

Músculo activo, una maquinaria compleja y eficiente. Revisión narrativa

Ildefonso Arocha Rodulfo, Gestne Aure Fariñez

Resumen

La actividad física es una de las intervenciones de entrenamiento potencialmente efectivas para limitar la prevalencia de una amplia variedad de enfermedades crónicas al reducir la disfunción mitocondrial por activar varios factores de transcripción en los procesos bioenergéticos. Ha sido extensivamente demostrado el efecto protector de la actividad física sobre la fragilidad física, un estado clínico reconocible por el mayor grado de sarcopenia y vulnerabilidad resultante de la declinación asociada a la edad en la reserva y función. También es factor de protección de enfermedades cardiometabólicas tales como la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y diabetes y se ha asociado a una mejor salud mental y retraso en el inicio de la demencia. La actividad física parece también influenciar la composición corporal directamente a través del incremento en la captación de proteínas y síntesis de proteínas miofibrilares, vascularización y metabolismo energético. Además, previene la declinación de la respiración mitocondrial mitigando la pérdida de la masa muscular relacionada a la edad y favorecer la sensibilidad a la insulina. Esta revisión narrativa pretende resumir el conocimiento actual sobre la importancia de la contracción muscular y las acciones de las mioquinas en mediar los efectos beneficios de la actividad física.

Palabras clave: Actividad física; enfermedades cardiometabólicas; enfermedades neurodegenerativas; mioquinas; envejecimiento; sensibilidad a insulina

Abstract. The active muscle; a complex and efficient machinery; narrative review.

J. Ildefonso Arocha Rodulfo, Gestne Aure Fariñez

Physical activity is one of the potentially effective training interventions that can limit the prevalence of a wide variety of chronic diseases by reducing mitochondrial dysfunction by activating various transcription factors in bioenergetics processes. The protective effect of physical activity on physical frailty, a clinically recognizable state of increased sarcopenia and vulnerability resulting from aging-associated decline in reserve and function across multiple physiologic systems, has been extensively demonstrated. It is also a protective factor for several cardiometabolic diseases such as cardiovascular diseases, arterial hypertension and diabetes and has been associated with better mental health and delayed onset of dementia. Physical activity seems to also influence the body composition directly through increased protein uptake and microfibrillar protein synthesis, vascularization, and energy metabolism.

Introducción

El envejecimiento de la población es uno de los problemas más acuciantes en las políticas de salud pública, en líneas generales, se deriva principalmente de los cambios en ciertos indicadores de

* Médico Cardiólogo, Sociedad Venezolana de Cardiología, Caracas, Venezuela.

* ORCID 0000-0002-8150-2621 Correspondencia: jiarocha@gmail.com

* Gestne Aure Fariñez

Médico Internista y Endocrinólogo, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela

ORCID 0000-0002-1450-886

DOI: <https://doi.org/10.71035/RSVMI.2023.39.4.2>

MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

salud, específicamente la declinación en la tasa de natalidad y mortalidad y el incremento en la esperanza de vida. Además, envejecer no solo significa añadir años a la vida, sino que también representa una merma en la habilidad física, mental, psicológica y conductual con una menor adaptación a los estresores de la vida diaria^{1,2} lo cual refleja el deterioro de la capacidad funcional y definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las habilidades que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella.³ Por consiguiente, la promoción de la capacidad funcional forma parte de las estrategias del envejecimiento saludable promovido por la OMS.^{3,4}

En buena parte, la capacidad funcional está condicionada por el estatus de la maquinaria muscular que se expresa como un conjunto de cualidades corporales tales como la capacidad aeróbica, movilidad articular, velocidad de desplazamiento y reacción, agilidad, coordinación, equilibrio, composición corporal, fuerza y resistencia muscular, con lo cual rige y condiciona las actividades de la vida cotidiana y a su vez es determinante en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades crónicas.^{5,6}

Bajo tales circunstancias, la abundante evidencia clínica disponible nos señala que el uso de la maquinaria muscular en el contexto de la actividad física regular y vigorosa está asociada a un sinnúmero de beneficios para salud general independiente de la edad, sexo o etnia.⁵⁻⁸

Vale señalar que cerca de la mitad del peso corporal está constituida por el músculo esquelético caracterizado por su inusitada capacidad de regeneración con una estructura dinámica de adaptación metabólica que en su conjunto definen la plasticidad muscular; además contiene la mayor colección de relojes periféricos del cuerpo humano que lo convierten en el principal modulador del ritmo circadiano, aparte de ser el órgano metabólico más grande del organismo e implicado directamente en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, por último, aunque no menos importante, durante la contracción muscular se generan una serie de sustancias denominadas miocinas o mio-

quinas que ejercen funciones específicas sobre otros sistemas o tejidos del organismo como el cerebro, hueso, páncreas, sistema inmune, etc.⁹⁻¹²

El objetivo de este trabajo es exponer una visión sucinta de las excepcionales propiedades del músculo esquelético, su importancia para la salud en general y la cardiometabólica en particular y su deterioro funcional con el envejecimiento.

Capacidad funcional y masa muscular.

El envejecimiento de la población es un dinámico proceso demográfico de tal magnitud que se estima que desde el comienzo de siglo hasta el año 2050, se duplicará la proporción de la población mayor de 60 años y casi se cuadruplicará el grupo etario mayor de 80 años,¹³ lo cual representa un triunfo en el cuidado de la salud y del desarrollo socioeconómico, pero también avizora grandes retos para la sociedad ya que la prolongación de la vida usualmente conlleva deterioro en la salud y calidad de vida.

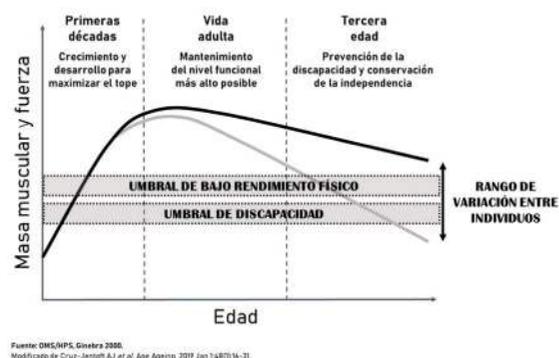
Bajo estas premisas, la OMS desarrolló el marco conceptual, ya definido, de la capacidad funcional como el modelo a seguir para un envejecimiento saludable enfocado en preservarla y prevenir o retardar su deterioro o pérdida.^{3,4} Como se muestra en la figura 1, la capacidad funcional aumenta en la niñez y llega a su máximo en los adultos jóvenes, seguida con el tiempo del menoscabo propio de la tercera edad.^{3,4,14}

Esta velocidad de deterioro de la capacidad funcional está determinada en gran parte por factores relacionados con el modo de vida durante la juventud y en la adultez joven, especialmente por el grado de actividad física, incluyendo el desarrollo muscular, y el régimen alimentario (Figura 1).

La fuerza (capacidad que tiene un músculo para generar una tensión y actuar contra una resistencia) y potencia (capacidad de realizar un trabajo muscular en el menor tiempo posible) del músculo esquelético declina con el paso de los años, bajo las siguientes premisas:^{3,5,9,15}

- a. Puede iniciarse alrededor de los 35 años dependiendo si la persona es activa o sedentaria.

Figura 1 - Capacidad funcional durante el ciclo vital



Pie de figura 1. La capacidad funcional, expresión de la masa muscular y su fortaleza varían a lo largo de la vida, aumentando en la juventud y adultez joven, estabilizándose en el término medio de la vida y mermando con el envejecimiento. Obsérvese que el descenso es más lento (curva superior) en unos que en otros (línea interrumpida), lo cual significa que estos últimos tienen menor capacidad funcional y con toda seguridad llevaron una vida más sedentaria con poca actividad física.

- b. Cursa a una velocidad de 1% a 2% por año para la mayoría de las personas, acelerándose a un 3% a partir de los 60.
- c. En cada década por encima de los 40 años, la potencia de la masa declina en 17% y la fortaleza en 10%.
- d. A la edad de 70 años, se habrá perdido el 51% de la potencia y el 30% de la fortaleza. Se pierde potencia casi el doble de lo que se pierde en fortaleza.

Según los hábitos (activo o sedentario) esta pérdida puede ser leve, moderada o severa; aunque, en promedio para un adulto sedentario, puede llegar a perder entre 2 a 3 kg de músculo por década, siendo esta masa reemplazada por grasa, razón por la cual no se modifica el peso corporal. Lo grave de este recambio es la pérdida de células que son beneficiosas para la salud y en su lugar aparecen otras poco o nada funcionales que incluso pueden ser hasta perjudiciales.

Un aspecto importante para tener en cuenta para la salud en general es la pérdida o deterioro de la masa muscular que marca la fragilidad corporal. La disponibilidad de técnicas para el estudio de la

composición corporal, aunque de uso limitado en la clínica, ha permitido reconocer que dicha fragilidad está asociada a una serie de condiciones deletéreas para la salud como mayor frecuencia de complicaciones operatorias y postoperatorias, estancia hospitalaria prolongada, baja capacidad funcional, calidad de vida y supervivencia más corta,^{6,15,16} razones más que poderosas para que el término sarcopenia que define la pérdida de la masa muscular haya sido introducido en la décima versión del índice de clasificación de enfermedades (ICD-10). Lo que indica que se requiere de mayor capacitación del personal médico y paramédico sobre la percepción de la pérdida de la masa muscular, tanto en cantidad como en calidad.

Los mensajeros del trabajo muscular

Desde hace casi medio siglo el músculo esquelético se ha considerado como un tejido metabólicamente activo con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas que pueden regular su propio metabolismo y con influencia moduladoras en otros tejidos como el adiposo, hígado o cerebro. Pedersen y colaboradores¹⁷ determinan que el músculo produce una serie de compuestos a los que les dio el nombre de mioquinas, péptidos sintetizados y liberados por el miocito en respuesta a la contracción muscular, muchos de ellos pertenecientes a la superfamilia de las interleucinas (IL). Actualmente se especula que existen cientos de estos compuestos y solo en el 5% se han identificado claramente sus funciones.¹⁸

Las mioquinas están involucradas en procesos imprescindibles en los mecanismos de comunicación con otros tejidos (cross-talking) durante la actividad muscular produciendo efectos biológicos, como ha sido comprobado en la prevención, alivio e incluso tratamiento de varias enfermedades crónicas desde las cardiovasculares hasta el cáncer y la depresión.¹⁹⁻²¹

Otras citoquinas musculares son las ejercinas (“exerkines”), término acuñado por Safar y colaboradores,²² que comprenden factores humorales (péptidos, metabolitos y microRNAs ([ribonucleic acid] que no son más que RNA pequeños no codificados que controlan la expresión de genes a nivel

MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

postranscripcional por degradación o inhibición de translación del mRNA) secretados en la circulación por cualquier órgano como respuesta al ejercicio agudo o por el entrenamiento. Estas ejercinas pueden ser secretadas directamente en la circulación o transportadas por vehículos extracelulares como exosoma y sus dianas moleculares y receptores se encuentran a todo lo largo del organismo, incluyendo músculo esquelético, tejido graso, hígado, páncreas, hueso, corazón, sistema inmune y células cerebrales, aunque todavía no se conocen a cabalidad sus funciones.²³

Algunas de las mioquinas, cuyas funciones son más conocidas y estudiadas, se describen a continuación:^{5,15,17,19,22-27}

- IL-6: Producida por el músculo esquelético contráctil y liberada en altas concentraciones (hasta 100 veces dependiendo de tipo, intensidad y densidad del ejercicio) en la circulación para mejorar la gestión de la glucosa aumentando la sensibilidad de la insulina. Optimiza los procesos metabólicos, aporta efectos antiinflamatorios post ejercicio y participa en la reducción de la adiposidad abdominal.
- La IL-8 y el Factor de crecimiento endotelial (VEGF) promueven la angiogénesis mejorando la irrigación del tejido muscular y el transporte de oxígeno a los diferentes órganos
- La IL-15 promueve la creación de linfocitos T y de las “células asesinas” naturales que mejoran la respuesta inmune. Favorece la oxidación de ácidos grasos, ejerce un efecto anabólico que estimula la hipertrofia muscular.
- El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), estimula el desarrollo neuronal mejorando el aprendizaje y la memoria, frena los procesos degenerativos del sistema nervioso central y está reconocido como un factor de crecimiento del hipocampo e involucrado en la supervivencia celular y aprendizaje.
- La irisina remodela el tejido adiposo transformando la grasa blanca o mala en parda o marrón que es biológicamente más acti-

va, aumentando el gasto energético y favoreciendo la disminución del tejido adiposo. De igual forma, mejora la regulación glucémica en el control de la diabetes y un efecto potencial en la mejora neurocognitiva por vía del BDNF. Más recientemente se ha comprobado que la irisina secretada durante el ejercicio juega un papel vital en servir de puente entre la función muscular y la salud ósea, ya que no solo promueve el crecimiento del hueso sino que también inhibe su reabsorción.

- La interleucina 10 (IL-10), la proteína antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1RN) y el coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas γ (PGC-1 α) revierten los procesos inflamatorios con interesantes efectos en procesos degenerativos como la artrosis o enfermedad de Alzheimer.
- La SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) y la oncostatina (OSM) son antitumorogénicas, suprimen la formación de tumores en el colon e inhiben el crecimiento de células de cáncer de mama.
- La miostatina (miembro de la superfamilia del factor β transformador del crecimiento o TGF β) actúa como regulador negativo del crecimiento del músculo esquelético y el ejercicio físico disminuye su efecto.

La influencia de diferentes mioquinas sobre el músculo se muestra en la figura 2.

Figura 2- Influencia de distintas mioquinas sobre el músculo esquelético



Autofagia y ejercicio

La autofagia es un proceso vital para reciclar agregados de proteínas y orgánulos para su posterior utilización. Esto lo hace degradando macromoléculas y orgánulos subcelulares a través de la fusión de los autofagosomas con los lisosomas, y así liberar algunos materiales útiles como los aminoácidos para volver a ser utilizados y mantener el metabolismo celular.^{28,29} Dependiendo de los componentes celulares degradados, puede ser mitofagia, ribofagia, reticulofagia, lisofagia, lipofagia y otros. La desregulación de la autofagia induce varias manifestaciones clínicas como inflamación, envejecimiento, enfermedad metabólica o neurodegenerativas y cáncer.

La actividad física es uno de los principales inductores de la autofagia. Esta a su vez interviene en el equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas, el ajuste de la actividad mitocondrial, las adaptaciones metabólicas y la angiogénesis muscular. Todas estas adaptaciones unidas mejoran el rendimiento muscular de resistencia. Otros beneficios musculares asociados incluyen la mejora de la capacidad oxidativa, la conservación de la masa muscular durante el envejecimiento interviene en la homeostasis de los hidratos de carbono y lípidos y protege contra el estrés oxidativo aunque aún no se conocen los complejos mecanismos de estas acciones.^{30,31}

La comprensión de los mecanismos de la autofagia y el papel en el desarrollo de ciertas enfermedades está en sus fases iniciales.²⁹ Sin embargo, es bien conocido que la autofagia es un proceso de adaptación a la actividad física programada y que a su vez el ejercicio rápidamente induce una intensa autofagia en el músculo esquelético y en otros tejidos^{28,32} y basta una simple sesión de ejercicio para incrementar el número de autofagosomas, mientras que con el entrenamiento regular se aumenta la capacidad para la regulación de la autofagia y mitofagia del músculo esquelético humano.^{28,31,33}

El recambio mitocondrial a través de la mitofagia es particularmente importante en las células y tejidos con una alta demanda de energía y el músculo esquelético requiere de un retorno preciso de

mitocondrias, bajo las distintas condiciones a que es sometido, para optimizar la producción de energía y prevenir la crisis bioenergética.^{28,29,31,34}

La coordinación estrecha entre la biogénesis y la mitofagia es una característica común de los sistemas biológicos saludables y su equilibrio dicta la resistencia al estrés, años de vida saludables y extensión de la esperanza de vida.^{28,29-31,35}

La biogénesis mitocondrial y la eficiencia de la mitofagia declinan con la edad, conduciendo a la acumulación progresiva de mitocondrias dañadas y/o no deseables, deterioro de la función celular e incluso la muerte, por lo que la mitofagia representa un potencial abordaje terapéutico en patologías asociadas a la edad; de hecho, varias intervenciones fundamentales en la conservación de la salud y esperanza de vida, como son la restricción calórica y el ejercicio comparten la capacidad de activar la autofagia.^{28,29,35,36}

El ejercicio también promueve la neovascularización o angiogénesis en el músculo esquelético, lo cual puede explicar, al menos en parte, su eficacia en el alivio de la enfermedad arterial de miembros inferiores.³⁰⁻³²

En resumen, la degradación autofágica del contenido celular y orgánulos es fundamental para el equilibrio y vitalidad de la célula, y más específicamente dentro del músculo esquelético, ya que es uno de los procesos encargados del mantenimiento de la homeostasis celular dentro de las fibras al intervenir en el equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas, el ajuste de la actividad mitocondrial, las adaptaciones metabólicas y la angiogénesis.²⁸⁻³⁵ Todas estas adaptaciones unidas mejoran la capacidad funcional, la homeostasis de glucosa y lípidos, la capacidad oxidativa y la masa muscular durante el ciclo vital, especialmente durante el envejecimiento.³⁷

Trabajo muscular, la mejor medicina

El esfuerzo o trabajo muscular rutinario tiene efectos significativos en la promoción de la salud, tanto en sujetos sanos como enfermos, y sin distinción de sexo, edad o raza. Prácticamente, ningún sistema o tejido

MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

escapa a los efectos favorables del ejercicio sobre su función y/o estructura (Figura 3), siendo los más conocidos los que ocurren en las condiciones cardio-metabólicas.

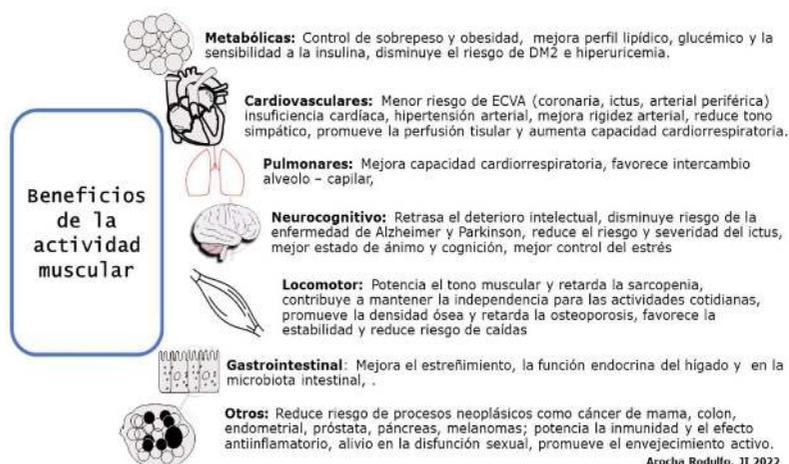
De las varias formas de ejercicio, las tres más comunes y utilizadas son:³⁸

- a. Ejercicio de resistencia. Cuando se realizan este tipo de ejercicio se produce una adaptación del músculo esquelético que conlleva a un incremento del número de núcleos y proteínas contráctiles en los miocitos, lo que se traduce en un aumento de la masa muscular. Son muy importantes en la prevención de la pérdida de la masa muscular y densidad ósea, mejora de la sensibilidad a la insulina y tiene efectos positivos sobre la función cognitiva. Pueden realizarse a través del uso de pesas, máquinas, tubos elásticos o el mismo peso corporal (sentadillas, lagartijas, etc). Además, es imprescindible en el binomio músculo-hueso que funciona en un sistema de retroalimentación positiva: lo que es bueno para el músculo lo es para el hueso y viceversa, ya que la contracción muscular fomenta su fortaleza y retarda la pérdida de la masa ósea, la cual avanza más rápidamente en las personas sedentarias.
- b. Ejercicios aeróbicos. Están asociados a las fibras lentas o de tipo I y requieren de gran demanda energética y elevado consumo de oxígeno. También son llamados cardiovasculares porque mejoran la capacidad cardiorrespiratoria. Ejemplos: caminar, nadar, ciclismo. El caminar tiene la gran ventaja de que se puede efectuar en solitario y sin necesidad de un gimnasio.

Si bien los ejercicios aeróbicos han sido los más estudiados, en cuanto a su relación con la reducción de riesgo de eventos finales cardiovasculares,

mortalidad total y condiciones metabólicas, la combinación de ambas estrategias rinde mayores beneficios sobre la salud en general, especialmente sobre los parámetros metabólicos.³⁹ De hecho, diversas guías clínicas internacionales establecen entre sus recomendaciones la práctica de, al menos, 150 a 300 minutos a la semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o de 75 a 150 minutos a la semana de vigorosa intensidad con la finalidad de reducir el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y morbilidad y adicionalmente promueven dos o más días por semana de ejercicio de resistencia para reducir el riesgo de mortalidad total.⁴⁰⁻⁴²

Figura 3 - Beneficios de la actividad muscular



Es necesario destacar que los beneficios del ejercicio pueden ser mayores al incrementar su volumen, por lo que puede decirse que no solo cuenta el número de pasos sino también su cadencia o velocidad; así, por ejemplo, ocurre un mayor beneficio si se cumplen 2000 pasos diarios en 30 minutos en lugar de hacerlo en 60 minutos.^{43,44}

Actividad muscular y deterioro cognitivo

Como se hizo mención, el envejecimiento de la población requiere mayor atención para que la población envejezca lo más activa posible y para ello se necesita de un sistema músculo esquelético

bien formado en los años jóvenes.^{3,4,6,14,15,45}

La disminución de masa muscular y fuerza (figura 1), concomitante con el envejecimiento, se puede explicar por múltiples mecanismos como reducción en la función de los sistemas somatosensorial y neuromotor, atrofia selectiva de las fibras tipo II, apoptosis de motoneuronas, cambios en la regulación hormonal, disminución en el consumo calórico y proteico y el aumento en la actividad de los mediadores inflamatorios.^{6,21,32} A esto se suman la disfunción mitocondrial y los cambios en la arquitectura muscular.

La calidad de vida resulta muy comprometida con el envejecimiento ya que la pérdida del tono muscular inducido por la edad con la subsecuente pérdida de fuerza o sarcopenia (generalmente presente después de los 55 años) pueden hacerse críticas en las décadas siguientes y limitar notoriamente el movimiento y la estabilidad corporal con la consiguiente limitación, pérdida de la independencia e incluso caídas por pérdida del equilibrio.

Los efectos neurocognitivos de la actividad física, gracias a las mioquinas y ejercinas, sobre la salud cerebral se han analizado desde su papel en la perfusión cerebral, la neuroplasticidad sináptica, el volumen cerebral, la conectividad y los procesos de neurogénesis y sinaptogénesis, que varían según la intensidad, tipo y duración del ejercicio, así como por el efecto que pueda haber en la prevención de enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), a sabiendas que hasta el momento, ningún medicamento es realmente efectivo para estas condiciones, las cuales tienden a progresar hasta la discapacidad total generando inmensos costos personales y socioeconómicos.^{5-7,45}

Seguramente, los resultados favorables del ejercicio sobre la memoria no son más que la suma de numerosos mecanismos potenciales, unos más conocidos que otros^{7,29,36,46-52} Figura 4.

- a. Mejora en el flujo sanguíneo particularmente en el hipocampo, un área importante para el aprendizaje y la memoria.
- b. Neurogénesis por incremento en la integridad de la materia gris y de regiones cere-

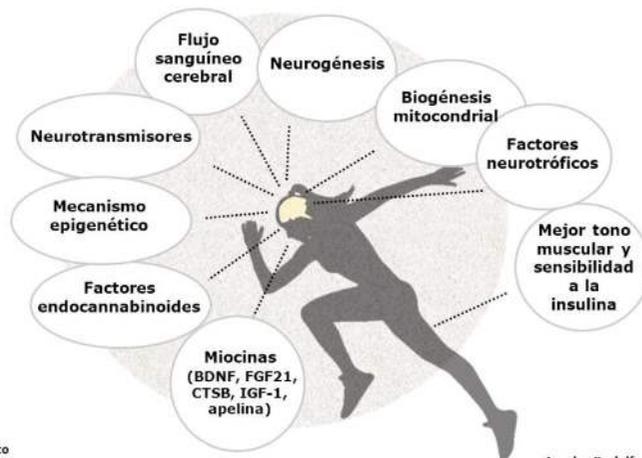
brales, particularmente el hipocampo y de la materia blanca en áreas relacionadas a la memoria en sujetos con deterioro cognitivo leve.

- c. Biogénesis mitocondrial visto que con la edad se reduce el número de mitocondrias en sujetos sanos, mientras que el ejercicio aumenta la capacidad antioxidante y la afinidad de la mitocondria por el oxígeno, aumentando a su vez las proteínas involucradas en la producción de ATP y estimulando la mitofagia en el músculo esquelético y en el cerebro. Sin embargo, al parecer, el ejercicio intenso más bien produce sobrecarga de calcio y mayor estrés oxidativo.
- d. Factores neurotróficos, ciertas mioquinas como la irisina, el BDNF y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) están involucrados en la plasticidad del hipocampo y la memoria a largo plazo.
- e. Neurotransmisores. Con el ejercicio aumentan las catecolaminas circulantes resultando en mayor capacidad de retención de la memoria a mediano y largo plazo.
- f. Acción endocannabinoide. La actividad física aguda o habitual incrementa las concentraciones de endocannabinoide en sujetos sanos y tal elevación está asociada con efectos beneficiosos a largo plazo sobre la memoria y plasticidad neural, además de reducir la ansiedad, neuroinflamación, estrés oxidativo y depósitos cerebrales de beta amiloide.
- g. Mioquinas. Muchos de los beneficios del ejercicio son el resultado de las acciones de algunas mioquinas específicas como el BDNF, fractalquina y el factor 21 de crecimiento del fibroblasto (FGF21), catepsina B (CTSB), apelina y otras que ejercen efectos favorables sobre la mitocondria.⁴⁷
- h. Mejora en la sensibilidad a la insulina.
- i. Mecanismos epigenéticos, comprende la alteración en la concentración con el ejercicio de varios microRNAs que tienen como función modular la conexión entre el cerebro y los músculos⁴⁸ y con una estrecha relación con los cambios en el reloj epigenético, el cual está definido por la metilación del

MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

ADN (DNAm en inglés) y es ampliamente utilizado para distinguir la edad biológica de la cronológica. La neurodegeneración del envejecimiento está asociada con alteración epigenética que condiciona el estatus de la enfermedad.^{49,50} El ejercicio al afectar el DNAm, implica una reversión del reloj epigenético y, por ende, de la neurodegeneración con regulación de la plasticidad cerebral, la neuroinflamación y las cascadas moleculares de señalización asociadas con la epigenética.^{47,49,50}

Figura 4. Mecanismos potenciales del beneficio neurocognitivo inducido por el ejercicio



Recientemente se ha podido conocer de la existencia de una conexión músculo-cerebro influyente en comportamientos complejos dependientes del cerebro, como la depresión, patrones de sueño y biosíntesis de neurotransmisores. Por otro lado, la señalización de mioquinas adapta el comportamiento de la alimentación para satisfacer las demandas de energía del músculo esquelético. En contraposición, la inactividad y el deterioro muscular pueden afectar la expresión y secreción de mioquinas y, a su vez, comprometer la función del SNC.^{9,12,17} En virtud de ello, se especula que adaptar la señalización del músculo al SNC mediante la modulación de las mioquinas y miometabolitos puede atenuar o aminorar la neurodegeneración y las enfermedades neurológicas relacionadas con la edad.⁵³

En cuanto al sistema inmune (inmunosenescencia), se acepta que el ejercicio, además de su acción como antioxidante, puede inducir múltiples mecanismos “rejuvenecedores”, como:^{26,54}

1. Afecta la dinámica de la longitud del telómero (efecto “teloprotector”).
2. Promueve los efectos antiinflamatorios a corto y largo plazo (por vía del fenotipo antiinflamatorio).
3. Estimula al sistema inmune adaptativo y en paralelo inhibe el proceso acelerado de inmunosenescencia.

4. Incrementa la respuesta inmune post vacunación.

5. Contribuye a la prolongación del estado de salud y de la esperanza de vida.

Plasticidad y regeneración muscular

Las fibras musculares son estructuras sumamente dinámicas, capaces de cambiar sus características fenotípicas bajo varias condiciones como, por ejemplo, la actividad neuromuscular alterada, la carga mecánica (ejercicio aeróbico o de resistencia), los patrones hormonales alterados (especialmente de las hormonas tiroideas) y la edad, resultando en cambios cualitativos y cuantitativos en la expresión génica, siendo esta capacidad definida como plasticidad, la cual es superior a la de muchos tejidos del organismo.^{55,56} Hoy conocemos que el ejercicio de resistencia funciona principalmente a través de la modulación transcripcional, mientras que el entrenamiento de fuerza funciona a través de la regulación de la transformación. Ambas vías son extremadamente complejas, con múltiples puntos de entrada, con muchas cadenas de señalización paralelas, con interconexiones y también en circuitos de prealimentación y de retroalimentación.⁵⁶ Esta propiedad se deteriora con la acumulación intramuscular de lípidos en condiciones como la obesidad, inactividad o sedentarismo al entorpecer la función y la

capacidad de las mitocondrias.

La estimulación nerviosa junto con la señalización del calcio y los cambios metabólicos que ocurren en la contracción muscular, probablemente sean los instigadores de las adaptaciones del músculo al ejercicio cuyos efectos sobre el organismo difieren ampliamente dependiendo del tipo de ejercicio, duración, intensidad o frecuencia, así como también existe una amplia variabilidad interindividual de adaptación.^{15,55,56}

Otros detalles de la plasticidad están en relación con la unión miotendinosa gracias al conocimiento del papel de las células progenitoras mesenquimales en el desarrollo y regeneración de los músculos y de las uniones miotendinosas, sugiriendo que los fibroblastos pueden transformarse en miofiblastos.⁵⁵

La regeneración del tejido muscular ha llamado mucho la atención en los últimos años ya que su deterioro caracteriza a una serie de condiciones fisiopatológicas que afectan severamente la salud, debido a que la regeneración es un proceso coordinado donde varios factores se activan secuencialmente para mantener y/o restaurar la apropiada estructura y función muscular,⁵⁷ descrito minuciosamente en la revisión de Anderson.⁵⁸

Inactividad y diabetes tipo 2

La masa del músculo esquelético puede representar un marcador importante en el riesgo de enfermedades metabólicas por las citoquinas y mioquinas que produce y participan en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

El músculo como uno de los órganos más grandes del cuerpo humano interviene en el metabolismo energético y es el responsable hasta de un 80% de la utilización de la glucosa postprandial; por tanto, la alteración de la captación y utilización de glucosa en el músculo esquelético desempeña un papel vital en el desarrollo de la diabetes tipo 2.⁵⁹

En el músculo la glucosa puede de ser utilizada a través de dos vías, una oxidativa (mitocondrial) y otra no oxidativa (glucolítica); la función de estas vías metabólicas musculares está relacionada con la

capacidad de regular la preferencia metabólica de combustible (flexibilidad metabólica o plasticidad) en todo el cuerpo. En tal sentido, dicha flexibilidad metabólica consiste en la capacidad del músculo esquelético, independientemente de los nutrientes, suficientes o insuficientes. La Inflexibilidad o no flexibilidad metabólica del músculo está asociada a la DM2 y a la obesidad.⁶⁰

La naturaleza interconectada de la red mitocondrial en el músculo esquelético conforma una estructura diseñada para la producción de energía y la distribución celular que se activa durante el ejercicio. Las mitocondrias intramusculares establecen contacto físico de membrana a membrana con gotas de lípidos que contienen triacilglicerol, esto se considera que es una vía metabólica rápida para suministro de ácidos grasos que entran a la mitocondria para la beta oxidación. La DM2 se caracteriza por redes mitocondriales fragmentadas y disfuncionales.⁶¹

Cuando hay lapsos prolongados sin que se realice un esfuerzo físico mínimo como sentarse a leer, estar en escritorio trabajando, sentados en una oficina o frente a cualquier pantalla (TV, computadora o móvil) se entra en una espiral de sedentarismo con un incremento en la inactividad y reducción de la actividad física.⁶¹

Esta falta de actividad del músculo esquelético derivada del sedentarismo está asociada a una disminución en la producción y liberación de citoquinas beneficiosas y conduce a la atenuación del metabolismo de la glucosa y los lípidos.⁶² Por consiguiente, el estilo de vida sedentario o largos períodos de inactividad genera disminución de la función mitocondrial asociado con aumento del estrés oxidativo mediados por disfunción de la cadena de electrones.⁶¹

La disfunción mitocondrial, como resultado de la inactividad física asociada al sedentarismo, probablemente forma parte de los cambios metabólicos que ocurren en el músculo del paciente diabético como se describe a continuación. En las células del músculo esquelético, el PGC-1 α (coactivador 1 α del receptor activado gamma

MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

proliferador de peroxisoma) se comporta como un regulador clave de la masa/función mitocondrial y la desacetilasa SIRT3 (sirtuina 3) dependiente de NAD que promueve la expresión de PGC-1 α se encuentra baja en individuos sedentarios. Estudios experimentales que imitan el sedentarismo en un ambiente de laboratorio han proporcionado evidencia de mayores niveles de glucemia e insulina postprandial durante los periodos de estar sentados por tiempo prolongado cuando se comparan a las personas que toman descansos frecuentes para estar de pie o caminar.^{63,64}

Discusión y conclusión

La prevalencia de las enfermedades no transmisibles puede ser, al menos, parcialmente atribuible a la insuficiente actividad física junto a hábitos alimentarios hipercalóricos. De acuerdo con la data de la OMS, para el año 2016 más de un cuarto de los adultos de la población mundial son físicamente inactivos y esta prevalencia asciende al 80% entre los adolescentes.⁶⁵ De hecho, la OMS ha etiquetado el sedentarismo como el cuarto factor de riesgo de muerte en el mundo, estando asociada al 21% a 25% de los cánceres de mama y colon, al 27% de los casos de diabetes y al 30% de la carga de enfermedad arterial coronaria.⁶⁶

La pandemia global de la inactividad física debe ser reconocida como una prioridad pública de salud, a sabiendas que un estilo de vida saludable está asociado a un riesgo significativamente más bajo de muerte y a una esperanza de vida mayor.⁶⁷ Junto a los patrones dietéticos saludables y balanceados, la actividad física representa una estrategia promisoriosa, económica, versátil y fácil de cumplir.

La cascada de la declinación funcional en los adultos mayores parte desde un estado independiente (resiliente) y no frágil hasta el estado de fragilidad y discapacidad, cuando existe un elevado riesgo de eventos adversos, incluyendo caídas, deterioro intelectual, hospitalización y muerte, transcurriendo en un ambiente de deterioro muscular expresado en menor fortaleza, movilidad y limitación en el cumplimiento de las actividades cotidianas que puede culminar en la

sarcopenia.⁶⁸ Por consiguiente, existe una clara demostración sugestiva de que la calidad del músculo y su masa son los protagonistas de la pobre función física y debilidad observada en los adultos mayores frágiles con evolución favorable en respuesta al tratamiento con ejercicios aeróbicos y de resistencia junto a la respectiva dieta rica en nutrientes y compuestos bioactivos.^{68,69}

Visto que la capacidad funcional merma con el envejecimiento un buen desarrollo del tejido muscular durante las primeras décadas de la vida amortigua, o al menos en parte, retarda dicho deterioro asegurando una mejor calidad de vida y un envejecimiento activo y menor riesgo de eventos clínicos cardiometabólicos.^{3,16,43,70}

El músculo esquelético ha de ser apreciado como un tejido muy complejo y eficiente gracias a su función endocrina y el mayor entendimiento de su funcionalidad permitirá la promoción y desarrollo de futuras medidas preventivas y eficientes, e igualmente herramientas para la evaluación y el control de las estrategias realizadas en personas con riesgo o con enfermedades cardiometabólicas.⁷¹ Este hecho exige un cambio de paradigma en estas patologías orientando su prevención y tratamiento hacia una mayor participación del sistema músculo esquelético, lo que requiere de mayor capacitación del personal médico y paramédico sobre la relevancia de la masa muscular, tanto en cantidad como en calidad.

La biomecánica del ejercicio es muy compleja e involucra respuestas adaptativas en muchos órganos y sistemas. Es importante recordar que el movimiento y la actividad física fueron las ventajas para la supervivencia en la evolución de los seres humanos que a su vez hicieron que el músculo esquelético se convirtiera en un modulador sistémico para las demandas energéticas.^{5,6,15,38,49,70,71}

Hoy día, en pleno siglo XXI, las enfermedades crónicas no transmisibles representan la principal causa de muerte, especialmente entre las poblaciones menos privilegiadas y la actividad muscular ha logrado imponerse como la estrategia terapéutica

preventiva más efectiva y sólidamente establecida por la evidencia en la prevención y tratamiento de numerosas afecciones de esta categoría.

Referencias

- 1.- Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Feb;11(1):3-25. doi: 10.1002/jcsm.12502.
- 2.- McGrath R, Robinson-Lane SG, Peterson MD, Bailey RR, Vincent BM. Muscle Strength and Functional Limitations: Preserving Function in Older Mexican Americans. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 May;19(5):391-398. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.011.
- 3.- World Health Organization. Active ageing: A Policy Framework. Geneva: World Health Organization, 2002.
- 4.- Organización Mundial de la Salud Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra: OMS; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/186466>, acceso del 09.09.2023).
- 5.- Mahecha Matsudo SM. Poder del músculo esquelético en la salud y enfermedad. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2021;4(4):xx; doi: 10.35454/rncm.v4n4.288.
- 6.- Papa EV, Dong X, Hassan M. Skeletal Muscle Function Deficits in the Elderly: Current Perspectives on Resistance Training. *J Nat Sci*. 2017; 3(1):e272. PMID: 28191501; PMID: PMC5303008.
- 7.- Bangsbo J, Blackwell J, Boraxbekk C-J, Caserotti P, Dela F, Evans AB et al. Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing. *Br J Sports Med* 2019;53:856–858. doi: 10.1136/bjsports-2018-100451.
- 8.- Isath A, Koziol KJ, Martinez MW, Garber CE, Martinez MN, Emery MS, et al. Exercise and cardiovascular health: A state-of-the-art review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Apr 28:S0033-0620(23)00038-5. doi: 10.1016/j.pcad.2023.04.008.
- 9.- Vargas-Pacheco A, Correa-López LE. El ejercicio como protagonista en la plasticidad muscular y en el músculo como un órgano endocrino: Implicaciones en las enfermedades crónicas. *Rev. Fac. Med. Hum*. 2022;22(1):181-192; doi: 10.25176/RFMH.v22i1.4129.
- 10.- Juliana N, Azmi L, Effendy NM, Mohd Fahmi Teng NI, Abu IF et al. Effect of circadian rhythm disturbance on the human musculoskeletal system and the importance of nutritional strategies. *Nutrients*.2023;15(3):734. doi: 10.3390/nu15030734.
- 11.- Gutierrez-Monreal MA, Harmsen JF, Schrauwen P, Esser KA. Ticking for metabolic health: the skeletal-muscle clocks. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28 Suppl 1(Suppl 1):S46-S54. doi: 10.1002/oby.22826.
- 12.- Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev*.2020;41(4):594–609. doi: 10.1210/endo/bnaa016.
- 13.- WHO. World report on ageing and health 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- 14.- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- 15.- Morgan J, Partridge T. Skeletal muscle in health and disease. *Dis Model Mech*. 2020;13(2):dmm042192. doi: 10.1242/dmm.042192.
- 16.- Prado CM, Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med*. 2018 Dec;50(8):675-693. doi: 10.1080/07853890.2018.1511918.
- 17.- Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*. 2007;103(3):1093-98. doi: 10.1152/jappphysiol.00080.2007.
- 18.- Barros D, Marques EA, Magalhães J, Carvalho J. Energy metabolism and frailty: The potential role of exercise-induced myokines - A narrative review. *Ageing Res Rev*. 2022;82:101780. doi: 10.1016/j.arr.2022.101780.
- 19.- Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019;10:42. doi: 10.3389/fphys.2019.00042.
- 20.- Carson BP. The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:97. doi: 10.3389/fendo.2017.00097.
- 21.- Cannataro R, Carbone L, Petro JL, Cione E, Vargas S, Angulo H et al. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9724. doi: 10.3390/ijms22189724.
- 22.- Safdar A, Saleem A, Tarnopolsky MA. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:504-517; doi: 10.1038/nrendo.2016.76.
- 23.- Magliulo L, Bondi D, Pini N, Marramiero L, Di Filippo ES. The wonder exerkines-novel insights: a critical state-of-the-art review. *Mol Cell Biochem*. 2022;477(1):105-113. doi: 10.1007/s11010-021-04264-5.
- 24.- Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review. *Nutrients*. 2020;12(6):1899. doi: 10.3390/nu12061899.
- 25.- Zhang L, Lv J, Wang C, Ren Y, Yong M. Myokine, a key cytokine for physical exercise to alleviate sarcopenic obesity. *Mol Biol Rep*. 2023;50(3):2723-2734. doi: 10.1007/s11033-022-07821-3.
- 26.- Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol*. 2014;35(6):262–69. doi: 10.1016/j.it.2014.02.008.
- 27.- Hu X, Wang Z, Wang W, Cui P, Kong C, Chen X, Lu S. Irisin as an agent for protecting against osteoporosis: A review of the current mechanisms and pathways. *J Adv Res*. 2023 Sep 3:S2090-1232(23)00237-0. doi: 10.1016/j.jare.2023.09.001.
- 28.- Kliksky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021;40(19):e108863. doi: 10.15252/emboj.2021108863.
- 29.-Leduc-Gaudet JP, Hussain SNA, Barreiro E, Gousspillou G. Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8179. doi: 10.3390/ijms22158179.
- 30.-Chatzinikita E, Maridaki M, Palikaras K, Koutsilieris M, Philippou A. The Role of Mitophagy in Skeletal Muscle Damage and Regeneration. *Cells*. 2023 Feb 24;12(5):716. doi: 10.3390/cells12050716.
- 31.-Wang L, Wang J, Cretoiu D, Li G, Xiao J. Exercise-mediated regulation of autophagy in the cardiovascular system. *J Sport Health Sci* 2020;9:203-10; doi: 10.1016/j.jshs.2019.10.001.
- 32.- Rowe GC, Safdar A, Arany Z. Running forward: new frontiers in endurance exercise biology. *Circulation*. 2014;129:798-810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001590.
- 33.- Brandt N, Gunnarsson TP, Bangsbo J, Pilegaard H. Exercise and exercise training-induced increase of autophagy markers in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 2018;6 (7),e13651, <https://doi.org/10.14814/phy2.13651>.
- 34.- Rahman FA, Quadriatero J. Emerging role of mitophagy in myoblast differentiation and skeletal muscle remodeling. *Semin Cell Dev Biol*. 2021:S1084-9521(21)00308-6. doi: 10.1016/j.semdev.2021.11.026.
- 35.- Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat Cell Biol*. 2018;20:1013-1022. doi: 10.1038/s41556-018-0176-2.
- 36.- Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Novel Insights Into the Anti-aging Role of Mitophagy. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;340:169-208. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.005.

MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

- 37.- Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H et al. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging* 2021;25:824-853. doi: 10.1007/s12603-021-1665-8.
- 38.- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
- 39.- Said MA, Abdelmoneim MA, Alibrahim MS, Kotb AAH. Aerobic training, resistance training, or their combination as a means to fight against excess weight and metabolic syndrome in obese students - which is the most effective modality? A randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021 Aug;46(8):952-963. doi: 10.1139/apnm-2020-0972.
- 40.- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- 41.- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):e177-e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
- 42.- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023 Aug 29;148(9):e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
- 43.- Dempsey PC, Rowlands AV, Strain T, Zaccardi F, Dawkins N, Razieh C, et al. Physical activity volume, intensity, and incident cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2022 Dec 7;43(46):4789-4800. doi: 10.1093/eurheartj/ehac613.
- 44.- Stens NA, Bakker EA, Mañas A, Buffart LM, Ortega FB, Lee DC, et al. Relationship of Daily Step Counts to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Aug 26:S0735-1097(23)06400-8. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.029. Epub ahead of print.
- 45.- Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, Triolo M. Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:19-41. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114310.
- 46.- Bettio LEB, Thacker JS, Rodgers SP, Brocardo PS, Christie BR, Gil-Mohapel J. Interplay between hormones and exercise on hippocampal plasticity across the lifespan. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(8):165821. doi: 10.1016/j.
- 47.- Babaei P, Azari HB. Exercise Training Improves Memory Performance in Older Adults: A Narrative Review of Evidence and Possible Mechanisms. *Front Hum Neurosci*. 2022;15:771553. doi: 10.3389/fnhum.2021.771553.
- 48.- Flockhart M, Nilsson LC, Tais S, Ekblom B, Apró W, Larsen FJ. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab*. 2021;33(5):957-970.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.017.
- 49.- Xu M, Zhu J, Liu XD, Luo MY, Xu NJ. Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Transl Neurodegener*. 2021;10(1):30. doi: 10.1186/s40035-021-00254-1.
- 50.- Świątowski WJ, Drzewiecka H, Kliber M, Szaśniak M, Karpiński P, Plawski A et al. Physical Activity and DNA Methylation in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12989. doi: 10.3390/ijms222312989.
- 51.- Liang YY, Zhang LD, Luo X, Wu LL, Chen ZW, Wei GH et al. All roads lead to Rome - a review of the potential mechanisms by which exerkines exhibit neuroprotective effects in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2022;17(6):1210-1227. doi: 10.4103/1673-5374.325012.
- 52.- Guan Y, Yan Z. Molecular Mechanisms of Exercise and Health span. *Cells* 2022;11(5):872. doi: 10.3390/cells11050872.
- 53.- Rai M, Demontis F. Muscle-to-Brain signalling via myokines and myometabolites. *Brain Plast*. 2022;8:43-63. doi: 10.3233/BPL-210133.
- 54.- Domaszewska K, Boraczyński M, Tang YY, Gronck J, Wochna K, Boraczyński T et al. Protective Effects of Exercise Become Especially Important for the Aging Immune System in The Covid-19 Era. *Aging Dis*. 2022;13(1):129-143. doi: 10.14336/AD.2021.1219.
- 55.- Yamamoto M, Sakiyama K, Kitamura K, Yamamoto Y, Takagi T, Sekiya S et al. Development and Regeneration of Muscle, Tendon, and Myotendinous Junctions in Striated Skeletal Muscle. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23: 3006; doi: 10.3390/ijms23063006.
- 56.- Hoppeler H. Molecular networks in skeletal muscle plasticity. *J Exp Biol*. 2016 Jan;219(Pt 2):205-13. doi: 10.1242/jeb.128207.
- 57.- Forcina L, Cosentino M, Musarò A. Mechanisms Regulating Muscle Regeneration: Insights into the Interrelated and Time-Dependent Phases of Tissue Healing. *Cells*. 2020;9(5):1297. doi: 10.3390/cells9051297.
- 58.- Anderson JE. Key concepts in muscle regeneration: muscle "cellular ecology" integrates a gestalt of cellular cross-talk, motility, and activity to remodel structure and restore function. *Eur J Applied Physiol* 2022;122:273-300; doi 10.1007/s00421-021-04865-4.
- 59.- DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest*. 1981;68(6):1468-74. doi: 10.1172/jci110399..
- 60.- Li Y, Yang Z, Wang Y, Fan M, Nie C, Xue L, Wang L, Qian H. Low-Carbohydrate Diet Modulates Glucose-Lipid Utilization in Skeletal Muscle of Diabetic Mice. *Nutrients*. 2023;15(6):1513. doi: 10.3390/nu15061513.
- 61.- Fasipe B, Li S, Laher I. Exercise and vascular function in sedentary lifestyles in humans. *Pflugers Arch*. 2023 Jul;475(7):845-856. doi: 10.1007/s00424-023-02828-6..
- 62.- Lu Y, Wang XH, Li J, Wang W, Zhang S, Huang Y, Wang Y, Li CJ. Association between skeletal muscle mass and cardiovascular risk factors in occupational sedentary population: a cross-sectional study. *J Occup Environ Med*. 2023;65(1):e10-e15. doi: 10.1097/JOM.0000000000002731.
- 63.- Pulsford RM, Blackwell J, Hillsdon M, Kos K. Intermittent walking, but not standing, improves postprandial insulin and glucose relative to sustained sitting: a randomised cross-over study in inactive middle-aged men. *J Sci Med Sport*. 2017; 20:278-283; doi: 10.1016/j.jsams.2016.08.012.
- 64.- Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circulation Res* 2015;117(2):207-19; doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305205..
- 65.- Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 66.- Organización Mundial de la Salud -Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es>. Consultada el 12.09.23.
- 67.- Arocha Rodulfo JI. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Sep-Oct;31(5):233-240. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.04.004.
- 68.- Taylor JA, Greenhaff PL, Bartlett DB, Jackson TA, Duggal NA, Lord JM. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. *Physiol Rev*. 2023 Apr 1;103(2):1137-1191. doi: 10.1152/physrev.00037.2021.
- 69.- Soto ME, Pérez-Torres I, Rubio-Ruiz ME, Cano-Martínez A, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Frailty and the Interactions

- between Skeletal Muscle, Bone, and Adipose Tissue-Impact on Cardiovascular Disease and Possible Therapeutic Measures. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 25;24(5):4534. doi: 10.3390/ijms24054534.
- 70.- Qiu Y, Fernández-García B, Lehmann HI, Li G, Kroemer G, López-Otín C, Xiao J. Exercise sustains the hallmarks of health. *J Sport Health Sci.* 2023 Jan;12(1):8-35. doi: 10.1016/j.jshs.2022.10.003.
- 71.- Timpka S, Petersson IF, Zhou C, Englund M. Muscle strength in adolescent men and risk of cardiovascular disease events and mortality in middle age: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2014 Apr 14;12:62. doi: 10.1186/1741-7015-12-62.