

Implicación de la función mitocondrial en la obesidad sarcopénica

Mitochondrial function implication in sarcopenic obesity

Evelin Meza Rodríguez¹, Sayra Amairani Enríquez de Anda¹, Diana Monserrat Franco Solís¹, Mariana Díaz Martínez¹, Karen Michelle Briones Vizcarra¹, Luis Alberto Sánchez Briones³, Leticia Gabriela Marmolejo Murillo², Elizabeth Sánchez Duarte³

¹Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de Guanajuato

²Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato. lg.marmolejo@ugto.mx

³Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, Universidad de Guanajuato. elizabeth.sanchez@ugto.mx correo@correo.mx¹

Resumen

La combinación de un aumento excesivo de la grasa corporal, un estado de inflamación constante, pérdida de la masa y función del músculo esquelético se denomina obesidad sarcopénica (OS). Esta es una condición médica de mayor prevalencia en la población geriátrica; no obstante, los estilos de vida poco saludables de la población han conducido a que se manifieste en edades tempranas. La OS se asocia a más factores de riesgo para la salud, en comparación con la sarcopenia o la obesidad por sí solas, por lo que, actualmente la OS representa un problema importante de salud pública. Se conoce que la acumulación de grasa en el tejido muscular promueve una cascada proinflamatoria y estrés oxidativo que impacta seriamente en diversas vías metabólicas y organelos celulares, como, las mitocondrias. En la presente investigación, revisamos críticamente la literatura disponible que sustenta la implicación de la acumulación de mitocondrias disfuncionales como contribuyes potenciales del desarrollo de la OS. Se documentaron las principales manifestaciones de la disfunción mitocondrial relacionada con la obesidad y la edad, incluyendo los cambios bioquímicos y moleculares. A pesar de que la complejidad de estos procesos y sus interrelaciones aún no se comprenden por completo, evidencia reciente propone que disminuir la generación de especies reactivas de oxígeno, mejorar la biogénesis y dinámica mitocondrial, así como el control de calidad (mitofagia) de estos orgánulos, son objetivos fundamentales para la salud mitocondrial y del músculo esquelético a fin de prevenir o incluso tratar la OS.

Palabras clave: obesidad; sarcopenia; obesidad sarcopénica; función mitocondrial; músculo esquelético; mitocondria.

Introducción

La sarcopenia se caracteriza por una disminución de la cantidad, calidad y fuerza muscular, además de un decremento del rendimiento funcional del músculo esquelético (Bilski et al., 2022). Por otro lado, la obesidad se define por una expansión anormal del tejido adiposo, acumulación de la grasa visceral e infiltración de grasa en los músculos esqueléticos (Li et al., 2022; Ma & Shyh-Chang., 2022), ambas condiciones presentan procesos inflamatorios que afectan el metabolismo, y en conjunto estas dos condiciones resultan en la obesidad sarcopénica (OS), la cual causa mayores complicaciones para la salud en comparación con la sarcopenia o la obesidad por sí solas. Puesto que, la OS acelera la pérdida de masa y función muscular, reduce el rendimiento físico y la fuerza, consecuentemente incrementan los riesgos de fracturas por fragilidad en simples caídas, incluso el riesgo de muerte es más alto en las personas que desarrollan la OS. Esto, aunado al factor tiempo, es decir, la edad, también incrementa el riesgo y la incidencia de la OS (Dowling et al., 2022).

Las características de la OS ponen de manifiesto la preocupación por los adultos mayores, ya que se ha observado una mayor prevalencia en adultos mayores de 65 años. Sin embargo, recientemente se ha incrementado el número de casos en personas adultas de mediana edad, en particular en individuos con comorbilidades. Factores como el sedentarismo, el bajo consumo de proteína, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), el hígado graso no alcohólico (HGNA), dislipidemia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, entre otros, pueden estar presentes a cualquier edad y conllevar a desarrollar de OS (Cruz-Jentoft et al., 2019; Dowling et al., 2022; Gonzalez et al., 2021) (Figura 1).

Cabe destacar que, a pesar de la importancia de la patología, no existen datos estadísticos concisos donde se demuestre la incidencia y prevalencia de la OS a nivel mundial. Los estudios realizados a la fecha presentan discrepancias en sus respectivos análisis, muy probablemente por las características de cada población (sexo, edad, raza y etnia) (Koliaki et al., 2019; Wei et al., 2023). Asimismo, el diagnóstico también es un problema ya que no hay una prueba de selección rápida para la OS. Comúnmente, el diagnóstico se logra a través de la evaluación del área transversal del músculo esquelético mediante tomografía axial computarizada (TAC), además del uso del índice de masa corporal (IMC) el cual se debe encontrar en un valor mayor a 30 kg/m² (Derstine et al., 2021; González et al., 2021). Otros métodos son la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA o DXA) resonancia magnética (RM) o bioimpedancia avanzada (BIA), la desventaja de estos métodos es que se consideran costosos y además son poco utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico de la patología en cuestión (Donini et al., 2022).

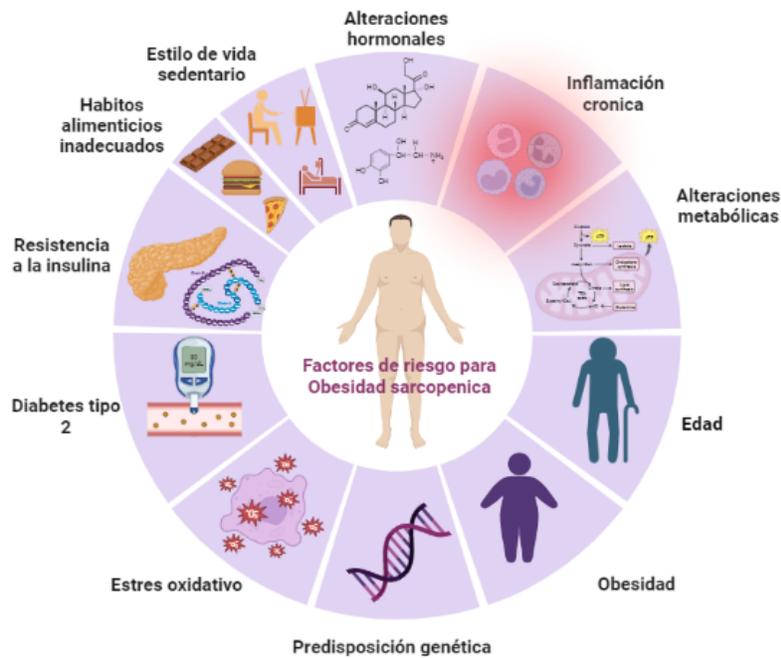


Figura 1. Factores de Riesgo que conducen a la Obesidad Sarcopénica.

Actualmente la OS se clasifica en dos etapas de acuerdo con el grado de discapacidad; la etapa I, no presenta complicaciones, mientras que en la etapa II si se observa al menos una complicación propia de la enfermedad (p. ej., enfermedades metabólicas, discapacidades derivadas de una masa muscular baja, enfermedades cardiovasculares y respiratorias) (Donini et al., 2022). Esta clasificación es relativamente pobre comparado con el trasfondo molecular que acompaña la OS, ejemplo de ello es la cascada de señalización proinflamatoria y el estrés oxidativo que se desencadena en la condición de OS. También, se ha puesto sobre la mesa el papel que tiene la mitocondria como fuente generadora de especies reactivas de oxígeno (ERO), así como, la disfuncionalidad en los procesos de la regulación mitocondrial en las condiciones de obesidad y sarcopenia, lo cual impacta negativamente en el metabolismo y función del sistema músculo esquelético (Gonzalez et al., 2021). A pesar de que no existe un consenso establecido sobre la definición y diagnóstico de la OS existe el interés por encontrar marcadores moleculares que ayuden a detectar este padecimiento. Por lo tanto, en esta revisión se hace referencia a las modificaciones musculares causadas por las alteraciones mitocondriales que se presentan en la OS, así como las estrategias recomendadas para evitar desarrollar dicha condición patológica.

Fisiopatología de la obesidad sarcopénica

Las alteraciones fisiológicas que se presentan en la OS son la resistencia a la insulina, incremento en citocinas proinflamatorias, disminución en la fuerza y rendimiento físico, cambios hormonales, estrés oxidativo; son eventos que están recíprocamente regulados por la disfunción del tejido adiposo y del músculo esquelético. Estas alteraciones se interconectan de la siguiente manera: la inflamación del tejido adiposo

conduce a la redistribución de la grasa al área intraabdominal (grasa visceral) e infiltraciones de grasa en los músculos esqueléticos, lo que resulta en una disminución de la fuerza y rendimiento físico. Los lípidos y sus derivados se acumulan tanto dentro como entre las células musculares, lo que induce un incremento del estrés oxidativo que conduce a la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina (RI), así como a una mayor secreción de citocinas proinflamatorias. A su vez, estas citoquinas secretadas por los músculos pueden exacerbar la inflamación crónica de bajo grado y establecer un círculo vicioso de hiperlipidemia local, resistencia a la insulina e inflamación que se propaga sistémicamente, promoviendo así el desarrollo de la OS (Wang et al., 2020; Li et al., 2022).

Así pues, la hipertrofia de las células que conforman el tejido adiposo, los adipocitos, induce un estado de inflamación crónica que se caracteriza por la disminución de adiponectina y por lo tanto disminución de la beta oxidación de los ácidos grasos, generando así, lipotoxicidad. También, se observa incremento de moléculas que se producen en el tejido adiposo como, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6, seguido de esto, células del sistema inmunológico (macrófagos) son reclutados e infiltrados en tejido adiposo y muscular, a su vez producen moléculas denominadas adipocinas como la leptina, quimerina, resistina y más citoquinas como interferón- γ (INF- γ), creando el proceso de inflamación, consecuentemente, se presenta un incremento de la proteína c reactiva la cual es una prueba fiel de inflamación, lo anterior mencionado tiene efectos directos en la supresión de la fuerza muscular (Wang et al., 2020; Li et al., 2022). Por otro lado, la lipotoxicidad también se relaciona con el deterioro de las mitocondrias, por lo tanto, alteración en la dinámica de estos organelos y con un incremento de ERO procesos que se describirán en mayor detalle en las siguientes secciones (Li et al., 2022).

Adicionalmente, el proceso natural de envejecimiento incrementa los niveles de ERO y en conjunto con la obesidad se producen cambios hormonales entre los principales la disminución de la hormona del crecimiento, la testosterona y los estrógenos. En conjunto estas características de la OS merman el rendimiento en la actividad física, afectando desde la capacidad respiratoria, el sistema osteoarticular, las conexiones neuromusculares induciendo así la pérdida de la función física (Ryu et al., 2020; Choi et al., 2016; González et al., 2021). Tengamos en cuenta que el musculo esquelético es el órgano de mayor consumo de glucosa en una ingesta postprandial a través de un mecanismo dependiente de insulina (Hong & Choi, 2020), en condición de OS se incrementan los metabolitos lipídicos como el diacilglicerol y las ceramidas, a su vez, estos activan proteínas serina-treonina cinasas que provocan la fosforilación del residuo de serina del receptor de insulina provocando su inactivación y posteriormente el desarrollo de resistencia a la insulina (Hong & Choi, 2020; Kalinkovich, 2017). Como se puede observar en la (Figura 2) los diversos factores que rodean a la OS se interconectan por lo que este padecimiento debe ser tratado de igual manera con diversos enfoques, ya que no es posible tratar la OS con un solo tratamiento, sin embargo, el poner especial atención en la mitocondria es relevante para un mejor seguimiento de la enfermedad.

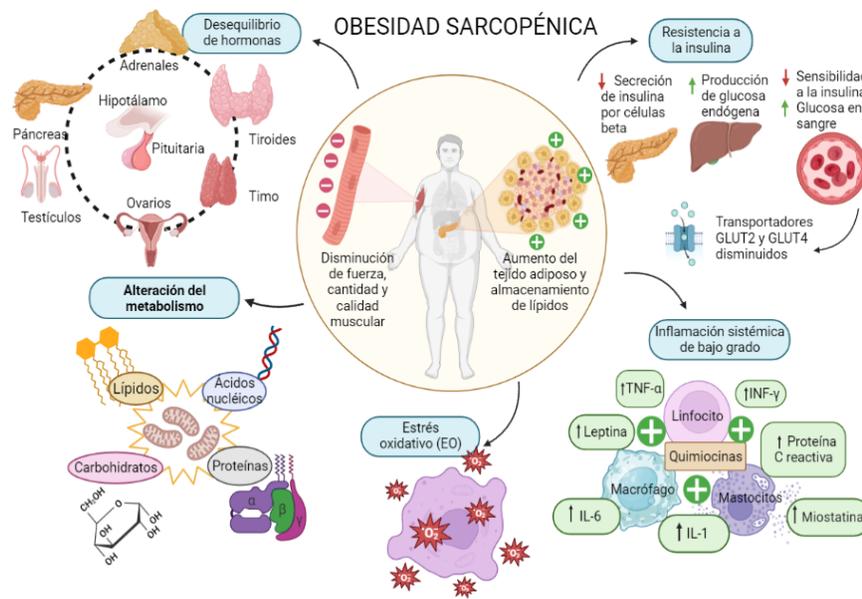


Figura 2. Fisiopatología de la obesidad sarcopénica.

El papel de la mitocondria en la obesidad sarcopénica

Las mitocondrias son organelos que desempeñan funciones vitales en la regulación de muchos procesos celulares críticos en la fisiología del músculo esquelético, tales como, el suministro de energía (producción de ATP), la homeostasis del calcio, la regulación de la muerte celular programada (apoptosis), la síntesis de proteínas, las interacciones proteína-metabolito y señalando el destino celular (Hood et al., 2019). En cambio, en la OS ocurre una serie de procesos de mala adaptación mitocondrial que desencadenan la disfunción de los organelos y el estrés oxidativo, lo que contribuye a la resistencia a la insulina inducida por los lípidos, la atrofia muscular, la senescencia celular y una disminución en la capacidad de producción de fuerza (Hong & Choi, 2020; Kim et al., 2021; Jung, 2023). Por lo tanto, definir los mecanismos que regulan la integridad mitocondrial y su importancia para la fisiología muscular es fundamental para la comprensión del papel que desempeñan las mitocondrias en la compleja fisiopatología de la OS.

La dinámica mitocondrial en la obesidad sarcopénica

Las mitocondrias son organelos dinámicos que sufren cambios morfológicos cíclicos mediante procesos de fusión y fisión, los cuales son vitales para la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación celular. El proceso de fusión favorece la restauración del daño en las mitocondrias al fusionar las mitocondrias dañadas con mitocondrias sanas. En cambio, la fisión mitocondrial mantiene y regula la función mitocondrial al separar las partes dañadas de las partes mitocondriales sanas (Ni et al., 2015). Tanto la fusión y fisión mitocondrial son esenciales en la distribución y el control de calidad de las mitocondrias (véase figura 3). La fusión está controlada principalmente por proteínas llamadas mitofusinas 1 y 2 (MFN1/MFN2), GTPasas insertadas en la membrana externa mitocondrial, así como por la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1), que participa en la fusión de las membranas mitocondriales externa e interna. A su vez, permiten el intercambio, la replicación y la integridad del ADN mitocondrial (ADNmt), así como el mantenimiento de la capacidad de la fosforilación oxidativa para producir ATP (Chen et al., 2010) (figura 3a). Por otro lado, el reclutamiento de la proteína 1 relacionada con la dinamina (Drp1), que es una GTPasa citosólica, a través de la interacción con proteínas de la membrana externa como el factor de fisión mitocondrial (MFF) y el receptor de fisión mitocondrial 1 (Fis1) favorece la fisión mitocondrial tras la hidrólisis de GTP (Ni et al., 2015) (figura 3b).

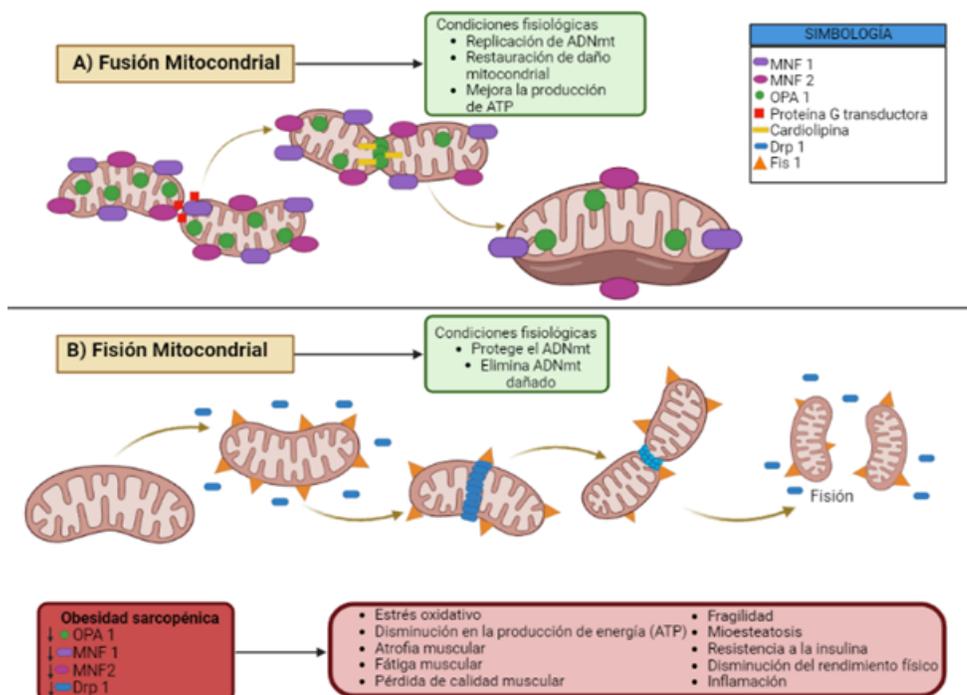


Figura 3. Mecanismo de la dinámica mitocondrial (fusión y fisión) en músculo esquelético. A) La fusión mitocondrial está mediada por proteínas las proteínas MFN 1, MFN 2 y OPA1. B) La fisión de las mitocondrias requiere del reclutamiento de Drp1 del citosol a las mitocondrias y del receptor Fis1 ubicado en la membrana externa mitocondrial. La descripción está disponible en el texto.

Alteraciones en la fusión y fisión pueden conducir al fallo de la dinámica mitocondrial en el músculo esquelético. Estudios enfocados en la OS señalan el impacto en el mantenimiento de la masa y la función muscular en humanos (Kim et al., 2021) y en modelos animales de experimentación (Chen et al., 2010; Zou et al., 2022). El vínculo causal entre los cambios en la dinámica mitocondrial y la OS se ha demostrado al observar una disminución en la expresión de las proteínas MFN1, MFN2, OPA1 y Drp1, lo cual se asocia con disfunción mitocondrial, pérdida de la homeostasis del calcio mitocondrial, reducción de la autofagia, disminución de la fuerza y atrofia muscular (Adebayo et al., 2021; Kim et al., 2021).

Biogénesis mitocondrial en la obesidad sarcopénica

Otro evento que se hace notar en la OS es una menor cantidad de mitocondrias en el músculo esquelético. Esto tiene que ver con el programa de biogénesis mitocondrial, que implica una cooperación entre los genomas nuclear y mitocondrial, a través de la expresión sucesiva de factores de transcripción (Zou et al., 2022; Dantas et al., 2022). El más importante es el coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α), cuya actividad se ve reforzada por la fosforilación y la desacetilación dependiente de la sirtuina 1 (SIRT-1). PGC-1 α es considerado un regulador maestro de la biogénesis mitocondrial, el cual permite la expresión de los factores respiratorios nucleares 1 y 2 (NRF-1 y NRF-2), receptores de hormonas nucleares, como el receptor activado por proliferador de peroxisomas PPAR α , PPAR δ , el receptor α relacionado con el estrógeno (ERR- α) y el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) (Wang et al., 2013). TFAM es una proteína clave para la replicación, transcripción y protección del ADNmt, mientras que la activación de PGC-1 α mejora la expresión de proteínas mitocondriales involucradas en la oxidación de ácidos grasos, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Además, PGC-1 α como principal regulador de la biogénesis mitocondrial, puede ser activado por la vía AMPK/SIRT1 (Zou et al., 2022) (figura 4). La vía AMPK/SIRT1/ PGC-1 α resulta inhibida en los músculos esqueléticos de humanos (Mortensen et al., 2009) y ratas con obesidad (Abu Bakar et al. 2020). Del mismo modo ocurre en la OS, lo cual fue demostrado por Zou et al., (2022), quienes observaron niveles reducidos en la expresión de las proteínas AMPK, SIRT1 y PGC-1 α , así como una regulación negativa de los niveles de ARNm de los factores de transcripción NRF-1 y TFAM en los músculos esqueléticos de un modelo de OS experimental. Esta reducción en la biogénesis mitocondrial puede resultar en una disminución de la síntesis de ATP, de la oxidación de ácidos grasos y atrofia muscular (Zou et al., 2022). También, en la OS la actividad de AMPK disminuye, y por ende también el regulador de transcripción PGC-1 α , de modo que ambos eventos son parte de la disfunción mitocondrial en el músculo esquelético (Huang et al., 2019; Zou et al., 2022; Dantas et al., 2022).

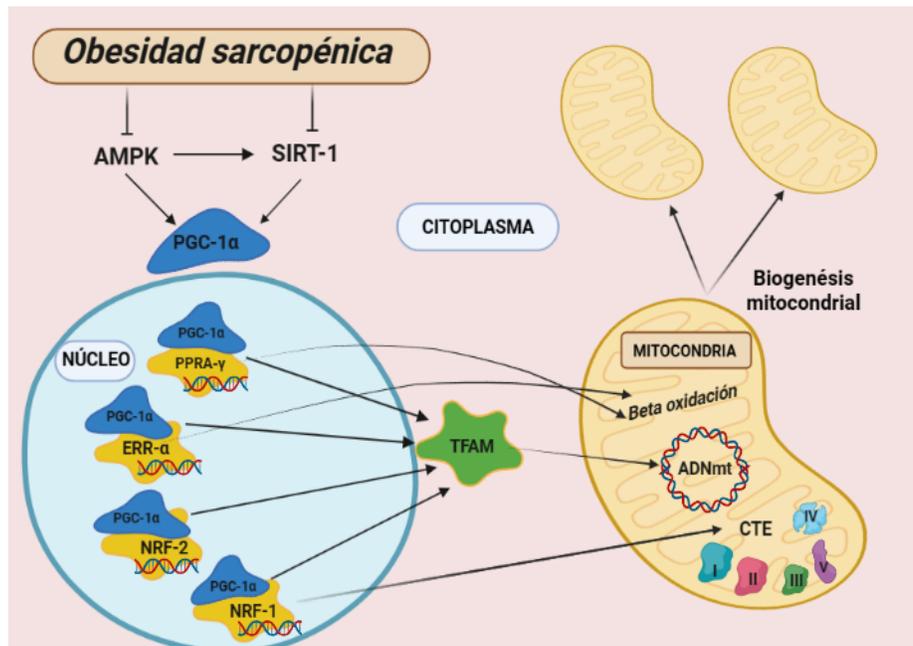


Figura 4. Procesos alterados en la biogénesis mitocondrial en la obesidad sarcopénica. La descripción está disponible en el texto.

La mitofagia en la obesidad sarcopénica

La mitofagia es un proceso que elimina selectivamente a las mitocondrias envejecidas y dañadas a través del secuestro y engullimiento específicos de las mitocondrias para su posterior degradación lisosomal. Es un sistema adicional a la dinámica mitocondrial que asegura el funcionamiento óptimo de las mitocondrias (Dantas et al., 2022), ya que es un proceso necesario para eliminar efectos del aumento de los niveles de ERO e inflamación (Sarparanta et al., 2017; Dantas et al., 2022). Reportes señalan que tanto en condiciones de sarcopenia, obesidad y OS ocurre una modificación en la expresión de las proteínas involucradas en la mitofagia, lo cual da lugar a la acumulación de mitocondrias disfuncionales (Fan et al., 2016; Dantas et al., 2022). Además, las alteraciones en la señalización de la mitofagia pueden contribuir a la disminución del contenido y función mitocondrial, capacidad disminuida de generación de ATP, y capacidad aumentada de producción de ERO, lo cual repercute en el deterioro de las células musculares (Dantas et al., 2022).

Hay dos formas de inducir la mitofagia; en primer lugar, por una acumulación de defectos mitocondriales que desencadenan el deterioro de la cadena transportadora de electrones y, en segundo lugar, por la disipación del potencial de la membrana mitocondrial. El mecanismo molecular de la mitofagia generalmente se divide en dos vías; la vía de la mitofagia mediada por la cinasa 1 inducida por PTEN (PINK1) y la ubiquitina ligasa E3 citosólica (Parkin) dependiente de la ubiquitina y la vía de la mitofagia mediada por el receptor independiente de la ubiquitina. La vía más estudiada está mediada por PINK1/Parkin. La vía de la mitofagia PINK1/Parkin se activa por el estrés oxidativo, la disfunción y el daño mitocondrial y es la que más ha sido investigada en la OS (Sarparanta et al., 2017; Dantas et al. 2022). Este proceso comparte características comunes con la autofagia incluida la formación de una vesícula de doble membrana que engulle el material citosólico y se cierra para formar el autofagosoma (Dikic, 2017). Este último se fusionará con los lisosomas para permitir que las proteasas lisosomales ácidas degraden su contenido. En condiciones basales, PINK1, que se importa a la mitocondria a través de complejos de translocasa, sufre una escisión proteolítica y se envía al proteasoma para su degradación. En caso de mitocondrias dañadas, PINK1 ya no puede importarse a las mitocondrias y permanece sin dividir, lo que lleva a su estabilización. A su vez, PINK1 fosforila a Parkin, favoreciendo la ubiquitinación de diversos sustratos mitocondriales. Los restos de ubiquitina luego son reconocidos por los receptores de proteínas de autofagia que se conectarán a los autofagosomas (Pickles et al., 2018) (figura 5).

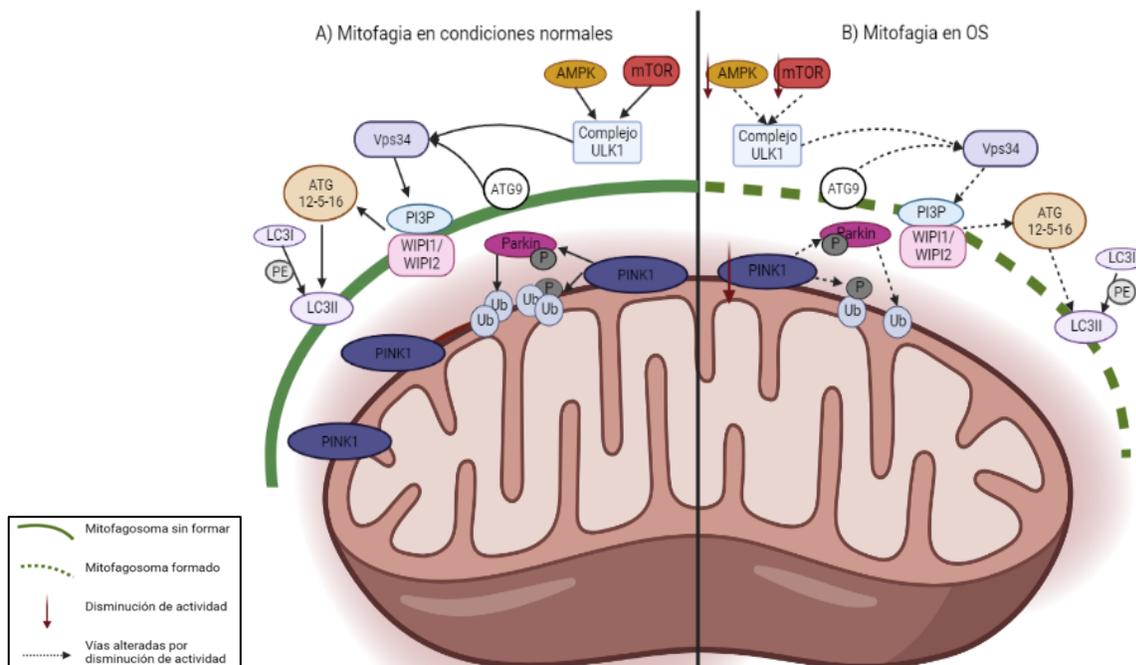


Figura 5. Mecanismos de señalización en el proceso de la mitofagia en la obesidad sarcopénica

La comprensión del sistema de mitofagia comúnmente logra comprenderse al estudiar la modulación génica y a las proteínas que participan. Estímulos como niveles elevados de glucosa o lípidos puede modificar la morfología de las mitocondrias al activar procesos de mitofagia, que trae como consecuencia una disminución del metabolismo energético, lo que puede provocar un descenso en la masa y calidad muscular (Bhatti et al., 2016; Pileggi et al. 2021). Hay varias proteínas de iniciación de la autofagia que también comienzan con la mitofagia, el complejo quinasa-quinasa ULK1 emite señales desde la vía mediada por mTOR y la AMPK para promover el inicio de la autofagia, regulado por la fosforilación, mientras que las vesículas ATG9 ofrecen una fuente de membrana lipídica que se incluirán en el nuevo autofagosoma, luego, estas vesículas y el ULK1 atraen al gen VPS34 que puede reclutar el complejo de fosfatidilinositol 3-quinasa de clase 3 (PI3P), este complejo también atrae WIPI1 y WIPI2 que reclutan al complejo de proteínas ATG12-5-16 que facilita la incorporación de la proteína LC3-II (figura 5A) (Killackey et al., 2020). Específicamente, en la OS se ha observado que una disminución en la actividad de la AMPK se asocia con la alteración del inicio de la promoción de la autofagia desde el complejo ULK1 (figura 5B) (Killackey et al., 2020). Por otro lado, estudios por Dantas et al. (2022), demostraron que una disminución en la vía AMPK/PINK1/LC3II reduce la expresión de PINK1 lo que conlleva a una desregulación de la mitofagia en la OS.

Estrés oxidativo mitocondrial en la obesidad sarcopénica

El desarrollo y la progresión de la OS están relacionados con el estrés oxidativo. Este se manifiesta cuando existe un desequilibrio de las especies oxidantes y los sistemas antioxidantes hacia un estado oxidativo, que se caracteriza por la acumulación de ERO, especies reactivas de nitrógeno (ERN) y daño celular. En sí, el impacto por el estrés oxidativo en gran parte deriva de los radicales libres, que surgen a partir de transformaciones en las ERO y ERN. Los radicales libres son moléculas con uno o más electrones desapareados lo cual les confieren propiedades altamente reactivas, capaces de captar electrones de biomacromoléculas para alcanzar su estabilidad electroquímica. Cuando las defensas antioxidantes no son suficientes el incremento de radicales libres puede causar daño oxidativo a carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos (ADN y ARN), lípidos y hasta organelos como las mitocondrias, dicho esto, resulta lógico que los radicales libres también dañen tejidos como el músculo esquelético y desencadenen enfermedades como la OS (Meng & Yu, 2010; Liguori et al., 2018; Gonzalez et al., 2021).

De manera natural la generación de ERO mitocondrial se incrementa conforme el envejecimiento avanza, esto provoca un auto-daño de biomacromoléculas mitocondriales que en consecuencia afecta a los procesos propios de la mitocondria como la síntesis de proteínas mitocondriales, la respiración y la generación de ATP. Por otro lado, también se afecta la capacidad de control de mitocondrias disfuncionales a través de la mitofagia, en consecuencia, la cantidad de mitocondrias generadoras de ERO incrementan y consigo el equilibrio redox se abate, así como la salud de los tejidos, para el caso de la OS, el tejido muscular (Larsen et al., 2012). Cuando el tejido muscular pierde la capacidad de regeneración mitocondrial contribuye directamente al incremento en la generación de ERO por consiguiente disminución de la calidad y cantidad de mitocondrias y por lo tanto menor cantidad de energía terminando así en atrofia muscular, característica de la sarcopenia (Nilwik et al., 2013).

Por su parte, la obesidad también causa disfunción mitocondrial por estrés oxidativo, a pesar de que el tejido adiposo blanco no es un tejido con gran cantidad de mitocondrias, las pocas que hay tienen papeles importantes en el mantenimiento de la homeostasis o equilibrio metabólico, mediante los procesos de adipogénesis, lipogénesis, lipólisis y producción de adipocinas (Boudina & Graham, 2014). Si bien, no es del todo comprendido el mecanismo de la disfunción mitocondrial de los adipocitos en la obesidad, se ha documentado que, los adipocitos incrementan de tamaño y se relaciona con disfunción mitocondrial y por lo tanto generación de ERO (Baldini et al., 2021) otra teoría es que, con el aumento de sustratos que usa la mitocondria debido a una alta ingesta de grasas, se incrementa la actividad de la cadena transportadora de electrones mitocondrial, generando mayor fuga de electrones, formación de ERO y por consiguiente estrés oxidativo (Liesa & Shirihai, 2013). Además, la sobrecarga de nutrientes en la obesidad también puede provocar estrés en el retículo endoplásmico, lo que promueve el estrés oxidativo y contribuye a la disfunción mitocondrial en los adipocitos (Jackisch et al., 2020). Es clara la relación entre el estrés oxidativo mitocondrial y el desarrollo y progresión de la OS, por lo que, en la búsqueda de contrarrestar los efectos adversos de la OS se debe prestar atención en combatir el estrés oxidativo que se genera en la condición.

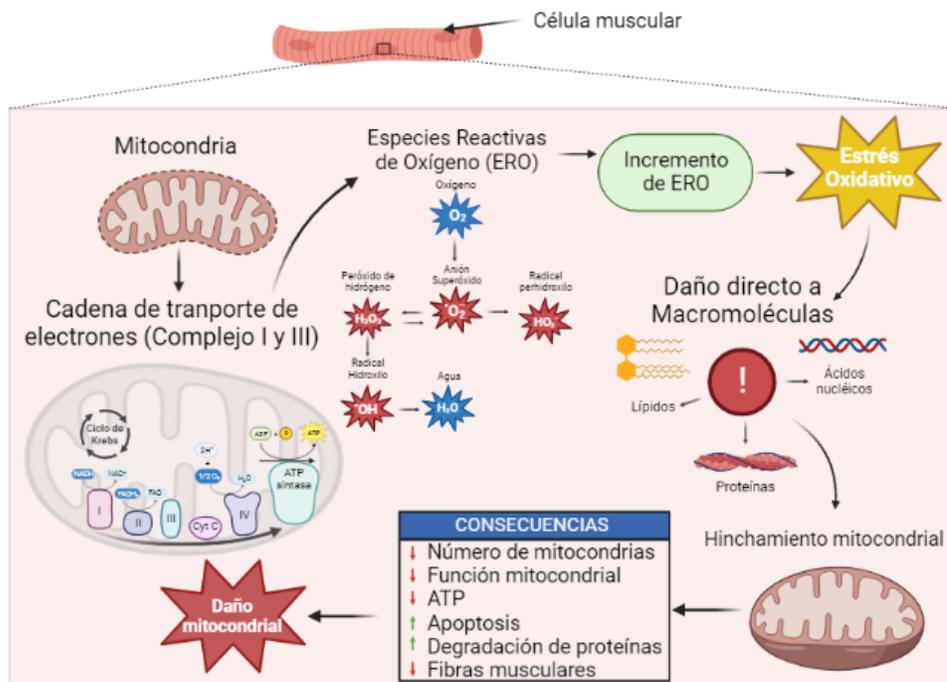


Figura 6. Efectos del estrés oxidativo en la función mitocondrial en la obesidad sarcopénica

Estrategias terapéuticas para la obesidad sarcopénica

Actualmente, la OS sigue siendo una afección sin terapias médicas dirigidas y curativas. Dado que es una enfermedad multifactorial, el tratamiento también debe ser multifactorial. En este sentido, las estrategias terapéuticas se centran en la intervención en el estilo de vida al incluir entrenamiento físico como tratamiento de primera línea con el objetivo de mejorar la función muscular. Adicionalmente, también se emplean intervenciones nutricionales que incluyen suplementos de macronutrientes y micronutrientes, terapia dietética y farmacológica a fin de mejorar la composición corporal y/o reemplazo hormonal, cuando corresponda (véase figura 7) (Bouchonville & Villareal, 2013).

Los programas de ejercicios de resistencia y fuerza son la piedra angular del tratamiento para efectos notablemente favorables sobre la función muscular y la composición corporal, generan un cambio en los efectos antioxidantes, aumenta las defensas del cuerpo humano, y mejoran la adaptación mitocondrial (Hsu et al., 2019; Pahlavani et al., 2022). Asimismo, el ejecutar los entrenamientos de resistencia, aeróbicos y combinados también tiene un impacto positivo para mantener la masa muscular (Son et al., 2019), reducen la grasa corporal y mejoran la función muscular en hombres y mujeres con OS (Chen et al., 2017). Del mismo modo, la intervención del cuidado nutricional que asegure una ingesta adecuada de proteínas previene la disminución de la masa muscular y, en algunos casos, mejora la función muscular (Houston et al., 2008).

Por otro lado, también se ha propuesto a la restricción calórica como tratamiento estándar de primera línea, puesto que existe evidencia considerable de los beneficios contra la obesidad y para contrarrestar los efectos nocivos del envejecimiento sobre la función del músculo esquelético (Xie et al., 2020). Sin embargo, cabe señalar que la evidencia de seguridad y eficacia en pacientes con OS aún es escasa. Esto en atención a un estudio reciente, donde observaron que una dieta muy baja en calorías mejoró el rendimiento muscular en pacientes con OS, aunque en detrimento de la masa muscular (Camajani et al., 2022a). En esta línea, también se observó que los pacientes tratados con una dieta muy baja en calorías más ejercicio exhibieron mejoras similares en la función muscular con masa magra preservada, lo que indica que la terapia combinada es sinérgica y puede aportar más beneficios en el manejo de la enfermedad (Kitzman et al., 2016).

En consideración que el desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto de energía está relacionado con la fisiopatología de la OS (Wang et al., 2020). Se ha reportado que la suplementación con vitamina D

ayuda a prevenir no sólo la sarcopenia, sino también la OS en sujetos con deficiencia de vitamina D, ya que se observó que las fluctuaciones de esta vitamina modifican la biogénesis mitocondrial y la actividad oxidativa en células musculares esqueléticas; por lo que se establece que existe una relación directa entre una mayor disponibilidad de ATP en las células musculares, la mejora de la función y de la masa muscular con el incremento de los niveles séricos de esta vitamina (Salles et al., 2022; Hintze et al., 2022). Asimismo, los micronutrientes y minerales como los aminoácidos, el selenio y el magnesio pueden complementarse en la dieta para corregir deficiencias preexistentes (Camajani et al., 2022b). De otra forma, la suplementación con proteína de suero en combinación con el ejercicio mejora la función muscular en adultos con OS (Nabuco et al., 2019).

En que lo respecta a terapias hormonales, estudios en mujeres posmenopáusicas, la terapia de reemplazo de estrógeno puede usarse sola o en combinación con una intervención en el estilo de vida con resultados generalmente positivos en el mantenimiento la de masa magra y función muscular (Geraci et al., 2021). Del mismo modo, en hombres adultos mayores, la terapia de reemplazo de testosterona puede implementarse sola o en combinación con dieta y ejercicio para restablecer el equilibrio de andrógenos, sin embargo, el uso en adultos mayores es algo limitado debido al alto riesgo de eventos cardiovasculares (Yabluchanskiy et al., 2019).

Recientemente, los flavonoides, que son compuestos fenólicos que abundan en las frutas, verduras y plantas comestibles, también han recibido atención como candidatos para prevenir la atrofia muscular y mejorar la salud muscular, esto al mejorar la capacidad para controlar el estrés oxidativo, mitigar la inflamación, mejorar la sensibilidad a la insulina y la función mitocondrial, y regular las vías anabólicas y catabólicas (Jung, 2023). Los flavonoides que han sido probados tener efectos protectores contra la OS son los siguientes: Apigenina, Quercetina, Dihidromiricetina, Epicatequina, Luteolina, 5,7-dimetoxiflavona, Glabridina, Hesperetina, Naringenina (Jung, 2023).

Otra molécula presente en muchas especies de plantas que aporta muchos beneficios para la salud es el resveratrol, que es un polifenol natural que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y contra la OS. Investigaciones realizadas por Huang et al., (2019) demostraron que el resveratrol al activar la vía de señalización PKA/LKB1/AMPK atenúa la atrofia muscular y la pérdida de función muscular al mejorar la dinámica mitocondrial, disminuir las anomalías de la morfología mitocondrial y aumentar la capacidad antioxidante en un modelo de OS en ratas.

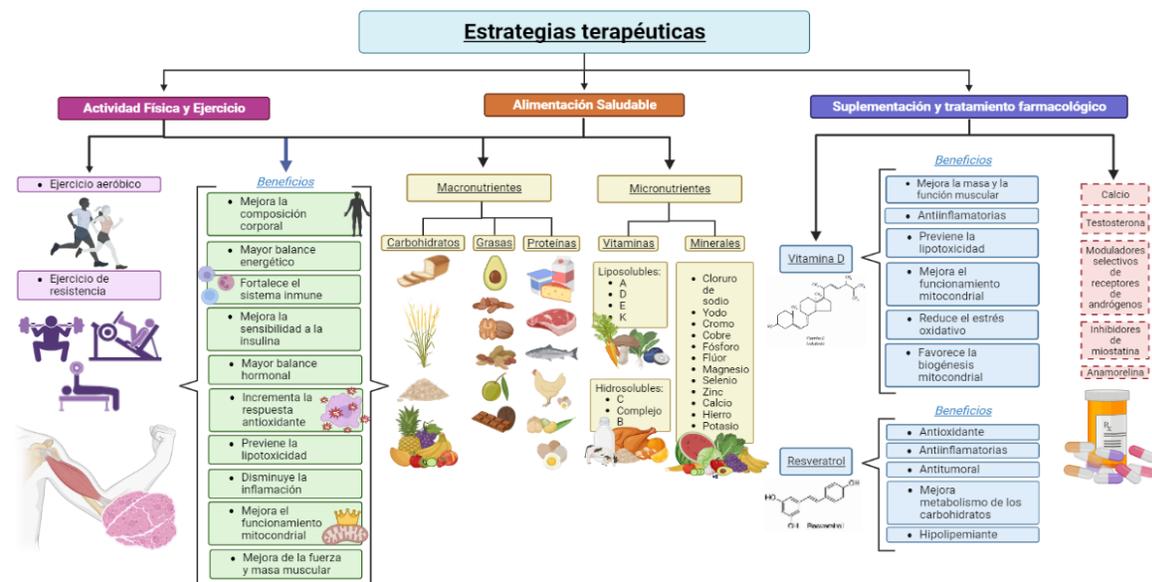


Figura 7. Estrategias terapéuticas para la Obesidad Sarcopénica. Las estrategias terapéuticas en los recuadros con borde punteados en el apartado de "Suplementación y tratamiento farmacológico" siguen en investigación debido a que actualmente no se encuentran totalmente dilucidados sus efectos.

Conclusión

La fisiopatología de la OS es multifactorial e involucra diversos aspectos hormonales, inflamatorios y metabólicos que afectan principalmente al sistema músculo esquelético. En particular, la disfunción de las mitocondrias de las células musculares juega un papel central en las manifestaciones patológicas de esta condición. Los antecedentes demuestran que las alteraciones en el estado bioenergético, la dinámica mitocondrial, la mitofagia, la biogénesis mitocondrial y el incremento del estrés oxidativo son mecanismos potenciales implicados en el desarrollo de la OS. Sin embargo, la complejidad de estos procesos y sus interrelaciones aún no se comprenden por completo, por lo que aún es requerida una mayor investigación en la biología mitocondrial y la OS.

Actualmente, la incidencia de la OS está aumentando, principalmente, debido al incremento en la prevalencia de la obesidad y el envejecimiento en la población a nivel mundial. Sin embargo, la presente revisión respalda la necesidad de una mayor conciencia de la OS más allá de la población geriátrica; en consideración de que también se presenta en personas adultas de mediana edad, en particular en individuos con comorbilidades. Por lo tanto, la OS es un problema importante de salud pública que requiere una mayor prioridad científica y clínica.

Referencias

- Abu Bakar, M. H., Shariff, K. A., Tan, J. S., & Lee, L. K. (2020). Celastrol attenuates inflammatory responses in adipose tissues and improves skeletal muscle mitochondrial functions in high fat diet-induced obese rats via upregulation of AMPK/SIRT1 signaling pathways. *European journal of pharmacology*, 883, 173371. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173371>
- Adebayo, M., Singh, S., Singh, A. K., & Dasgupta, S. (2021). Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *The FASEB Journal*, 35(6). <https://doi.org/10.1096/fj.202100067r>
- Bagheri, R., Moghadam, B. H., Church, D. D., Tinsley, G. M., Eskandari, M., Moghadam, B. H., Motevalli, M. S., Baker, J. S., Robergs, R. A., & Wong, A. (2020). The effects of concurrent training order on body composition and serum concentrations of follistatin, myostatin and GDF11 in sarcopenic elderly men. *Experimental Gerontology*, 133(110869), 110869. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110869>
- Baldini, F., Fabbri, R., Eberhagen, C., Voci, A., Portincasa, P., Zischka, H., & Vergani, L. (2021). Adipocyte hypertrophy parallels alterations of mitochondrial status in a cell model for adipose tissue dysfunction in obesity. *Life sciences*, 265, 118812. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118812>
- Barazzoni, R., Bischoff, S. C., Boirie, Y., Busetto, L., Cederholm, T., Dicker, D., Toplak, H., Van Gossum, A., Yumuk, V., & Vettor, R. (2018). Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(6 Pt A), 1787-1793. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.018>
- 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>
- Bhatti, J. S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica Et Biophysica Acta: Molecular Basis Of Disease*, 1863(5), 1066-1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.11.010>
- Bilski, J., Pierzchalski, P., Szczepanik, M., Bonior, J., & Zoladz, J. A. (2022). Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*, 11(1), 160. <https://doi.org/10.3390/cells11010160>
- Bouchonville, M. F., & Villareal, D. T. (2013). Sarcopenic obesity: how do we treat it?. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 20(5), 412–419. <https://doi.org/10.1097/O1.med.0000433071.11466.7f>
- Camajani, E., Feraco, A., Proietti, S., Basciani, S., Barrea, L., Armani, A., Lombardo, M., Gnessi, L., & Caprio, M. (2022). Very low calorie ketogenic diet combined with physical interval training for preserving muscle mass during weight loss in sarcopenic obesity: A pilot study. *Frontiers in nutrition*, 9, 955024. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.955024>
- Camajani, E., Persichetti, A., Watanabe, M., Contini, S., Vari, M., Di Bernardo, S., Faro, M., Lubrano, C., Gnessi, L., Caprio, M., & Basciani, S. (2022). Whey Protein, L-Leucine and Vitamin D Supplementation for Preserving Lean Mass during a Low-Calorie Diet in Sarcopenic Obese Women. *Nutrients*, 14(9), 1884. <https://doi.org/10.3390/nu14091884>
- Chen, H., Vermulst, M., Wang, Y. E., Chomyn, A., Prolla, T. A., McCaffery, J. M., & Chan, D. C. (2010). Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations. *Cell*, 141(2), 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.026>

- Chen, H. T., Chung, Y. C., Chen, Y. J., Ho, S. Y., & Wu, H. J. (2017). Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(4), 827–832. <https://doi.org/10.1111/jgs.14722>
- Choi, K. M. (2016). Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31(6), 1054–1060. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age And Ageing*, 48(4), 601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>
- Dantas, W. S., Zunica, E. R. M., Heintz, E. C., Vandanmagsar, B., Floyd, Z. E., Yu, Y., Fujioka, H., Hoppel, C. L., Belmont, K. P., Axelrod, C. L., & Kirwan, J. P. (2022). Mitochondrial uncoupling attenuates sarcopenic obesity by enhancing skeletal muscle mitophagy and quality control. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(3), 1821–1836. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12982>
- Derstine, B. A., Holcombe, S. A., Ross, B. E., Wang, N. C., Su, G. L., & Wang, S. C. (2021). Optimal body size adjustment of L3 CT skeletal muscle area for sarcopenia assessment. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79471-z>
- Dikic I. (2017). Proteasomal and Autophagic Degradation Systems. *Annual review of biochemistry*, 86, 193–224. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044908>
- Donini, L. M., Busetto, L., Bischoff, S. C., Cederholm, T., Ballesteros-Pomar, M. D., Batsis, J. A., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cruz-Jentoft, A. J., Dicker, D., Frara, S., Frühbeck, G., Genton, L., Gepner, Y., Giustina, A., Gonzalez, M. C., Han, H., Heymsfield, S. B., Higashiguchi, T., . . . Barazzoni, R. (2022). Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obesity Facts*, 15(3), 321-335. <https://doi.org/10.1159/000521241>
- Dowling L, Duseja A, Vilaca T, Walsh JS, Goljanek-Whysall K. MicroRNAs in obesity, sarcopenia, and commonalities for Sarcopenic Obesity: A systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(1):68–85. <http://doi:10.1002/jcsm.12878>
- Fan, J., Kou, X., Jia, S., Yang, X., Yang, Y., & Chen, N. (2016). Autophagy as a potential target for sarcopenia: Autophagy regulation in sarcopenia. *Journal of Cellular Physiology*, 231(7), 1450–1459. <https://doi.org/10.1002/jcp.25260>
- Gonzalez, A., Simon, F., Achiardi, O., Vilos, C., Cabrera, D., & Cabello-Verrugio, C. (2021). The critical role of oxidative stress in sarcopenic obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2021/4493817>
- Gortan Cappellari, G., Guillet, C., Poggiogalle, E., Ballesteros Pomar, M. D., Batsis, J. A., Boirie, Y., Breton, I., Frara, S., Genton, L., Gepner, Y., Gonzalez, M. C., Heymsfield, S. B., Kiesswetter, E., Laviano, A., Prado, C. M., Santini, F., Serlie, M. J., Siervo, M., Villareal, D. T., ... SOGLI Expert Panel. (2023). Sarcopenic obesity research perspectives outlined by the sarcopenic obesity global leadership initiative (SOGLI) - Proceedings from the SOGLI consortium meeting in rome November 2022. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 42(5), 687–699. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.02.018>
- Hyatt, H. W., & Powers, S. K. (2021). Mitochondrial Dysfunction Is a Common Denominator Linking Skeletal Muscle Wasting Due to Disease, Aging, and Prolonged Inactivity. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(4), 588. <https://doi.org/10.3390/antiox10040588>
- Hintze, S., Baber, L., Hofmeister, F., Jarmusch, S., Todorow, V., Mehaffey, S., Tanganelli, F., Ferrari, U., Neuberger, C., Teupser, D., Bidlingmaier, M., Marques, J. G., Koletzko, B., Schoser, B., Drey, M., & Meinke, P. (2022). Exploration of mitochondrial defects in sarcopenic hip fracture patients. *Heliyon*, 8(10), e11143. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11143>
- Hong, S., & Choi, K. M. (2020). SARCOPENIC obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and Metabolic Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 494. <https://doi.org/10.3390/ijms21020494>
- 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, 19–41. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114310>
- Hong, S. H., & Choi, K. M. (2020). Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *International journal of molecular sciences*, 21(2), 494. <https://doi.org/10.3390/ijms21020494>
- Hsu, K., De Liao, C., Tsai, M., & Chen, C. J. (2019). Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(9), 2163. <https://doi.org/10.3390/nu11092163>
- Huang, Y., Zhu, X., Chen, K., Lang, H., Zhang, Y., Hou, P., Ran, L., Zhou, M., Zheng, J., Yi, L., Mi, M., & Zhang, Q. (2019). Resveratrol prevents sarcopenic obesity by reversing mitochondrial dysfunction and oxidative stress via the PKA/LKB1/AMPK pathway. *Aging*, 11(8), 2217–2240. <https://doi.org/10.18632/aging.101910>
- Jackisch, L., Murphy, A. M., Kumar, S., Randeve, H., Tripathi, G., & McTernan, P. G. (2020). Tunicamycin-Induced Endoplasmic Reticulum Stress Mediates Mitochondrial Dysfunction in Human Adipocytes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(9), dgaa258. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa258>

- Jung U. J. (2023). Sarcopenic Obesity: Involvement of Oxidative Stress and Beneficial Role of Antioxidant Flavonoids. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 12(5), 1063. <https://doi.org/10.3390/antiox12051063>
- Kalinkovich, A., & Livshits, G. (2017a). SARCOPENIC obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Research Reviews*, 35, 200–221. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>
- Killackey, S. A., Philpott, D. J., & Girardin, S. E. (2020). Mitophagy pathways in health and disease. *The Journal of Cell Biology*, 219(11). <https://doi.org/10.1083/jcb.20200402>
- Kim, K. W., Baek, M.-O., Yoon, M.-S., & Son, K. H. (2021). Deterioration of mitochondrial function in the human intercostal muscles differs among individuals with sarcopenia, obesity, and sarcopenic obesity. *Clinical Nutrition* (Edinburgh, Scotland), 40(5), 2697-2706. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.009>
- Kitzman, D. W., Brubaker, P., Morgan, T., Haykowsky, M., Hundley, G., Kraus, W. E., Eggebeen, J., & Nicklas, B. J. (2016). Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(1), 36–46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346>
- Koliaki, C., Liatis, S., Dalamaga, M., & Kokkinos, A. (2019). Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. *Metabolism*, 8(4), 458-471. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00359-9>
- Lahera, V., de las Heras, N., López-Farré, A., Manucha, W., & Ferder, L. (2017). Role of mitochondrial dysfunction in hypertension and obesity. *Current Hypertension Reports*, 19(2). <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0710-9>
- Larsen, R. G., Callahan, D. M., Foulis, S. A., & Kent-Braun, J. A. (2012). Age-related changes in oxidative capacity differ between locomotory muscles and are associated with physical activity behavior. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 37(1), 88–99. <https://doi.org/10.1139/h11-135>
- Li, C., Yu, K., Shyh-Chang, N., Jiang, Z., Liu, T., Ma, S., Luo, L., Guang, L., Liang, K., Ma, W., Miao, H., Cao, W., Liu, R., Jiang, L., Yu, S., Li, C., Liu, H., Xu, L., Liu, R., ... Liu, G. (2022). Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with Fat Mass: Descriptive Review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(2), 781–794. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12901>
- Liesa, M., & Shirihai, O. S. (2013). Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell metabolism*, 17(4), 491–506. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.002>
- 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>
- Ma, S., & Shyh-Chang, N. (2022). The metabaging cycle. *Cell Proliferation*, 55(3), e13197. <https://doi.org/10.1111/cpr.13197>
- Meng, S.-J., & Yu, L.-J. (2010). Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(4), 1509–1526. <https://doi.org/10.3390/ijms11041509>
- Mortensen, B., Poulsen, P., Wegner, L., Stender-Petersen, K. L., Ribel-Madsen, R., Friedrichsen, M., Birk, J. B., Vaag, A., & Wojtaszewski, J. F. (2009). Genetic and metabolic effects on skeletal muscle AMPK in young and older twins. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 297(4), E956–E964. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00058.2009>
- Nabuco, H. C. G., Tomeleri, C. M., Fernandes, R. R., Sugihara Junior, P., Cavalcante, E. F., Cunha, P. M., Antunes, M., Nunes, J. P., Venturini, D., Barbosa, D. S., Burini, R. C., Silva, A. M., Sardinha, L. B., & Cyrino, E. S. (2019). Effect of whey protein supplementation combined with resistance training on body composition, muscular strength, functional capacity, and plasma-metabolism biomarkers in older women with sarcopenic obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition ESPEN*, 32, 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.04.007>
- Ni, H. M., Williams, J. A., & Ding, W. X. (2015). Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox biology*, 4, 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.11.006>
- Nilwik, R., Snijders, T., Leenders, M., Groen, B. B., van Kranenburg, J., Verdijk, L. B., & van Loon, L. J. (2013). The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Experimental gerontology*, 48(5), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.02.012>
- Ryu, J. Y., Choi, H. M., Yang, H.-I., & Kim, K. S. (2020). Dysregulated autophagy mediates sarcopenic obesity and its complications via AMPK and PGC1 α signaling pathways: Potential involvement of gut dysbiosis as a pathological link. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6887. <https://doi.org/10.3390/ijms21186887>
- Pahlavani, H. A., Laher, I., Knechtle, B., & Zouhal, H. (2022). Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1040381>
- Pileggi, C. A., Parmar, G., & Harper, M. E. (2021). The lifecycle of skeletal muscle mitochondria in obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 22(5), e13164. <https://doi.org/10.1111/obr.13164>
- Pickles, S., Vigié, P., & Youle, R. J. (2018). Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance. *Current biology : CB*, 28(4), R170–R185. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.004>

- Salles, J., Chanut, A., Guillet, C., Vaes, A. M., Brouwer-Brolsma, E. M., Rocher, C., Giraudet, C., Patrac, V., Meugnier, E., Montaurier, C., Denis, P., Le Bacquer, O., Blot, A., Jourdan, M., Luiking, Y., Furber, M., Van Dijk, M., Tardif, N., Yves Boirie, Y., & Walrand, S. (2022). Vitamin D status modulates mitochondrial oxidative capacities in skeletal muscle: Role in Sarcopenia. *Communications Biology*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04246-3>
- Sarparanta, J., García-Macia, M., & Singh, R. (2017). Autophagy and Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes. *Current diabetes reviews*, 13(4), 352–369. <https://doi.org/10.2174/1573399812666160217122530>
- Son, J., Yu, Q., & Seo, J.-S. (2019). Sarcopenic obesity can be negatively associated with active physical activity and adequate intake of some nutrients in Korean elderly: Findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2011). *Nutrition Research and Practice*, 13(1), 47-57. <https://doi.org/10.4162/nrp.2019.13.1.47>
- Wang, M., Tan, Y., Shi, Y., Wang, X., Liao, Z., & Wei, P. (2020). Diabetes and sarcopenic obesity: Pathogenesis, diagnosis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00568>
- Wang, R., Li, J. J., Diao, S., Kwak, Y. D., Liu, L., Zhi, L., Büeler, H., Bhat, N. R., Williams, R. W., Park, E. A., & Liao, F. F. (2013). Metabolic stress modulates Alzheimer's β -secretase gene transcription via SIRT1-PPAR γ -PGC-1 in neurons. *Cell metabolism*, 17(5), 685–694. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.016>
- Wei, S., Nguyen, T. T., Zhang, Y., Ryu, D., & Gariani, K. (2023). Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1185221>
- Xie, W. Q., Xiao, W. F., Tang, K., Wu, Y. X., Hu, P. W., Li, Y. S., Duan, Y., & Lv, S. (2020). Caloric restriction: implications for sarcopenia and potential mechanisms. *Aging*, 12(23), 24441–24452. <https://doi.org/10.18632/aging.103987>
- Yabluchanskiy, A., & Tsitouras, P. D. (2019). Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe?. *Drugs & aging*, 36(11), 981–989. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00716-2>
- Zou, Y. Y., Chen, Z. L., Sun, C. C., Yang, D., Zhou, Z. Q., Xiao, Q., Peng, X. Y., & Tang, C. F. (2022). A High-Fat Diet Induces Muscle Mitochondrial Dysfunction and Impairs Swimming Capacity in Zebrafish: A New Model of Sarcopenic Obesity. *Nutrients*, 14(9), 1975. <https://doi.org/10.3390/nu14091975>