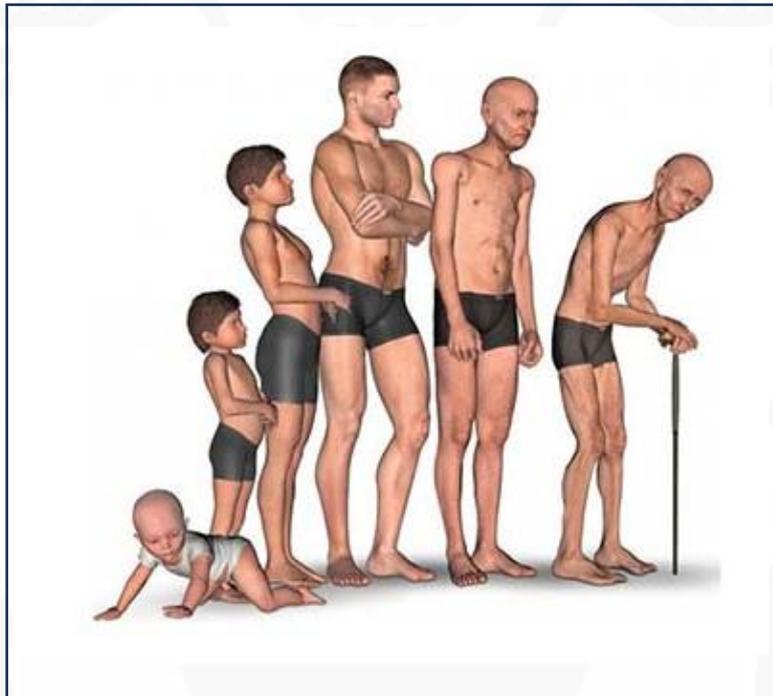


TRABAJO FIN DE GRADO

BIOLOGÍA

Papel del sobrepeso en el deterioro muscular asociado al envejecimiento



Autor: Diego Fernández García

Morfología y Biología Celular/Universidad de Oviedo

Julio 2024



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE BIOLOGÍA**



Resumen

El aumento de la esperanza de vida ha incrementado la prevalencia de patologías asociadas al envejecimiento, como la sarcopenia, un síndrome degenerativo que afecta la masa y función muscular. Este estudio explora el papel del sobrepeso en el desarrollo y progresión de la sarcopenia, evaluando los principales mecanismos celulares implicados: disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), desequilibrio de la homeostasis proteica y agotamiento de las células satélite.

El aumento de la masa grasa corporal se asocia con alteraciones celulares que afectan la salud, especialmente en personas mayores. El sobrepeso induce hiperglucemia y un estado de inflamación crónica, conocido como inflammaging, que promueven la producción constante de citoquinas proinflamatorias y ROS, perpetuando un ciclo de daño muscular. El estrés oxidativo juega un papel crucial en la disfunción mitocondrial y la homeostasis proteica, afectando la capacidad regenerativa de las células satélite. El sobrepeso reduce la eficiencia de la fosforilación oxidativa y la dinámica mitocondrial, resultando en la acumulación de mitocondrias dañadas y proteínas mal plegadas. Además, la autofagia defectuosa y la acumulación de proteínas no degradadas contribuyen a la atrofia muscular. Así, el sobrepeso induce un estrés celular que afecta la calidad y función muscular, exacerbando la sarcopenia y la fragilidad física en personas mayores. Comprender cómo el sobrepeso compromete estos mecanismos es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas que prevengan el deterioro muscular asociado con la edad y el sobrepeso, mejorando así la salud y calidad de vida en las personas mayores.

Palabras clave: Sarcopenia, sobrepeso, masa muscular, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, homeostasis proteica, células satélite.

Abstract

The increase in life expectancy has led to a higher prevalence of age-related pathologies, such as sarcopenia, a degenerative syndrome that affects muscle mass and function. This study explores the role of overweight in the development and progression of sarcopenia, evaluating the main cellular mechanisms involved: mitochondrial dysfunction, oxidative stress and production of reactive oxygen species (ROS), protein homeostasis imbalance and satellite cell depletion.

Increased body fat mass is associated with cellular alterations that impact health, especially in older adults. Overweight induces hyperglycemia and a state of chronic inflammation, known as inflammaging, which promotes the constant production of pro-inflammatory cytokines and ROS, perpetuating a cycle of muscle damage. Oxidative stress plays a crucial role in mitochondrial dysfunction and protein homeostasis, affecting the regenerative capacity of satellite cells. Overweight reduces the efficiency of oxidative phosphorylation and mitochondrial dynamics, resulting in the accumulation of damaged mitochondria and misfolded proteins. Additionally, defective autophagy and the accumulation of undegraded proteins contribute to muscle atrophy. Thus, overweight induces cellular stress that affects muscle quality and function, exacerbating sarcopenia and physical frailty in older adults. Understanding how overweight compromises these mechanisms is essential for developing therapeutic strategies to prevent muscle deterioration associated with aging and overweight, thereby improving health and quality of life in older adults.

Key words: Sarcopenia, overweight, muscle mass, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, protein homeostasis, satellite cells.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE GRADO

(de acuerdo con lo establecido en el artículo 8.3 del Acuerdo de 5 de marzo de 2020, del Consejo de Gobierno de la Universidad de Oviedo, por el que se aprueba el Reglamento sobre la asignatura Trabajo Fin de Grado de la Universidad de Oviedo)

D. Diego Fernández García,

DECLARO QUE:

El Trabajo Fin de Grado titulado “Papel del sobrepeso en el deterioro muscular asociado al envejecimiento” que presento para su exposición y defensa, es original y he citado debidamente todas las fuentes de información utilizadas, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía.

En Avilés, a 03 de Julio de 2024

Firmado: Diego Fernández García

Índice de contenido

1.	Introducción	1
1.1	Sarcopenia y envejecimiento	1
1.2	Mecanismos celulares de la sarcopenia	2
1.2.1	Disfunción mitocondrial.....	2
1.2.2	Estrés oxidativo y producción de ROS.....	4
1.2.3	Desbalance de la homeostasis proteica.....	5
1.2.4	Agotamiento de las células satélite.....	6
1.3	Obesidad y sarcopenia	7
2.	Objetivos	8
3.	Material y métodos.....	8
4.	Resultados y discusión	10
4.1.1	¿Qué factores del sobrepeso contribuyen al inicio de la sarcopenia?.....	10
4.1.2	¿Cómo afecta el sobrepeso a los principales mecanismos celulares involucrados en la progresión de la sarcopenia?	14
5.	Conclusión.....	18
6.	Bibliografía	19

Índice de figuras

Figura 1.	Principales mecanismos celulares involucrados en el desarrollo de la sarcopenia.....	2
Figura 2.	Diagrama de las principales combinaciones de palabras utilizadas en este estudio	9
Figura 4.	Efecto global del sobrepeso durante el envejecimiento en los sistemas bioenergéticos celulares.	16
Figura 5.	Efecto global del sobrepeso sobre los mecanismos involucrados en la homeostasis proteica y la capacidad miógena del músculo esquelético de personas ancianas.....	18

1. Introducción

1.1 Sarcopenia y envejecimiento

El envejecimiento es un conjunto de cambios, morfológicos y fisiológicos sufridos por un individuo a lo largo del desarrollo de su vida como consecuencia del paso del tiempo. Estos cambios no son siempre necesariamente deletéreos, sino que simplemente pueden suponer una modificación en algún aspecto de este. Sin embargo, hay alteraciones de distinta índole que pueden empeorar la vida del individuo en mayor o menor medida, como la pérdida auditiva y visual, la disminución en la función renal, la pérdida en la densidad ósea, o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares... Entre las mismas hay afecciones que, si bien se desconoce su existencia, pueden no tenerse tan en cuenta como otras. Es el caso de la sarcopenia, la pérdida de masa y fuerza muscular asociada al envejecimiento, un problema que ocurre en una gran parte de la población y que empeora gravemente la calidad de vida del individuo.

El término sarcopenia fue descrito por primera vez en un estudio realizado en 1989 por Irwin Rosenberg y proviene del griego “Sarco”- (carne, músculo) y -“penia” (deficiencia) (Rosenberg, 1989). Esta enfermedad causa una reducción progresiva de la masa, fuerza y función del músculo esquelético como consecuencia del envejecimiento. El deterioro muscular supone una afectación relevante para el organismo dado que el músculo esquelético no solo es importante por ser el responsable de los movimientos y el mantenimiento de la postura del individuo (Frontera y Ochala, 2015), sino también porque participa en la regulación del metabolismo y en el mantenimiento de la homeostasis nutricional y energética (Giudice y Taylor, 2017; Shadrin et al., 2016). Por ello, la pérdida en la masa y calidad del músculo esquelético durante el envejecimiento tiene consecuencias adversas que impactan en la vida cotidiana de las personas, reduciendo la capacidad para realizar tareas diarias y llevando a la pérdida de independencia. De hecho, la sarcopenia está relacionada con una mayor fragilidad y con una mayor probabilidad de sufrir caídas. Un metaanálisis basado en 33 estudios ha establecido que existe una asociación positiva entre la sarcopenia y las caídas. Este hecho, sumado a la pérdida de calidad ósea asociada al envejecimiento, causa también una mayor probabilidad de fracturas (Yeung et al., 2019). Estas condiciones pueden aumentar el riesgo de hospitalización, lo que a su vez incrementa el riesgo de complicaciones, incluida la muerte.

En términos globales se estima que la prevalencia de la sarcopenia en personas de entre 60-70 años es de un 5-13% mientras que en personas mayores de 80 años asciende al 11-50% (Morley, 2008). Teniendo en cuenta que en la actualidad en el mundo hay aproximadamente 200 millones de personas mayores de 80 años, en torno a 22-100 millones de las mismas presenta sarcopenia. Asimismo, se prevé que en el año 2050 esta cifra ascienda a los 44-200 millones (Uddin et al., 2018). A esta cifra habría que sumarle la de las personas con menos edad que, aunque la

prevalencia sea menor, la población es mucho mayor. La alta prevalencia y el creciente reconocimiento de este síndrome, tanto en el ámbito clínico como en el de la salud pública, ha generado un profundo interés en la comunidad científica, reforzando la importancia de comprender mejor los procesos celulares que subyacen a la patogénesis de la sarcopenia para prevenirla o mitigar sus significativos impactos sociales, económicos y de salud.

1.2 Mecanismos celulares de la sarcopenia

En los últimos años, diversos estudios han identificado varios procesos celulares que parecen jugar un papel crucial en la aparición de la sarcopenia (Figura 1). Entre estos, los más destacados principalmente son la disfunción mitocondrial, la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), el agotamiento de las células satélite y el desbalance de la homeostasis proteica (Montes, 2022).

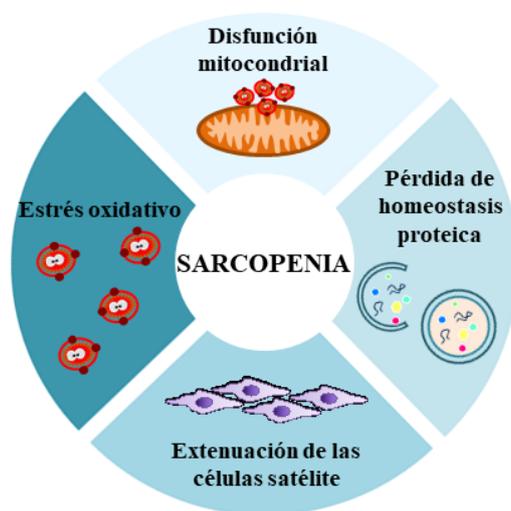


Figura 1. Principales mecanismos celulares involucrados en el desarrollo de la sarcopenia. Adaptación de la figura realizada en 2022 por Coto-Montes A et al (Montes, 2022).

1.2.1 Disfunción mitocondrial

El músculo esquelético está formado por células alargadas, también conocidas como miocitos o fibras musculares, las cuales se encuentran agrupadas en fascículos. Cada fibra es una célula muy diferenciada con numerosos núcleos, miofilamentos, retículos y mitocondrias. Estas últimas son los principales orgánulos celulares que aportan la mayor parte de la energía para la contracción muscular. Se han descrito tres subpoblaciones mitocondriales en el músculo esquelético dependiendo de su posición: subsarcolémicas, perinucleares e intermiofibrilares (Dahl et al., 2015). Cada una de estas agrupaciones mitocondriales tiene diferentes especializaciones dentro de la célula. Entre las mismas, las mitocondrias subsarcolémicas parecen desempeñar un papel determinante en el músculo esquelético ya que participan en el mantenimiento de la eficiencia energética debido a su ubicación estratégica y sus funciones especializadas. Proporcionan el ATP necesario para mantener la homeostasis iónica y apoyar la contracción muscular, regulan el

metabolismo energético, participan en la señalización celular, regulan la expresión de genes de resistencia a las ROS y facilitan la adaptación muscular al ejercicio (Barbieri & Sestili, 2012; Crescenzo et al., 2015; Espinosa et al., 2023). Sin la función adecuada de esta población mitocondrial, el músculo esquelético no podría responder eficazmente a las demandas energéticas, lo que afectaría tanto el rendimiento físico como la salud metabólica general.

La disfunción mitocondrial se caracteriza por la disminución en la actividad y funcionalidad de las mitocondrias, que se manifiesta en la alteración de su estructura, la disminución de su contenido, el deterioro del metabolismo y la fosforilación oxidativa y la acumulación de daño oxidativo (Zong et al., 2024). Este estado disfuncional suele estar relacionado con el proceso de envejecimiento (Amorim et al., 2022). Además, diversos estudios indican que la sarcopenia está estrechamente ligada a la disfunción mitocondrial, considerándose un factor determinante en su desarrollo (Chabi et al., 2008). La relación entre la sarcopenia y la disfunción mitocondrial puede deberse a la importancia del mantenimiento de la bioenergética, la biogénesis y la dinámica de las mitocondrias en la regulación de las fluctuaciones en los niveles de calcio, un proceso crucial para el mecanismo de excitación-contracción en el músculo esquelético (Potes et al., 2019).

La dinámica y la biogénesis mitocondrial son procesos fundamentales para mantener la integridad, eficiencia y adaptabilidad de las mitocondrias en el músculo esquelético. Las mitocondrias son orgánulos esenciales que proveen energía a las células musculares a través de la fosforilación oxidativa. La alteración del metabolismo energético mitocondrial desencadena la generación de ROS, lo que resulta en niveles anormalmente altos de estos compuestos en el músculo esquelético durante la pérdida muscular, exacerbando el daño oxidativo (Watanabe et al., 2019). Las ROS desempeñan un papel crucial en el músculo esquelético, ya que un desequilibrio en su producción puede llevar a estrés oxidativo. Este fenómeno puede desencadenar alteraciones en la función muscular, contribuyendo al catabolismo proteico, la inferior supervivencia celular y, en última instancia, a la sarcopenia. La dinámica mitocondrial, que incluye procesos de fusión y fisión, se trata de un mecanismo adaptativo celular que permite la remodelación de la red mitocondrial para cubrir las demandas energéticas celulares y reducir los niveles de estrés oxidativo (Hood et al., 2019; Leduc-Gaudet et al., 2021; Vincent et al., 2019). Estudios previos han descrito que el envejecimiento promueve la reducción de determinadas proteínas asociadas a las dinámicas mitocondriales como la Mfn2 (Crane et al., 2010), Opa-1 (Tezze et al., 2017) o Drp1 (Distefano et al., 2017). Esta alteración puede causar grandes problemas para la salud muscular, pudiendo llegar a provocar un impacto en el desarrollo de las miofibrillas (Avellaneda et al., 2021). Por otra parte, la biogénesis mitocondrial permite la generación de nuevas mitocondrias para reemplazar aquellas dañadas o disfuncionales (Popov, 2020). Se ha observado que la disminución en la biogénesis mitocondrial y, por consiguiente, la no sustitución de las mitocondrias disfuncionales, conduce al aumento en la producción de las ROS contribuyendo con

la atrofia muscular (Calvani et al., 2013). Alteraciones en estos procesos, como una disminución en la biogénesis o una dinámica mitocondrial desregulada, se han asociado con el incremento de las ROS y con el desarrollo de diversas enfermedades musculares, incluyendo la sarcopenia (Fealy et al., 2021; Marzetti et al., 2013). Por lo tanto, comprender y modular la dinámica y biogénesis mitocondrial en el músculo esquelético es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a preservar la función muscular y prevenir o retrasar el desarrollo de condiciones como la sarcopenia relacionada con la edad.

1.2.1.1 Relación del envejecimiento con las dinámicas mitocondriales

Muchos estudios concluyen que en individuos sanos se produce una reducción con el envejecimiento de determinadas proteínas asociadas a las dinámicas mitocondriales como pueden ser la Mfn2 (Crane et al., 2010), Opa-1 (Tezze et al., 2017) o Drp1 (Distefano et al., 2017). Esta alteración en las proteínas de dinámicas mitocondriales puede causar grandes problemas para la salud muscular, pudiendo llegar a provocar un impacto en el desarrollo de las miofibrillas (Avellaneda et al., 2021) o una atrofia muscular.

1.2.2 Estrés oxidativo y producción de ROS

Las ROS son compuestos derivados del oxígeno que poseen una alta inestabilidad y reactividad. Estas especies son generadas de manera natural a través del metabolismo celular y, en concentraciones controladas, juegan un papel importante en la defensa frente a patógenos, así como en la regulación de diversas vías de señalización celular, siendo esenciales para el avance de una variedad de procesos biológicos, tales como la proliferación celular, la diferenciación, la respuesta autofágica y el metabolismo.

Sin embargo, la excesiva producción de ROS puede inducir lo que se conoce como estrés oxidativo, originando daño a diversas moléculas biológicas, incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, lo que puede llevar a la disfunción celular. Entre las distintas ROS se encuentran el radical superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (OH), el peroxinitrito y los peróxidos lipídicos (ROOH) entre otros. Estos productos se pueden generar de manera endógena; activación inmune, inflamación, envejecimiento... y de manera exógena por exposición a la contaminación ambiental, a metales pesados, a alimentos quemados o a ciertas drogas (Pizzino et al., 2017).

Por otra parte, existen importantes mecanismos para proteger a las células contra el daño oxidativo causado por las ROS. El sistema antioxidante incluye una variedad de moléculas endógenas como la superóxido dismutasa, las catalasas o la glutatión peroxidasa, que neutralizan las ROS y previenen su acumulación. Además, las células también utilizan otras moléculas exógenas no enzimáticas como las vitaminas (E y C), el glutatión, los carotenoides y los minerales (hierro, cobre, zinc), que actúan como antioxidantes al neutralizar las ROS y prevenir el daño oxidativo (Baumann et al., 2016). Este equilibrio entre la producción de ROS y la defensa antioxidante es

vital para mantener la salud celular y prevenir enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Sin embargo, tanto la producción de ROS como la defensa antioxidante celular se ven influenciados frecuentemente por la nutrición, el ejercicio y el envejecimiento (Bouzzid et al., 2015).

El envejecimiento, la sarcopenia y el estrés oxidativo están intrínsecamente relacionados. Con el envejecimiento se produce un aumento natural en la generación de ROS, principalmente originado por una disminución en la eficiencia mitocondrial (Bua et al., 2006; Tanhauser y Laipis, 1995)

Se ha descrito también que el envejecimiento y la fragilidad en una etapa preclínica se relaciona con niveles reducidos de actividad antioxidante (Liguori et al., 2018), lo que resulta en un déficit en la capacidad de neutralizar las ROS y en el subsecuente incremento del estrés oxidativo que daña las células y los tejidos del cuerpo. Este daño puede contribuir a la sarcopenia. A su vez, la sarcopenia puede exacerbar el estrés oxidativo. El músculo esquelético se trata de un tejido que consume grandes cantidades de oxígeno, lo que acaba causando un incremento de las ROS. Las ROS aumentan la síntesis de proteasas, las cuales degradan las proteínas musculares contribuyendo a la reducción de la masa y la fuerza muscular (Reid et al., 1993). Por lo tanto, la interacción entre el envejecimiento, la sarcopenia y la producción de ROS puede tener un impacto significativo en la salud y el bienestar de las personas mayores.

1.2.3 Desbalance de la homeostasis proteica.

El músculo esquelético constituye el mayor almacén de aminoácidos del cuerpo, y la homeostasis proteica implica un equilibrio regulado entre la síntesis y la degradación de proteínas, lo que garantiza un balance adecuado entre las proteínas y los aminoácidos libres (Wiedmer et al., 2021).

La vía de señalización IGF-1/PI3K/mTOR es esencial para la regulación de la homeostasis proteica en el músculo, ya que coordina tanto la síntesis como la degradación de proteínas, manteniendo el equilibrio necesario para la salud muscular. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) activa la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que subsecuentemente activa la proteína quinasa B (Akt). Akt, a su vez, activa la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), promoviendo la síntesis de proteínas y la hipertrofia muscular (Bodine et al., 2001). Esta vía no solo estimula la formación de nuevas proteínas musculares, sino que también inhibe las vías catabólicas, como la ubiquitina-proteasoma y la autofagia, que degradan las proteínas musculares. De esta manera, la vía IGF-1/PI3K/mTOR mantiene la homeostasis proteica al equilibrar la anabolía y catabolia en el músculo, asegurando un crecimiento y mantenimiento adecuados del tejido muscular. Alteraciones en esta vía, como las observadas en el envejecimiento y ciertas enfermedades, pueden llevar a un desequilibrio que resulta en la pérdida de masa y función muscular, destacando su importancia en la salud muscular y en la prevención de la sarcopenia.

El desbalance entre la proteólisis y la síntesis de nuevas proteínas musculares lleva a una disminución de la masa muscular total en la vejez, independientemente de que los niveles de aminoácidos sean iguales a los de una persona joven. En general, el proceso de envejecimiento se ha relacionado con la disminución en la actividad de la ruta IGF-1/PI3K/mTOR lo que desencadena la inhibición de los mecanismos involucrados en la síntesis proteica (Lee et al., 2020; Parkington et al., 2004). El envejecimiento también se ha asociado con el bloqueo de los procesos de degradación proteica, lo que da lugar a la acumulación de agregados proteicos perjudiciales (González-Blanco et al., 2022). Dado que el músculo esquelético está compuesto principalmente por proteínas contráctiles y estructurales, cualquier cambio en la integridad y la calidad de estas proteínas puede afectar la fisiología, la masa y la función muscular (González-Blanco et al., 2022). Este desequilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas resulta en una pérdida neta de masa muscular y fuerza, exacerbando el proceso de sarcopenia y otras patologías relacionadas con la atrofia muscular.

1.2.4 Agotamiento de las células satélite

Las células satélite son un tipo de células madre adultas localizadas en el tejido muscular esquelético, cruciales para el crecimiento, reparación y regeneración muscular. Situadas entre la membrana plasmática del miocito y la lámina basal, estas células permanecen en un estado de quiescencia hasta que se activa una señal de daño o estrés muscular. Una vez activadas, las células satélite proliferan y se diferencian en mioblastos, que luego se fusionan para formar nuevas fibras musculares o reparar las existentes. Su estudio es fundamental en el campo de la biomedicina, ya que ofrece perspectivas prometedoras para tratar enfermedades musculares degenerativas y mejorar la recuperación de lesiones musculares.

Durante el proceso de envejecimiento, tanto el número como la capacidad regenerativa de las células satélite disminuyen, lo que resulta en una menor eficacia para llevar a cabo la reparación muscular y, por consiguiente, promueve el desarrollo de sarcopenia (Cade y Yarasheski, 2006). Este descenso en el número de células satélite se debe, en parte, a cambios en su proliferación, a la respuesta a estímulos inductores de proliferación y al déficit en la capacidad para reponer la reserva de células satélite (Day et al., 2010). Además, la pérdida de capacidad regenerativa parece estar relacionada con el acortamiento de los telómeros en estas células (Tichy et al., 2017). Por otra parte, la autofagia, un mecanismo celular crucial en la degradación de componentes celulares disfuncionales y agregados proteicos para mantener el equilibrio celular, se muestra esencial para que las células satélite mantengan un estado de quiescencia durante el envejecimiento y eviten entrar en senescencia (Potes et al., 2019). Sin embargo, este proceso se ve afectado por la degradación proteica y el aumento del estrés oxidativo (Wiedmer et al., 2021). La pérdida de funcionalidad de las células satélite contribuye directamente a la atrofia muscular, exacerbando

los efectos de la sarcopenia. Por tanto, preservar la capacidad de regeneración muscular emerge como un aspecto clave a investigar para retardar este síndrome (Wiedmer et al., 2021).

1.3 Obesidad y sarcopenia

Durante el proceso de envejecimiento, la distribución corporal de la grasa experimenta cambios significativos, caracterizados por una reducción de la grasa subcutánea y un aumento de la grasa visceral y abdominal (Tchkonina et al., 2010). Estos cambios se acompañan de la infiltración de grasa en el músculo, un fenómeno conocido como mioesteatosis. La infiltración de grasa intramuscular contribuye a la disminución de la función muscular, dando lugar a la sarcopenia (Delmonico et al., 2009). La obesidad, por su parte, se trata de una condición que agrava la infiltración grasa y el deterioro muscular, contribuyendo al desarrollo de la obesidad sarcopénica (Delmonico et al., 2009). La obesidad sarcopénica es una condición compleja y multifacética que se produce debido a cambios metabólicos asociados a una vida sedentaria, a trastornos del tejido adiposo, a diversas comorbilidades y al envejecimiento. Esta dualidad crea un estado clínico particularmente desafiante, ya que ambos componentes interactúan negativamente, exacerbando los efectos adversos sobre la salud.

La obesidad y la sarcopenia forman un ciclo vicioso que agrava las condiciones de salud de los individuos afectados. El exceso de tejido adiposo promueve la liberación de citoquinas inflamatorias induciendo un estado de inflamación crónica, lo que contribuye a la degradación de la masa muscular y a la disminución de la capacidad regenerativa del músculo (Addison et al., 2014; Batsis & Villareal, 2018). Se ha descrito que aquellos individuos con una mayor cantidad de grasa intramuscular presentan una menor movilidad respecto a aquellos individuos con una menor infiltración grasa. Esta menor capacidad de movimiento promueve el sedentarismo y una mayor disfunción muscular, asociándose con un mayor grado de sarcopenia (Dubé et al., 2006). A su vez, la pérdida de masa y fuerza muscular, característica de la sarcopenia, reduce la capacidad de oxidar grasas y disminuye la actividad física, lo que favorece un mayor almacenamiento de grasa y perpetúa la obesidad (Batsis y Villareal, 2018). También cabe mencionar que las células satélite, esenciales para la regeneración y reparación del tejido muscular, bajo ciertas condiciones patológicas o de envejecimiento, presentan una notable plasticidad que les permite diferenciarse no solo en miocitos, sino también en otros tipos celulares, como los adipocitos (Asakura et al., 2001; Jackson et al., 1999; Tosic et al., 2018). Bajo ciertas condiciones, aún desconocidas, se ha visto que pueden transformarse en ese tipo celular y aumentar la cantidad de grasa infiltrada en el músculo. Este ciclo de retroalimentación negativa no solo deteriora la función física y la movilidad, sino que también incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Romper este ciclo requiere de intervenciones integrales que promuevan simultáneamente la reducción de grasa y el fortalecimiento muscular. Para ello, es necesario

descifrar la complejidad de las respuestas celulares en el contexto de la obesidad y la sarcopenia con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas que preserven la masa y función muscular.

2. Objetivos

La convergencia de la sarcopenia y la obesidad supone un problema de gran envergadura ya que la masa y la capacidad funcional del músculo esquelético no son fácilmente recuperables. La evaluación del efecto del sobrepeso, considerado como una etapa inicial de obesidad, es clave para comprender como los primeros indicios de infiltración grasa en el músculo esquelético afectan a la pérdida de masa y funcionalidad muscular. Este estudio no solo permitiría entender mejor la fisiopatología de esta condición, sino que también proporcionaría la base para el diseño e implementación de intervenciones preventivas efectivas dirigidas a frenar o revertir este proceso patológico.

En base a estas premisas, el objetivo general del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica del papel del sobrepeso en el desarrollo de la sarcopenia, con el fin de discernir los mecanismos por los cuales la acumulación de grasa intramuscular afecta la función muscular. Para ello, el presente estudio pretende responder a los siguientes objetivos específicos:

- ¿El sobrepeso juega un papel relevante en el desarrollo de la sarcopenia?
- ¿Cómo afecta el sobrepeso a los mecanismos celulares desencadenantes de sarcopenia?

3. Material y métodos

Dado su carácter bibliográfico, la realización de este trabajo se ha llevado a cabo recopilando información de artículos, informes y otras fuentes sobre la sarcopenia y como ésta se ve afectada por la obesidad y el sobrepeso. Las referencias bibliográficas utilizadas en este trabajo provienen de diferentes plataformas de búsqueda científica:

1. Pubmed

PubMed es una plataforma de acceso libre, creada en 1996, que mayormente alberga los contenidos de la base de datos MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos). A través de su buscador básico o avanzado, los usuarios pueden consultar referencias bibliográficas y resúmenes de artículos de investigación biomédica. MEDLINE, la base de datos principal de PubMed, cuenta con aproximadamente 4800 revistas publicadas en los Estados Unidos y en más de 70 países alrededor del mundo. Hasta la fecha, alberga más de 37 millones de citas y, además, se está llevando a cabo un proceso gradual de carga de citas anteriores a 1966, incluyendo artículos desde 1871.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>)

2. Google Scholar

Google Scholar, conocido en español como Google Académico, es un motor de búsqueda diseñado en 2005 por Google para acceder a contenido y bibliografía científico-académica. Este sitio indexa una amplia gama de fuentes, incluyendo editoriales, bibliotecas, repositorios y bases de datos bibliográficas, entre otros recursos académicos.

(https://en.wikipedia.org/wiki/Google_Scholar)

3. Web of Science (WOS)

WOS es una plataforma web diseñada para la búsqueda de información en diversos campos, no solo científicos, sino también en áreas como la sociología. Esta plataforma fue creada en 1945 por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT).

(<https://www.recursoescientificos.fecyt.es/licencias/productos-contratados/wos>)

Para recopilar toda la información necesaria para el desarrollo de este trabajo se utilizaron una serie de operadores booleanos para combinar diversas palabras clave. Inicialmente, se buscó información sobre las características generales de la sarcopenia y porqué se produce durante el envejecimiento. La búsqueda bibliográfica siguió con un análisis de las causas principales de la sarcopenia y, finalmente, se recopilaron artículos sobre el papel del sobrepeso en el progreso de esta enfermedad. Se tuvieron en cuenta, preferentemente, aquellos artículos científicos y revisiones en inglés que no tuviesen una antigüedad superior a 15 años.

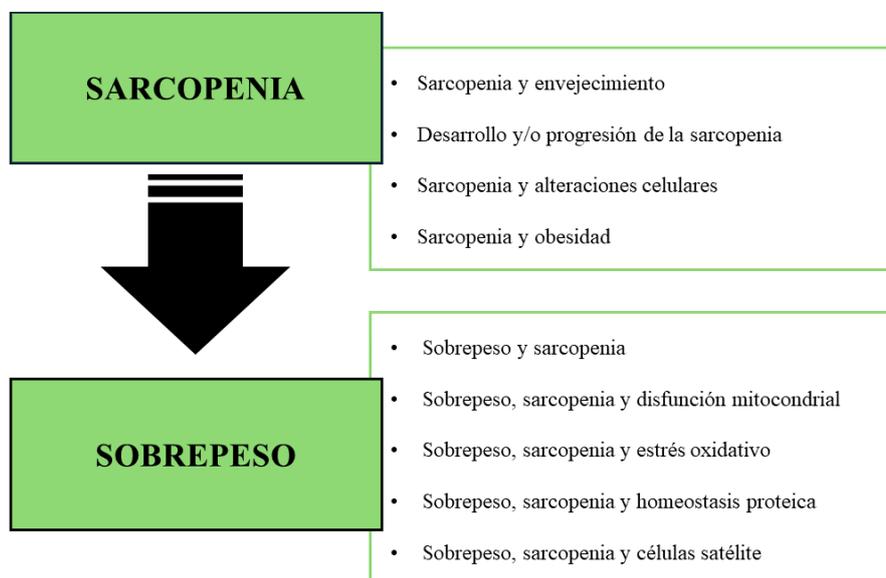


Figura 2. Diagrama de las principales combinaciones de palabras utilizadas en este estudio

4. Resultados y discusión

En la sociedad occidental actual, caracterizada por un envejecimiento de la población debido al aumento de la esperanza de vida y una tendencia creciente al sedentarismo, la obesidad sarcopénica y sus efectos negativos han ganado relevancia debido al creciente número de personas afectadas (Roh y Choi, 2020). Paralelamente, en los últimos años ha crecido el interés por investigar los problemas relacionados con el sobrepeso, una condición que afecta a una proporción cada vez mayor de la población (Potes et al., 2017, 2019). Sin embargo, existe una escasez de estudios científicos que evalúan la repercusión del sobrepeso a nivel muscular, un área que está cobrando cada vez más importancia ya que podría ayudar a prevenir los efectos de la obesidad. En este contexto, el presente trabajo se ha centrado en analizar el impacto del sobrepeso en el músculo esquelético de personas envejecidas.

4.1.1 ¿Qué factores del sobrepeso contribuyen al inicio de la sarcopenia?

La obesidad y el sobrepeso, aunque a menudo se confunden, no son la misma condición dado que afectan al organismo de diferente manera. La Organización Mundial de la Salud (OMS) califica al sobrepeso como una afección y a la obesidad como una enfermedad crónica. Según la OMS, el sobrepeso implica un ligero exceso de peso corporal debido al acúmulo de masa grasa, mientras que la obesidad es considerada como una condición más grave caracterizada específicamente por un exceso de grasa corporal que afecta negativamente la salud (*Organización Mundial de La Salud*, 2024). Ambos estados se determinan generalmente mediante el índice de masa corporal (IMC). El sobrepeso en personas adultas se define por un IMC de 25 a 29.9 y la obesidad se clasifica con un IMC igual o superior a 30. Es importante diferenciar entre ambos porque la obesidad está asociada a un mayor riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer, mientras que el sobrepeso, aunque también puede incrementar el riesgo de estos problemas, no lo hace con la misma intensidad.

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso ha alcanzado niveles alarmantes a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública de gran magnitud. Según datos recientes de la OMS, en torno a 2500 millones de adultos mayores de 18 años en el mundo tienen exceso de masa grasa corporal, de los cuales más de 890 millones presentan obesidad (*Organización Mundial de La Salud*, 2024). Esta tendencia se observa tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, afectando a todas las edades y estratos socioeconómicos. El envejecimiento es un factor clave que contribuye al sobrepeso y la obesidad, debido a una serie de cambios fisiológicos y de estilo de vida que ocurren con la edad. A medida que las personas envejecen, su metabolismo basal tiende a disminuir, lo que puede llevar a un incremento en la acumulación de grasa corporal si no se ajustan adecuadamente la ingesta calórica y los niveles de actividad física. Este aumento en el peso y la grasa corporal no solo afecta la salud en general, sino que también acelera el

deterioro de la masa muscular, promoviendo el desarrollo de sarcopenia (Alley et al., 2008). Esta interacción entre envejecimiento, obesidad o sobrepeso y sarcopenia incrementa el riesgo de discapacidad, subrayando la importancia de intervenciones dirigidas a mantener un peso saludable y preservar la masa muscular en las personas mayores. Asimismo, la evaluación del impacto del sobrepeso, considerado como una fase inicial de obesidad, está ganando cada vez más relevancia para entender cómo los primeros signos de infiltración grasa en el músculo esquelético influyen en la pérdida de masa y funcionalidad muscular.

El incremento de masa grasa corporal se asocia con una serie de alteraciones celulares que contribuyen a diversos problemas de salud. A nivel celular, se ha descrito que el sobrepeso promueve el desarrollo de **hiperglucemia**, es decir, la acumulación de niveles altos de glucosa en sangre (Toelsie et al., 2023). El sobrepeso altera el funcionamiento de las vías de señalización de la insulina causando una menor captación de glucosa por el músculo, una lipogénesis alterada y un aumento de la producción de glucosa por el hígado. Estas tres alteraciones llevan finalmente a un aumento de la glucosa en sangre y al consecuente posible desarrollo de diabetes tipo II (Jeevendra Martyn et al., 2008). Pese a que la relación directa entre la hiperglucemia y la sarcopenia no es completamente clara y está influenciada por múltiples factores, la hiperglucemia crónica puede contribuir indirectamente al desarrollo de sarcopenia a través de varios mecanismos. Niveles elevados de glucosa en sangre pueden llevar a una mayor producción de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs), los cuales pueden acumularse en los tejidos y afectar negativamente la estructura y función de las proteínas musculares (Momma et al., 2011; Olson et al., 2021), incluyendo las que son importantes para el mantenimiento de la masa muscular. Por otra parte, la resistencia a la insulina, común en la hiperglucemia asociada al sobrepeso, puede interferir con la capacidad del músculo para utilizar eficientemente los nutrientes y promover el almacenamiento de grasa intramuscular, lo que resulta en el deterioro de la función muscular. También se ha descrito que la alta disponibilidad de glucosa inhibe la proliferación de las células satélite, lo que sugiere que la concentración de glucosa afecta la determinación del destino celular (Furuichi et al., 2021)

Por ello, la hiperglucemia podría afectar negativamente la capacidad regenerativa de las miofibras, las cuales ya se ven afectadas por el propio envejecimiento, y así facilitar la sarcopenia. Otro estudio también reveló que la diferenciación terminal de mioblastos hiperglucémicos resulta en miotubos significativamente hipertróficos y altamente ramificados con una disposición perturbada de la cadena pesada de miosina (Badu-Mensah et al., 2022). La evaluación funcional de estas fibras musculares derivadas de mioblastos hiperglucémicos también demostró una fatigabilidad comparativamente aumentada (Badu-Mensah et al., 2022). En conjunto, los mioblastos hiperglucémicos mostraron una capacidad deficiente de regeneración y funcionalidad muscular, lo cual coincide con los síntomas de sarcopenia. Por lo tanto, aunque la hiperglucemia

no es la única causa de sarcopenia, puede ser un factor contribuyente importante en personas de edad avanzada con sobrepeso.

La hiperglucemia y la resistencia a insulina inducida por el sobrepeso promueven un estado de **inflammaging**, donde el organismo experimenta una inflamación crónica de bajo grado que se desarrolla y persiste con el envejecimiento (Franceschi et al., 2000). Este proceso se caracteriza por una activación continua y disfuncional del sistema inmunológico, que resulta en una producción constante de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios. A diferencia de la inflamación aguda, que es una respuesta temporal y localizada a una lesión o infección, la inflamación crónica no se resuelve fácilmente y puede afectar a múltiples sistemas y órganos del cuerpo. Inflammaging es el resultado de varios factores acumulativos incluyendo la acumulación de AGEs, la activación persistente de vías de señalización inflamatorias y el daño celular inducido por el estrés oxidativo. Por una parte, la inflamación crónica asociada al envejecimiento se ve exacerbada por el sobrepeso al promover la acumulación de AGEs y lípidos oxidados (Daussin et al., 2021; Teissier y Boulanger, 2019), ambos derivados de la hiperglucemia sostenida. Estos productos dañan las células y tejidos, induciendo una respuesta inflamatoria persistente. La inflamación crónica, a su vez, puede agravar la resistencia a la insulina y perpetuar la hiperglucemia (Shimi et al., 2024), creando un ciclo vicioso. Este estado inflamatorio continuado en el tiempo puede estar exacerbado por la liberación de citoquinas proinflamatorias por parte del tejido adiposo pudiendo aumentar el riesgo de sarcopenia (Pawelec et al., 2014).

En el proceso inflamatorio descrito, diversas moléculas varían su concentración en el organismo causando diferentes consecuencias. La inflamación está inversamente relacionada con la concentración de IGF-1, una molécula que participa en la vía de regulación del anabolismo muscular y está relacionada con la sarcopenia, la fragilidad y la mortalidad (Chung et al., 2009). También se ha demostrado que una exposición larga a los niveles altos de IL-6 que se producen en un estado inflamatorio crónico promueve el catabolismo muscular y la pérdida de fuerza muscular, ambos relacionados con la sarcopenia (Belizário et al., 2016). En este último estudio también se observó una relación entre la pérdida de masa muscular y las altas concentraciones de TNF- α , otro marcador inflamatorio, debido a que este promueve la apoptosis de las células musculares (Belizário et al., 2016).

Un estado de inflamación crónica inducida por la hiperglicemia y el sobrepeso también está relacionado con la aparición de un **entorno oxidante**. Durante una respuesta inflamatoria, los leucocitos y macrófagos liberan ROS como parte de su función para eliminar células dañadas. Sin embargo, cuando la inflamación se vuelve crónica o persistente, como ocurre en personas envejecidas con sobrepeso, la producción de ROS puede exceder la capacidad antioxidante del organismo. Este desequilibrio redox resulta en el daño oxidativo de proteínas, lípidos y ácidos

nucleicos, lo cual perpetúa la inflamación y contribuye al daño tisular y a la progresión de la enfermedad, creando un ciclo nocivo (figura 3) (Ranneh et al., 2017). Además, el sobrepeso se asocia con el aumento en la producción y secreción de adipoquinas por parte del tejido adiposo, las cuales también promueven la producción de ROS e inducen daño oxidativo (Elejalde Guerra, 2001; Jin et al., 2018; Naomi et al., 2023).

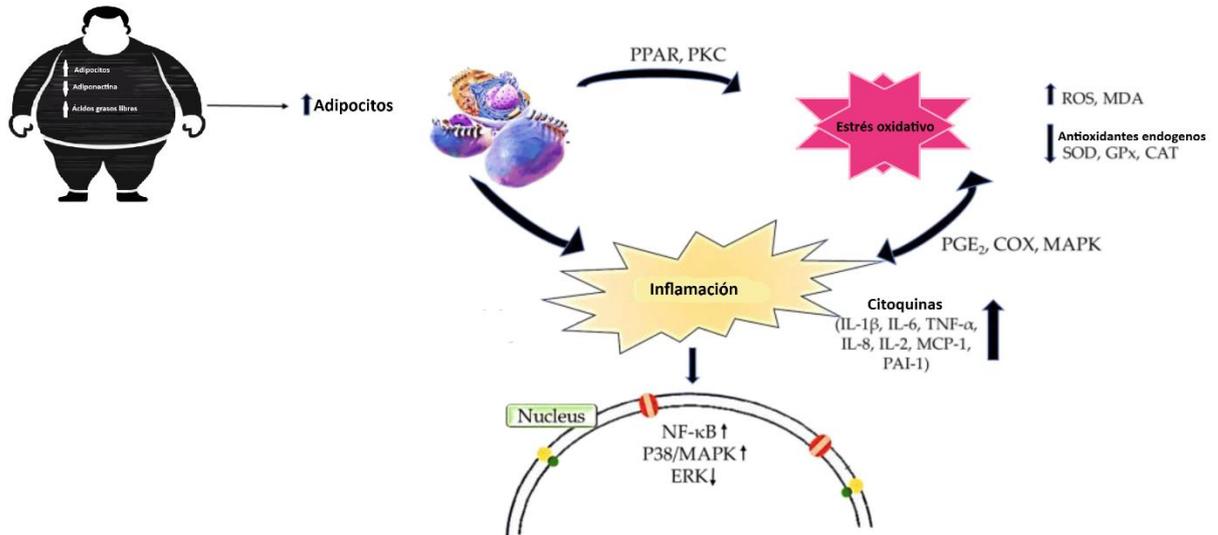


Figura 3. Causa de la producción de ROS y su relación cíclica con la inflamación.
 Adaptación de la figura realizada en 2023 por Naomi et al (Naomi et al., 2023)

El estrés oxidativo, considerado como uno de los principales mecanismos celulares desencadenantes de la sarcopenia, juega, a su vez, un papel crucial en la regulación del resto de vías involucradas en esta patología: la disfunción mitocondrial, la homeostasis proteica y el agotamiento de las células satélite. Las ROS, producidas en exceso, dañan las mitocondrias, las cuales son esenciales para la producción de energía y la regulación del metabolismo celular. El daño mitocondrial no solo afecta a las células para generar ATP de manera eficiente, sino que también desencadena una cascada de eventos que perturban la homeostasis proteica. Las proteínas oxidadas o mal plegadas pueden acumularse, sobrecargando los sistemas de eliminación de proteínas defectuosas y contribuyendo al estrés proteostático. Además, el estrés oxidativo y el desequilibrio proteostático pueden afectar directamente a las células satélite, que son responsables de la regeneración y reparación muscular. Un ambiente oxidativo y la acumulación de proteínas mal plegadas pueden alterar la capacidad regenerativa de estas células, comprometiendo su habilidad para mantener la integridad y la función del músculo esquelético con el tiempo. Por lo tanto, el estrés oxidativo inducido por el sobrepeso parece jugar un papel determinante en el inicio

de la sarcopenia. Comprender cómo el sobrepeso compromete los mecanismos mencionados durante el envejecimiento es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir el deterioro asociado.

4.1.2 ¿Cómo afecta el sobrepeso a los principales mecanismos celulares involucrados en la progresión de la sarcopenia?

El estrés oxidativo inducido por el sobrepeso tiene un impacto significativo en los distintos sistemas de producción energética de la célula, entre los que se encuentran la glucólisis y el sistema de fosfágeno a nivel citoplasmático y, la cadena transportadora de electrones (ETC) y la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial. Las ROS, al interactuar con componentes celulares críticos, dañan distintas moléculas implicadas en estos procesos, especialmente en las mitocondrias, que son los principales organelos responsables de la producción de energía en la célula. En primer lugar, el sistema de fosfágeno también es esencial para mantener la homeostasis energética en tejidos que tienen requisitos energéticos fluctuantes, como el músculo esquelético (van Deursen et al., 1994). Curiosamente, la mayoría de los cambios enzimáticos funcionales de esta vía ocurren hacia la mediana edad, lo que resulta en una disminución de su actividad (Nuss et al., 2009) Sin embargo, el sobrepeso induce una mayor disminución en los niveles enzimáticos de la creatina kinasa en una población de edad avanzada (Potes et al., 2019). Por lo tanto, las fibras musculares de las personas con sobrepeso no pueden activar eficientemente esta vía para obtener niveles específicos de energía según la edad en situaciones que requieren un gasto energético puntual alto. Consistente con este hallazgo, se han observado también niveles alterados de la glucólisis. Un estudio ha demostrado que la alteración de la vía glucolítica y la disminución de la actividad de la piruvato quinasa descrita en el músculo esquelético envejecido se agrava con el exceso de peso y, acaba repercutiendo en la función mitocondrial (Potes et al., 2019). La entrada de productos glucolíticos en el ciclo de Krebs para promover la **fosforilación oxidativa** está controlada por la piruvato deshidrogenasa. El envejecimiento no perturba la actividad de este enzima, pero se ve muy afectada en condiciones de alimentación (Nakai et al., 1997), suponiendo una importante remodelación metabólica en la obesidad. Un estudio reciente demuestra que el sobrepeso disminuye la actividad de la piruvato deshidrogenasa y puede agravar la disfunción respiratoria mitocondrial causada por el envejecimiento (Porter et al., 2015). De hecho, la fuerte reducción en la expresión de proteínas de los complejos I, III, IV y de las subunidades de la ATP sintasa de la ETC en pacientes ancianos con sobrepeso indica que la función y eficiencia de la fosforilación oxidativa podrían estar afectadas (Potes et al., 2019). Para investigar más a fondo la relación entre el sobrepeso y la función mitocondrial en el tejido muscular esquelético de personas mayores, también se han evaluado las vías de β -oxidación y síntesis de ácidos grasos. Se ha descrito que las personas con sobrepeso no solo no mantienen la β -oxidación de ácidos grasos, sino que también exhiben una mayor síntesis de ácidos grasos, proporcionando así más evidencia

de la alteración de la homeostasis energética en una etapa tan temprana de la obesidad (Potes et al., 2019). La acumulación de ácidos grasos tiene un efecto destacado en el acoplamiento energético mitocondrial al inducir la inhibición respiratoria.

La **dinámica mitocondrial**, el equilibrio entre los procesos de fisión y fusión mitocondrial, es muy importante en el mantenimiento de la homeostasis de estos orgánulos. En personas con sobrepeso existe normalmente un exceso de nutrientes por la dieta y esto deriva en una alteración en esa homeostasis mitocondrial a nivel muscular ya que no solo se inhibe la fisión mediada por DRP1 y FIS1 sino que también se reducen los mecanismos de fusión a través de la regulación de la MFN y OPA1 (Potes et al., 2019). En conjunto, el sobrepeso induce cambios importantes en la maquinaria molecular de la dinámica mitocondrial, marcada por una disminución de ambos procesos celulares en el músculo esquelético. Por lo tanto, la regulación a la baja de la maquinaria de fusión mitocondrial, que es importante para el mantenimiento de la respiración mitocondrial bajo condiciones patológicas, también indica una disfunción mitocondrial.

La alteración en la dinámica mitocondrial implica la acumulación de mitocondrias dañadas que desencadena la vía de la **mitofagia** (Mao et al., 2013), un proceso especializado de autofagia que se encarga de la degradación selectiva de mitocondrias dañadas o disfuncionales. Sin embargo, las miopatías y otros trastornos asociados con la edad subyacen en el desarrollo de un desequilibrio resultante de la proliferación mitocondrial y la falta de procesos de degradación (Palikaras et al., 2015a, 2015b). La mitofagia es un proceso dependiente de energía; por lo tanto, la producción de energía deteriorada en los individuos con sobrepeso puede haber afectado la autofagia selectiva mitocondrial dando lugar a la acumulación de mitocondrias disfuncionales (Potes et al., 2019). Además, las mitocondrias disfuncionales son una fuente significativa de ROS y comprometen la capacidad de las células para neutralizar y eliminar las ROS. Por tanto, la acumulación de mitocondrias disfuncionales inducida por el sobrepeso exagera aún más los niveles de **estrés oxidativo** en esta patología. Asimismo, la reducción en el número y calidad de las mitocondrias da lugar a una menor generación de ATP, a la activación de vías de apoptosis y a la inducción de pérdida muscular (Carter et al., 2015; Liguori et al., 2018; Marzetti et al., 2013). La combinación de un proceso autofágico defectuoso junto con la incorrecta producción de energía y el incremento del daño oxidativo podría derivar en la aparición de patologías relacionadas con la edad y empeora la sarcopenia y la fragilidad física (Calvani et al., 2013). Por consiguiente, la acumulación de mitocondrias disfuncionales en el músculo de individuos envejecidos con sobrepeso parece ser determinante para el desarrollo de sarcopenia y fragilidad (Figura 4).

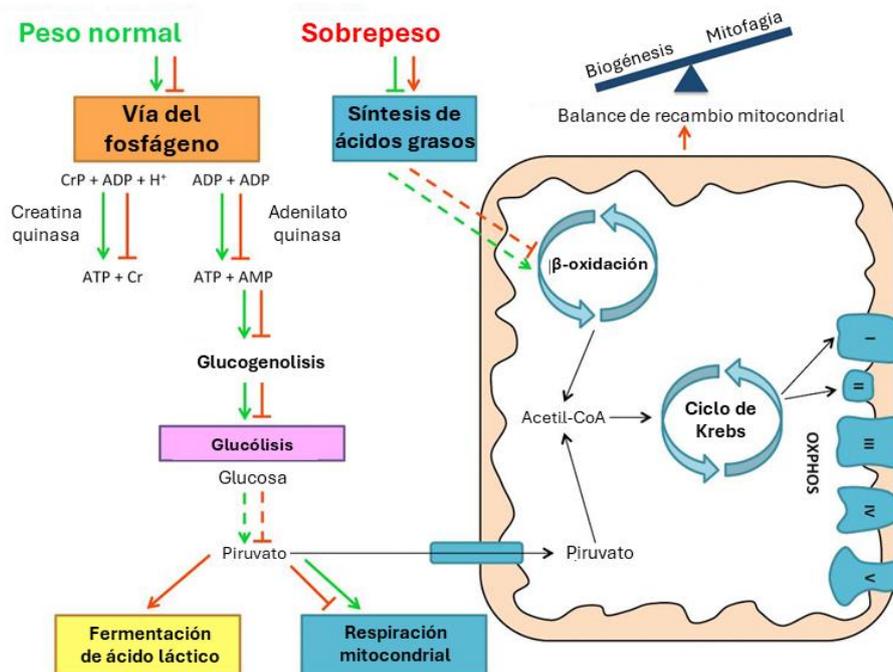


Figura 4. Efecto global del sobrepeso durante el envejecimiento en los sistemas bioenergéticos celulares. Adaptación de la figura realizada en 2019 por Potes et al (Potes et al., 2019)

El estrés oxidativo inducido por el sobrepeso también juega un papel crucial en el desequilibrio de la **homeostasis proteica** dentro de las células, otro de los factores que agravan la sarcopenia. Varios estudios han relacionado el estrés oxidativo y las alteraciones de citocinas con deficiencias en la síntesis y degradación proteica y han considerado el estrés del retículo endoplásmico como una de las principales vías involucradas en la descomposición de proteínas durante la pérdida muscular relacionada con la edad (Deldicque, 2013; Isaac et al., 2016). Curiosamente, los pacientes ancianos con sobrepeso presentan niveles elevados de peroxidación lipídica y respuestas inflamatorias junto con un incremento del estrés del retículo endoplásmico y dificultades en la síntesis correcta de proteínas (Potes et al., 2017). Al mismo tiempo, también se ha descrito una alteración del proceso autofágico, un mecanismo clave de control de calidad de proteínas que se activa en el tejido muscular para contrarrestar el daño oxidativo y los efectos perjudiciales de la acumulación de proteínas mal plegadas. Un aumento en los niveles de ROS, que es un objetivo importante de los productos de peroxidación lipídica (Anderson et al., 2012), puede activar la autofagia como un mecanismo de defensa para prevenir el daño celular en las fibras musculares esqueléticas (Rahman et al., 2014). La evaluación de los marcadores de autofagia en pacientes con sobrepeso mostró la activación de esta vía. Sin embargo, también se ha observado que el sobrepeso cursa con la acumulación de autofagosomas (Potes et al., 2017). Estos datos sugieren una posible deficiencia de las últimas fases de la autofagia en las células musculares de personas con sobrepeso. En la literatura se ha reportado una fuerte relación entre el envejecimiento y la autofagia, indicando que el envejecimiento típicamente ralentiza la

autofagia (García-Prat et al., 2016). Este hecho lleva a sugerir que el mecanismo de autofagia está sobrecargado en los ancianos y el sobrepeso parece requerir un grado de autofagia que el envejecimiento no permite. La combinación de estas disfunciones en el retículo endoplásmico y la autofagia resulta en una interrupción significativa de la homeostasis proteica, contribuyendo a la reducción del tamaño de las fibras musculares, lo que, a su vez, puede afectar a la contracción muscular y por tanto disminuir la actividad (Potes et al., 2017).

Por último, cabe mencionar que el sobrepeso también induce una alteración significativa en la capacidad miogénica y contribuye al **agotamiento de las células satélite**, elementos cruciales para la regeneración y mantenimiento del tejido muscular. El exceso de tejido adiposo provoca un entorno proinflamatorio y un aumento del estrés oxidativo, lo que afecta negativamente la señalización de la insulina y otros factores de crecimiento esenciales para la activación de las células satélite (Geiger et al., 2020). Asimismo, cuando la autofagia no funciona correctamente, hay una acumulación de desechos celulares, lo que puede alterar el entorno celular y afectar la capacidad de las células satélite para realizar su función regenerativa de manera eficiente. De hecho, se ha descrito que las personas de edad avanzada con sobrepeso muestran una actividad reducida de los factores de regulación miogénica (MRF) como MyoD, Myf5 y Myf6, lo cual compromete la diferenciación y regeneración muscular (Potes et al., 2017). Esta disminución en la actividad de los MRFs, junto con niveles no significativamente alterados de miostatina, un regulador negativo del crecimiento muscular sugiere un entorno desfavorable para las células satélite, llevándolas a un estado de senescencia en lugar de quiescencia. Esta combinación de factores resulta en una disminución de la capacidad de regeneración muscular, contribuyendo a la atrofia y degeneración del tejido en individuos mayores con sobrepeso.

Por lo tanto, el sobrepeso induce en el músculo esquelético de personas mayores una situación de estrés del retículo endoplásmico y estrés oxidativo que conduce a una acumulación de proteínas mal plegadas. Para restaurar la homeostasis celular, se incrementa la demanda de respuesta autofágica. Sin embargo, el declive o bloqueo de la autofagia relacionado con la edad resulta en una mayor pérdida de calidad muscular en pacientes con sobrepeso. Esta alteración autofágica afecta el potencial miogénico del tejido muscular esquelético, contribuyendo a una reducción en el tamaño del músculo esquelético (Figura 5).

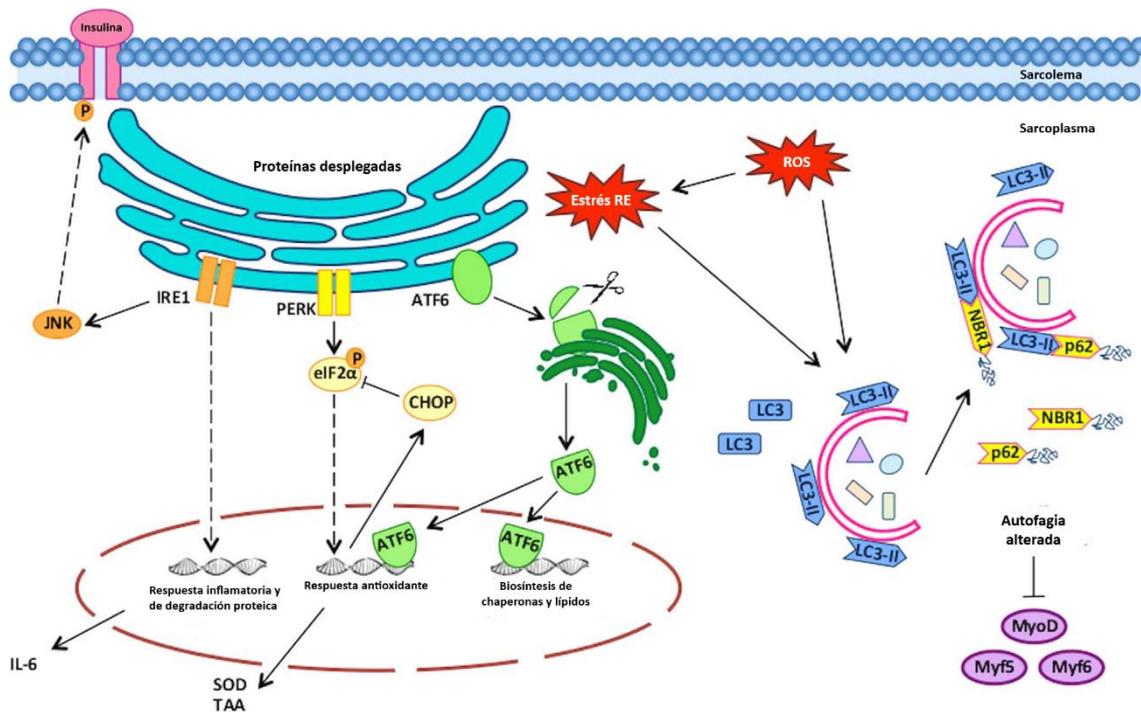


Figura 5. Efecto global del sobrepeso sobre los mecanismos involucrados en la homeostasis proteica y la capacidad miogénica del músculo esquelético de personas ancianas Adaptación de la figura realizada en 2017 por Potes et al (Potes et al., 2017)

5. Conclusión

En base a la información recopilada en esta revisión se han obtenido las siguientes conclusiones:

1. la inflamación crónica asociada al sobrepeso perpetúa un ciclo de daño muscular por lo que se podrían considerar como los principales factores implicados en el inicio de la sarcopenia.
2. El estrés oxidativo inducido por el sobrepeso promueve la disfunción mitocondrial, afectando la producción energética y exacerbando el daño celular, lo cual se asocia directamente con la progresión de la sarcopenia.
3. La alteración de la homeostasis proteica y la respuesta autofágica en el músculo esquelético debido al sobrepeso contribuye a la sarcopenia.
4. El sobrepeso promueve la sarcopenia al reducir la capacidad regenerativa de las células satélite del músculo esquelético.

6. Bibliografia

Addison, O., Drummond, M. J., Lastayo, P. C., Dibble, L. E., Wende, A. R., McClain, D. A., & Marcus, R. L. (2014). Intramuscular fat and inflammation differ in older adults: The impact of frailty and inactivity. *The Journal of nutrition, health and aging*, *18*(5), 532-538. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0019-1>

Alley, D. E., Ferrucci, L., Barbagallo, M., Studenski, S. A., & Harris, T. B. (2008). A Research Agenda: The Changing Relationship Between Body Weight and Health in Aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *63*(11), 1257-1259.

Amorim, J. A., Coppotelli, G., Rolo, A. P., Palmeira, C. M., Ross, J. M., & Sinclair, D. A. (2022). Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*, *18*(4), 243-258. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00626-7>

Anderson, E. J., Katunga, L. A., & Willis, M. S. (2012). Mitochondria as a Source and Target of Lipid Peroxidation Products in Healthy and Diseased Heart. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, *39*(2), 179-93. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05641.x>

Asakura, A., Komaki, M., & Rudnicki, M. (2001). Muscle satellite cells are multipotential stem cells that exhibit myogenic, osteogenic, and adipogenic differentiation. *Differentiation; Research in Biological Diversity*, *68*(4-5), 245-253. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2001.680412.x>

Avellaneda, J., Rodier, C., Daian, F., Brouilly, N., Rival, T., Luis, N. M., & Schnorrer, F. (2021). Myofibril and mitochondria morphogenesis are coordinated by a mechanical feedback mechanism in muscle. *Nature Communications*, *12*(1), 2091. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22058-7>

Badu-Mensah, A., Valinski, P., Parsaud, H., Hickman, J. J., & Guo, X. (2022). Hyperglycemia Negatively Affects iPSC-Derived Myoblast Proliferation and Skeletal Muscle Regeneration and Function. *Cells*, *11*(22), Article 22. <https://doi.org/10.3390/cells11223674>

Barbieri, E., & Sestili, P. (2012). Reactive Oxygen Species in Skeletal Muscle Signaling. *Journal of Signal Transduction*, *2012*, 982794. <https://doi.org/10.1155/2012/982794>

Batsis, J. A., & Villareal, D. T. (2018). Sarcopenic obesity in older adults: Aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature Reviews. Endocrinology*, *14*(9), 513-537. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>

Baumann, C. W., Kwak, D., Liu, H. M., & Thompson, L. V. (2016). Age-induced oxidative stress: How does it influence skeletal muscle quantity and quality? *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *121*(5), 1047-1052. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2016>

- Belizário, J. E., Fontes-Oliveira, C. C., Borges, J. P., Kashiabara, J. A., & Vannier, E. (2016). Skeletal muscle wasting and renewal: A pivotal role of myokine IL-6. *SpringerPlus*, 5(1), 619. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2197-2>
- Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., Zlotchenko, E., Scrimgeour, A., Lawrence, J. C., Glass, D. J., & Yancopoulos, G. D. (2001). Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature Cell Biology*, 3(11), 1014-1019. <https://doi.org/10.1038/ncb1101-1014>
- Bouزيد, M. A., Filaire, E., McCall, A., & Fabre, C. (2015). Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 45(9), 1245-1261. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0348-1>
- Bua, E., Johnson, J., Herbst, A., DeLong, B., McKenzie, D., Salamat, S., & Aiken, J. M. (2006). Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. *American Journal of Human Genetics*, 79(3), 469-480. <https://doi.org/10.1086/507132>
- Cade, W. T., & Yarasheski, K. E. (2006). Metabolic and Molecular Aspects of Sarcopenia. En M. S. Runge & C. Patterson (Eds.), *Principles of Molecular Medicine* (pp. 529-534). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-963-9_50
- Calvani, R., Joseph, A.-M., Adhietty, P. J., Miccheli, A., Bossola, M., Leeuwenburgh, C., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2013). Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy. *Biological Chemistry*, 394(3), 393-414. <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0247>
- Carter, H. N., Chen, C. C. W., & Hood, D. A. (2015). Mitochondria, Muscle Health, and Exercise with Advancing Age. *Physiology*, 30(3), 208-223. <https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2014>
- Chabi, B., Ljubicic, V., Menzies, K. J., Huang, J. H., Saleem, A., & Hood, D. A. (2008). Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell*, 7(1), 2-12. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00347.x>
- Chung, H. Y., Cesari, M., Anton, S., Marzetti, E., Giovannini, S., Seo, A. Y., Carter, C., Yu, B. P., & Leeuwenburgh, C. (2009). Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 8(1), 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2008.07.002>
- Crane, J. D., Devries, M. C., Safdar, A., Hamadeh, M. J., & Tarnopolsky, M. A. (2010). The Effect of Aging on Human Skeletal Muscle Mitochondrial and Intramyocellular Lipid Ultrastructure. *The Journals of Gerontology: Series A*, 65A(2), 119-128. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp179>

- Crescenzo, R., Bianco, F., Mazzoli, A., Giacco, A., Liverini, G., & Iossa, S. (2015). Skeletal muscle mitochondrial energetic efficiency and aging. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(5), 10674-10685. <https://doi.org/10.3390/ijms160510674>
- Dahl, R., Larsen, S., Dohlmann, T. L., Qvortrup, K., Helge, J. W., Dela, F., & Prats, C. (2015). Three-dimensional reconstruction of the human skeletal muscle mitochondrial network as a tool to assess mitochondrial content and structural organization. *Acta Physiologica*, *213*(1), 145-155. <https://doi.org/10.1111/apha.12289>
- Daussin, F. N., Boulanger, E., & Lancel, S. (2021). From mitochondria to sarcopenia: Role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication. *Experimental Gerontology*, *146*, 111247. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111247>
- Day, K., Shefer, G., Shearer, A., & Yablonka-Reuveni, Z. (2010). The depletion of skeletal muscle satellite cells with age is concomitant with reduced capacity of single progenitors to produce reserve progeny. *Developmental Biology*, *340*(2), 330-343. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.01.006>
- Deldicque, L. (2013). Endoplasmic reticulum stress in human skeletal muscle: Any contribution to sarcopenia? *Frontiers in Physiology*, *4*, 236. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00236>
- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Visser, M., Park, S. W., Conroy, M. B., Velasquez-Mieyer, P., Boudreau, R., Manini, T. M., Nevitt, M., Newman, A. B., Goodpaster, B. H., & Health, Aging, and Body. (2009). Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *90*(6), 1579-1585. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28047>
- Distefano, G., Standley, R. A., Dubé, J. J., Carnero, E. A., Ritov, V. B., Stefanovic-Racic, M., Toledo, F. G. S., Piva, S. R., Goodpaster, B. H., & Coen, P. M. (2017). Chronological Age Does not Influence Ex-vivo Mitochondrial Respiration and Quality Control in Skeletal Muscle. *The Journals of Gerontology: Series A*, *72*(4), 535-542. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw102>
- Dubé, M. C., Joannisse, D. R., Prud'homme, D., Lemieux, S., Bouchard, C., Pérusse, L., Lavoie, C., & Weisnagel, S. J. (2006). Muscle adiposity and body fat distribution in type 1 and type 2 diabetes: Varying relationships according to diabetes type. *International Journal of Obesity*, *30*(12), 1721-1728. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803337>
- Elejalde Guerra, J. I. (2001). Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *Anales de Medicina Interna*, *18*(6), 50-59.

- Espinosa, A., Casas, M., & Jaimovich, E. (2023). Energy (and Reactive Oxygen Species Generation) Saving Distribution of Mitochondria for the Activation of ATP Production in Skeletal Muscle. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *12*(8), 1624. <https://doi.org/10.3390/antiox12081624>
- Fealy, C. E., Grevendonk, L., Hoeks, J., & Hesselink, M. K. C. (2021). Skeletal muscle mitochondrial network dynamics in metabolic disorders and aging. *Trends in Molecular Medicine*, *27*(11), 1033-1044. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.07.013>
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *908*(1), 244-254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: A brief review of structure and function. *Calcified Tissue International*, *96*(3), 183-195. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>
- Furuichi, Y., Kawabata, Y., Aoki, M., Mita, Y., Fujii, N. L., & Manabe, Y. (2021). Excess Glucose Impedes the Proliferation of Skeletal Muscle Satellite Cells Under Adherent Culture Conditions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.640399>
- García-Prat, L., Muñoz-Cánoves, P., & Martínez-Vicente, M. (2016). Dysfunctional autophagy is a driver of muscle stem cell functional decline with aging. *Autophagy*, *12*(3), 612-613. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1143211>
- Geiger, A. E., Daughtry, M. R., Yen, C., Kirkpatrick, L. T., Shi, H., & Gerrard, D. E. (2020). Dual effects of obesity on satellite cells and muscle regeneration. *Physiological Reports*, *8*(15), e14511. <https://doi.org/10.14814/phy2.14511>
- Giudice, J., & Taylor, J. M. (2017). Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Current Opinion in Pharmacology*, *34*, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.005>
- González-Blanco, L., Bermúdez, M., Bermejo-Millo, J. C., Gutiérrez-Rodríguez, J., Solano, J. J., Antuña, E., Menéndez-Valle, I., Caballero, B., Vega-Naredo, I., Potes, Y., & Coto-Montes, A. (2022). Cell interactome in sarcopenia during aging. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *13*(2), 919-931. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12937>
- Hood, D. A., Memme, J. M., Oliveira, A. N., & Triolo, M. (2019). Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging. *Annual Review of Physiology*, *81*(1), 19-41. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114310>
- Isaac, S. T., Tan, T. C., & Polly, P. (2016). Endoplasmic Reticulum Stress, Calcium Dysregulation and Altered Protein Translation: Intersection of Processes That Contribute to Cancer Cachexia

Induced Skeletal Muscle Wasting. *Current Drug Targets*, 17(10), 1140-1146. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150416115721>

Jackson, K. A., Mi, T., & Goodell, M. A. (1999). Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(25), 14482-14486. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.25.14482>

Jeevendra Martyn, J. A., Kaneki, M., & Yasuhara, S. (2008). Obesity-Induced Insulin Resistance and Hyperglycemia: Etiological Factors and Molecular Mechanisms. *Anesthesiology*, 109(1), 137-148. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181799d45>

Jin, E. S., Lee, M. H., Murphy, R. E., & Malloy, C. R. (2018). Pentose phosphate pathway activity parallels lipogenesis but not antioxidant processes in rat liver. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 314(6), E543-E551. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00342.2017>

Leduc-Gaudet, J.-P., Hussain, S. N. A., Barreiro, E., & Gouspillou, G. (2021). Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), Article 15. <https://doi.org/10.3390/ijms22158179>

Lee, S.-M., Lee, S. H., Jung, Y., Lee, Y., Yoon, J. H., Choi, J. Y., Hwang, C. Y., Son, Y. H., Park, S. S., Hwang, G.-S., Lee, K.-P., & Kwon, K.-S. (2020). FABP3-mediated membrane lipid saturation alters fluidity and induces ER stress in skeletal muscle with aging. *Nature Communications*, 11(1), 5661. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19501-6>

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757-772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

Mao, K., Wang, K., Liu, X., & Klionsky, D. J. (2013). The scaffold protein Atg11 recruits fission machinery to drive selective mitochondria degradation by autophagy. *Developmental Cell*, 26(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.05.024>

Marzetti, E., Calvani, R., Cesari, M., Buford, T. W., Lorenzi, M., Behnke, B. J., & Leeuwenburgh, C. (2013). Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: From signaling pathways to clinical trials. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(10), 2288-2301. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.024>

Momma, H., Niu, K., Kobayashi, Y., Guan, L., Sato, M., Guo, H., Chujo, M., Otomo, A., Yufei, C., Tadaura, H., Saito, T., Mori, T., Miyata, T., & Nagatomi, R. (2011). Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. *European Journal of Applied Physiology*, 111(7), 1545-1552. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1779-x>

- Montes, A. M. C. (2022). *Consortio cROS: El esfuerzo de la investigación traslacional en envejecimiento y sarcopenia durante la pandemia*. Trea. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=927913>
- Morley, J. E. (2008). Sarcopenia: Diagnosis and treatment. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, *12*(7), 452-456. <https://doi.org/10.1007/BF02982705>
- Nakai, N., Sato, Y., Oshida, Y., Yoshimura, A., Fujitsuka, N., Sugiyama, S., & Shimomura, Y. (1997). Effects of aging on the activities of pyruvate dehydrogenase complex and its kinase in rat heart. *Life Sciences*, *60*(25), 2309-2314. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00286-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00286-5)
- Naomi, R., Teoh, S. H., Embong, H., Balan, S. S., Othman, F., Bahari, H., & Yazid, M. D. (2023). The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Its Impact on Cognitive Impairments—A Narrative Review. *Antioxidants*, *12*(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/antiox12051071>
- Nuss, J. E., Amaning, J. K., Bailey, C. E., DeFord, J. H., Dimayuga, V. L., Rabek, J. P., & Papaconstantinou, J. (2009). Oxidative modification and aggregation of creatine kinase from aged mouse skeletal muscle. *Aging (Albany NY)*, *1*(6), 557-572.
- Olson, L. C., Nguyen, T. M., Heise, R. L., Boyan, B. D., Schwartz, Z., & McClure, M. J. (2021). Advanced Glycation End Products Are Retained in Decellularized Muscle Matrix Derived from Aged Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(16), Article 16. <https://doi.org/10.3390/ijms22168832>
- Organización Mundial de la Salud*. (2024). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Palikaras, K., Lionaki, E., & Tavernarakis, N. (2015a). Balancing mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain energy metabolism homeostasis. *Cell Death and Differentiation*, *22*(9), 1399-1401. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.86>
- Palikaras, K., Lionaki, E., & Tavernarakis, N. (2015b). Coordination of mitophagy and mitochondrial biogenesis during ageing in *C. elegans*. *Nature*, *521*(7553), 525-528. <https://doi.org/10.1038/nature14300>
- Parkington, J. D., LeBrasseur, N. K., Siebert, A. P., & Fielding, R. A. (2004). Contraction-mediated mTOR, p70S6k, and ERK1/2 phosphorylation in aged skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *97*(1), 243-248. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01383.2003>
- Pawelec, G., Goldeck, D., & Derhovanessian, E. (2014). Inflammation, ageing and chronic disease. *Current Opinion in Immunology*, *29*, 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.03.007>

- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Popov, L.-D. (2020). Mitochondrial biogenesis: An update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(9), 4892. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15194>
- Porter, C., Hurren, N. M., Cotter, M. V., Bhattarai, N., Reidy, P. T., Dillon, E. L., Durham, W. J., Tuvdendorj, D., Sheffield-Moore, M., Volpi, E., Sidossis, L. S., Rasmussen, B. B., & Børsheim, E. (2015). Mitochondrial respiratory capacity and coupling control decline with age in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 309(3), E224-232. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00125.2015>
- Potes, Y., De Luxán-Delgado, B., Rodríguez-González, S., Guimarães, M. R. M., Solano, J. J., Fernández-Fernández, M., Bermúdez, M., Boga, J. A., Vega-Naredo, I., & Coto-Montes, A. (2017). Overweight in elderly people induces impaired autophagy in skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*, 110, 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.05.018>
- Potes, Y., Pérez-Martínez, Z., Bermejo-Millo, J. C., Rubio-Gonzalez, A., Fernandez-Fernández, M., Bermudez, M., Arche, J. M., Solano, J. J., Boga, J. A., Oliván, M., Caballero, B., Vega-Naredo, I., & Coto-Montes, A. (2019). Overweight in the Elderly Induces a Switch in Energy Metabolism that Undermines Muscle Integrity. *Aging and Disease*, 10(2), 217. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0430>
- Rahman, M., Mofarrahi, M., Kristof, A. S., Nkengfac, B., Harel, S., & Hussain, S. N. A. (2014). Reactive oxygen species regulation of autophagy in skeletal muscles. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(3), 443-459. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5410>
- Ranneh, Y., Ali, F., Akim, A. M., Hamid, H. A., Khazaai, H., & Fadel, A. (2017). Crosstalk between reactive oxygen species and pro-inflammatory markers in developing various chronic diseases: A review. *Applied Biological Chemistry*, 60(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s13765-017-0285-9>
- Reid, M. B., Khawli, F. A., & Moody, M. R. (1993). Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. *Journal of Applied Physiology*, 75(3), 1081-1087. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.3.1081>
- Roh, E., & Choi, K. M. (2020). Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 332. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00332>
- Rosenberg, I. H. (1989). Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 50(5), 1231-1233. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.5.1231>

- Shadrin, I. Y., Khodabukus, A., & Bursac, N. (2016). Striated muscle function, regeneration, and repair. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 73(22), 4175-4202. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2285-z>
- Shimi, G., Sohoul, M. H., Ghorbani, A., Shakery, A., & Zand, H. (2024). The interplay between obesity, immunosenescence, and insulin resistance. *Immunity & Ageing: I & A*, 21(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12979-024-00414-7>
- Tanhauser, S. M., & Laipis, P. J. (1995). Multiple deletions are detectable in mitochondrial DNA of aging mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(42), 24769-24775. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.42.24769>
- Tchkonia, T., Morbeck, D. E., Von Zglinicki, T., Van Deursen, J., Lustgarten, J., Scrable, H., Khosla, S., Jensen, M. D., & Kirkland, J. L. (2010). Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*, 9(5), 667-684. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x>
- Teissier, T., & Boulanger, É. (2019). The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology*, 20(3), 279-301. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09808-3>
- Tezze, C., Romanello, V., Desbats, M. A., Fadini, G. P., Albiero, M., Favaro, G., Ciciliot, S., Soriano, M. E., Morbidoni, V., Cerqua, C., Loeffler, S., Kern, H., Franceschi, C., Salvioli, S., Conte, M., Blaauw, B., Zampieri, S., Salviati, L., Scorrano, L., & Sandri, M. (2017). Age-Associated Loss of OPA1 in Muscle Impacts Muscle Mass, Metabolic Homeostasis, Systemic Inflammation, and Epithelial Senescence. *Cell Metabolism*, 25(6), 1374-1389.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.021>
- Tichy, E. D., Sidibe, D. K., Tierney, M. T., Stec, M. J., Sharifi-Sanjani, M., Hosalkar, H., Mubarak, S., Johnson, F. B., Sacco, A., & Mourkioti, F. (2017). Single Stem Cell Imaging and Analysis Reveals Telomere Length Differences in Diseased Human and Mouse Skeletal Muscles. *Stem Cell Reports*, 9(4), 1328-1341. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.08.003>
- Toelsie, J. R., Morpurgo, F., Krishnadath, I., & Bipat, R. (2023). Obesity, overweight and hyperglycemia among primary school children in a low-middle income country with a multiethnic population. *Obesity Pillars*, 5, 100053. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2022.100053>
- Tosic, M., Allen, A., Willmann, D., Lepper, C., Kim, J., Duteil, D., & Schüle, R. (2018). Lsd1 regulates skeletal muscle regeneration and directs the fate of satellite cells. *Nature Communications*, 9(1), 366. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02740-5>

Uddin, M. Z., Khaksar, W., & Torresen, J. (2018). Ambient Sensors for Elderly Care and Independent Living: A Survey. *Sensors (Basel, Switzerland)*, *18*(7), 2027. <https://doi.org/10.3390/s18072027>

van Deursen, J., Ruitenbeek, W., Heerschap, A., Jap, P., ter Laak, H., & Wieringa, B. (1994). Creatine kinase (CK) in skeletal muscle energy metabolism: A study of mouse mutants with graded reduction in muscle CK expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(19), 9091-9095. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.19.9091>

Vincent, A. E., White, K., Davey, T., Philips, J., Ogden, R. T., Lawless, C., Warren, C., Hall, M. G., Ng, Y. S., Falkous, G., Holden, T., Deehan, D., Taylor, R. W., Turnbull, D. M., & Picard, M. (2019). Quantitative 3D Mapping of the Human Skeletal Muscle Mitochondrial Network. *Cell Reports*, *26*(4), 996-1009.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.010>

Watanabe, H., Enoki, Y., & Maruyama, T. (2019). Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, *42*(9), 1437-1445. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00513>

Wiedmer, P., Jung, T., Castro, J. P., Pomatto, L. C. D., Sun, P. Y., Davies, K. J. A., & Grune, T. (2021). Sarcopenia—Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Research Reviews*, *65*, 101200. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101200>

www.ilogica.cl, I.-. (s. f.). Algunos cambios asociados al envejecimiento. *Escuela de Medicina*. Recuperado 19 de enero de 2024, de <https://medicina.uc.cl/publicacion/cambios-asociados-al-envejecimiento/>

Yeung, S. S. Y., Reijnierse, E. M., Pham, V. K., Trappenburg, M. C., Lim, W. K., Meskers, C. G. M., & Maier, A. B. (2019). Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *10*(3), 485-500. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12411>

Zong, Y., Li, H., Liao, P., Chen, L., Pan, Y., Zheng, Y., Zhang, C., Liu, D., Zheng, M., & Gao, J. (2024). Mitochondrial dysfunction: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>