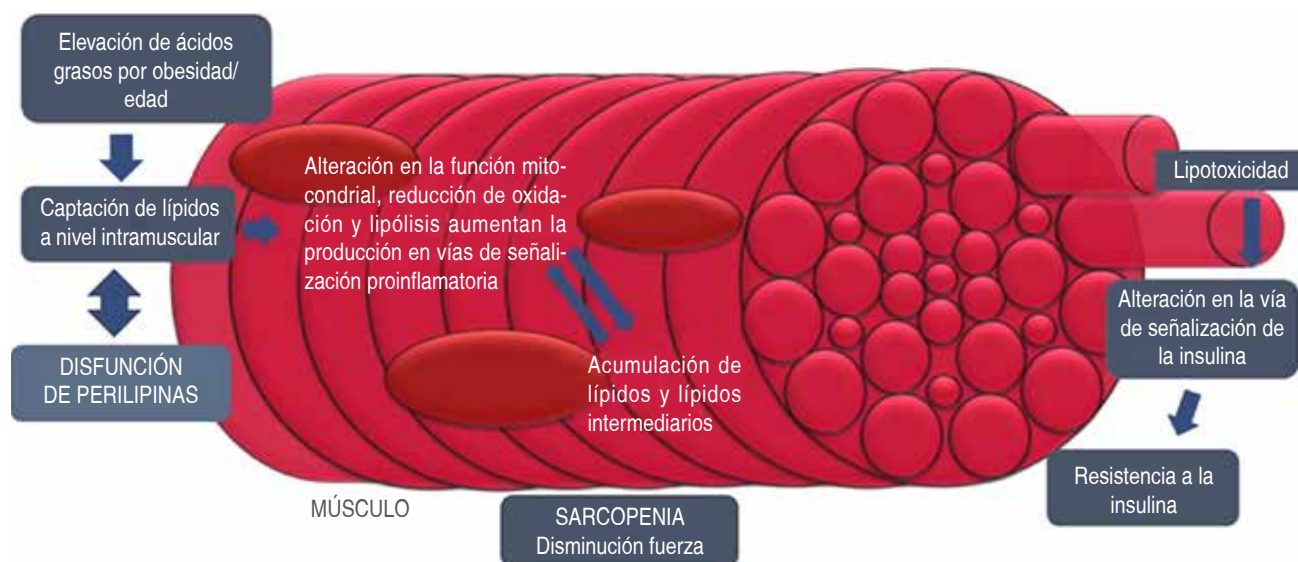


Figura 2. Se ha propuesto que factores como la obesidad y la edad contribuyen al desarrollo de sarcopenia. La obesidad está relacionada con los niveles de ácidos grasos libres, acumulación de triglicéridos, diacilglicerol y ceramidas. En el músculo, la oxidación de lípidos acumulados intramuscularmente, aunada a la disfunción de perilipinas (componente de los lípidos) como consecuencia de la acumulación de lípidos y sus derivados, afecta la acumulación de ácidos grasos con efectos lipotóxicos, resultando en afectaciones de la vía de señalización de la insulina y, con ello, resistencia a la insulina.³⁵⁻³⁸

lar mostró que se encuentra disminuida en pacientes con obesidad sarcopénica.³⁹

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento para sarcopenia en pacientes con DM desde etapas tempranas es relevante como método preventivo de desenlaces patológicos en etapas futuras de la vida.¹⁷ Hasta ahora, existe poca evidencia con respecto al tratamiento específico para la coexistencia de sarcopenia y estados de resistencia a la insulina como la diabetes mellitus.

La intervención no farmacológica, incluyendo dieta y ejercicio físico se ha descrito como parte importante de mejora y prevención de la sarcopenia.¹⁷

a) Ejercicio

Se ha descrito que el entrenamiento de resistencia se asocia con efectos positivos en la sarcopenia en adultos mayores con DM favoreciendo la disminución de la pérdida de masa muscular y mejorando el rendimiento físico.^{17,25} De igual ma-

nera la combinación de ejercicios de resistencia y el entrenamiento aeróbico en adultos mayores con DM favorece el control glucémico en este grupo de pacientes, por lo que se recomienda su práctica en caso de no existir contraindicación.^{40,41}

b) Nutrición

Las necesidades nutricionales de proteínas en adultos mayores recomendadas son de 1.0-1.2 g/kg de peso corporal para mantener y recuperar la masa corporal magra y la función. Rahi et al. en un estudio realizado en 2015 observaron que el consumo de 1 g de proteína por kg de peso corporal ayudó a mantener la fuerza muscular en adultos mayores con DM.⁴²

c) Tratamiento farmacológico específico para DM

Al momento, es escasa la información acerca del uso de agentes antidiabéticos en pacientes con sarcopenia. Entre los más importantes se ha observado que la insulina participa en la síntesis de proteínas, por lo que se esperaría que permi-

ta la mejora o mantenimiento del músculo en pacientes con DM y, por ende, la prevención del desarrollo de sarcopenia, aunque no se ha establecido por completo dicho efecto.⁴⁰

En el caso de la metformina, se ha asociado al incremento de masa magra y disminución de masa grasa; sin embargo, los datos observados han sido contradictorios con efectos negativos en la función mitocondrial en el músculo esquelético.^{43,44} Por el contrario, el uso de sulfonilureas y glinidas se ha asociado al incremento de atrofia muscular, siendo la repaglinida y glibenclamida los fármacos que mostraron mayor efecto para reducir la pérdida de proteínas musculares.⁴⁵ Por su parte, las glitazonas (agonistas gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas) por su acción en la sensibilización de la insulina tienen efectos

beneficiosos al mejorar el rendimiento muscular en adultos mayores con DM.^{40,46,47}

CONCLUSIONES

La sarcopenia se asocia con un estado inflamatorio sostenido, siendo una enfermedad crónica que incrementa la morbilidad. La asociación de resistencia a la insulina y el aumento de tejido adiposo cobran gran importancia dentro del desarrollo de sarcopenia en personas de edad avanzada debido a su interacción fisiopatológica. Esta evidencia nos permite identificar un factor importante dentro del abordaje del paciente con sarcopenia y promover la prevención primaria de esta patología con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997; 127: 990S-991S.
2. Anker SD, Morley JE, Von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7 (5): 512-514.
3. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55 (5): 780-791.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48: 16-31.
5. World Health Organization. Ageing and life course. 2009 [Cited 2009 April 30]; Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>.
6. Velázquez AM, Irigoyen CM, Delgadillo VJ, Lazarevich. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutr Hosp.* 2013; 514-521.
7. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010; 1 (2): 129-133.
8. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Prevalence of sarcopenia in Mexico City. *European Geriatric Medicine.* 2012; 3 (3): 157-160.
9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. European working group on sarcopenia in older people. Age ageing. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010; 39: 412-423.
10. Laurentani F, Russo C, Bandinelli S et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 1851-1860.
11. Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 755-763.
12. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 251-259.
13. Buchner DM, Larson EB, Wagner EH et al. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing.* 1996; 25: 386-391.
14. American Diabetes Association. "6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019". *Diabetes Care.* 2019; 42 (Suppl 1): S61.
15. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol.* 2016; 229: R67-81.
16. Conley KE, Jubrias SA, Esselman PC. Capacidad oxidativa y envejecimiento en el músculo humano. *Revista de Fisiología.* 2000; 526: 203-210.
17. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 904: 437-448.
18. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 16: 293-299.

19. Villareal DT, Banks M, Siener C et al. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res.* 2004; 12: 913-920.
20. Rolland Y, Abellan van Kan G, Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Cachexia versus sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14: 15-21.
21. Liccini A, Malmstrom TK. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17: 846-851.
22. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14: 585-592.
23. Andreassen CS, Jakobsen J, Flyvbjerg A, Andersen H. Expression of neurotrophic factors in diabetes muscle-relation to neuropathy and muscle strength. *Brain.* 2009; 132: 2724-2733.
24. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ et al. Blood flow and muscle metabolism: A focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284: E241-258.
25. Shoelson SE. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116 (7): 1793-1801.
26. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. *J Biol Chem.* 2000; 275: 9047-9054.
27. Hirosumi J et al. Un papel central para JNK en la obesidad y la resistencia a la insulina. *Naturaleza.* 2002; 420: 333-336.
28. Summers SA. Ceramidas en resistencia a la insulina y lipotoxicidad. *Prog Lipid Res.* 2006; 45: 42-72.
29. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem.* 1993; 268: 26055-26058.
30. Sishi B, Loos B, Ellis B, Smith W, du Toit EF, Engelbrecht AM. Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Exp Physiol.* 2011; 96: 179-193.
31. Ussher JR, Koves TR, Cadete VJ, Zhang L, Jaswal JS, Swyrd SJ et al. Inhibition of de novo ceramide synthesis reverses diet-induced insulin resistance and enhances whole-body oxygen consumption. *Diabetes.* 2010; 59: 2453-2464.
32. Chibalin AV, Leng Y, Vieira E, Krook A, Bjornholm M, Long YC et al. Downregulation of diacylglycerol kinase delta contributes to hyperglycemia-induced insulin resistance. *Cell.* 2008; 132: 375-386.
33. Kim TN, Park MS, Yang SJ et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care.* 2010; 33: 1497-1499.
34. Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2015; 59 (1): 44-55.
35. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 204164.
36. Akhmedov D, Berdeaux R. The effects of obesity on skeletal muscle regeneration. *Frontiers in Physiology.* 2013; 4: 371.
37. Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J Biol Chem.* 1991; 266 (17): 11341-11346.
38. Bosma M, Kersten S, Hesselink MK, Schrauwen P. Re-evaluating lipotoxic triggers in skeletal muscle: Relating intramyocellular lipid metabolism to insulin sensitivity. *Progress in Lipid Research.* 2012; 51 (1): 36-49.
39. Nascimento D, da C, da Cunha Oliveira S, Leite Vieira DC, Schwerz Funghetto S, Silva AO et al. The impact of sarcopenic obesity on inflammation, lean body mass, and muscle strength in elderly women. *Int J Gen Med.* 2018; 11: 443-449. doi:10.2147/ijgm.s187285.
40. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 16: 293-299.
41. Tan S, Li W, Wang J. Effects of six months of combined aerobic and resistance training for elderly patients with a long history of type 2 diabetes. *J Sports Sci Med.* 2012; 11: 495-501.
42. Rahi B, Morais JA, Gaudreau P, Payette H, Shatenstein B. Energy and protein intakes and their association with a decline in functional capacity among diabetic older adults from the NuAge cohort. *Eur J Nutr.* 2016; 55 (4): 1729-1739.
43. Wessels B, Ciapaite J, Van den Broek NM, Nicolay K, Prompers JJ. Metformin impairs mitochondrial function in skeletal muscle of both lean and diabetic rats in a dose dependent manner. *PLoS ONE.* 2014; 9: e100525.
44. Rodríguez-Moctezuma JR, Robles-López G, López-Carmona JM, Gutiérrez-Rosas MJ. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 189-192.
45. Mele A, Calzolaro S, Cannone G, Cetrone M, Conte D, Tricarico D. Database search of spontaneous reports and pharmacological investigations on the sulfonylureas and glinides-induced atrophy in skeletal muscle. *Pharmacol Res Perspect.* 2014; 2: e00028.
46. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2381-2386.
47. Mensink M, Hesselink MK, Russell AP, Schaart G, Sels JP, Schrauwen P. Improved skeletal muscle oxidative enzyme activity and restoration of PGC-1 alpha and PPAR beta/ delta gene expression upon rosiglitazone treatment in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31: 1302-1310.