



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



INFORMACIÓN GENERAL

Sarcopenia: bases biológicas

María del Consuelo Velázquez-Alva, María Esther Irigoyen-Camacho*, Irina Lazarevich y Jaime Delgadillo-Velázquez

Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México, México

PALABRAS CLAVE

Sarcopenia;
Alteraciones
neuromusculares;
Estrés oxidante;
Respuesta
proinflamatoria

Resumen

El envejecimiento se asocia a la pérdida de masa y fuerza muscular y a la disminución de la capacidad física. El término sarcopenia se define básicamente como la disminución de masa muscular relacionada con la edad, pero su definición a menudo se amplía, para incluir procesos celulares subyacentes involucrados en la pérdida del músculo esquelético y sus manifestaciones clínicas. Los cambios a nivel celular propios de la sarcopenia hacen que disminuya el anabolismo muscular y aumente la expresión de factores proinflamatorios que contribuyen al catabolismo de las células envejecidas. También existe pérdida gradual de neuronas motoras espinales, por la apoptosis, cantidad elevada de citosinas y aumento del estrés oxidante. La pérdida de neuronas motoras espinales, relacionada con la edad, conduce a la disminución del número y tamaño de las fibras musculares, que resulta en el rendimiento muscular mecánico alterado, que se traduce en la capacidad funcional disminuida para realizar actividades cotidianas (caminar, subir escaleras, levantarse de una silla, etc.). Específicamente, la disminución del músculo esquelético se puede considerar como el punto final de la sarcopenia, ya que durante el envejecimiento se presenta una reorganización sustancial del sistema neuromuscular y del sistema nervioso central, lo que contribuye a la pérdida de la funcionalidad en los pacientes geriátricos. La patogénesis de la sarcopenia es multifactorial y se atribuye al estrés oxidante, a la respuesta proinflamatoria y a los cambios endocrinos. Muchos de los factores etiológicos de la sarcopenia no actúan de manera aislada, y varias de sus vías causales interactúan o se superponen.

Todos los derechos reservados © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia: Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso No. 1100, Colonia Villa Quietud, C.P. 04960, Ciudad de México, México. Teléfono: +52 (55) 5483-7530; Fax: +52 (55) 5483-7218.
Correo electrónico: meirigo@correo.xoc.uam.mx (M.E. Irigoyen-Camacho).

KEYWORDS

Sarcopenia;
Neuromuscular
disorders;
Oxidative stress;
Pro inflammatory
response

Sarcopenia: biological bases**Abstract**

The aging process is associated to the loss of muscle mass, decrease of the strength and a decline in physical ability. The term sarcopenia has been defined primarily as the reduction of muscle mass associated to age, but this definition does underlying condition of cellular processes involved in the loss of skeletal muscle and the clinical manifestations. The typical level changes in sarcopenia are: diminishing muscle anabolism and increase of the expression of pro-inflammatory factors that contribute to the catabolism of aged cells. There is also a gradual loss of spinal motor neurons due to apoptosis and high amounts of cytokines as well as increased cellular oxidative stress. The age-related loss of the spinal motor neurons leads to a decrease in the number and size of muscle fibers resulting in altered mechanical muscle performance, such as declined functional capacity to perform daily activities (walking, climbing stairs, getting up, and other). Specifically, decreased muscle mass can be considered as the end point of sarcopenia during aging, as a substantial reorganization of the neuromuscular system and of the central nervous system, which contributes to function loss in geriatric patients. The pathogenesis of sarcopenia is multifactorial and is attributed to oxidative stress, pro-inflammatory response and endocrine changes. Many of the etiological factors in sarcopenia cannot be found as a single symptom and several of their causal pathways interact or overlap.

All Rights Reserved © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

Antecedentes

La sarcopenia se define como la pérdida de la masa, la fuerza y la función del músculo esquelético; es una condición clínica que se asocia al proceso del envejecimiento¹. La palabra sarcopenia, etimológicamente proviene de la raíz griega *sarco*, que significa carne, músculo, y *penia*, deficiencia/disminución². Se ha reportado que uno de los efectos más nocivos del envejecimiento es la pérdida del músculo esquelético, lo cual afecta a la deambulación, la movilidad, la funcionalidad y ocasiona pérdida de la independencia entre la población más envejecida^{3,4}. A partir de los 50 años de edad, el lento declive de la masa y de la fuerza muscular, que se produce desde el pico máximo alcanzado entre los 20 y 30 años, se acelera de forma importante, especialmente entre las personas sedentarias. La pérdida muscular, particularmente de las fibras tipo II, sigue un patrón diferente entre varones y mujeres; mientras que en los primeros se produce de manera gradual, en las segundas se produce de manera más abrupta, sobre todo al llegar a la menopausia⁵. Después de la quinta década de la vida aproximadamente existe la disminución progresiva de la masa muscular a un ritmo del 1-2% por año. Del mismo modo, pero con diferente tasa de descenso, la fuerza muscular también disminuye en el 3% anual después de los 60 años de edad⁶.

La sarcopenia es una entidad clínica multidimensional del envejecimiento, que representa un poderoso factor de riesgo para el desarrollo de acontecimientos negativos relacionados con la salud de la población de la tercera edad. Se ha documentado la asociación que existe entre sarcopenia y alteraciones en el funcionamiento físico, fragilidad, dependencia funcional y mayor riesgo de caídas⁷. También se ha reportado que la disminución de la fuerza muscular es altamente predictiva de discapacidad y mortalidad en las personas de edad avanzada⁸. La prevalencia de sarcopenia varía ampliamente no solo por las características del grupo de

estudio, sino también por las diferencias en los criterios diagnósticos y del método utilizado en cada estudio para su definición operativa, como población de referencia, técnica para medir o estimar la masa muscular esquelética, los puntos de corte, etc.^{9,10}.

Etiología

La etiología de la sarcopenia es multifactorial y su progresión se atribuye, generalmente, a los cambios relacionados con la edad en el músculo esquelético y a múltiples factores de riesgo que la desencadenan (fig. 1). El balance dinámico entre estado anabólico y catabólico del músculo esquelético humano se relaciona también con estímulos mecánicos y nerviosos, cambios hormonales, así como con la ingesta nutricional (nutrientes específicos: proteínas, aminoácidos

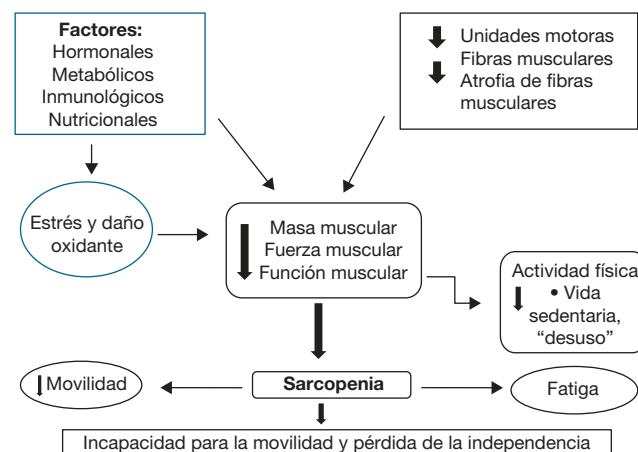


Figura 1 Elementos que contribuyen al desarrollo de la sarcopenia.

como la leucina y vitamina D), los cuales interactúan para determinar tanto el trofismo como la vitalidad muscular¹¹.

Diagnóstico

El grupo de consenso europeo para la definición y el diagnóstico de la sarcopenia en personas ancianas (European Working Group on Sarcopenia in Older People [EWGSOP])^{12,13} propuso una estrategia diagnóstica para su aplicación en la clínica, por lo que recomienda detectar la presencia de la disminución de masa, fuerza y función (rendimiento) musculares. El EWGSOP también definió las etapas conceptuales como “presarcopenia”, “sarcopenia” y “sarcopenia severa”. Asimismo, clasificó a la sarcopenia según su causa en primaria o secundaria, esta última relacionada con diversas enfermedades y con la nutrición (tabla 1). Finalmente, el EWGSOP propone un algoritmo para la detección de sarcopenia en personas mayores de 65 años de edad (fig. 2).

La prevalencia de la sarcopenia varía notablemente entre diversos grupos de personas envejecidas y esta variación depende del método de selección utilizado para hacer el diagnóstico de sarcopenia; sin embargo, se señala la importancia de definir operativamente a la sarcopenia como una entidad osteomuscular bidimensional, basada en la evaluación

“cuantitativa” de la masa muscular y “cualitativa” de la fuerza y función musculares.

Consecuencias clínicas de la sarcopenia

Las consecuencias de la sarcopenia en varones y mujeres de la tercera edad se centran en 3 aspectos fundamentales: estado funcional, caídas y mortalidad¹⁴. El mecanismo por el que aparecen estas consecuencias se asocia a la disminución de fuerza muscular, lo que favorece que disminuya el rendimiento físico y, a su vez, dificulta la realización de actividades básicas de la vida diaria, que favorece la discapacidad y la dependencia¹⁵. Las personas con sarcopenia tienen entre 2 y 5 veces mayor probabilidad de tener discapacidad que aquellas sin sarcopenia. La sarcopenia, también se ha asociado a menor fuerza muscular y resistencia al ejercicio; sin embargo, son pocos los estudios longitudinales que hayan demostrado la asociación entre sarcopenia y discapacidad¹⁶.

En la tabla 2 se resumen las principales secuelas adversas, así como las consecuencias clínicas derivadas de la sarcopenia que representan un impacto importante en la salud pública del país, debido al aumento de la población anciana, que es más propensa a la asociación entre bajo rendimiento físico y discapacidad¹⁷.

Tabla 1 Clasificación de la sarcopenia según sus causas

Sarcopenia primaria	Se relaciona con el paso de la edad. No tiene ninguna otra causa evidente, salvo el envejecimiento
Sarcopenia secundaria	Se relaciona con la poca actividad física. Puede ser consecuencia del reposo prolongado en cama, de una vida sedentaria y de un desacondicionamiento físico
Sarcopenia relacionada con enfermedades	Se asocia a patologías que se acompañan de desgaste muscular: cáncer, sida, insuficiencia orgánica avanzada (cardíaca, pulmonar, hepática, renal), enfermedades con diversa respuesta inflamatoria
Sarcopenia relacionada con la nutrición	Es consecuencia de una ingesta insuficiente de proteínas (aminoácidos esenciales: leucina) y otros nutrientes específicos (vitamina D)

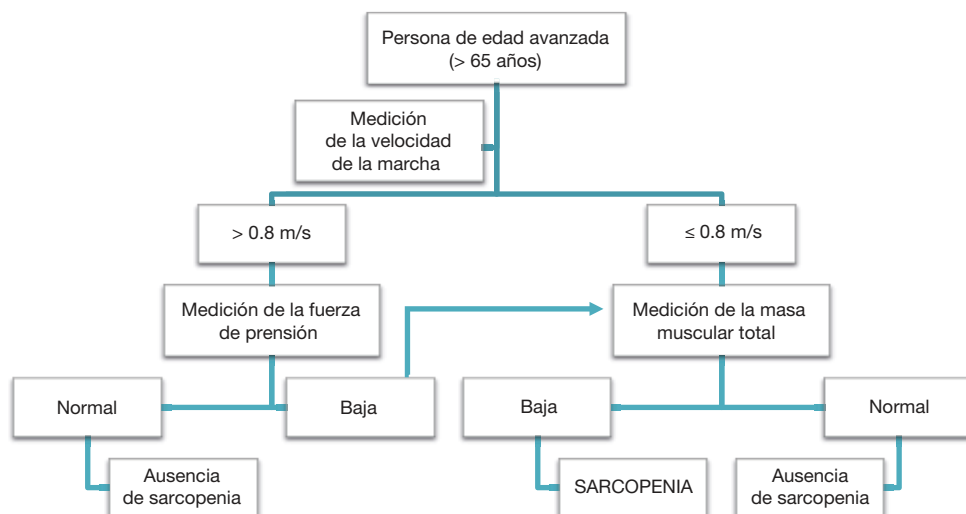


Figura 2 Algoritmo para la detección de sarcopenia en personas mayores de 65 años de edad.

Tabla 2 Resultados adversos asociados a la sarcopenia

Resultados	Discapacidad
Discapacidad grave	Dificultad para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria (necesitar ayuda para levantarse de la cama, de una silla, para bañarse o vestirse), necesidad de un apoyo para caminar y presencia de una discapacidad de movilidad (incapacidad de caminar una habitación, subir escaleras)
Discapacidad física	Respuesta positiva a 2 preguntas: 1) ¿necesita ayuda de otras personas para moverse dentro de casa debido a algún problema de salud o impedimento físico?, y 2) ¿necesita ayuda de otras personas para la realización de su rutina diaria debido a algún problema de salud o impedimento físico?
<i>Desempeño físico</i>	
Pérdida de la independencia	Limitaciones para realizar actividades básicas de la vida diaria
Daño funcional (o de movilidad)	Limitaciones para realizar actividades básicas de la vida diaria
Funcionalidad física	Limitaciones en el desempeño de movilidad (p, ej., caminar 0.400 m, subir 10 escaleras, levantar/cargar 4.5 kg o levantarse de una silla) Caminata disminuida de 6 o 7 m cronometrada Mayor tiempo en levantarse de una silla 5 veces consecutivas, sin ayudarse de los brazos o no poder hacerlo Dificultad para realizar la “prueba de levantarse y caminar”
<i>Fuerza muscular</i>	
Fuerza muscular	Fuerza de extensión de rodilla (máxima fuerza isocinética) disminuida Fuerza de cuádriceps disminuida
Poder muscular	Fuerza de prensión en mano (medida con un dinamómetro) disminuida
Calidad muscular	Fuerza por unidad de tiempo disminuida Fuerza muscular por unidad de masa muscular disminuida

Bases biológicas

El músculo esquelético se compone principalmente de 2 tipos principales de fibras: *a)* miofibrillas tipo I, que tienen un tiempo de contracción lenta, utilizan vías oxidativas y resisten la fatiga, y *b)* miofibrillas tipo II, que tienen un tiempo de contracción rápida, se basan en vías glucolíticas y favorecen la fatiga más fácilmente. La pérdida de masa del músculo esquelético relacionada con la edad se debe a la disminución en el tamaño y número de ambos tipos de miofibrillas (movimiento rápido y lento), aunque la pérdida de miofibrillas de movimiento rápido tiende a comenzar antes de los 70 años¹⁸.

Alteraciones neuromusculares durante el envejecimiento

Entre las causas que contribuyen a la pérdida de fuerza muscular que se observa en la sarcopenia se deben mencionar los cambios que ocurren a nivel del sistema nervioso debido a la edad y que provocan la pérdida de unidades motoras. Una unidad motora está conformada por una sola motoneurona alfa y todas las fibras musculares conectadas con ella. Si una motoneurona alfa se pierde, las fibras musculares denervadas se unen para conectar a las motoneuronas alfa sobrevivientes, lo cual determina que una única motoneurona alfa debe conectarse con más fibras musculares, constituyendo unidades motoras más grandes¹⁹. Esto da lugar a la pérdida de eficacia muscular, que podría

ser la causa del temblor típico y la fatiga presentes en los ancianos, así como la pérdida de precisión motora y pobre coordinación, que con frecuencia se observan al paso de la edad⁷. Estos efectos son secundarios a cambios en 2 proteínas esenciales para el control de la contracción muscular: *a)* el receptor de rianodina, y *b)* Ca-ATPasa. Un mayor tiempo de relajación puede aumentar el tiempo requerido para una nueva contracción. Como se mencionó anteriormente, las fibras tipo II, que tienen un alto potencial glucolítico, menor capacidad oxidativa y respuesta más rápida en comparación con las fibras tipo I, que son lentas, son conocidas como fibras resistentes a la fatiga debido a sus características: tienen mayor densidad de mitocondrias y capilares, con mayor contenido de mioglobina, a excepción de los músculos posturales, que se encuentran constituidos por fibras tipo I. Durante la actividad lenta de baja intensidad se genera más fuerza que proviene de fibras tipo I, mientras que en el ejercicio de alta intensidad, la resistencia proviene tanto de fibras tipo I como de tipo II. Con la edad, la atrofia afecta básicamente a las fibras tipo II²⁰. La pérdida de la innervación miofibrilar es una característica de los músculos envejecidos sometidos a cambios que ocurren a diferentes niveles, desde el sistema nervioso central y periférico hasta las células del tejido del músculo esquelético. Dichos cambios incluyen la pérdida de neuronas motoras en el sistema nervioso central, con disminución de la función de las neuronas motoras restantes, desmielinización de los axones y disminución de las conexiones terminales nerviosas de las uniones neuromusculares²¹. Se han llevado a cabo diversos estudios en modelos de roedores que describen la patogé-

nesis del músculo esquelético envejecido. En contraste con los músculos humanos, que se componen predominantemente de miofibrillas de movimiento lento, los músculos del ratón son principalmente de movimiento rápido; tales diferencias entre las especies deben ser consideradas cuando se extiendan las observaciones de los modelos animales a los seres humanos. Además, el ser humano tiene más tiempo para desarrollar un mayor número de consecuencias secundarias, que llegan a ser más pronunciadas; progresivamente, sus alteraciones se manifiestan durante 20-30 años, mientras que la duración (aparición y desarrollo de la sarcopenia) es mucho más corta en ratones, > 1 año (de ~ 18 a 30 meses), con un promedio de vida media tan solo de 3 años o menos. La inervación de las miofibrillas es claramente necesaria para la contracción del músculo esquelético, tanto en ratones como en seres humanos. El examen de ratones de edad avanzada (hasta 29 meses) ha revelado una marcada denervación de músculos de las extremidades traseras, sin ningún cambio en el número o el tamaño de los cuerpos celulares de las motoneuronas en la médula espinal lumbar, lo que sugiere un problema primario a nivel de los músculos per se²². En contraste, se han observado cambios en la función de las motoneuronas a partir de estudios de electrofisiología durante el envejecimiento humano, en apoyo a cambios a nivel del sistema nervioso central, aunque es difícil determinar si son secundarios a cambios previos a nivel de la unión neuromuscular^{23,24}. Estudios recientes sugieren que la degeneración de las neuronas motoras y la consiguiente denervación de las miofibrillas son una causa importante de pérdida de masa muscular²⁵. En las personas de edad avanzada, las fibras musculares se someten a ciclos de denervación e inervación. Durante estos ciclos, algunas miofibrillas se pierden y otras que fueron inervadas por las neuronas motoras rápidas (fibras de tipo II) se reinervan por las lentas (fibras de tipo I). Esto resulta en el aumento del porcentaje de fibras tipo I y la atrofia que caracteriza a la sarcopenia²⁶.

Estrés oxidante

El estrés oxidante es un desequilibrio en los valores de oxidantes y antioxidantes²⁷. Se ha mostrado que el envejecimiento predispone al músculo esquelético al aumento en los niveles de estrés oxidante, tanto en condiciones de reposo como durante la atrofia por desuso, lo que sugiere que desempeña un papel en la mediación de desuso inducida, y la sarcopenia asociada a la pérdida muscular. El estado de estrés oxidante acompaña la patogénesis de enfermedades crónicas que involucran desgaste muscular²⁸. El aumento en los niveles de inflamación crónica de bajo impacto inducida por estrés oxidante ha demostrado ser perjudicial para el músculo esquelético²⁹. En condiciones normales existe un equilibrio y una degradación continua y resíntesis de proteínas del músculo esquelético. Sin embargo, durante el proceso de envejecimiento, el aumento de estrés oxidante rompe este equilibrio³⁰. Este desequilibrio, posiblemente es el resultado del deterioro de la señalización anabólica y del incremento de la señalización catabólica. La patogénesis de la sarcopenia es multifactorial y se atribuye al estrés oxidante, a la inflamación crónica y a los cambios endocrinos, entre otros. Muchos de estos factores no actúan de manera

aislada y varias de sus vías causales interactúan o se superponen en relación con el estrés oxidante³¹.

El daño oxidante se ha propuesto como uno de los principales factores que producen la disminución del músculo esquelético que ocurre durante el paso de la edad³². La identificación de radicales libres como promotores del proceso de envejecimiento puede implicar que su inhibición limite las modificaciones perjudiciales que ejercen sobre el organismo y, en particular, sobre el músculo esquelético. En otras palabras, si las moléculas con capacidades antioxidantes pueden contrarrestar el daño oxidante, también pueden jugar un papel clave en la prevención de la aparición de condiciones relacionadas con la edad, incluyendo el proceso de discapacidad³³. Actualmente, los antioxidantes han recibido especial atención debido a su potencial como agentes que retardan el envejecimiento y, con ello, la sarcopenia. Principalmente, las enzimas antioxidantes (p. ej., catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa) ayudan a mantener el estado de equilibrio que favorece la prevención de la transformación de especies reactivas de oxígeno (ROS) para convertirlas en moléculas más estables (como el agua y el oxígeno molecular). Los elementos no enzimáticos endógenos con propiedades antioxidantes también contribuyen al mantenimiento de la homeostasis, actuando principalmente como cofactores para las enzimas antioxidantes.

En la edad avanzada, la acumulación de transformación de ROS puede conducir al daño oxidante de las biomoléculas y contribuir a la pérdida de masa y fuerza musculares. Está bien documentado que la elevación de estrés oxidante se asocia a diversas situaciones clínicas de desgaste muscular, pero la naturaleza precisa del estrés oxidante en diferentes situaciones y sus complejas interacciones in vivo aún no están bien dilucidadas³⁴. Otras formas de transformación de ROS causan la oxidación reversible de tioles de proteínas, justo para modular la función de muchas otras proteínas (p. ej., las involucradas en la señalización de la regulación de la síntesis de proteínas, degradación y contracción musculares); no obstante, la contribución de la oxidación tiol en la etiología de la sarcopenia empieza a ser evaluada. Debido a que existen diferentes antioxidantes específicos de transformación de ROS, es esencial saber exactamente qué forma de transformación de ROS se eleva en la sarcopenia, con el fin de diseñar en el futuro una intervención farmacológica o nutricional adecuada.

Factores catabólicos y respuesta inflamatoria

En grupos de la tercera edad se ha observado el aumento en los valores circulantes del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α), la interleucina (IL) 6, la IL-1 y la proteína C reactiva (PCR)³⁵. Estos cambios en la función inmune relacionados con la edad se asocian con el aumento progresivo en los valores de glucocorticoides y catecolaminas, así como con la disminución de valores de hormonas sexuales y hormona del crecimiento³⁶. Estas alteraciones son similares a las que ocurren en situaciones de estrés crónico. Las citocinas proinflamatorias se asocian directamente con la pérdida muscular y con la reducción de la fuerza en los pacientes geriátricos; en particular, el TNF α es un potente estimulante de la proteólisis a través de la ruta de activación de la vía ubiquitín-proteosoma. Un estudio realizado en varones y mujeres ancianos en

Países Bajos observó que por cada incremento en 1 desviación estándar en el valor del $TNF\alpha$ se producía una reducción de 1.2 a 1.3 kg en la fuerza de prensión de la mano. Asimismo, por cada incremento en 1 desviación estándar de la IL-6 se presentó una reducción de 1.1 a 2.4 kg en la fuerza de prensión de la mano³⁷. Lo anterior sugiere que la inflamación puede ser un factor clave en la génesis de la sarcopenia.

Un bajo nivel de inflamación crónica es altamente prevalente en los ancianos, como lo muestran los valores aumentados de citocinas y de proteínas de fase aguda, así como por enfermedades infecciosas o inflamatorias prolongadas³⁸. Este fenómeno de inflamación crónica relacionada con la edad subyacente ha sido llamado "*inflamm-aging*"³⁹. En pacientes con sarcopenia se han encontrado valores más altos de cortisol que en las personas sanas de edad avanzada⁴⁰. El envejecimiento en sí puede considerarse como una forma de estrés, y se ha asociado con el aumento en los valores circulantes de cortisol y catecolaminas, con la disminución en los valores de hormonas sexuales y del crecimiento, cambios que a su vez estimulan la liberación de IL-6 y $TNF\alpha$. En el envejecimiento existe un aumento simultáneo de varios factores catabólicos. Este catabolismo activa citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6) y $TNF\alpha$, que directamente promueven el desgaste muscular incrementando la degradación de proteína miofibrilar y disminuyendo la síntesis proteica suprimiendo la acción de la insulina⁴¹. El aumento de la proteólisis favorece la producción de proteínas de fase aguda como la PCR. Este proceso de inflamación crónica se ha asociado con varias patologías que afectan a la vejez, como la sarcopenia. El aumento en las citocinas proinflamatorias resulta directamente en la degradación muscular al incrementarse el catabolismo proteico miofibrilar y la disminución de la síntesis proteica. El aumento de la proteólisis favorece la producción de proteínas de fase aguda, como la PCR^{42,43}.

Conclusión

La sarcopenia es una entidad clínica, en la cual alteraciones neuromusculares, estrés oxidante, factores catabólicos y respuesta inflamatoria crónica de bajo impacto son aspectos relevantes que tratan de explicar la patogenia y las consecuencias clínicas que afectan finalmente la funcionalidad y la calidad de vida de los ancianos. Estudios adicionales ayudarán a entender mejor estos mecanismos. La detección y el diagnóstico adecuado de la sarcopenia en una fase temprana deben ser objetivo importante de la medicina geriátrica preventiva, para ayudar a las personas mayores a mantenerse independientes y funcionales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rosenberg HI, Roubenoff R. Stalking sarcopenia. *Annals Int Med.* 1995;123(9):727-8.
- Rosenberg HI. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5):990S-1S.
- Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50:5-8.
- Roubenoff R, Castañeda C. Sarcopenia: understanding the dynamic of aging muscle. *JAMA.* 2001;286(10):1230-1.
- Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-50.
- Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *Journal Cachexia, Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):129-33.
- Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(3):S40-7.
- Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol.* 2002;57(10):B359-65.
- Bijlsma AY, Meskers CG, Ling CH, Narici M, Kurrle SE, Cameron ID, et al. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordr).* 2013;35(3):871-81.
- Velázquez Alva MC, Irigoyen Camacho ME. Sarcopenia: una entidad de relevancia clínica actual. *Rev Ciencias Clínicas.* 2011;12(1):22-33.
- Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(1):11-4.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
- Cruz-Jentoft A, Landi F, Topinkova E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):1-7.
- Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):897-904.
- Visser M, Schaap AL. Consequences of Sarcopenia. *Clinics Geriatr.* 2011;27(3):387-99.
- Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res.* 2004;12(12):1995-2004.
- Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The health care costs of sarcopenia in United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(1):80-5.
- Lexell J, Henriksson-Larsén K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve.* 1983;6(8):588-95.
- Jones TE, Stephenson KW, King JG, Knight KR, Marshall TL, Scott WB. Sarcopenia: mechanisms and treatments. *J Geriatr Phys Ther.* 2009;32(2):83-9.
- Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr.* 1993;123(Suppl 2):465-8.
- Chai RJ, Vukovic J, Dunlop S, Grounds MD, Shavlakadze T. Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle. *PLoS One.* 2011;6(12):e28090.
- Shavlakadze T, McGeachie J, Grounds MD. Delayed but excellent myogenic stem cell response of regenerating geriatric skeletal muscles in mice. *Biogerontology.* 2010;11(3):363-76.
- Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjaer M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):49-64.

24. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing*. 2013;42(2):145-50.
25. Deschenes RM, Mackenzie AR, Eason KM, Brennan H. Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers. *Exp Gerontol*. 2010;45(5):389-93.
26. Ferraro E, Molinari F, Berghella L. Molecular control of neuromuscular junction development. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(1):13-23.
27. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: Basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R18-36.
28. Moylan JS, Reid MB. Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. *Muscle Nerve*. 2007;35(4):411-29.
29. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol*. 2007;103(1):17-20.
30. Koopman R, Van Loon LJ. Aging, exercise and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(6):2040-8.
31. Si-Jin Meng, Long-Jiang Yu. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2010;11(4):1509-26.
32. Fanò G, Mecocci P, Vecchiet J, Belia S, Fulle S, Polidori MC, et al. Age and sex influence on oxidative damage and functional status in human skeletal muscle. *J Muscle Research Cell Motility*. 2001;22(4):345-51.
33. Cesari M, Pahor M, Bartali B, Cherubini A, Penninx BW, Williams GR, et al. Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):289-94.
34. Arthur PG, Grounds MD, Shavlakadze T. Oxidative stress as a therapeutic target during muscle wasting: considering the complex interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):408-16.
35. Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(2):331-4.
36. Malafarina V, Úriz-Otanoa F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*. 2012;71(2):109-14.
37. Visser M, Pahor M, Taafe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(5):326-32.
38. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the health, aging and body composition study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):872-8.
39. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877-82.
40. Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(5):536-41.
41. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):E336-44.
42. Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological Mechanism of Sarcopenia. En: Rolland Y, editor. *Sarcopenia, An Issue of Clinics in Geriatric Medicine*. Saunders; 2011. p. 3365-85.
43. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(1):12-22.