

# EJERCICIO Y METFORMINA: DOS MECANISMOS QUE CONVERGEN PARA LA PREVENCIÓN DE LA SARCOPENIA EN EL ENVEJECIMIENTO. UNA MIRADA AL CONTEXTO SOCIAL Y MOLECULAR\*

David Hernández-Álvarez<sup>1,3</sup>, Norma Edith López-Díazguerrero<sup>1</sup>,  
Armando Luna-López<sup>2</sup>, Mina Konigsberg<sup>\*\*1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Ciudad de México, México. <sup>2</sup>Departamento de Investigación Básica, Instituto Nacional de Geriátría, SSA. Ciudad de México, México.

<sup>3</sup>Posgrado en Biología Experimental. UAM-I.

\*\*Autor de correspondencia correo E: mkf@xanum.uam.mx

## RESUMEN

El sedentarismo que impera en la vida moderna predispone al organismo a enfermedades crónico-degenerativas durante el envejecimiento. La pérdida del músculo esquelético o sarcopenia genera discapacidad física, pérdida de la independencia, y favorece el riesgo de mortalidad. Para prevenirla se estudian intervenciones como el ejercicio y el uso de medicamentos como la metformina, que activan interesantes vías metabólicas de protección.

## PALABRAS

### CLAVE:

Músculo, deterioro, sedentarismo, adulto mayor.

## ABSTRACT

Sedentary lifestyle that prevails in modern life predisposes the organism to chronic-degenerative diseases during aging. Loss of skeletal muscle mass or sarcopenia, generates physical disability, loss of independence, and favors the risk of mortality. To prevent it, interventions like exercise and the use of medications such as metformin, which activate interesting metabolic pathways of protection, are studied.

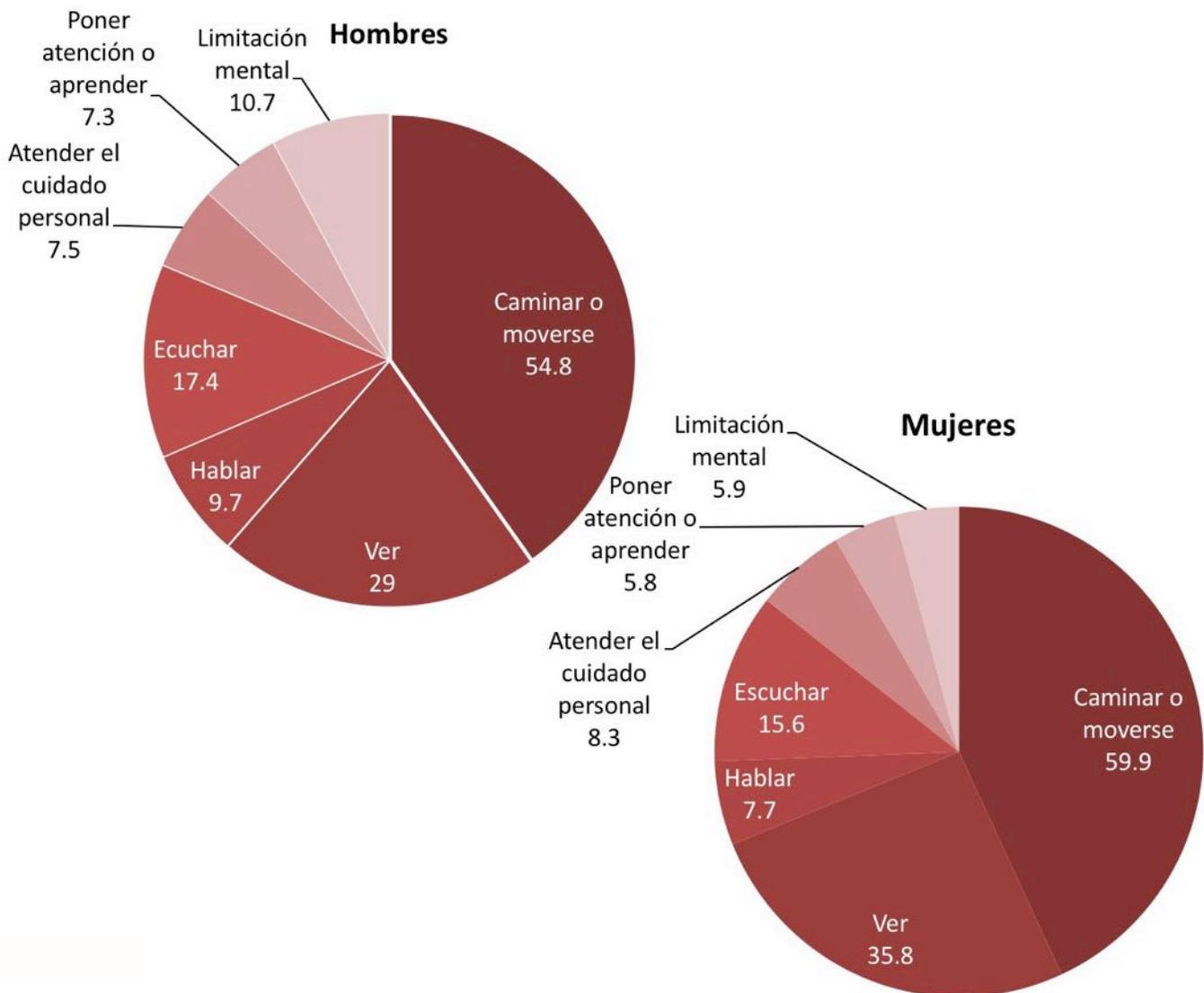
## KEY WORDS:

Muscle, deterioration, sedentary lifestyle, elderly.

## Introducción

El concepto de "*estilo de vida*", se asocia con distintas ideas de comportamiento individual y patrones de conducta, así como con aspectos que dependen de los sistemas socio-educativos que van cambiando según la época (1). Los avances tecnológicos y el crecimiento de las grandes urbes modernas, han modificado los estilos de vida tradicionales y los han vuelto más complejos y acelerados (2). En México, la difícil situación de la vida moderna en las ciudades, aunado a las problemáticas condiciones del sistema de salud, los problemas económicos de las personas, así como la influencia extranjera de vicios, modas poco saludables y el sedentarismo, han orillado a que los nuevos estilos de vida se asocien con un deterioro progresivo en la salud (2).

La Encuesta Intercensal 2015 realizada por el INEGI, determinó que existen aproximadamente 12.4 millones de personas de 60 años y más, lo que representa 10.4% de la población total. Por lo que se ha estimado que en 2030 dicha población aumentará 14.8%, lo que significa un monto de 20.4 millones de personas (3) y se espera que en 2050 se incremente a 21.5 % (4). Por su parte, la Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares (ENIGH) 2012 (5), señala que 1 de cada 3 adultos mayores, tienen algún tipo de discapacidad; dentro de las que se encuentran ver, oír, hablar, aprender, limitación mental, caminar y moverse. En particular, la dificultad que reportan con mayor frecuencia (69.8% hombres y 73.5% mujeres) es la de caminar, así como subir o bajar usando sus piernas (Fig. 1).



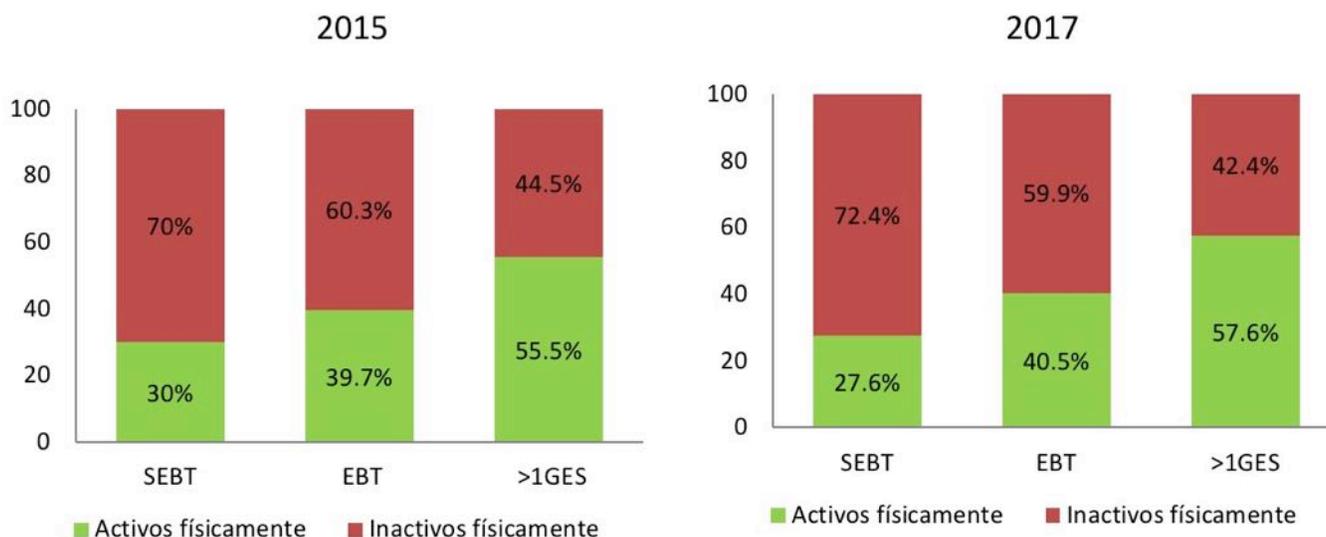
**Figura 1.** El 33% de la población mexicana de 60 y más años padece algún tipo de discapacidad (ENIGH 2012). La figura representa la distribución porcentual, en cuanto al tipo de discapacidad, que se presenta en dicha población, evaluada el año 2015 y el 2017.

Estudios realizados por el Módulo de Práctica Deportiva y Ejercicio Físico (MOPRADEF)(6) revelan que el 56% de la población mexicana adulta en las áreas urbanas, es físicamente inactiva. De manera interesante, el nivel de instrucción o estudios se refleja en la población que practica alguna actividad físico-deportiva. Entre quienes no concluyeron la educación básica, solo el 34% es físicamente activo, mientras que el porcentaje de aquellos que estudiaron al menos un grado de educación superior es de 54.7% (Fig. 2) (6).

El sedentarismo, que se agrava con la edad, es uno de los factores que predisponen hacia las enfermedades crónico-degenerativas, en particular durante la vejez.

Así, el envejecimiento puede definirse como un proceso gradual, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática (equilibrio que le permite al organismo mantener un funcionamiento adecuado), debida a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado (7).

Actualmente se sabe que este tipo de deterioro asociado al movimiento se debe a la pérdida de masa muscular con la edad, fenómeno conocido como sarcopenia (del cual se hablará más adelante). Es importante mencionar que recientemente



SEBT (Sin estudios básicos terminados)  
 EBT (Estudios básicos terminados)  
 >1GES (Al menos un nivel terminado)

**Figura 2.** Distribución porcentual de la población de 18 y más años por nivel de escolaridad según condición de práctica físico deportiva en tiempo libre (MOPRADEF, 2016; [http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/moprade/moprade2018\\_01.pdf](http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/moprade/moprade2018_01.pdf))

se dieron a conocer los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en el 2012 (8), en la que se estudió una muestra de 5,046 adultos mayores de 60 años y más, representando a 7,439,686 adultos mayores a nivel nacional. Dentro de la muestra 53.9% fueron mujeres (con una edad de  $69.92 \pm 7.56$  años) y 46.1% hombres (cuya edad promedio era de  $70.43 \pm 7.73$  años). Los resultados mostraron que la prevalencia de pre-sarcopenia fue del 8.70% y la de sarcopenia del 13.30%. De manera interesante se encontró una mayor prevalencia en las mujeres, la cual se incrementa conforme aumenta la edad, y se asocia a caídas, deterioro cognitivo, obesidad abdominal y alta marginación (8). Por lo que el problema de la discapacidad asociada a la pérdida de la movilidad, y por lo tanto de la independencia, en lugar de disminuir va en aumento. Lo cual es un reto para el sistema de salud de nuestro país y hace imperativo el entender el problema y buscar terapias de prevención para tratar de disminuir la sarcopenia.

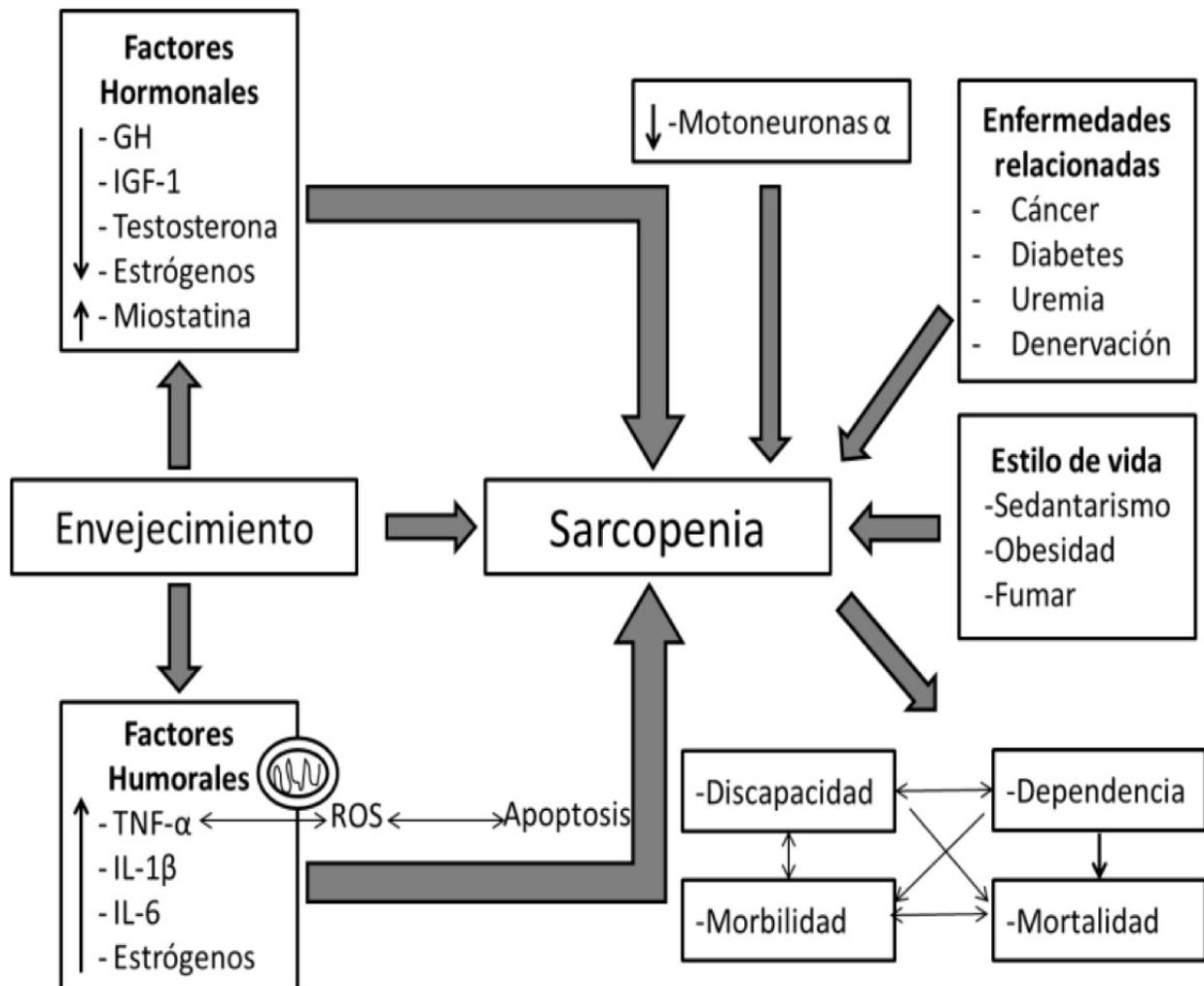
### Sarcopenia y ejercicio

La sarcopenia es un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de masa

muscular y de potencia muscular esquelética, así como bajo rendimiento físico; fuertemente asociada con el envejecimiento (9, 10). Esta condición puede conducir a discapacidad física, alteraciones en la marcha y caídas; que provocan la pérdida de la independencia funcional, incrementando el costo sanitario y eventualmente favoreciendo el riesgo de mortalidad (11, 12) (Fig. 3).

Existen múltiples factores asociados a la sarcopenia, dentro de los que se encuentran desde el estilo de vida y la alimentación, hasta la pérdida de unidades motoras alfa de la médula espinal, factores humorales y hormonales, y la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) (9) (Fig. 3).

La pérdida progresiva del músculo esquelético y de la fuerza se han asociado a la disfunción mitocondrial durante el envejecimiento (13). El daño acumulativo en las mitocondrias, inducido por las ERO generadas en la cadena respiratoria, afecta la replicación y la transcripción del ADN mitocondrial (ADNmt) lo que resulta en una disminución de su función; que a su vez conduce a una mayor producción de ERO y más daño al ADNmt (13, 14). La disfunción mitocondrial puede conllevar a una desregulación celular incrementando la muerte por apoptosis, induciendo estrés oxidante y lesión del



**Figura 3.** Esquema de los factores asociados a la sarcopenia y sus consecuencias.

tejido (15). Por ello, los marcadores circulantes de estrés oxidante como proteínas oxidadas y un cociente GSH/GSSG alterado durante la sarcopenia se han asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (16).

Asimismo, la movilidad reducida y las limitaciones funcionales que caracterizan al envejecimiento, pueden promover un estilo de vida más sedentario para las personas mayores, lo que lleva a un círculo vicioso, empeorando aún más el rendimiento muscular y la calidad de vida de los pacientes, lo que predispone a un mayor riesgo de discapacidad y mortalidad. Puesto que la inactividad física está claramente relacionada con la pérdida de masa muscular y de la fuerza, se ha sugerido que el aumento en los niveles de actividad física puede tener efectos protectores (17). Lo anterior ha sido demostrado en varios estudios longitudinales en donde se ha confirmado que el ejercicio regular

puede extender la esperanza y calidad de vida y reducir la morbilidad de adultos mayores (18).

### Metformina

A la fecha aún no existe un tratamiento basado en fármacos que logre prevenir o revertir los efectos de la sarcopenia de manera eficiente. Se han utilizado distintas intervenciones farmacológicas para retrasar su aparición, como tratamientos hormonales con testosterona, dehidroepiandrosterona y hormona de crecimiento, pero los resultados son controversiales. Estudios recientes realizados en modelos animales han sugerido que la metformina puede prevenir los daños ocasionados por el sedentarismo incrementando la capacidad de rendimiento muscular (19).

La metformina (MTF) es un medicamento perteneciente a la familia de las biguadinas, las cuales disminuyen la glucosa en sangre. Este medicamento

es comúnmente prescrito para el tratamiento de la diabetes tipo II (20). Los pacientes con este padecimiento presentan elevadas concentraciones de glucosa en plasma en ayunas, lo que se atribuye, en parte, al aumento en la tasa de gluconeogénesis. La MTF por su parte actúa inhibiendo dicha vía (21). Asimismo, se ha reportado que la MTF inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que ocasiona una reducción en la producción de ATP y conlleva a un aumento del cociente AMP/ATP; el cuál activa a la adenosina monofosfato cinasa (AMPK) (22, 23), que en músculo estimula el transporte de glucosa y en hígado bloquea la gluconeogénesis (22).

Diversos estudios muestran que la MTF tiene propiedades antioxidantes en pacientes diabéticos tipo II y en modelos experimentales de ratas diabéticas (24, 25), con un aumento en la actividad de la enzima catalasa (CAT), que elimina el exceso de peróxido de hidrógeno.

Por otro lado, se ha propuesto que la MTF conserva la homeostasis redox manteniendo los niveles de glutatión, CAT y superóxido dismutasa (SOD) (26). Por lo que este fármaco también ha sido propuesto como molécula que previene los daños ocasionados por el sedentarismo. Recientemente se demostró que el tratamiento con MTF incrementó la capacidad de rendimiento muscular de ratones sedentarios C57BL (19). Además que aumenta la activación de proteína cinasa Akt en el músculo gastrocnemio y el cuádriceps femoral; la inactivación de Akt está asociada con daños musculares asociados al envejecimiento (19), y junto con mTOR (de la que se hablará más adelante) regulan la masa muscular esquelética (27).

### **Mecanismos propuestos para la prevención y reversión de la sarcopenia, basados en el ejercicio y tratamiento farmacológico con MTF**

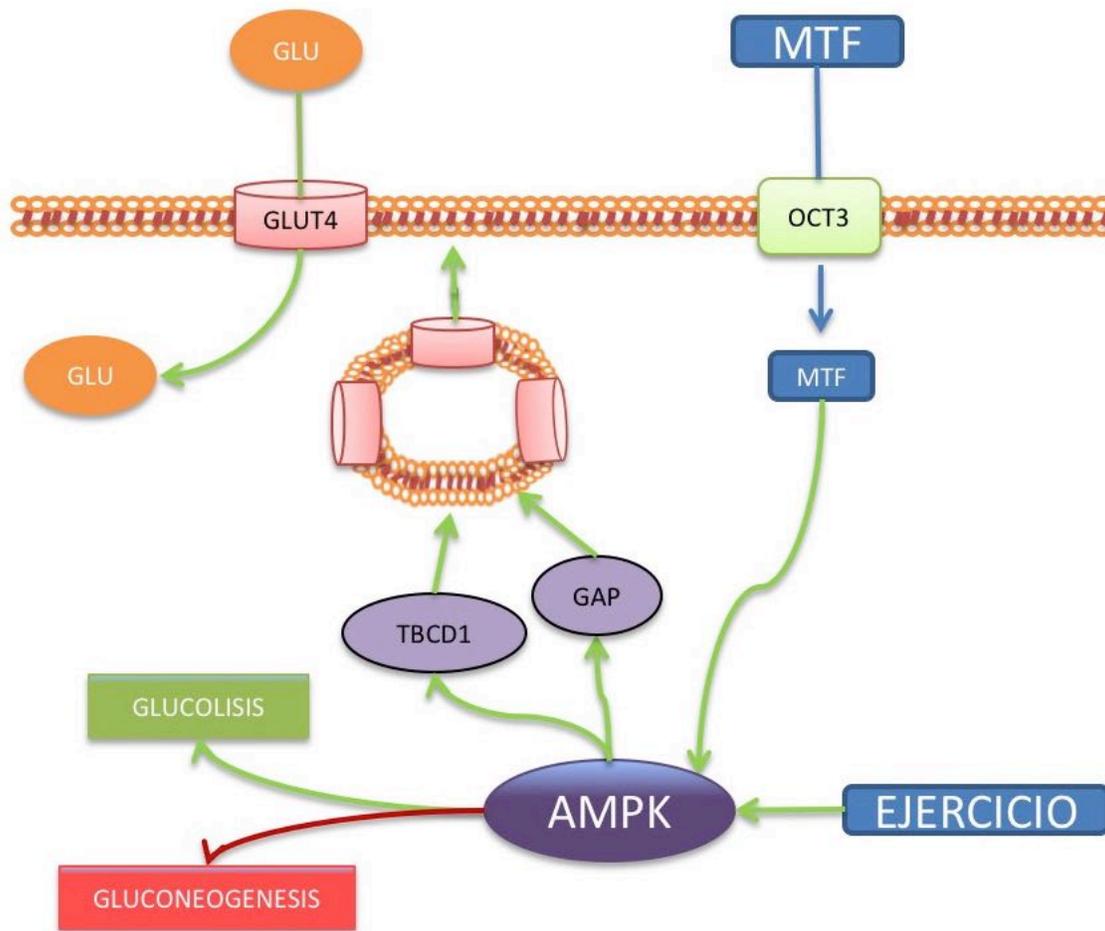
Uno de los reguladores centrales del metabolismo celular en eucariotas es la cinasa AMPK, la cual, como ya se había mencionado antes, es activada por MTF. La AMPK es un complejo heterotrimérico que consta de una subunidad catalítica  $\alpha$  y dos subunidades reguladoras  $\beta$  y  $\gamma$ , el cual puede ser activado cuando los niveles intracelulares de ATP son bajos. La AMPK desempeña papeles críticos en la regulación del crecimiento y la reprogramación del metabolismo celular (28). Puesto que el ejercicio puede estimular las vías de señalización que conducen al transporte de la glucosa en la célula (29), se piensa que durante el ejercicio, la cinasa AMPK se activa en el músculo esquelético y estimula los procesos de generación de energía, la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, además

disminuye los procesos que consumen energía, como la síntesis de proteínas y lípidos; por lo que el ejercicio es quizás el activador fisiológico más potente de la AMPK (Fig. 4)(30). Se ha reportado que en humanos, el ejercicio de resistencia inhibe la síntesis de proteínas musculares, sin embargo, dicha síntesis se activa nuevamente 2-3 horas después del ejercicio, manteniéndose por 48 horas. Por lo que se ha sugerido que el mecanismo para la disminución de la síntesis de proteínas que sucede en esas primeras 2 -3 horas se debe a la activación de AMPK y la inhibición de los componentes de la vía de señalización de mTOR, como 4E-BP1 (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, por sus siglas en inglés) (31). Mecanismo que se apaga después de ese lapso de tiempo.

Aunque los mecanismos moleculares por los cuales podría actuar la MTF para prevenir la sarcopenia todavía no son del todo claros, se sabe que la AMPK también induce la captación de glucosa (32) (Fig. 4). Aparentemente la activación de AMPK en músculo regula la captación de glucosa a través de dos proteínas Rab: guanosine triphosphatases-activating protein (por sus siglas en inglés GAP) y TBC1D1 (dominio en Tre-2, BUB2p y Cdc16p) las cuales son fosforiladas por Akt y AMPK (33). La fosforilación de Rab (GAP) y TBC1D1 regula la actividad y translocación de GLUT4, principal proteína transportadora de glucosa (34).

Asimismo, la activación de la AMPK puede a su vez activar a los factores de transcripción Forkhead-O1 (FoxO) que, en el músculo esquelético de los mamíferos, promueven el catabolismo mediante la activación de proteínas ubiquitina ligasas (35). La activación de la AMPK juega un papel clave en el aumento del nivel de FoxO1, FoxO3a y miostatina en el músculo gastrocnemio después de inducir daño muscular a través del ejercicio excesivo (36). Se ha observado que FoxO1 regula la expresión de 4E-BP1 e inhibe la señalización de mTOR (mammalian target of rapamycin) que es un regulador crítico en la síntesis de proteínas, lípidos, crecimiento celular, autofagia y crecimiento muscular de los mamíferos.

Como se ha mencionado, el desequilibrio redox convertido en estrés oxidante, se reconoce como una causa importante de muchas condiciones patológicas y se ha asociado también al envejecimiento. Por ello, se ha asociado a la AMPK con estos procesos, ya que se activa en respuesta a las condiciones celulares que acompañan a la depleción de energía y juega un papel central en la regulación de homeostasis energética, la tumorigénesis y la longevidad. Así mismo, la cinasa AMPK desempeña un papel indispensable en el funcionamiento del sistema de defensa antioxidante al inducir la ex-

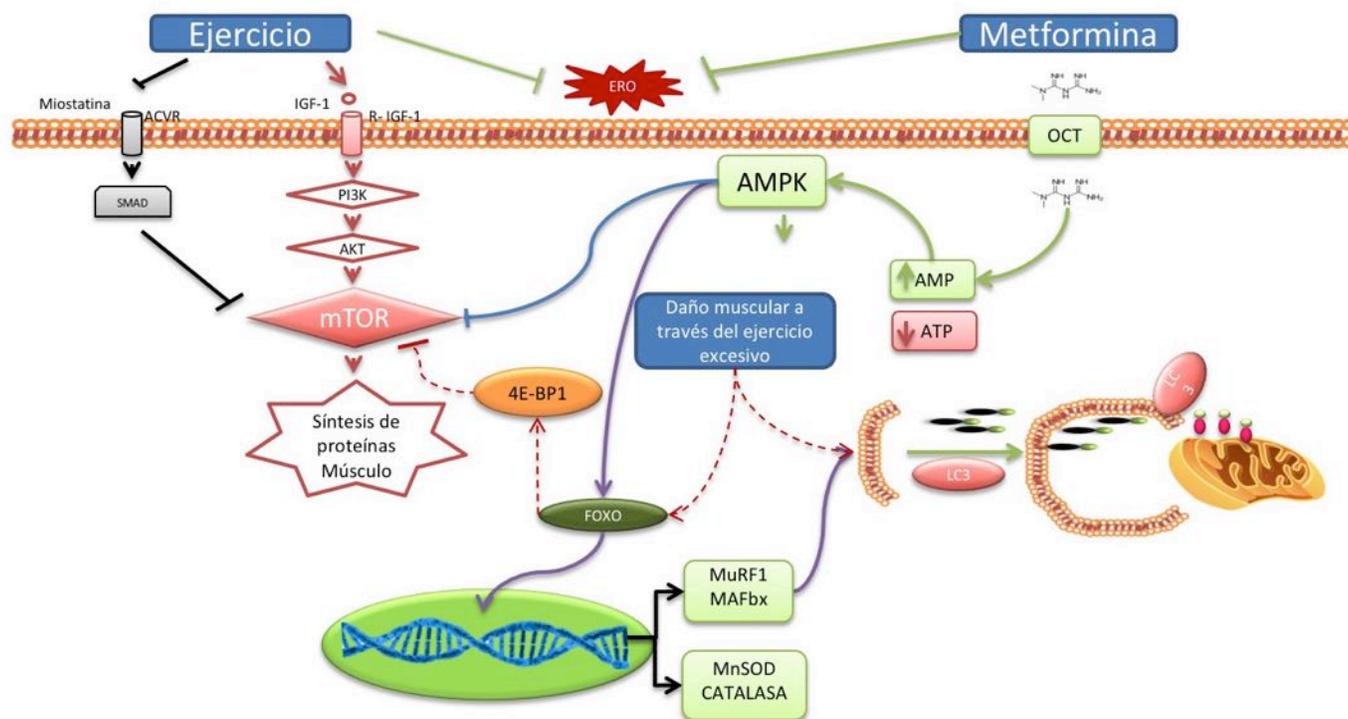


**Figura 4.** Representación del efecto en la captación de glucosa por el Ejercicio y la MTF. El Ejercicio y la MTF pueden estimular la activación de AMPK para el transporte de la glucosa en células y estimular los procesos de generación de energía, como la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos.

presión de las enzimas como la SODMn y CAT (Fig. 5). La AMPK también fosforila directamente FoxO1 humano en la Thr (649) *in vitro* e incrementa la transcripción de SODMn y CAT.

Estudios de mutagénesis dirigida mostraron que la fosforilación de FoxO1 por la AMPK es un paso crítico para la estabilidad y la localización nuclear de FoxO1, lo que revela que esta cinasa controla la expresión de las enzimas antioxidantes y confirma que la AMPK tiene un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis redox (37). En el músculo esquelético de los mamíferos, el factor de transcripción FoxO1 promueve el catabolismo mediante la activación de ubiquitina ligasas, mientras que la MTF disminuye la entrada nuclear de dos factores de transcripción, la proteína de unión a elementos de respuesta de carbohidratos (ChREBP) y FoxO1 en células endoteliales (38). De manera que la relación entre MTF y FoxO1 aún queda por aclararse.

Como se mencionó, la AMPK inhibe la síntesis de proteínas a través de la supresión de mTOR (39). mTOR es miembro de una familia de proteínas cinasas, la cual existe como parte de dos complejos mTORC1 y mTORC2; mTORC1 contiene una proteína asociada a la regulación de mTOR (raptor), mientras que mTORC2 contiene una proteína asociada insensible a la rapamicina de mTOR (rictor). Así, mTORC1 controla el tamaño de los miofibrilos y fibras musculares basado en un equilibrio dinámico entre los procesos anabólicos, como la síntesis de proteínas y el almacenamiento de nutrientes, además de procesos catabólicos como la utilización de energía almacenada (40). A diferencia de mTORC1, la AMPK se activa durante el proceso de inanición y resistencia para incrementar la regulación de los procesos de conservación de energía; por lo cual representan dos fuerzas antagónicas que rigen la adaptación muscular a la nutrición, la inanición y la estimulación del crecimiento.



**Figura 5.** Representación esquemática de los efectos de AMPK y Akt sobre FoxO y mTOR. AMPK promueve la actividad de FoxO para mantener el equilibrio redox a través de la producción de antioxidantes y metabolismo de la glucosa. Akt estimula la señalización de mTOR para promover el metabolismo de la glucosa y la síntesis de proteínas.

Estudios con modelos animales han mostrado que la supresión de mTORC1 genera una disminución de la masa muscular correlacionada con el aumento de la activación de la AMPK. La inhibición de la AMPK en células musculares deficientes de proteína cinasa ribosómica S6 (p70S6K) (proteína importante para el control de la masa del músculo esquelético particularmente bajo estimulación mecánica)(41), restaura el crecimiento celular y la sensibilidad a los nutrientes. Por el contrario, se reportó que las células musculares que carecen de AMPK incrementan la activación mTORC1 aumentando la tasa de síntesis de proteínas así como el tamaño de las células musculares en miotubos primarios y fibras musculares.

Igualmente, la cinasa Akt puede estimular la captación de glucosa y su actividad se incrementa en respuesta a la actividad contráctil en el músculo esquelético de la rata. Se ha observado que el ejercicio de marcha intermedio-alto y de alta intensidad aumenta significativamente la actividad de Akt (42) y con ello la captación de glucosa. Estudios realizados para evaluar la acción hipertrofica de la mutante Akt (MyrAkt), mostraron que es mayor en músculos deficientes de AMPK, lo que indica que la AMPK actúa como un control de retroalimentación negativa para restringir la hipertrofia muscular.

### Metformina e inflamación

La inmunidad innata y adaptativa son los principales mecanismos de defensa del organismo, que no sólo pueden provocar inflamación con el fin de proteger a los tejidos y células contra patógenos invasores, sino también reparar las lesiones en los tejidos y alertar al sistema inmunológico contra el peligro. La inflamación es un mecanismo de supervivencia crucial, pero puede ser peligroso si se convierte en un estado crónico (43). En el caso de la sarcopenia, el mecanismo directo por el cual se relaciona con la inflamación aún no se conoce, sin embargo se ha reportado que existe un aumento en el contenido de citocinas pro inflamatorias en el suero de pacientes con este padecimiento (44). Las citocinas estimulan el catabolismo de las proteínas y suprimen la síntesis muscular favoreciendo el deterioro muscular. El origen de la citocinas es aún incierto, pero se ha relacionado con la obesidad que frecuentemente acompaña a la sarcopenia en lo que ahora se conoce como obesidad sarcopénica (45) o bien por la inflamación crónica asociada a la edad, que se menciona a continuación.

Se ha reportado que el envejecimiento es un estado de inflamación crónica de bajo grado, que incluso se le ha denominado "inflammaging", en

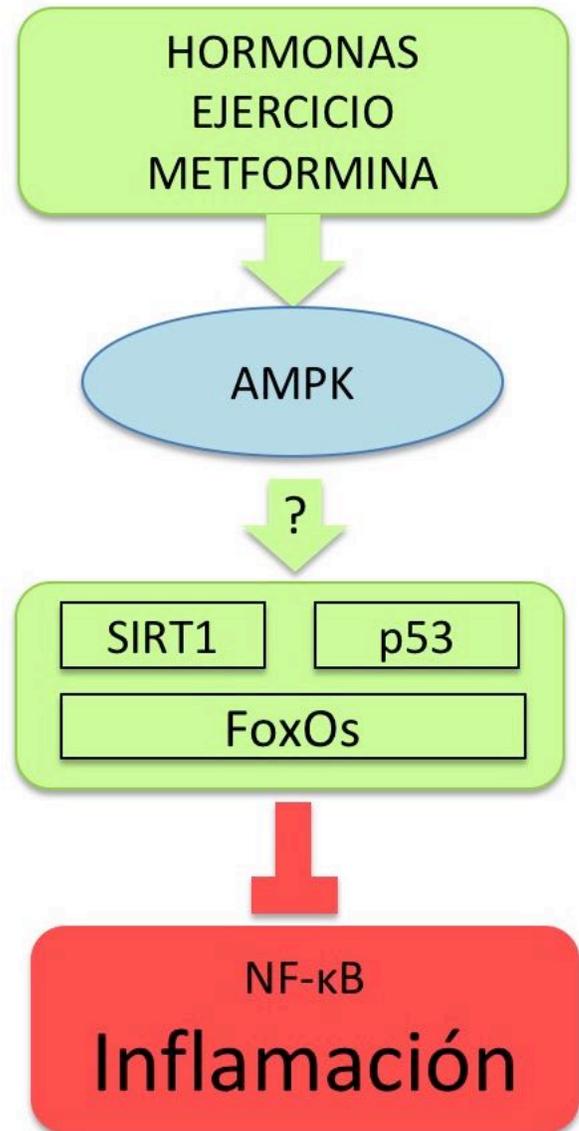
inglés (46, 47); aunque la causa y el efecto de ello no son claros. Existen diferentes factores que contribuyen a la generación de la inflamación crónica durante el envejecimiento como el estado redox, el daño mitocondrial, las modificaciones epigenéticas, el medio ambiente entre otros (46, 47). Sin embargo, un factor novedoso que se ha asociado con la generación crónica de citocinas pro-inflamatorias durante el envejecimiento, es la presencia de células senescentes (48). Se ha reportado que las células senescentes se acumulan con la edad avanzada y secretan una serie de citocinas y quimocinas, factores de crecimiento y metaloproteasas, conocidas como fenotipo secretor asociado a la senescencia o SASP por sus siglas en inglés (49). Hay que mencionar que aún no existe una teoría unificadora que explique todos los aspectos del envejecimiento y su relación con la inflamación; en cambio, es probable que múltiples procesos contribuyan y que todos estén asociados con respuestas inflamatorias.

Existen varios marcadores inflamatorios, como las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la proteína C reactiva (CRP), que se han asociado con enfermedades crónicas relacionadas con la edad y la discapacidad. Se ha observado que la IL-1, IL-6 y el TNF- $\alpha$  aceleran el catabolismo proteico, disminuyen la sensibilidad a la insulina y pueden influir en la remodelación ósea y muscular (50, 51).

La activación de la AMPK mediada por la MTF puede inhibir la respuesta inflamatoria inducida por diferentes estímulos; por lo que una disminución de la actividad de la AMPK se asocia con un aumento de la inflamación (43) (Fig. 6). Asimismo, se ha reportado que la MTF puede reducir la inflamación sistémica al disminuir el nivel de CRP y la IL-6 en el síndrome metabólico leve (52).

### Conclusiones y perspectivas

A la fecha ya se han realizado algunos estudios sobre cohortes de humanos que toman metformina y hacen ejercicio, sin embargo, casi todos ellos se han realizado en pacientes diabéticos y la mayoría de ellos en jóvenes. Dichos estudios reportan que la MTF mejora la homeostasis de la glucosa durante el ejercicio (53), pero en otros no se ven cambios (54). Recientemente Long y colaboradores (55) realizaron un estudio muy interesante con pacientes de 65 años y más, que tomaron MTF, dos semanas antes de iniciar un régimen de ejercicio de 14 semanas, durante el cual seguían consumiendo el fármaco. Aunque aparentemente si aumentaba su fuerza física, la mayoría de los marcadores no fueron concluyentes. Sin embargo, es importante destacar que no existen experimen-



**Figura 6.** Representación esquemática de las conexiones funcionales de AMPK vinculado a la inhibición de NF- $\kappa$ B. AMPK puede ser activado por distintos estímulos tales como el ejercicio y la MTF y éste inhibir la respuesta inflamatoria.

tos que usen esta combinación como prevención de la sarcopenia, antes del envejecimiento, lo que pudiera ayudar a una vejez con mejores músculos y sensibilidad a la insulina que permitan tener una mejor calidad de vida.

Puesto que la MTF ha demostrado inducir mecanismos de señalización que protegen a las células musculares, al mismo tiempo que regulan el estado redox y disminuyen la inflamación, y por otro lado el ejercicio previene el deterioro muscular y la pérdida de fuerza del músculo, sería interesante probar una terapia combinada donde se evalúe si existe un

efecto aditivo o sinérgico de estas intervenciones para prevenir la sarcopenia. Puesto que es más difícil regenerar al músculo una vez que gran cantidad de fibras musculares han muerto o están muy dañadas, lo conveniente sería tratar de prevenir dicho daño.

Es por todos conocida la importancia de hacer ejercicio, y habría que hacerlo durante toda la vida, sin embargo, queda la duda de en que momento combinar la actividad física con el tratamiento de MTF para evitar el deterioro muscular. Actualmente es difícil pensar en la posibilidad de administrar un fármaco como la MTF, de manera preventiva a per-

sonas sanas, por lo que habrá que hacer una gran cantidad de estudios para contestar estas preguntas antes de poder pasar directamente al tratamiento. Por lo que por ahora habrá que empezar con el ejercicio si queremos alcanzar un envejecimiento exitoso con una buena calidad de vida.

### Agradecimientos

Este trabajo es financiado por el CONACYT FOSSIS 272256. David Hernández Álvarez es becario del CONACYT para estudios de posgrado. 

## REFERENCIAS

- Guerrero M L, León SA (2010) Estilo de vida y salud. *Educere* 14:13-19.
- Barragán LL, González PM, Estrada MS, Hernández CY, Hernández CE, Ríos VJ, Flores SM (2015) Estilo de vida y dimensiones. En: *Estudiantes universitarios de área de la salud. Ciencia y Humanismo en la Salud*. México, pp 53-63.
- INEGI, 2016: [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/poblacion2016\\_0.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/poblacion2016_0.pdf)
- INEGI, 2014: <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2014/adultos0.pdf>
- ENIGH2012: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/9640/inegi\\_2012.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/9640/inegi_2012.pdf)
- MOPRADEF, 2016: [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/boletines/2016/especiales/especiales2016\\_01\\_08.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/boletines/2016/especiales/especiales2016_01_08.pdf)
- Hodes RJ, Sierra F, Austad SN, Epel E, Neigh GN, Erlandson KM, Schafer MJ, LeBrasseur NK, Wiley C, Campisi J, Sehl ME, Scalia R, Eguchi S, Kasinath BS, Halter JB, Cohen HJ, Demark-Wahnefried W, Ahles TA, Barzilai N, Hurria A, Hunt PW (2016) Disease drivers of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1386:45-68.
- Espinel-Bermúdez MC, Sánchez-García S, García-Peña C, Trujillo X, Huerta-Viera M, Granados-García V, Hernández-González S, Arias-Merino ED (2018) Associated factors with sarcopenia among Mexican elderly: 2012 National Health and Nutrition Survey. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 56:S46-S53.
- Serra RJ. Consecuencias Clínicas de la sarcopenia. 2006. *Nutr. Hosp*. 21: 46-50.
- Montero FN, Serra RJ. Role of exercise on sarcopenia in the elderly (2013) *Eur J Phys Rehabil Med* 49:131-143.
- Cruz JA, Landi F, Topinkova E, Michel JP (2010) Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:1-7
- Kim TN, Choi KM (2013) Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J BoneMetab* 20:1-10.
- Gonzalez-Freire M, Adelnia F, Moaddel R, Ferrucci L (2018) Searching for a mitochondrial root to the decline in muscle function with ageing. *J Cach Sarc Musc* 9:435-440.
- Hang C, Yahui K, Hong Z (2012) Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *J Signal Transduct* 2012: 646354.
- Green DR, Galluzzi L, Kroemer G (2011) Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science* 333:1109-1112.
- Bellanti F, Romano AD, Lo Buglio A, Castriotta V, Guglielmi G, Greco A, Serviddio G, Vendemiale G (2018) Oxidative stress is increased in sarcopenia and associated with cardiovascular disease risk in sarcopenic obesity. *Maturitas* 109:6-12.
- Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM (2015) Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging* 10:859-869.
- Zampieri S, Mosole S, Löfler S, Fruhmann H, Burggraf S, Cvečka J, Hamar D, Sedliak M, Tirptakova V, Šarabon N, Mayr W, Kern H (2015) Physical Exercise in Aging: Nine Weeks of Leg Press or Electrical Stimulation Training in 70 Years Old Sedentary Elderly People. *Eur J Transl Myol* 25:237-242.

19. Senesi P, Montesano A, Luzi L, Codella R, Benedini S, Terruzzi I (2016) Metformin Treatment Prevents Sedentariness Related Damages in Mice. *J Diabetes Res* 2016:1-11.
20. Wessels B, Ciapaite J, van den Broek NM, Nicolay K, Prompers JJ (2014) Metformin impairs mitochondrial function in skeletal muscle of both lean and diabetic rats in a dose-dependent manner. *PLoS One* 9:e100525.
21. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, Shulman GI (2000) Mechanism by which Metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 49:2063-2069.
22. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller (2001) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 108:1167-1174.
23. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, Gomes AP, Ward TM, Minor RK, Blouin MJ, Schwab M, Pollak M, Zhang Y, Yu Y, Becker KG, Bohr VA, Ingram DK, Sinclair DA, Wolf NS, Spindler SR, Bernier M, de Cabo R (2013) Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 4:2192.
24. Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M (2011) Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 93:56-62.
25. Zayyanu U U, Abu A B and Mohamed M (2016) Metformin Reduces Oxidative Stress Status and Improves Plasma. *J Pharm Nut Sci* 6:120-125.
26. Pandey A, Kumar VL (2016) Protective Effect of Metformin against Acute Inflammation and Oxidative Stress in Rat. *Drug Dev Res* 77:278-284.
27. Kim YC, Guan KL (2015) mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest* 125:25-32.
28. Mihaylova MM, Shaw RJ (2011) The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol* 13:1016-1023.
29. Röhling M, Herder C, Stemper T, Müssig K (2016) Influence of Acute and Chronic Exercise on Glucose Uptake. *J Diabetes Res* 2016:2868652.
30. Richter EA, Ruderman NB (2009) AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem J* Mar 418:261-275.
31. Dreyer HC, Fujita S, Cadenas JG, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB (2006) Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J Physiol* 576:613-624.
32. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE (2012) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 108:1167-1174.
33. Jessen N, An D, Lihn AS, Nygren J, Hirshman MF, Thorell A, Goodyear LJ (2011) Exercise increases TBC1D1 phosphorylation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301:E164-71
34. Huang S, Czech MP (2007) The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab* 5:237-252.
35. Southgate RJ, Neill B, Prelovsek O, El-Osta A, Kamei Y, Miura S, Ezaki O, McLoughlin TJ, Zhang W, Unterman TG, Febbraio MA (2007) FOXO1 regulates the expression of 4E-BP1 and inhibits mTOR signaling in mammalian skeletal muscle. *J Biol Chem* 282:21176-21186.
36. Lee K, Ochi E, Song H, Nakazato K (2015) Activation of AMP-activated protein kinase induce expression of FoxO1, FoxO3a, and myostatin after exercise-induced muscle damage. *Biochem Biophys Res Commun* 466:289-294.
37. Yun H, Park S, Kim MJ, Yang WK, Im DU, Yang KR, Hong J, Choe W, Kang I, Kim SS, Ha J (2014) AMP-activated protein kinase mediates the antioxidant effects of resveratrol through regulation of the transcription factor FoxO1. *FEBS J* 281:4421-4438.
38. Xiaoyu L, Kover KL, Heruth DP, Watkins DJ, Moore WV, Jackson K, Zang M, Clements MA, Yan Y (2015) New Insight Into Metformin Action: Regulation of ChREBP and FOXO1 Activities in Endothelial Cells. *Mol Endocrinol* 29:1184-1194.
39. Mounier R, Lantier L, Leclerc J, Sotiropoulos A, Pende M, Daegelen D, Sakamoto K, Foretz M, Viollet B (2009) Important role for AMPK $\alpha$ 1 in limiting skeletal muscle cell hypertrophy. *FASEB J* 23:2264-2273.
40. Mounier R, Lantier L, Leclerc J, Sotiropoulos A, Foretz M, Viollet B (2011) Antagonistic control of muscle cell size by AMPK and mTORC1. *2011. Cell Cycle* 10:2640-2646.
41. Zanchi NE, Lancha AH Jr (2008) Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on

- mTOR/p70s6k and protein synthesis. *Eur J Appl Physiol* 102:253-263.
42. Sakamoto K, Aschenbach WG, Hirshman MF, Goodyear LJ (2003) Akt signaling in skeletal muscle: regulation by exercise and passive stretch. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E1081-1088.
  43. Salminen A, Hyttinen JM, Kaarniranta K (2011) AMP-activated protein kinase inhibits NF- $\kappa$ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med (Berl)* 89:667-676.
  44. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, Manzato E, Sergi G, Veronese N (2017) Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 96:10-15.
  45. Kalinkovich A, Livshits G (2017) Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 35:200-221.
  46. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, Morishita R (2018) Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med.* 22:12. eCollection 2018.
  47. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L (2018) Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol* 105:10-18.
  48. Olivieri F, Prattichizzo F, Grillari J, Balistreri CR (2018) Cellular Senescence and Inflammaging in Age-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 17;2018:9076485.
  49. González-Puertos VY, Maciel-Barón LÁ, Barajas-Gómez BA, López-Diazguerrero, NE, Königsberg M (2015) Participación del fenotipo secretor de las células senescentes en el desarrollo del cáncer, el envejecimiento y las enfermedades asociadas a la edad. *Gac Méd Mex* 151:491-500.
  50. Warne JP (2003) Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 177:351-355.
  51. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, Guralnik JM, Longo DL (2005) The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 105:2294-2299.
  52. Akbar DH(2003) Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetics with metabolic síndrome. *Endocrine* 20:215-218.
  53. Boulé NG, Kenny GP, Larose J, Khandwala F, Kuzik N, Sigal RJ (2013) Does metformin modify the effect on glycaemic control of aerobic exercise, resistance exercise or both? *Diabetologia* 56:2378-2382.
  54. Hansen M, Palsøe MK, Helge JW, Dela F (2015) The effect of metformin on glucose homeostasis during moderate exercise. *Diabetes Care* 38:293-301.
  55. Long DE, Peck BD, Martz JL, Tuggle SC, Bush HM, McGwin G, Kern PA, Bamman MM, Peterson CA (2017) Metformin to Augment Strength Training Effective Response in Seniors (MASTERS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 18:192.