



## ORIGINAL

## Relación del factor de crecimiento de fibroblastos 21 con indicadores de masa y función muscular en personas mayores con sobrepeso u obesidad. Estudio exploratorio



Javiera Balboa-Vásquez<sup>a</sup>, Ayelen Domínguez-Reyes<sup>a</sup>, Yosselyn Escandón-San Martín<sup>a</sup>, Francisca Pavicic<sup>b</sup>, Pamela Ehrenfeld<sup>b,c</sup> y Sergio Martínez-Huenschullán<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Escuela de Kinesiología, Instituto de Aparato Locomotor y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

<sup>b</sup> Laboratorio de Patología Celular, Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

<sup>c</sup> Centro Interdisciplinario de estudios del Sistema Nervioso (CISNe), Valdivia, Chile

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2020

Aceptado el 5 de noviembre de 2020

On-line el 7 de enero de 2021

#### Palabras clave:

Persona mayor  
Masa muscular  
Fuerza muscular  
Obesidad  
FGF-21

### R E S U M E N

**Antecedentes:** Descensos en la masa y en la función muscular con la edad se conjugan con el desarrollo de alteraciones metabólicas, particularmente en un contexto de obesidad. El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (*fibroblast growth factor 21* [FGF-21]) ha sido sugerido como un mediador común de ambos procesos. Se desconocen estudios que hayan investigado la asociación entre FGF-21 con indicadores de masa y función muscular en individuos de edad avanzada con sobrepeso u obesidad. Por tanto, este estudio tuvo por objetivo investigar la asociación entre los niveles plasmáticos de FGF-21 y los indicadores de masa y de función muscular en individuos de edad avanzada en un contexto de sobrepeso u obesidad.

**Materiales y métodos:** Estudio exploratorio en el cual se incluyeron 39 individuos de edad avanzada, entre 60 y 70 años, con índices de masa corporal (IMC) > 25 kg/m<sup>2</sup>. Como variables de estudio se valoraron la masa muscular apendicular (MMA), la dinamometría prensil, el tiempo en pararse-sentarse 5 veces (TPS5), los niveles plasmáticos de FGF-21, la glucemia y la insulinemia en ayuno, además del índice *homeostatic model assessment* (HOMA-IR) para determinar la presencia de resistencia a la insulina.

**Resultados:** Se encontró una asociación entre FGF-21 vs TPS5 ( $\rho = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ). Además, las concentraciones de FGF-21 fueron significativamente más altas en individuos con resistencia a la insulina ( $p < 0,05$ ), en conjunción con tener menores niveles de MMA.

**Conclusión:** Existe asociación entre los niveles plasmáticos de FGF-21 y los marcadores de función muscular en individuos de edad avanzada con sobrepeso u obesidad. Futuros estudios deberían investigar potenciales causalidades entre estas asociaciones.

© 2020 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Relationship between fibroblast growth factor-21, muscle mass, and function outcomes in overweight and obese older adults living in the community. An exploratory study

### A B S T R A C T

**Background:** Age-related decreases in muscle mass and function are associated with the development of metabolic impairments, particularly in the context of obesity. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) has been suggested as a common mediator of both processes. No known studies have examined the association between FGF-21 and muscle mass and function in overweight or obese older adults. With this in mind, this study aimed to investigate the association between plasma levels of FGF-21 and muscle mass and function outcomes in overweight or obese older adults.

#### Keywords:

Older adult  
Muscle mass  
Muscle strength  
Obesity  
FGF-21

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sergio.martinez@uach.cl](mailto:sergio.martinez@uach.cl) (S. Martínez-Huenschullán).

**Materials and methods:** Exploratory study, which included 39 adults of 60–70 years old with body mass indexes  $> 25 \text{ kg/m}^2$ . As study outcomes, measurements were made of appendicular muscle mass (AMM), grip strength, 5 times sit-to-stand test (5xSTT), as well as plasma levels of FGF-21, fasting glucose, and insulin. The homeostatic model assessment index (HOMA-IR) was also calculated to determine the presence of insulin resistance.

**Results:** Significant relationships were found between plasma levels of FGF-21 vs 5xSTT ( $\rho = 0.49$ ;  $P < .05$ ). Moreover, FGF-21 levels were significantly higher in those with insulin resistance ( $P < .05$ ), as well as with having lower levels of AMM ( $P < .05$ ).

**Conclusion:** There is a relationship between the plasma levels of FGF-21 and muscle function outcomes in overweight or obese older adults. Future studies should investigate the potential causalities between these relationships.

© 2020 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En la actualidad, el creciente número de individuos de edad avanzada ha ido de la mano con el aumento en la prevalencia de alteraciones musculares asociadas al envejecimiento<sup>1</sup>. Es así como una de las alteraciones más frecuentes y mejor descritas es el descenso de la masa y de la fuerza muscular, fenómeno denominado sarcopenia<sup>2</sup>.

Sin embargo, este descenso en la masa y en la función muscular en individuos de edad avanzada no solo tiene consecuencias desde un punto de vista mecánico y funcional<sup>3</sup>, sino que además predispone a la persona al desarrollo de alteraciones metabólicas<sup>4,5</sup>. Es así como se han establecido relaciones entre el desarrollo de sarcopenia y resistencia a la insulina durante el envejecimiento<sup>6</sup>, particularmente en individuos con sobrepeso y/u obesidad<sup>7</sup>. El mecanismo aún no está del todo esclarecido; sin embargo, se plantea que descensos en la masa muscular asociados a aumentos de depósitos lipídicos intramusculares provocan disrupciones en el proceso de formación y translocación de vesículas transportadoras de glucosa como el transportador de glucosa tipo 4 (*glucose transporter type 4* [GLUT4])<sup>6</sup>. Dicha función, tradicionalmente atribuida a la insulina pancreática, es asistida y potenciada por hormonas producidas por tejidos insulinosensibles, tales como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo<sup>8</sup>.

En el caso del músculo esquelético, estos mediadores reciben el nombre de mioquinas<sup>9</sup>, entre las que destaca la acción del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (*fibroblast growth factor 21* [FGF-21])<sup>10</sup>. Esta es una hormona peptídica de bajo peso molecular ( $\sim 20 \text{ kDa}$ ) que desempeña roles en la regulación de la homeostasis energética<sup>11</sup> mediante la potenciación de la acción de la insulina en la captación de glucosa por parte del músculo esquelético<sup>12</sup>. Además, estimula la oxidación de ácidos grasos e inhibe la lipogénesis<sup>11</sup>. En condiciones normales, el FGF-21 se encuentra en bajas concentraciones plasmáticas, pero condiciones como el ayuno, el estrés y los trastornos metabólicos inducen su liberación<sup>13</sup>. En este contexto, se ha descrito que las concentraciones plasmáticas de este factor de crecimiento son más elevadas en individuos con obesidad y diabetes tipo 2 respecto a sus pares sanos<sup>12</sup>. Si bien, intuitivamente, este aumento puede ser observado como algo positivo, se ha sugerido que este incremento sería un mecanismo metabólico compensatorio dado que, en condiciones de obesidad, los tejidos desarrollarían resistencia a la acción de FGF-21<sup>14</sup>. Desde ahí se pueden comprender los hallazgos de Barb et al.<sup>15</sup>, quienes observaron relaciones negativas entre los niveles circulatorios de FGF-21 y marcadores de sensibilidad a la insulina, particularmente del músculo esquelético. Complementariamente, se ha observado que el FGF-21 plasmático aumenta con la edad<sup>16</sup>, lo cual sugeriría mecanismos compensatorios similares ante el esperado descenso en la función metabólica con el envejecimiento<sup>17</sup>.

Interesantemente, se ha propuesto que el FGF-21 tiene funciones reguladoras de la masa muscular. Al respecto, estudios preclínicos muestran que tras periodos de ayuno se inducen incre-

mentos en la concentración de FGF-21 que, a su vez, promueven procesos atróficos musculares<sup>13</sup>. Por lo anterior, se propone que el FGF-21 tendría funciones regulatorias tanto a nivel de masa como de función metabólica muscular.

A la fecha, se desconocen estudios que hayan investigado la presencia de asociaciones entre FGF-21 e indicadores de masa y función muscular en individuos de edad avanzada con algún grado de sobrepeso u obesidad. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue investigar la asociación entre los niveles plasmáticos de FGF-21 e indicadores de masa y función muscular en individuos de edad avanzada en un contexto de sobrepeso u obesidad.

## Material y métodos

### Participantes

Este es un estudio exploratorio aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valdivia (código 228/2019). A través de un muestro no probabilístico por conveniencia se reclutó a adultos mayores de la comunidad, todos de la comuna de Valdivia, Chile. Los participantes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre los 60 y 70 años, índice de masa corporal (IMC)  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , presentar una función cognitiva normal y no haber consumido antiinflamatorios de forma aguda en las 2 semanas previas a las evaluaciones. Se excluyeron los individuos con fragilidad vascular y con diagnóstico de cáncer.

### Valoración del estado cognitivo

Posteriormente, a todos los participantes se les realizó el cuestionario Minimental abreviado, el cual es un instrumento validado en Chile para la valoración del estado cognitivo de individuos de edad avanzada<sup>18</sup>. Finalmente, se obtuvo el consentimiento informado de los voluntarios.

### Mediciones clínicas

Datos personales tales como edad y comorbilidades fueron consultadas. Además, se valoró el peso (kg), mediante una balanza (OMRON®, modelo HBF-514c) en la que el voluntario debía encontrarse descalzo y sin exceso de ropa; la estatura (cm), mediante un tallímetro de pared (SECA®); la masa adiposa total (porcentaje [%] del peso corporal), mediante un bioimpedanciómetro (OMROM®, modelo Hbf-514c)<sup>19</sup>, y la masa muscular apendicular (MMA). Para determinar la MMA se utilizó la siguiente fórmula, validada en adultos mayores chilenos<sup>20</sup>:  $\text{MMA (kg)} = 0,107 * (\text{peso, en kg}) + 0,251 * (\text{altura de rodilla, en cm}) + 0,197 * (\text{circunferencia de la pantorrilla, en cm}) + 0,047 * (\text{dinamometría prensil, en kg}) - 0,034 * (\text{circunferencia de la cadera, en cm}) + 3,4178 * (\text{sexo [1 si es hombre, 0 si es mujer]}) - 0,02 * (\text{edad, en años}) - 7,646$ . Para esto, se realizaron las siguientes mediciones antropométricas: 1) circunferencia de cadera (cm), la cual fue definida como el máximo perímetro a nivel

glúteo; 2) circunferencia de pantorrillas (cm), la cual fue definida como el perímetro máximo del segmento pierna de la extremidad dominante, y 3) altura de rodillas (cm), la cual fue medida con el voluntario en posición sedente y rodillas en flexión de 90°, ubicándose un extremo del antropómetro (Rosscraft®) bajo el talón y el otro extremo sobre los cóndilos femorales. Para los análisis posteriores el resultado fue normalizado según el peso corporal de cada voluntario.

En términos de función muscular, se aplicaron dos pruebas clínicas: el tiempo en pararse-sentarse 5 veces (TPS5) y la dinamometría prensil. En el TPS5 se midió el tiempo (en segundos) que el participante tardaba en TPS5 de una silla<sup>21</sup>, en donde mayores tiempos indican un peor rendimiento. En la dinamometría prensil el paciente debía permanecer sentado, con la espalda apoyada en el respaldo, con el hombro en posición neutra y el codo en flexión de 90°. Con un dinamómetro de mano digital (Baseline®, modelo 12-0286) se realizaron tres intentos en su extremidad dominante con periodos de descanso de al menos 1 min entre intentos. Para los análisis posteriores se consideró el promedio de los tres intentos<sup>22</sup>. Para medir la masa adiposa total de los voluntarios se utilizó un bioimpedanciómetro (OMRON®, modelo HBF-514c) según las instrucciones del fabricante. Para determinar si los participantes eran físicamente activos, se consultó a cada uno si cumplían el criterio de realizar, al menos, 150 min a la semana de actividad física de intensidad moderada, 75 min de actividad física intensa o una combinación de ambas, según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud<sup>23</sup>.

#### Mediciones bioquímicas

La extracción de sangre y la medición de la glucemia (mmol/l, glucómetro ACCU-CHECK® Active) se realizó en condiciones de ayuno (de al menos 8 h). A su vez, se tomaron muestras de sangre venosa (2 a 3 ml) a cada participante desde la cara ventral del codo, las cuales fueron recolectadas en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Posteriormente fueron centrifugadas a 1.500 g por 10 min a temperatura ambiente, para así extraer el plasma y guardarlo a –80 °C. Teniendo recolectadas la totalidad de muestras, los niveles de insulina en plasma (μUI/ml) fueron valorados mediante un ensayo enzimático fluorométrico específico para este fin (ST AIA-PACK IRI, Tosoh®). Los niveles de colesterol total (mg/dl) y de triglicéridos (mg/dl) fueron medidos a través de ensayos enzimáticos (Colestat y TG color, Wiener lab®) en un equipo Konelab PRIME 60 (Thermo Scientific®) según las instrucciones del fabricante. Por otro lado, los niveles plasmáticos de FGF-21 (pg/ml) fueron medidos mediante un kit ELISA específico para este propósito (R&D Systems®, número de catálogo DF2100) siguiendo las instrucciones del fabricante. Estas mediciones fueron realizadas en lector de ELISA (Bio-Rad®, modelo iMARK). La presencia de resistencia a la insulina fue determinada mediante el índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), el cual establece como punto de corte el valor de 2,6 o más para asociarse a la presencia de resistencia a la insulina, según lo descrito anteriormente en individuos de edad avanzada chilenos<sup>24</sup>. El HOMA-IR se calculó mediante la siguiente fórmula: (insulinemia en ayunas \* glucemia en ayunas) / 405.

#### Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas en términos de frecuencias absolutas, mientras que las variables cuantitativas fueron descritas en términos de mediana y rango intercuartil. Para comparaciones entre voluntarios con y sin resistencia a la insulina se aplicó la prueba de Mann-Whitney. Para investigar la presencia de asociaciones entre las variables de interés se calcularon los índices de correlación de Spearman. Los análisis estadísticos y gráficos se

**Tabla 1**  
Características generales de los participantes

Parámetro	n = 39
Sexo (M/F)	8/31
Edad (años)	66 [63-68]
Peso (kg)	76 [69-90]
Estatura (cm)	153 [148-159]
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	33 [29-36]
Masa adiposa total (% peso corporal)	47 [41-51]
Masa muscular total (% peso corporal)	23 [21-24]
Masa muscular apendicular (% peso corporal)	21 [20-22]
Dinamometría prensil (kg)	20 [17-28]
Pararse-sentarse (s)	11 [9-13]
Glucemia en ayuno (mmol/l)	5,9 [5,4-6,5]
Insulina en ayuno (μUI/ml)	12,1 [7,8-16,1]
HOMA-IR	3,1 [1,9-4,5]
Colesterol total (mg/dl)	186 [156-211]
Triglicéridos (mg/dl)	126 [98-167]
FGF-21 (pg/ml)	237 [160-326]
Comorbilidades	
Resistencia a la insulina (Sí/No)	25/14
Diabetes mellitus tipo 2 (Sí/No)	13/26
Hipertensión arterial (Sí/No)	22/17
Hipercolesterolemia (Sí/No)	4/35
Hipotiroidismo (Sí/No)	5/34
Físicamente activo (Sí/No)	8/31

cm: centímetro; HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin resistance*; kg: kilogramo; kg/m<sup>2</sup>: kilogramo por metro al cuadrado; M/F: masculino/femenino; s: segundos.

Valores presentados en frecuencia absoluta o mediana [rango intercuartil].

realizaron mediante GraphPad Prism v8. Para todos los análisis se consideró una significación estadística  $p < 0,05$ .

#### Resultados

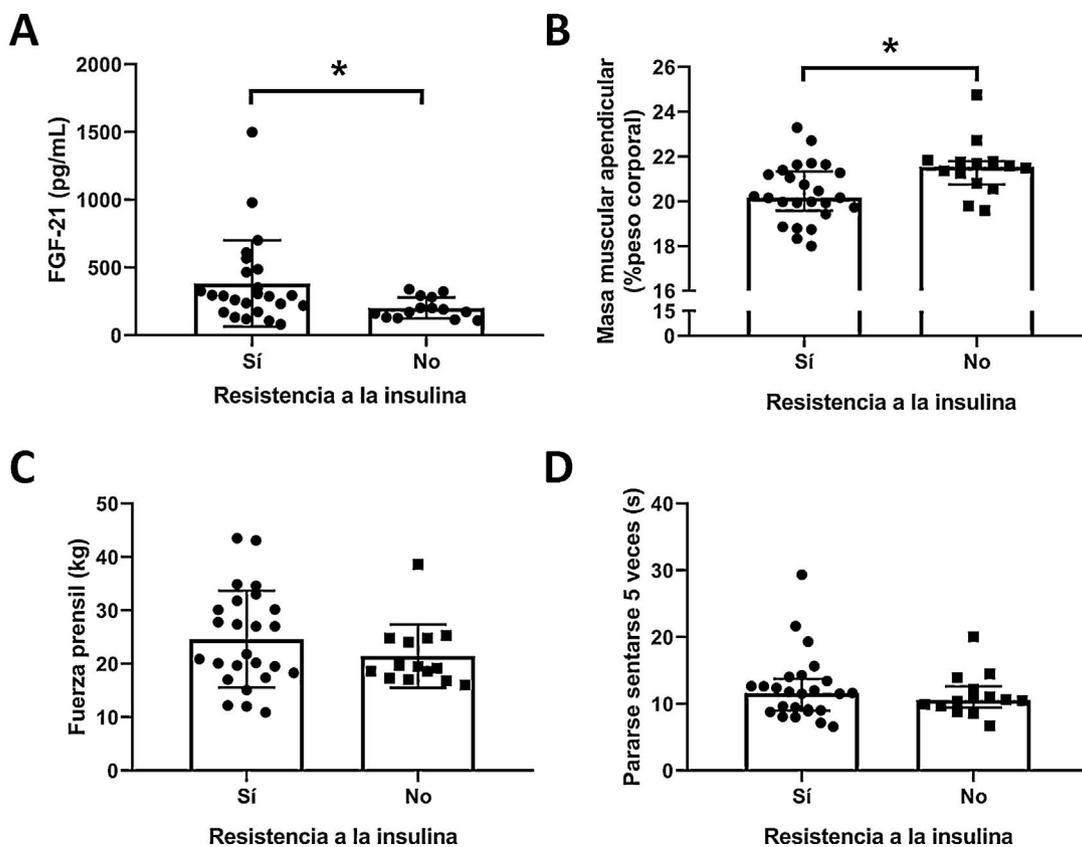
Un total de 39 individuos (31 mujeres y 8 hombres) de edad avanzada participaron en el estudio. En la [tabla 1](#) se observan las características generales de los participantes. Es importante destacar que 25 individuos del grupo de estudio eran identificados como insulinoresistentes según su índice HOMA-IR.

Para verificar si nuestras variables de interés se veían afectadas por el nivel funcional metabólico, los niveles plasmáticos de FGF-21 y la MMA fueron comparadas entre individuos con y sin resistencia a la insulina. Aquí se observó que los individuos insulinoresistentes tenían mayores niveles de FGF-21 y un menor porcentaje de MMA que sus pares ( $p < 0,05$ ). En términos de función muscular, no se observaron diferencias en los rendimientos de fuerza prensil y los tiempos de TPS5 ([fig. 1](#);  $p > 0,05$ ).

Finalmente, para verificar la presencia de asociaciones entre los niveles plasmáticos de FGF-21 con medidas de función y masa muscular, correlaciones entre este factor de crecimiento con rendimientos de fuerza prensil, tiempo en la prueba TPS5 y el porcentaje de MMA fueron calculadas. Correlaciones estadísticamente significativas fueron observadas entre FGF-21 vs rendimiento en la prueba TPS5 y una tendencia de asociación vs. el porcentaje de MMA ([fig. 2](#)).

#### Discusión

El presente estudio tuvo por objetivo investigar la asociación entre los niveles plasmáticos de FGF-21 y los indicadores de masa y función muscular en individuos de edad avanzada con sobrepeso y/u obesidad. Inicialmente verificamos que nuestras variables en estudio se comportaron como lo reportado por la literatura<sup>6,15</sup>, dado que, en individuos de edad avanzada con resistencia a la insulina, se encontraron mayores cantidades plasmáticas de FGF-21 junto con menores niveles de MMA. Considerando esto, se encontraron asociaciones positivas entre FGF-21 y los tiempos en realizar

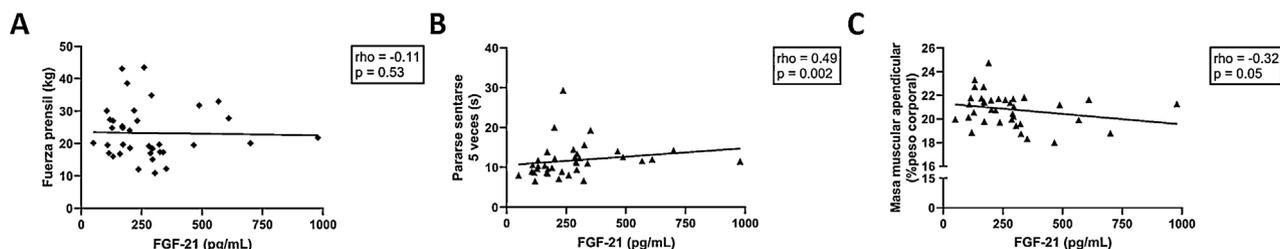


**Figura 1.** Efectos de la resistencia a la insulina sobre el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21) e indicadores de masa y función muscular. Comparación entre personas con (n=25) y sin (n=14) resistencia a la insulina respecto a: A) niveles plasmáticos del FGF-21; B) masa muscular apendicular (normalizada por peso corporal); C) rendimiento en fuerza prensil, y D) tiempos en la prueba pararse-sentarse 5 veces. Las comparaciones se realizaron con la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes. \* indica un valor de  $p < 0,05$ .

la prueba de TPS5, así como una tendencia de asociación inversa entre este marcador y los niveles de MMA.

La disminución de la capacidad de generar tensión o fuerza por el músculo esquelético con el envejecimiento ha sido un área de investigación prolífica. Sin embargo, recientes reportes indican que alteraciones en la masa y en la función de este tejido serían potenciadas con la presencia de disfunciones metabólicas<sup>6,25-27</sup>. En concreto, el concepto de obesidad sarcopénica<sup>27</sup> ejemplifica esta interrelación (altos IMC asociados a bajos niveles de masa y fuerza muscular)<sup>26</sup>. Como fundamento para este concepto se ha propuesto que, en condiciones de obesidad, un aumento exagerado de depósitos lipídicos intramusculares promueve el desarrollo de resistencia a la insulina por parte de este tejido<sup>27</sup>. Además, la insulina tiene efectos anabólicos sobre el músculo esquelético, por lo que disminuciones en la sensibilidad a esta promueven procesos atróficos musculares<sup>6</sup>. En tal sentido, los menores niveles de

MMA encontrados en los voluntarios con resistencia a la insulina en los participantes de nuestro estudio están en línea con lo planteado en la literatura. Sin embargo, es interesante la ausencia de diferencias en ambas pruebas de función muscular según la presencia o ausencia de resistencia a la insulina. En este contexto, se ha descrito que la relación entre rendimiento y masa muscular es solamente parcial, particularmente durante el envejecimiento. Es así como Hayashida et al.<sup>28</sup>, tras valorar a 318 hombres y mujeres mayores de 65 años, observaron correlaciones significativas entre los niveles de masa muscular total y fuerza de extensores de rodilla solo en hombres, mientras que en mujeres esta asociación dependía fuertemente de la edad, ya que solo en mujeres mayores de 75 años esta relación era estadísticamente significativa. Esto pudo haber influido en nuestro estudio, considerando que la mayoría de los voluntarios fueron mujeres. Delmonico et al.<sup>29</sup>, tras seguir por 5 años a 1.678 individuos de edad avanzada, observaron una



**Figura 2.** Correlaciones entre los niveles plasmáticos del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21) vs marcadores de función y masa muscular. Gráficos de dispersión de FGF-21 vs. A) rendimientos de fuerza prensil; B) tiempo en realizar la prueba pararse-sentarse 5 veces, y C) masa muscular apendicular. Las correlaciones fueron calculadas a través del índice Rho de Spearman, considerándose significativo un valor de  $p < 0,05$ .

reducción de la fuerza muscular del cuádriceps en el 15%, mientras que los descensos en masa muscular fueron del 4% en hombres y mujeres. Por tanto, otras variables, como los niveles de actividad física espontánea de los voluntarios, puede que estén influyendo en estas comparaciones<sup>30</sup>, por lo que dicha hipótesis requiere estudios futuros para su comprobación.

El FGF-21 es un factor recientemente descubierto y descrito durante la primera mitad de la década del 2000<sup>10</sup>, el cual tiene reportadas importantes funciones dentro de la homeostasis metabólica, tales como un estimulador de captación de glucosa en el músculo esquelético, consecuentes reducciones en las concentraciones de insulina plasmática y de triglicéridos<sup>10,12</sup>. Sin embargo, se ha descrito que entre las consecuencias metabólicas de la obesidad estaría el desarrollo de resistencia al FGF-21<sup>14</sup>. Debido a lo anterior, este factor ha sido sugerido como un marcador del estado metabólico en condiciones de obesidad y afecciones relacionadas. Es así como en un grupo de 187 individuos con sobrepeso u obesidad se observó que mayores niveles circulatorios de FGF-21 estaban directamente asociados con el nivel de severidad de esteatohepatitis (p.ej., hígado graso) según análisis directo de sus biopsias hepáticas<sup>15</sup>. No obstante, la edad también se ha sugerido como un factor que influye en las concentraciones de FGF-21, incluso independientemente de la composición corporal, ya que se ha descrito que a medida que aumenta la edad, los niveles circulatorios de FGF-21 tienen un similar comportamiento<sup>16</sup>. Esto se podría comprender como un mecanismo compensatorio frente a los descensos fisiológicos en la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético con la edad<sup>31</sup>. Es probable que esta compensación se haya visto de forma más explícita en los participantes con resistencia a la insulina, en donde sus concentraciones plasmáticas de FGF-21 fueron significativamente mayores. Además, la alta variabilidad en las concentraciones plasmáticas de FGF-21 reportadas en nuestros participantes podrían estar relacionadas con variables que no pudieron ser controladas, tales como la dieta, niveles de actividad física espontánea y horas específicas de ayuno previo a la toma de la muestra<sup>32</sup>. Por lo anterior, estudios futuros debieran enfocarse en la interrelación entre la acción de la insulina y el FGF-21 en individuos de edad avanzada con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, incluyendo la medición de variables confundentes como las anteriormente descritas.

Particularmente en el músculo esquelético, el FGF-21 ha sido descrito como un importante mediador metabólico. En este contexto, estudios realizados en animales han sido particularmente importantes para dilucidar dichas funciones. Por ejemplo, Kim et al.<sup>33</sup> reportaron que en ratones obesos noqueados para no producir FGF-21 mostraban menores niveles de masa muscular y menor tamaño de fibras musculares en cuádriceps. Además, estos cambios estaban asociados al aumento de proteínas asociadas a vías de degradación proteica muscular (MuRF1 y Atrogin-1) y de mediadores inflamatorios, como el NF- $\kappa$ B, por lo que los autores sugieren que el FGF-21 tiene funciones protectoras sobre este tejido, sobre todo en condiciones de obesidad. Además, estudios en donde el FGF-21 ha sido silenciado específicamente en el músculo esquelético han reforzado la hipótesis respecto a la función reguladora del FGF-21 sobre la masa y función muscular<sup>13</sup>. Específicamente en términos de MMA, creemos que la tendencia de asociación negativa observada con los niveles plasmáticos de FGF-21 podría ser explicada mediante el concepto de desarrollo de resistencia al FGF-21. En tal sentido, mayores niveles circulatorios de FGF-21 indicarían mayores niveles de resistencia, lo cual se relacionaría con una menor capacidad protectora de esta molécula, llevando al músculo esquelético a un ambiente celular con mayores tasas de degradación proteica mantenidas en el tiempo. Interesantemente, esta relación negativa se manifestó solo en una prueba funcional, sin observarse una mayor influencia sobre los rendimientos de una prueba de fuerza máxima como lo es la

dinamometría prensil. Estas discrepancias podrían ser explicadas mediante los estudios realizados en animales y miocitos humanos que han descrito influencias del FGF-21 particularmente sobre las vías aeróbicas del músculo esquelético<sup>34</sup>, vías metabólicas responsables eminentemente del rendimiento submáximo de este tejido. Por tanto, la relación positiva entre los niveles plasmáticos de FGF-21 y los tiempos de ejecución de la prueba TPS5 podrían indicar que mayores niveles de resistencia a esta molécula pudiesen influir sobre la fuerza submáxima y, potencialmente, sobre la velocidad de contracción muscular. Sin embargo, esta hipótesis requiere estudios que incluyan mediciones electromiográficas durante la ejecución de la prueba para ser investigada.

El presente estudio cuenta con diferentes limitaciones. El reducido tamaño de la muestra en conjunto con la técnica de muestreo (no probabilístico por conveniencia) dificulta la extrapolación de estos resultados a una población general. Además, la ausencia de mediciones complementarias que se han descrito como influyentes de las concentraciones plasmáticas de FGF-21, tales como perfil lipídico y niveles de actividad física espontánea, hubieran aportado a la comprensión de las asociaciones descritas aquí. Asimismo, la inclusión de un grupo de individuos jóvenes en asociación a la medición tisular local de FGF-21 hubiese permitido esclarecer la influencia de factores confundentes, tales como la edad y la secreción de este mediador por otros tejidos.

Como conclusión, en nuestro grupo de estudio se observaron asociaciones significativas entre los niveles plasmáticos de FGF-21 y los marcadores de función muscular en individuos de edad avanzada con sobrepeso u obesidad. Estos hallazgos sugerirían influencias de este marcador sobre la estructura y el rendimiento muscular durante el envejecimiento en un contexto de obesidad. Sin embargo, estudios futuros que involucren muestras representativas, además de estudios experimentales, son necesarios para esclarecer la causalidad de las asociaciones aquí descritas.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Declaración de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses de ningún tipo.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los voluntarios por su apoyo y disposición durante el desarrollo del estudio. Además, agradecemos a Camila Madrid, don Ernesto Carreaux del Laboratorio Clínico de la Universidad Austral de Chile, Lydia Lera y Rodrigo Saguez del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) Chile por el apoyo técnico y experto durante la realización de este estudio.

## Bibliografía

1. Anton SD, Karabetian C, Naugle K, Buford TW. Obesity and diabetes as accelerators of functional decline: Can lifestyle interventions maintain functional status in high risk older adults? *Exp Gerontol*. 2013;48:888–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2013.06.007>.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16–31. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
3. Bautmans I, Van Puyvelde K, Mets T. Sarcopenia and functional decline: Pathophysiology, prevention and therapy. *Acta Clin Belg*. 2009;64:303–16. <http://dx.doi.org/10.1179/acb.2009.048>.

4. Moon JH, Choo SR, Kim JS. Relationship between low muscle mass and metabolic syndrome in elderly people with normal body mass index. *J Bone Metab*. 2015;22:99–106. <http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2015.22.3.99>.
5. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Perez-Torres I, Soto ME. Mechanisms underlying metabolic syndrome-related sarcopenia and possible therapeutic measures. *Int J Mol Sci*. 2019;20:647. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20030647>.
6. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016;229:R67–81. <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0533>.
7. Barbat-Artigas S, Filion ME, Plouffe S, Aubertin-Leheudre M. Muscle quality as a potential explanation of the metabolically healthy but obese and sarcopenic obese paradoxes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10:117–22. <http://dx.doi.org/10.1089/met.2011.0092>.
8. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: Myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci*. 2017;18:8. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18010008>.
9. Pedersen BK. The disease of physical inactivity—and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *J Physiol*. 2009;587 Pt 23:5559–68. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2009.179515>.
10. Kharitonov A, Adams AC. Inventing new medicines: The FGF21 story. *Mol Metab*. 2014;3:221–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2013.12.003>.
11. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:223–41. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>.
12. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: Implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:286–97. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1177>.
13. Oost LJ, Kustermann M, Armani A, Blaauw B, Romanello V. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:630–42. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12409>.
14. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59:2781–9. <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0193>.
15. Barb D, Bril F, Kalavalapalli S, Cusi K. Plasma fibroblast growth factor 21 is associated with severity of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3327–36. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-02414>.
16. Hanks LJ, Gutierrez OM, Bamman MM, Ashraf A, McCormick KL, Casazza K. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *J Clin Transl Endocrinol*. 2015;2:77–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2015.02.001>.
17. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*. 2012;61:1315–22. <http://dx.doi.org/10.2337/db11-1300>.
18. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Manual de Aplicación del Examen de Medicina Preventiva del Adulto Mayor 2010. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/ab1f81f43ef0c2a6e04001011e011907.pdf>.
19. Wang JG, Zhang Y, Chen HE, Li Y, Cheng XG, Xu L, et al. Comparison of two bioelectrical impedance analysis devices with dual energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in the estimation of body composition. *J Strength Cond Res*. 2013;27:236–43. <http://dx.doi.org/10.1519/jsc.0b013e318242040>.
20. Lera L, Albala C, Angel B, Sanchez H, Picrin Y, Hormazabal MJ, et al. Anthropometric model for the prediction of appendicular skeletal muscle mass in Chilean older adults. *Nutr Hosp*. 2014;29:611–7. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.29.3.7062>.
21. Melo TA, Duarte ACM, Bezerra TS, Franca F, Soares NS, Brito D. The Five Times Sit-to-Stand Test: Safety and reliability with older intensive care unit patients at discharge. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31:27–33. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20190006>.
22. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol*. 2007;36:228–35. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyl224>.
23. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud: OMS; 2020 [consultado 8 Oct 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_recommendations/es/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/).
24. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chile*. 2009;137:1409–16. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872009001100001>.
25. Mankowski RT, Anton SD, Aubertin-Leheudre M. The role of muscle mass and functional decline in older adults. *Curr Geriatr Rep*. 2015;4:221–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s13670-015-0132-y>.
26. Barbat-Artigas S, Pion CH, Leduc-Gaudet JP, Rolland Y, Aubertin-Leheudre M. Exploring the role of muscle mass, obesity, and age in the relationship between muscle quality and physical function. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.12.008>, 303.e13–e20.
27. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:693–700. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e328312c37d>.
28. Hayashida I, Tanimoto Y, Takahashi Y, Kusabiraki T, Tamaki J. Correlation between muscle strength and muscle mass, and their association with walking speed, in community-dwelling elderly Japanese individuals. *PLoS One*. 2014;9:e111810. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111810>.
29. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1579–85. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.28047>.
30. Distefano G, Standley RA, Zhang X, Carnero EA, Yi F, Cornnell HH, et al. Physical activity unveils the relationship between mitochondrial energetics, muscle quality, and physical function in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:279–94. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12272>.
31. Shou J, Chen PJ, Xiao WH. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:14. <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>.
32. Opoku YK, Liu Z, Afrifa J, Khoso MH, Ren G, Li D. Therapeutic role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in the amelioration of chronic diseases. *Int J Pept Res Ther*. 2019;26:107–19. <http://dx.doi.org/10.1007/s10989-019-09820-8>.
33. Kim CS, Joe Y, Choi HS, Back SH, Park JW, Chung HT, et al. Deficiency of fibroblast growth factor 21 aggravates obesity-induced atrophic responses in skeletal muscle. *J Inflamm (Lond)*. 2019;16:17. <http://dx.doi.org/10.1186/s12950-019-0221-3>.
34. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front Physiol*. 2019;10:419. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.00419>.