

Monograph

# Sensibilidad a la Insulina en Mujeres Saludables, no Obesas y Post-Menopáusicas con Diferentes Niveles de Masa de Músculo Esquelético

Eric Goulet<sup>1, 2</sup>, Christine Lord<sup>2</sup>, Jean Chaput<sup>3</sup>, Mylène A Leheudre<sup>2, 4</sup>, Florian Bobeuf<sup>4</sup>, Mélissa Labonté<sup>2, 4</sup> y Isabelle J Dionea<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and Biophysics/ University of Sherbrooke, J1H 5N4, Estados Unidos.

<sup>2</sup>Research Centre on Aging/ University of Sherbrooke/ J1H 4C4, Estados Unidos.

<sup>3</sup>Department of Social and Preventive Medicine/ Laval University, Québec, Québec, Canadá, G1K 7P4.

<sup>4</sup>Faculty of Physical Education and Sports/ University of Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canadá, J1K 2R1.

## RESUMEN

El envejecimiento está asociado con una disminución en la masa de músculo esquelético y en la sensibilidad a la insulina (IS). Esta reducción en la masa muscular puede disminuir la capacidad oxidativa y la sensibilidad a la insulina (IS). La menor IS aumenta la proteólisis y reduce la síntesis de proteínas. Es por ello que se piensa que en el envejecimiento la sensibilidad a la insulina y la masa de músculo esquelético están relacionadas. Sin embargo, ningún trabajo ha estudiado esta relación en mujeres saludables, no obesas y post-menopáusicas. Cincuenta y ocho mujeres postmenopáusicas saludables fueron distribuidas en cuatro grupos según el índice de masa muscular (MMI). La IS fue determinada utilizando el índice cuantitativo de control de IS (QUICKI); la masa magra (FFM), masa grasa (FM) y la masa grasa del tronco (TFM) fueron determinadas mediante DXA y el gasto de energía en reposo (REE) fue evaluado a través de calorimetría indirecta. También se determinó la ingesta total de energía y de nutrientes. Se observaron diferencias significativas entre los grupos en el MMI pero no en la IS, FM, TFM, BMI, peso corporal, REE ni tampoco en la ingesta total de energía y nutrientes. No se encontró correlación alguna entre IS y MMI. Nuestros resultados sugieren que la IS no está influenciada en alto grado por la masa de músculo esquelético ni desempeña un papel sustancial en la pérdida muscular en mujeres saludables, no obesas postmenopáusicas.

**Palabras Clave:** envejecimiento, resistencia a la insulina, masa magra, masa grasa, mujeres de edad avanzada

## INTRODUCCION

La sarcopenia (1) y la disminución en la sensibilidad a la insulina (IS) (2) son dos aspectos que marcan el proceso de envejecimiento. La sarcopenia aumenta el riesgo de sufrir caídas, fracturas, e invalidez (3). La disminución en la sensibilidad a la glucosa (IS) aumenta el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa, dislipidemia, arteriosclerosis, e hipertensión. Estos factores individualmente o en conjunto, pueden contribuir al desarrollo de diabetes tipo II y de enfermedades cardiovasculares (4).

Debido a que la disminución en la masa de músculo esquelético y la IS se producen simultáneamente durante el envejecimiento, se plantea la pregunta acerca de si ambas están relacionadas fisiológicamente. Por un lado, la sarcopenia ha sido asociada con anomalías en el sistema de transporte de electrones mitocondrial (5), lo que reduce la capacidad oxidativa del músculo esquelético (6) y podría contribuir a una disminución en la IS en los ancianos (7). Por otro lado, la insulina desempeña un rol fundamental en el control del equilibrio proteico, con una capacidad demostrada de aumentar la síntesis de proteínas en todo el cuerpo (8) y en el músculo (9) e inhibir la proteólisis en el músculo (10). En contraste, se ha observado que una reducción en la IS disminuye la tasa de síntesis de proteínas corporales (11) y en el músculo (12) y aumenta la tasa de proteólisis muscular (13).

Estas observaciones sugieren que existe una relación entre el nivel de IS y la masa de músculo esquelético en los ancianos. Sin embargo según nuestros conocimientos, hasta la fecha no hay trabajos disponibles que hayan evaluado esta posibilidad.

Sería muy importante para los profesionales de la salud poder aclarar algunos aspectos relacionados con este tema. De hecho, la demostración de que existe una relación entre la IS y la masa de músculo esquelético en personas de edad avanzada, contribuiría a replantear las prescripciones de ejercicio y recomendaciones nutricionales realizadas por los profesionales de la salud para esta población particular.

El propósito de esta investigación fue estudiar si existe una relación entre el nivel de IS y el índice de masa muscular (MMI) en mujeres saludables, no obesas y postmenopáusicas luego de controlar el efecto de confusión ejercido por la masa grasa del tronco (TFM) y la masa grasa total (FM).

## MÉTODOS

---

Las participantes que integraron la presente investigación fueron seleccionadas a partir de un grupo de 100 mujeres que habían participado en diferentes estudios realizados en nuestro laboratorio.

Para poder ser incluida en el estudio, cada participante debía cumplir con las siguientes condiciones: (a) ser caucásica, edad 50 a 75 años (edad promedio:  $64,4 \pm 5,4$  años, intervalo: 53-75 años); (b) poseer un valor de glucosa plasmática en ayuno  $<110 \text{ mgdl}^{-1}$ ; (c) no debía padecer hipertensión ( $<140/90 \text{ mmHg}$ ); (d) ser sedentaria (no haber participado en un programa de ejercicio regular durante los últimos 6 meses); (e) no ser obesa (índice de masa corporal (BMI)  $<30 \text{ kg/m}^2$ ); (f) haber tenido un peso corporal estable ( $\pm 2 \text{ kg}$ ) durante los últimos 6 meses anteriores al estudio; (g) ser no fumadora; (h) beber alcohol con moderación ( $<15 \text{ g}$  de alcohol/día); (i) no haber menstruado durante los últimos 12 meses; (j) no haber recibido terapia de reemplazo hormonal durante un período  $\geq 1$  año; y (k) no haber tomando alguna medicación que pudiera alterar el metabolismo. Cincuenta y ocho mujeres saludables postmenopáusicas cumplieron las condiciones y fueron seleccionadas para participar en este estudio. El estudio se realizó con mujeres mayores, porque al contrario de lo que ocurre con los hombres, ha sido demostrado que las mujeres viven más tiempo, padecen más impedimentos físicos (14), tienen un mayor predominio de sarcopenia (3) y presentan una IS menor (15), aumentando así la pertinencia de nuestro estudio. Todas las voluntarias firmaron un formulario de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Envejecimiento de la Universidad de Sherbrooke.

### Generalidades del Experimento

Las participantes concurren al Centro de Investigación en Envejecimiento a las 7:00 am en ayunas. Para determinar los niveles de glucosa y de insulina se les extrajo una muestra de sangre venosa.

Después de la extracción de sangre, se les determinó el gasto de energía en reposo (REE) y la composición corporal. Antes de que las participantes abandonaran el laboratorio, se les dieron instrucciones verbales y por escrito acerca de cómo debían completar un registro de comida de 3 días y se les explicó como utilizar una balanza electrónica de alimentos.

### Medición del Gasto de Energía en Reposo

Se instruyó a las participantes para que se recostaran en una camilla de hospital en posición supina, permanecieran en silencio, y para que prácticamente no se movieran. A cada participante se le colocó una máscara conectada a un sistema de análisis de gases (CCM/D *metabolic cart*, Medical Graphics Corporation, Estados Unidos). El analizador fue calibrado siguiendo las instrucciones del fabricante.

Nuevamente se les recordó que debían mantener un patrón respiratorio normal y debían permanecer tan inmóviles como les fuera posible hasta la finalización del test. Todos los períodos de mediciones fueron realizados en una sala con

temperatura neutral y en silencio. Se determinó durante 30 min el gasto de energía en reposo ( $\text{kcal}\cdot\text{día}^{-1}$ ). Sin embargo, sólo se usaron los datos correspondientes a los últimos 15 min del test para estimar el REE (16), que fue calculado utilizando la ecuación de Weir (17). Se sabe que el coeficiente de variación (CV) para el REE medido con el dispositivo de análisis metabólico CCM/D (*CCM/D metabolic cart*) es 1,5% en condiciones de laboratorio.

### Determinación de la Composición Corporal

La talla fue determinada sin los zapatos utilizando un estadiómetro adosado a la pared. El peso corporal fue determinado utilizando una balanza electrónica con una apreciación de 100 g (Modelo 707, Seca, Alemania), mientras las participantes estaban vestidas con una bata de hospital. Las masas grasa y magra (FFM) fueron medidas utilizando absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, Lunar Prodigy, General Electric, Estados Unidos).

Los CVs test-retest de laboratorio para las mediciones de FM y FFM utilizando la DXA son 4,9% y 1,1%, respectivamente. La masa grasa del tronco fue determinada siguiendo la descripción de Clasey et al. (18), en la región que se extiende desde la parte superior de las crestas ilíacas hasta la porción superior de los hombros excluyendo los brazos. La masa de músculo esquelético fue estimada a partir de los valores de FFM de los miembros (FFM de piernas y brazos) aplicando la fórmula desarrollada por Kim et al. (19):  $[\text{FFM de los miembros (kg)} \times 1,19] - 1,01$ .

La masa de músculo esquelético determinada mediante esta fórmula se correlaciona fuertemente y significativamente con la masa de músculo esquelético medida a través de imágenes de resonancia magnética ( $r=0,98$ ). Luego se calculó el índice de masa muscular a través de la siguiente fórmula:  $\text{masa de músculo esquelético/talla (m}^2\text{)}$ . Las participantes fueron distribuidas en cuatro grupos, según sus MMI, que fueron establecidos utilizando el *software* de SPSS, de la siguiente manera: a)  $\leq 6,89 \text{ kg/m}^2$ ; b)  $6,90 \text{ kg/m}^2$  y  $\leq 7,53 \text{ kg/m}^2$ ; c)  $7,54 \text{ kg/m}^2$  y  $\leq 8,16 \text{ kg/m}^2$ ; y d)  $8,17 \text{ kg/m}^2$ .

### Evaluación de la Dieta

La ingesta de energía y de nutrientes fue evaluada a través de un registro de comidas de 3 días. Ha sido previamente demostrado que los registros dietarios realizados durante 3 días proporcionan una buena estimación de la ingesta de energía y nutrientes (20) además han sido reconocidos como un método válido para ancianos sin deterioros cognoscitivos (21). Se entregó a cada participante una balanza electrónica portátil de alimentos y un registro de comidas. Cada participante fue asesorada detalladamente para conocer cómo usar correctamente la balanza y el registro de comidas. Se solicitó a las mismas que registraran su ingesta de comida durante dos días de la semana consecutivos y durante un día del fin de semana. Las participantes debían mantener su dieta normal durante los periodos de medición. Los análisis dietarios de consumo diario de energía, proteínas (animal y vegetal), grasas y carbohidratos se realizaron utilizando el *software* CANDAT, versión 6,0 (Candat System, Canadá).

### Determinación de la Sensibilidad a la Insulina

La sensibilidad a la insulina fue valorada indirectamente a través del índice cuantitativo de control de la IS (QUICKI), que relaciona el contenido de glucosa plasmática en ayuno con los valores de insulina mediante la siguiente fórmula:  $1/\{\log [\text{insulina en ayuno (mU}\cdot\text{mL}^{-1})] + \log [\text{glucosa en ayuno (mg}\cdot\text{mL}^{-1})]\}$  (22). En los individuos de peso normal, Katz et al. (22), Straczkowski et al. (23), y Yokoyama et al. (24) demostraron que esta forma alternativa de medir la IS se correlaciona significativamente ( $r=0,48, 0,39$  y  $0,64$ , respectivamente) con los valores obtenidos mediante la técnica de *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico.

Más aún, se ha demostrado que el índice QUICKI predice correctamente la IS (25).

### Ensayos

Todos los valores de glucosa plasmática fueron determinados mediante el analizador químico Vitros 950 que se basa en el método de la glucosa oxidasa (Johnson y Johnson, EE.UU.). El CV test-retest para la glucosa fue de 2,0%. Cuarenta y tres valores de insulina plasmática fueron medidos a partir de un radioinmunoensayo con doble anticuerpo (Intermedico, Canadá) y el CV test-retest para la determinación de la insulina con este método fue de 8,0%. Se realizaron 15 determinaciones de insulina plasmática utilizando un kit comercial de ELISA (KAQ 1251, Biosource, Bélgica). El CV test-retest con este método fue de 4,5%. Todos los valores de insulina medidos fueron combinados, ya que las diferentes técnicas no diferían significativamente una de otra.

### Análisis Estadísticos

Para corroborar que los datos cumplieran con la distribución normal, se aplicó el Test de Kolmogorov-Smirnov. Solo los niveles de glucosa y de insulina en ayuno no cumplían con la distribución normal y debido a esto fueron transformados aplicando la función logaritmo a los datos (log). A pesar de la transformación, los resultados no cambiaron, por ello los

datos de glucosa y de insulina se presentan en su forma original. Para establecer las diferencias entre los diferentes grupos de MMI, los datos fueron analizados mediante un ANOVA de una vía y luego con el test post-hoc de Tukey. La homogeneidad de las varianzas fue evaluada mediante el test de Levene. Para determinar si existían diferencias en la IS entre los grupos para valores de FM y TFM estables, los datos fueron analizados mediante un ANCOVA. También se realizó un análisis de correlación momento-producto de Pearson para estudiar las relaciones entre el índice QUICKI y el MMI con algunas variables de interés.

La significancia estadística fue fijada a un nivel  $p < 0,05$ . Los resultados se presentan como valores medios  $\pm$  DS. Para todos los análisis estadísticos se utilizó el *software* SPSS, versión 9,0 (Chicago, Estados Unidos).

## RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características físicas de las participantes distribuidas según los grupos de MMI. Con la excepción del grupo 1 respecto del 3, no se encontraron diferencias entre las edades de los grupos.

| Variables                 | Grupos                      |                 |                 |                 |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                           | 1 (n=14)                    | 2 (n=15)        | 3 (n=15)        | 4 (n=14)        |
| Edad (años)               | 67,1 $\pm$ 6,2 <sup>1</sup> | 65,3 $\pm$ 4,6  | 61,3 $\pm$ 5,0  | 64,1 $\pm$ 6,7  |
| Talla (m)                 | 1,56 $\pm$ 0,05             | 1,59 $\pm$ 0,06 | 1,59 $\pm$ 0,04 | 1,58 $\pm$ 0,04 |
| Peso Corporal (kg)        | 61,8 $\pm$ 8,1              | 65,8 $\pm$ 8,6  | 66,5 $\pm$ 7,2  | 69,4 $\pm$ 7,9  |
| BMI (kg.m <sup>-2</sup> ) | 25,5 $\pm$ 2,7              | 26,1 $\pm$ 2,5  | 26,4 $\pm$ 2,7  | 27,7 $\pm$ 2,3  |
| MMI (kg.m <sup>-2</sup> ) | 6,7 $\pm$ 0,2 <sup>2</sup>  | 7,3 $\pm$ 0,2   | 7,8 $\pm$ 0,2   | 8,5 $\pm$ 0,3   |
| FM (kg)                   | 24,9 $\pm$ 6,7              | 26,2 $\pm$ 6,1  | 25,7 $\pm$ 6,9  | 26,7 $\pm$ 6,4  |
| TFM (kg)                  | 11,4 $\pm$ 3,5              | 11,4 $\pm$ 3,3  | 11,9 $\pm$ 3,4  | 11,5 $\pm$ 3,4  |
| Grasa Corporal (%)        | 41,4 $\pm$ 6,0              | 41,1 $\pm$ 5,2  | 39,3 $\pm$ 6,9  | 39,7 $\pm$ 6,3  |

**Tabla 1.** Características físicas de las participantes distribuidas en los cuatro grupos. BMI: Índice de masa corporal; MMI: Índice de masa muscular; FM: Masa grasa; TFM: Masa grasa del tronco. <sup>1</sup>El grupo 1 posee diferencias significativas respecto al 3 ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> Todos los grupos presentan diferencias significativas entre sí ( $p < 0,05$ ).

Como se anticipó, la MMI fue significativamente diferente entre los grupos. Los resultados demuestran que no se encontraron diferencias significativas en el peso corporal, BMI, FM, TFM, y en el % de grasa corporal entre los diferentes grupos de MMI.

Como se observa en la Tabla 2, no se observaron diferencias en la IS entre los grupos y los niveles de glucosa y de insulina plasmáticas. La ingesta energética diaria, así como la ingesta total de proteína animal y vegetal, carbohidratos y grasa no fue diferente entre los grupos de MMI, tal como se observa en la Tabla 3. A pesar de los diferentes niveles de MMI, no se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos en el REE.

| Variables*                      | Grupos            |                   |                   |                   |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 1 (n=14)          | 2 (n=15)          | 3 (n=15)          | 4 (n=14)          |
| QUICKI                          | 0,387 $\pm$ 0,026 | 0,363 $\pm$ 0,034 | 0,376 $\pm$ 0,026 | 0,379 $\pm$ 0,035 |
| Insulina (mU.mL <sup>-1</sup> ) | 5,1 $\pm$ 1,9     | 7,7 $\pm$ 3,8     | 6,0 $\pm$ 2,5     | 6,6 $\pm$ 5,4     |
| Glucosa (mg.dL <sup>-1</sup> )  | 71,6 $\pm$ 29,1   | 60,1 $\pm$ 41,8   | 63,6 $\pm$ 39,5   | 60,3 $\pm$ 37,1   |

**Tabla 2.** Variables metabólicas observadas en los cuatro grupos. \* No se encontraron diferencias significativas entre ninguno de los valores registrados.

| Variables*   | Grupos      |            |            |             |
|--|-------------|------------|------------|-------------|
|  | 1 (n=14)    | 2 (n=15)   | 3 (n=15)   | 4 (n=14)    |
| <b>Ingesta Energética</b><br>(kcal.kg <sup>-1</sup> BW.día <sup>-1</sup> )       | 35,2 ± 11,2 | 33,4 ± 9,5 | 34,0 ± 8,1 | 29,1 ± 12,3 |
| <b>Ingesta de Proteínas</b><br>(g.kg <sup>-1</sup> BW.día <sup>-1</sup> )        | 1,4 ± 0,6   | 1,4 ± 0,5  | 1,5 ± 0,5  | 1,3 ± 0,4   |
| <b>Ingesta de Proteína Animal</b><br>(g.kg <sup>-1</sup> BW.día <sup>-1</sup> )  | 1,0 ± 0,6   | 0,8 ± 0,4  | 0,9 ± 0,5  | 0,8 ± 0,4   |
| <b>Ingesta de Proteína Vegetal</b><br>(g.kg <sup>-1</sup> BW.día <sup>-1</sup> ) | 0,7 ± 0,2   | 0,7 ± 0,3  | 0,6 ± 0,2  | 0,5 ± 0,2   |
| <b>Ingesta de CHO</b><br>(g.kg <sup>-1</sup> BW.día <sup>-1</sup> )              | 4,2 ± 1,5   | 3,6 ± 1,6  | 3,7 ± 0,8  | 3,6 ± 1,6   |
| <b>Ingesta de Lípidos</b><br>(g.kg <sup>-1</sup> BW.día <sup>-1</sup> )          | 1,4 ± 0,8   | 1,5 ± 0,4  | 1,5 ± 0,6  | 1,0 ± 0,6   |

**Tabla 3.** Determinación de los componentes relacionados a la nutrición en los cuatro grupos. BW: Peso corporal; cho: carbohidratos. \* No se observaron diferencias significativas entre ninguno de los valores.

En la Tabla 4 se observan las correlaciones entre el índice QUICKI y el MMI con las variables de interés.

El índice QUICKI no tubo una alta correlación con el MMI, pero si se correlacionó significativamente y de manera positiva con la edad, y significativamente y de manera negativa con el peso corporal, BMI, FM y TFM. No se observó ninguna relación entre el índice QUICKI con el REE, ni con la ingesta total de energía y de proteínas (incluyendo las proteínas animales). Por otra parte, el MMI se correlacionó significativamente y positivamente con el peso corporal y la BMI pero no se observó ninguna correlación que permitiera determinar si en mujeres saludables hay relación entre la IS y el MMI, con la edad, FM, TFM, REE, ingesta total de energía y de proteínas (incluyendo las proteínas animales)

| Variables            | QUICKI   | MMI    |
|----------------------|----------|--------|
| <b>MMI</b>           | - 0,10   | ---    |
| <b>Edad</b>          | 0,34 *   | -0,23  |
| <b>Peso Corporal</b> | -0,35 *  | 0,29 * |
| <b>BMI</b>           | - 0,36 * | 0,28 * |
| <b>FM</b>            | - 0,34 * | 0,03   |
| <b>TFM</b>           | - 0,46 * | 0,00   |
| <b>REE</b>           | 0,27     | 0,03   |
| <b>TEI</b>           | 0,17     | -0,21  |
| <b>TPI</b>           | 0,14     | -0,15  |
| <b>TAPI</b>          | 0,07     | -0,17  |

**Tabla 4.** Índices de correlación entre las variables de interés. \* Indica que existe una correlación significativa entre las variables ( $p < 0,05$ ); MMI: Índice de masa muscular; BMI: Índice de masa corporal; FM: Masa grasa; TFM: Masa grasa del tronco; REE: Gasto de energía en reposo; TEI: Ingesta total de energía; TPI: Ingesta de proteínas totales; TAPI: Ingesta total de proteínas de origen animal.

## DISCUSION

Nuestro objetivo fue trabajar con mujeres no obesas y postmenopáusicas. Éste fue el primer estudio que se realizó para analizar este problema en esta población particular. Utilizando el índice QUICKI como una medición alternativa de IS, no observamos ninguna diferencia en la IS entre los grupos de MMI en la cohorte estudiada. Mas aún, no se encontró correlación, entre IS y MMI. Por consiguiente, estos resultados sugieren que en mujeres saludables, no obesas, postmenopáusicas la acción de la insulina durante el ayuno no está influenciada por la masa de músculo esquelético ni desempeña un papel fundamental en su pérdida durante el envejecimiento.

El nivel de sensibilidad a la insulina fue similar entre los grupos a pesar de las diferencias significativas en el MMI. Numerosos trabajos que estudiaron los efectos del envejecimiento o de la grasa abdominal sobre la IS proporcionan datos secundarios interesantes que aportan argumentos en contra del rol que desempeña la reducción de la masa de músculo esquelético en la disminución de la IS asociada al envejecimiento y en la tolerancia a la glucosa. Imbeault et al. (26) analizó el papel que desempeña el envejeciendo per se sobre las respuestas a la insulina y a la glucosa en 200 mujeres jóvenes y de mediana edad durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Las mujeres más jóvenes tenían 4 kg más de FFM que las mujeres mayores, y cuando se controló la grasa visceral, no se encontraron diferencias en las respuestas de la glucosa y de la insulina entre los grupos.

Korth et al. (27) estudiaron las respuestas de la insulina y de la glucosa en hombres y mujeres jóvenes y de edad avanzada durante un OGTT. El perímetro de cintura, una medida indirecta de obesidad abdominal, fue similar entre los individuos y a pesar de la diferencia en FFM observada entre los grupos (hombres jóvenes: 72 kg; hombres mayores: 55 kg; mujeres jóvenes: 55 kg; mujeres mayores: 33 kg), no se observaron diferencias significativas en las respuestas de la insulina y de la glucosa entre los grupos. Finalmente, Paolisso et al. (28) no observaron ninguna diferencia en la IS, medida a través de la técnica del *clamp* de glucosa, entre hombres y mujeres saludables de mediana edad (45 años de edad) y hombres y mujeres de edad avanzada. La masa magra fue un 10% más baja en los sujetos de edad avanzada, pero la relación cintura /cadera fue similar entre los grupos. Si la masa muscular hubiera desempeñado un papel fundamental en el control del metabolismo de la glucosa, en estos estudios, deberían haberse observado diferencias en la IS. Por consiguiente, nuestros resultados, provenientes de una medición estática de IS, coinciden con aquellas investigaciones que utilizaron medidas más directas de IS y sugieren que la masa del músculo esquelético desempeña como mucho, un papel menor, en la disminución de la IS relacionada con la edad.

Sobre la base de estas observaciones, parecería que es la acumulación de grasa abdominal lo que favorece la disminución en IS con la edad mientras que la cantidad de masa del músculo esquelético tendría un rol secundario. Esto coincide con la gran cantidad de evidencia obtenida durante la última década que indica que la acumulación de grasa abdominal es un indicador importante de la resistencia a la insulina (29). Los resultados de este trabajo coinciden con esta observación en donde la falta de diferencias en la IS está asociada con la ausencia de diferencias en la TFM entre los grupos de MMI. Además en este estudio se observó una relación significativa entre IS y TFM. Desde el punto de vista metabólico, los resultados del presente estudio indican que es preferible limitar el aumento en la grasa abdominal en lugar de intentar ganar masa muscular cuando el objetivo es mantener o mejorar la IS durante el envejecimiento.

Las investigaciones demuestran que la resistencia a la insulina existe se relaciona no solo al metabolismo de la glucosa si no también al metabolismo de las proteínas. Chevalier et al. (11) hallaron una correlación significativa entre la respuesta anabólica de las proteínas corporales y la IS obtenida con la técnica de *clamp* isoaminoacídémico euglicémico-hiperinsulinémico. Debido a que nosotros no observamos ninguna diferencia en el valor de IS entre los grupos, nuestros resultados indican que la acción de la insulina en la cohorte estudiada no contribuye significativamente a la pérdida de masa del músculo esquelético. Sin embargo, en este estudio no evaluamos directamente el metabolismo de las proteínas musculares utilizando indicadores. No se puede descartar totalmente el hecho de que a pesar de que la sensibilidad del metabolismo de la glucosa a la insulina se mantuviera aparentemente constante, la sensibilidad del metabolismo de las proteínas a esta hormona estuviera reducida en proporción a las diferencias en la masa del músculo esquelético de los individuos presentes en cada grupo de MMI.

Desgraciadamente, nosotros no evaluamos el metabolismo de las proteínas musculares y por lo tanto no nos planteamos este interrogante.

En la degradación de la masa del músculo esquelético que se produce durante el envejecimiento intervienen muchos factores (1). La falta de un adecuado consumo de proteínas es uno de ellos (30). En el presente estudio, nosotros observamos que los niveles de ingesta de proteínas, incluyendo el consumo de proteína animal y vegetal, no difirieron entre los grupos de MMI, descartando así los efectos de este factor. El nivel de actividad física también afecta substancialmente el nivel de masa de músculo esquelético. Las participantes del presente estudio eran sedentarias y, por lo tanto, es improbable que este factor haya ejercido algún efecto importante.

Nuestro estudio tiene algunas fortalezas y debilidades que merecen una discusión. El uso del índice QUICKI limita nuestra capacidad para interpretar los resultados. La pregunta particular que nos interesaba, responder podría haber sido evaluada con mayor precisión si a los individuos se les hubiera determinado la glucosa en forma de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, OGTT o mediante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT). Estas pruebas (que simulan un estado alimentario) pueden descubrir anomalías en el metabolismo de la glucosa que no es posible detectar con el índice QUICKI. La naturaleza transversal del estudio no permite establecer la causa. El pequeño tamaño de la muestra podría no haber proporcionado la suficiente potencia estadística para descubrir las diferencias en la IS entre los grupos. A pesar de esto, los resultados son útiles para los objetivos de un meta-análisis, ya que este tipo de análisis controla el tamaño de la muestra. Otro aspecto positivo es que éste, es el primer estudio que analizó la relación entre la IS

y masa de músculo esquelético entre mujeres mayores y, en consecuencia, los resultados podrían servir de punto de partida para investigaciones posteriores sobre este tema.

## Conclusión

Nuestros resultados sugieren que en mujeres saludables, no obesas y postmenopáusicas, no hay ninguna relación entre la masa de músculo esquelético y la acción de insulina. Más bien, como ha sido previamente demostrado por otros investigadores, observamos que la IS está correlacionada con el nivel de TFM. Por consiguiente, los profesionales relacionados a la salud y al ejercicio deberían recurrir al ejercicio y a estrategias nutricionales para reducir la grasa corporal en mujeres de edad avanzada que requieren mejoras en el metabolismo de la glucosa. Los estudios longitudinales deben ser dirigidos para determinar la relación entre la masa de músculo esquelético y la sensibilidad a la insulina con la edad.

## Agradecimientos

Agradecemos sinceramente a todas las mujeres que participaron en este estudio. M.A. L e I.J. D poseen el apoyo del Instituto Canadiense de Investigación en Salud al igual que E. D. B. G, quien en estos momentos además recibe el apoyo de los Fondos para la Investigación en Salud de Quebec. El estudio fue subsidiado en parte por el Instituto Canadiense de Investigación en Salud, el Centro de Investigación del Envejecimiento y la Asociación Canadiense de Diabetes.

## REFERENCIAS

1. Doherty T. J (2003). Invited review: Aging and sarcopenia. *Appl Physiol* 95: 1717-27
2. Ryan A. S (2000). Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med* 30:327-46
3. Janssen I., Heymsfield S. B., and Ross R (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 50:889-96
4. Biddinger S. B., and Kahn C. R (2006). From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol* 68:123-58
5. Bua E. A., McKiernan S. H., Wanagat J., McKenzie D., and Aiken J. M (2002). Mitochondrial abnormalities are more frequent in muscles undergoing sarcopenia. *J Appl Physiol* 92:2617-24
6. Short K. R., Bigelow M. L., Kahl J., Singh R., Coenen-Schimke J., Raghavakaimal S., and Nair K. S (2005). Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci* 102:5618-23
7. Petersen K. F., Befroy D., Dufour S., Dziura J., Ariyan C., Rothman D. L., DiPietro L., Cline G. W., and Shulman G. I (2003). Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 300(5622):1140-2
8. Chevalier S., Gougeon R., Kreisman S. H., Cassis C., and Morais J. A (2004). The hyperinsulinemic amino acid clamp increases whole-body protein synthesis in young subjects. *Metabolism* 53:388-96
9. Fujita S., Rasmussen B. B., Cadenas J. G., Grady J. J., and Volpi E (2006). The effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E745-54
10. Franch H. A., Raissi S., Wang X., Zheng B., Bailey J. L., and Price S. R (2004). Acidosis impairs insulin receptor substrate-1-associated phosphoinositide 3-kinase signaling in muscle cells: consequences on proteolysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 287:F700-6
11. Chevalier S., Gougeon R., Choong N., Lamarche M., and Morais J. A (2006). Influence of adiposity in the blunted whole-body protein anabolic response to insulin with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:156-64
12. Rasmussen B. B., Fujita S., Wolfe R. R., Mittendorfer B., Roy M., Rowe V. L., and Volpi E (2006). Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 20:768-9
13. Wang X., Hu Z., Hu J., Du J., and Mitch W. E (2006). Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 147:4160-8
14. Oman D., Reed D., and Ferrara A (1999). Do elderly women have more physical disability than men do?. *Am J Epidemiol* 150:834-42
15. Mittendorfer B (2005). Insulin resistance: sex matters. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:367-72
16. Aubertin-Leheudre M., Audet M., Goulet E. D., and Dionne I. J. (2005). HRT provides no additional beneficial effect on sarcopenia in physically active postmenopausal women: a cross-sectional, observational study. *Maturitas* 16:140-5
17. Weir J. B (1990). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *Nutrition* 6:213-21
18. Clasey J. L., Bouchard C., Teates C. D., Riblett J. E., Thorner M. O., Hartman M. L., and Weltman A (1999). The use of anthropometric and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measures to estimate total abdominal and abdominal visceral fat in men and women. *Obes Res* 7:256-64
19. Kim J., Wang Z., Heymsfield S. B., Baumgartner R. N., and Gallagher D (2002). Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 76:378-83
20. Schlundt D. G (1988). Accuracy and reliability of nutrient intake estimates. *J Nutr* 118:1432-5

21. Luhrmann P. M., Herbert B. M., Gaster C., and Neuhauser-Berthold M (1999). Validation of a self-administered 3-day estimated dietary record for use in the elderly. *Eur J Nutr* 38:235-40
22. Katz A., Nambi S. S., Mather K., Baron A. D., Follmann D. A., Sullivan G., and Quon M. J (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-10
23. Straczkowski M., Stepien A., Kowalska I., and Kinalska I (2004). Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med Sci Monit* 10:CR480-4
24. Yokoyama H., Emoto M., Fujiwara S., Motoyama K., Morioka T., Komatsu M., Tahara H., Shoji T., Okuno Y., and Nishizawa Y (2003). Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:2426-32
25. Chen H., Sullivan G., and Quon M. J (2005). Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* 54:1914-25
26. Imbeault P., Prins J. B., Stolic M., Russell A. W., O'Moore-Sullivan T., Despres J. P., Bouchard C., and Tremblay A (2003). Aging per se does not influence glucose homeostasis: in vivo and in vitro evidence. *Diabetes Care* 26:480-4
27. Kohrt W. M., Kirwan J. P., Staten M. A., Bourey R. E., King D. S., and Holloszy J. O (1993). Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 42:273-81
28. Paolisso G., Gambardella A., Ammendola S., D'Amore A., Balbi V., Varricchio M., and D'Onofrio F (1996). Glucose tolerance and insulin action in healthy centenarians. *Am J Physiol* 270(5 Pt 1):E890-4
29. Ritchie S. A., and Connell J. M (2007). The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17:319-26
30. Morais J. A., Chevalier S., and Gougeon R (2006). Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly. *J Nutr Health Aging* 10:272-83

### **Cita Original**

Eric D.B. Goulet, Christine Lord, Jean P. Chaput, Mylène Aubertin-Leheudre, Florian Bobeuf, Mélissa Labonté, Isabelle J. Dionne. Insulin Sensitivity Among Healthy, Nonobese Postmenopausal Women with Various Degrees of Skeletal Muscle Mass. *JEPonline*; 11(1): 9-17, 2008.