



EL EJERCICIO COMO PROTAGONISTA EN LA PLASTICIDAD MUSCULAR Y EN EL MÚSCULO COMO UN ÓRGANO ENDOCRINO: IMPLICACIONES EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

EXERCISE AS A PROTAGONIST IN MUSCLE PLASTICITY AND IN THE MUSCLE AS AN ENDOCRINE ORGAN: IMPLICATIONS IN CHRONIC DISEASES

Amelia Vargas-Pacheco^{1a}, Lucy E. Correa-López^{2b}

RESUMEN

El músculo esquelético activo y el mantenimiento de la masa muscular son esenciales para la salud, el bienestar, la prevención y el tratamiento de enfermedades. Recientemente se ha documentado que el músculo, como órgano endocrino, es capaz de sintetizar mioquinas. Estos péptidos son secretados en respuesta a las contracciones musculares inducidas por el ejercicio, y son capaces de crear comunicación molecular con otros tejidos, beneficiando así la salud cardiovascular, metabólica y mental.

La función endocrina del músculo continúa en investigación constante, sin embargo, lo conocido hasta ahora nos insta a seguir promoviendo la actividad física. Adicionalmente a esto, extender el conocimiento sobre las mioquinas, es útil para poder prescribir el ejercicio físico de manera individualizada y a la medida de cada paciente.

Palabras Clave: Plasticidad adaptativa, músculos, citocinas, ejercicio físico, actividad motora, enfermedad crónica (Fuente: DecS – BIREME)

ABSTRACT

The active skeletal muscle and the maintenance of muscle mass are essential for good health, wellness and disease prevention and treatment. The muscle as an endocrine organ capable of synthesizing myokines, has been documented recently. These peptides are secreted as a response to muscular contractions induced by exercise, and can develop molecular communication with other tissues, improving cardiovascular, metabolic, and mental health.

The endocrine function of a muscle continues to be in a constant investigation; however, knowledge up to date urge us to continue promoting physical activity. Additionally, the extended knowledge of myokines is useful to prescribe individualized physical exercise programs to each patient.

Keywords: Adaptive plasticity, muscles, cytokines, physical exercise, motor activity, chronic disease (Source: MeSH – NLM)

¹ Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú

² Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú

^a Especialista en administración de servicios de salud

^b Magister en economía.

Citar como: Amelia Vargas-Pacheco, Lucy E. Correa-López. 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

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.edu.pe



INTRODUCCIÓN

El músculo es un tejido dinámico implicado en el movimiento, la postura, la respiración⁽¹⁾, y en la termorregulación corporal⁽²⁾. Se considera el órgano más abundante del cuerpo humano⁽²⁾, ya que representa del 30 al 50% del peso corporal total⁽³⁾.

Desde los años 450 a.C., se han evidenciado los efectos positivos de la actividad física en la salud y en la prevención de enfermedades crónicas. Tal y como lo citó el "padre de la medicina, Hipócrates de Cos: "Caminar es la mejor medicina de un hombre." y "el deporte es preservador de la salud⁽⁴⁾.", en este sentido, el ejercicio también puede ser prescrito como tratamiento para las enfermedades relacionadas con el estilo de vida: enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, trastornos neurodegenerativos y cáncer⁽⁵⁾.

Los beneficios del ejercicio para la salud y el bienestar del ser humano se han atribuido a innumerables mecanismos fisiológicos, sin embargo, en años recientes se ha documentado el rol trascendental que posee el músculo en estos procesos⁽⁶⁾.

En años recientes, se ha identificado el músculo esquelético como un órgano endocrino, ya que es capaz de sintetizar unas citoquinas llamadas mioquinas, las cuales poseen función autocrina, paracrina y endocrina^(7,8). Gracias al estímulo del ejercicio, estas moléculas proteicas son liberadas al torrente sanguíneo, permitiendo así la comunicación del músculo no solo consigo mismo, sino también con otros órganos tales como cerebro, hueso, páncreas, intestino, hígado, tejido adiposo, sistema cardiovascular, y la piel⁽⁵⁾; creando así una conexión

fisiológica y única entre el ejercicio y la regulación del metabolismo⁽²⁾.

Tomando en cuenta el deterioro progresivo de la fisiología muscular con la edad, el músculo esquelético activo y el mantenimiento de la masa muscular son esenciales para el cuidado de la salud, la prevención y el tratamiento de enfermedades⁽⁹⁾. Por ello, el presente artículo busca realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la importancia del ejercicio físico en la preservación de la masa muscular a lo largo del curso de la vida, tanto para la prevención como para el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de artículos científicos en los idiomas español e inglés relacionados con el tema de investigación, los cuales fueron recopilados de: PubMed, Elsevier y SciELO. Por otro lado, se tomaron en cuenta ciertos criterios para la adecuada selección de los artículos: que el título del artículo esté seleccionado con el tema de investigación y que tuvieran un máximo de 6 años de antigüedad, es decir, con fecha del 2015 en adelante. Se excluyeron las cartas al editor relacionadas con el tema.

RESULTADOS

De los 37 artículos encontrados, se seleccionaron 35. Uno se descartó por ser publicado antes del 2015 y el otro por ser carta al editor. Las tablas 1 y 2 detallan los resultados y conclusiones más relevantes de los artículos seleccionados según el objetivo del presente estudio.



Tabla 1: Artículos seleccionados referentes al músculo y su plasticidad

AUTORES	TÍTULO	AÑO	RESULTADOS/CONCLUSIONES	TIPO ARTICULO
Josep M. Argilés PhD, Nefertiti Campos PhD, José M. Lopez-Pedrosa PhD, Ricardo Rueda MD, PhD, Leocadio Rodríguez-Mañas PhD	Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease	2016	El músculo es notablemente plástico. La actividad física, especialmente el ejercicio de resistencia estimula la síntesis proteica y es esencial para el tratamiento de la atrofia muscular.	Artículo de revisión
M. S. Brook, D. J. Wilkinson, B. E. Phillips, J. Perez-Schindler, A. Philp, K. Smith ¹ and P. J. Atherton	Skeletal muscle homeostasis and plasticity in youth and ageing: impact of nutrition and exercise	2015	El ejercicio sigue siendo la estrategia terapéutica más eficiente para el tratamiento de la sarcopenia, además incrementa la fuerza muscular y la tasa metabólica basal; optimiza la presión arterial, el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina.	Artículo de revisión
Rosanna Piccirillo	Exercise-Induced Myokines With Therapeutic Potential for Muscle Wasting	2019	La actividad física es una de las vías en las que el músculo se protege contra las enfermedades secundarias al desgaste muscular.	Artículo de revisión
Christoph Hoffmann, Cora Weigert	Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations	2017	Las mioquinas son cruciales para la adaptación muscular para el incremento de la condición física.	Artículo de revisión
Pablo Jorge, Marcos-Pardo, Noelia González-Gálvez, Abraham López-Vivancos, Alejandro Espeso-García, et al.	Sarcopenia, Diet, Physical Activity and Obesity in European Middle-Aged and Older Adults: The LifeAge Study	2020	Una baja masa muscular y baja fuerza muscular son criterios para determinar sarcopenia guías europeas. La fuerza muscular es un predictor de mortalidad y discapacidad en adultos mayores.	Artículo de investigación: estudio transversal
Jonathan C. Mcleod, Tanner Stokes, Stuart M. Phillips	Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age-Related Chronic Disease	2019	Adicionalmente a la condición cardiorrespiratoria, la masa muscular y la fuerza también están asociados con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y mayor índice de mortalidad. Evidencia presentada destaca que los entrenamientos de resistencia son equivalentes y hasta superiores al ejercicio aeróbico como la primera línea de prevención de las enfermedades crónicas.	Artículo de revisión
Sandra Maria Barbalho, Uri Adrian Prynç Flato, Ricardo José Tofano, Ricardo de Alvares Goulart, Elen Landgraf Guiguer, Cláudia Rucco P. et al.	Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications	2020	La inactividad física y la reducción de la masa muscular conlleva a un aumento en la grasa visceral- culminando en un desequilibrio entre el estado antiinflamatorio y proinflamatorio- incrementando el ciclo vicioso entre sarcopenia, acumulación del tejido adiposo y complicaciones cardiovasculares.	Artículo de revisión
José Andrés Rubio del Peral, M. Sonia Gracia Josa.	Ejercicios de resistencia en el tratamiento y prevención de la sarcopenia en ancianos. Revisión sistemática	2017	La realización de ejercicios de resistencia es de las pautas más adecuada para prevenir y tratar la sarcopenia, ya sea ese tipo de ejercicio solamente o combinado con entrenamientos aeróbicos, logrando beneficios sobre la masa, fuerza muscular y funcionalidad en las actividades básicas diarias.	Artículo de revisión: revisión sistemática
Youngju Choi, Jinkyung Cho, Mi-Hyun No, Jun-Won Heo, Eun-Jeong	Re-Setting the Circadian Clock Using Exercise against Sarcopenia	2020	El ejercicio puede atenuar e incluso revertir la pérdida de la masa y fuerza muscular.	Artículo de revisión

Cho, Eunwook Chang, Dong-Ho Park, Ju-Hee Kang, Hyo-Bum Kwak				
Sanna Vikberg, Niklas Sörlén, Lisa Brandén, Jonas Johansson PhD, Anna Nordström MD, PhD, Andreas Hult PhD, Peter Nordström MD, PhD	Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial	2019	Se demuestra la importancia del incremento progresivo del entrenamiento hasta llegar a ejercicio de alta intensidad. Esto mejora significativamente a la prevención de caídas, fracturas y optimizar la salud en general.	Artículo de investigación
M ^a Victoria Palop Montoro, Juan Antonio Párraga Montilla, Emilio Lozano Aguilera, Milagros Arteaga Checa	Intervención en la sarcopenia con entrenamiento de resistencia progresiva y suplementos nutricionales proteicos	2015	Un total de 147 estudios fueron encontrados los cuales realizaban ejercicio de resistencia, mediante sesiones de 45-60 minutos, 2-3 veces por semana, y 3-4 series de 8 repeticiones, a una intensidad creciente. Este ejercicio produjo un aumento de la masa muscular y la fuerza, así como incremento en la síntesis de proteínas y el tamaño de la fibra muscular.	Artículo de revisión
Kelly A. Bowden Davies, Samuel Pickles, Victoria S. Sprung, Graham J. Kemp, Uzman Alam, Daniel R. Moore, Abd A. Tahrani and Daniel J. Cuthbertson	Reduced physical activity in young and older adults: metabolic and musculoskeletal implications	2019	La actividad física es vital en la salud musculoesquelética, mantenimiento de la masa ósea y muscular, así como atenuar las consecuencias físicas y metabólicas del envejecimiento.	Artículo de revisión
Anna Vainshtein, Marco Sandri	Signaling Pathways That Control Muscle Mass	2020	La habilidad de alterar la composición de las fibras musculares a través de los cambios en el estilo de vida ejemplifica la increíble propiedad de plasticidad del músculo.	Artículo de revisión
Kedryn K. Baskin, Benjamin R. Winders, Eric N. Olson	Systemic Metabolism	2015	El tipo de fibra muscular que prevalece en el músculo impacta profundamente en el consumo de energía sistémico.	Artículo de revisión
Leandro dos Santos, Edilson S. Cyrino, Melissa Antunes, Diana A. Santos, Luís B. Sardinha	Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function	2017	Demostró que adultos mayores con pérdida de la masa y fuerza muscular (sarcopenia) tienen más riesgo perder la independencia física después de los 90 años de edad.	Artículo de investigación: estudio transversal

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2: . Artículos seleccionados referentes al músculo como órgano endocrino

AUTORES	TÍTULO	AÑO	RESULTADOS/CONCLUSIONES	TIPO ARTÍCULO
Mai Charlotte Krogh Severinsen, Bente Klarlund Pedersen	Muscle Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines	2020	Las mioquinas son biomarcadores útiles para monitorizar el tipo y cantidad de ejercicio que se requiere prescribir para las personas con enfermedades crónicas, tales como cáncer, diabetes o enfermedades neurodegenerativas.	Artículo de revisión
Mark A. Febbraio	Health Benefits of exercise- more than meets the eye!	2017	La comunicación de tejidos durante el ejercicio físico previene enfermedades metabólicas, cáncer, degeneración retiniana y pérdida de la memoria. Se destacan la catepsina B, osteocalcina y BDNF como mensajeros.	Artículo de revisión
Luana G. Leal, Magno A. Lopes, Miguel L. Batista Jr.	Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and the Implications for Health and Metabolic Diseases	2018	La actividad física es conocida por optimizar la salud metabólica a través de adaptaciones de diversos tejidos, tales como el músculo y el adiposo.	
Brian P. Carson	The Potential Role of Contraction-Induced Myokines in the Regulation of Metabolic Function for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes	2017	Ejercicio de resistencia libera concentraciones importantes de IL-6, IL-15, BDNF e irisina, lo que confirma la inclusión de este tipo de ejercicio para los protocolos de prevención y tratamiento de la DM2.	Artículo de revisión
Julien Delezie, Christoph Handschin	Endocrine Crosstalk Between Skeletal Muscle and the Brain	2018	BDNF y PGC-transmisión sináptica, neurogénesis, memoria y en los estados de humor.	Artículo de revisión
Jenny Hyosun Kwon , Kyoung Min Moon,* and Kyueng-Whan Min	Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview	2020	Tanto el ejercicio aeróbico como anaeróbico genera beneficios en el músculo mediante la liberación de mioquinas, las cuales las dividen dependen de la actividad física. Aeróbica: apelina, BAIBA, IL-15, IL-6, irisina, SDF-1, sestrina, SPARC, y VEGF-A. Anaeróbica: BMP-7, decorina, IGF-1, IL-15, IL-6, irisina y VEGF-A.	Artículo de revisión
Chen He, Wenzhen He, Jing Hou, Kaixuan Chen, Mei Huang, Mi Yang, Xianghang Luo, Changjun Li	Bone and Muscle Crosstalk in Aging	2020	La contracción muscular secreta BDNF para mejorar la capacidad de aprendizaje y la memoria, y la irisina liberada por estimulación del ejercicio promueve la termogénesis y aumenta la masa ósea.	Artículo de revisión
Christoph Hoffmann, Cora Weigert	Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations	2017	Las mioquinas juegan un papel central regulando la interacción de las miofibrillas, células inmunes, fibroblastos y células endoteliales.	Artículo de revisión

Svenia Schnyder, Christoph Handschin	Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise	2015	La expresión de IL-6 se correlaciona con la contracción muscular. Promueve la gluconeogénesis y lipólisis en el tejido adiposo. Además contribuye al adecuado uso de los sustratos de energía propiciando la contracción muscular y afectando órganos distales. Se ha declarado a la IL-6 como el "exercise factor" (factor de contracción).	Artículo de revisión
Marie Lund Bay, Bente Klarlund Pedersen	Muscle-Organ Crosstalk: Focus on Immunometabolism	2020	Estudios intervencionales han demostrado que un número reducido de pasos diarios genera acumulación de tejido adiposo visceral, por lo contrario el ejercicio físico se asocia con una disminución en la grasa visceral. IL-6, irisina y LA "meterolin-like" intervienen en el pardeamiento del tejido adiposo blanco.	Artículo de revisión
Chris McGlory, PhD, Mark T. von Allmen, MSc, Tanner Stokes, BSc Robert W. Morton, PhD Amy J. et al.	Failed Recovery of Glycemic Control and Myofibrillar Protein Synthesis With 2 wk of Physical Inactivity in Overweight, Prediabetic Older Adults	2018	Se demostró que con solo 2 semanas de inactividad física, puede afectar la glicemia postprandial, generando la instauración de un fenotipo diabético. Está disminución a la sensibilidad de la insulina es agravado con la edad.	Artículo de investigación
Pedro L. Valenzuela, Pedro Carrera-Bastos, Beatriz G. Gálvez, Gema Ruiz-Hurtado, José M. Ordovas, Luis M. Rullope, Alejandro Lucía	Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension	2020	Mioquinas brindan beneficios de manera directa e indirecta en fenotipos cardiovasculares, incluyendo los relacionados con la presión arterial (P.A). En particular la irisina se ha demostrado que disminuye la P.A. directamente.	Artículo de revisión
Raúl A. Casuso, Jesús R. Huertas	Mitochondrial Functionality in Inflammatory Pathology-Modulatory Role of Physical Activity	2021	El ejercicio induce adaptaciones a nivel mitocondrial que ayudan a combatir infecciones virales. El ejercicio de intensidad moderada eleva los niveles de células inmunes: dato importante para enfrentar la crisis de COVID-19 y futuras pandemias.	Artículo de revisión
Jimena Giudice, Joan M. Taylor	Muscle as a paracrine and endocrine organ	2017	Irisina disminuye la obesidad mediante el proceso de pardeamiento del tejido adiposo blanco, activa la termogénesis y promueve el gasto de energía.	Artículo de revisión
Claire Laurens, Audrey Bergouignan, Cedric Moro	Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism	2020	Se destaca el potencial terapéutico de las mioquinas y su importancia en la interacción del músculo con otros órganos. La cantidad de contracciones musculares son directamente proporcionales con los beneficios en salud.	Artículo de revisión
Carolina Archundia-Herrera, Maciste Macías-Cervantes, Bernardo Ruiz-Muñoz, Katya Vargas-Ortiz, Carlos Kornhauser, Victoriano Perez-Vazquez	Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents	2017	Irisina induce al pardeamiento del tejido adiposo blanco resultando en un incremento en la termogénesis. La expresión de esta proteína en el músculo se incrementa posterior a una sesión de entrenamiento tipo HIIT.	Artículo de investigación: estudio transversal
Steven S. Weic and Thomas L. Clanton	The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an integrative stress sensor and endocrine organ	2017	IL-6 posee funciones de protección y regeneración en el cuerpo humano, particularmente en los escenarios de estrés agudo.	Artículo de revisión
Alejandro Abarca	Ejercicio como tratamiento anti-inflamatorio	2016	IL-6 incrementa las concentraciones de ácidos grasos durante el ejercicio por medio de su actividad lipolítica, además puede ayudar en la regulación de la homeostasis de la glucosa al alterar la producción hepática de glucógeno y/o la captura muscular de glucosa.	Revisión bibliográfica

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Músculo y Plasticidad

El músculo es un tejido estructuralmente organizado y funcional, constituyendo la principal reserva de aminoácidos, albergando aproximadamente el 75% de la proteína corporal^(3,8,10).

El tejido muscular es altamente maleable, plástico^(3,8), y con una gran capacidad de adaptación y regeneración ante diversos estímulos tales como ingesta de nutrientes, restricción o aumento de calorías, actividad física, enfermedades, hormonas, estrés físico y citoquinas⁽¹¹⁾.

Es considerable destacar que la alimentación y el ejercicio son claves para la ganancia y la preservación de la masa muscular^(3,8,12,13). El mantenimiento del músculo a través de la vida, es necesaria para la salud, el bienestar y para la recuperación de enfermedades⁽³⁾. Además, garantiza la independencia física, mejora la calidad de vida⁽¹³⁾ y previene morbilidades, tales como la resistencia a la insulina⁽¹²⁾. Así mismo, se ha visto que la fuerza muscular es un predictor de mortalidad, discapacidad y fragilidad en las personas adultas mayores^(13,14).

El comportamiento fisiológico normal del envejecimiento ocasiona una disminución de la masa muscular^(13,14,15). Durante el proceso de envejecimiento se genera atrofia de las fibras musculares tipo II. Además, hay un recambio de fibras II a las de tipo I, es decir, de las rápidas a lentas⁽³⁾.

En condiciones óptimas, el sistema musculoesquelético se mantiene estable durante el curso de la vida hasta aproximadamente los 50 años, posteriormente la pérdida muscular desciende progresivamente alrededor de 1% por año. Posterior a los 70 años se incrementa a 1.3% - 2.4% y pasado los 80 años puede llegar hasta un 5% por año^(13,14,15). Lo expuesto previamente conceptualiza a lo que se conoce como sarcopenia. La palabra sarcopenia, se deriva del griego: sarx que significa carne, y penia: pérdida. Se define como un desorden muscular crónico, degenerativo⁽⁸⁾, generalizado, progresivo y asociado con la edad, que se caracteriza por la disminución de la masa musculoesquelética, la fuerza muscular y su funcionalidad⁽¹³⁾.

Los mecanismos detrás de la sarcopenia son multifactoriales, involucran factores intrínsecos como:

desequilibrio entre la síntesis proteica y el catabolismo de proteínas, alteraciones hormonales, inflamación crónica, condiciones neurodegenerativas, factores genéticos, depósitos ectópicos de grasas y disfunción mitocondrial^(12,15,16). Así también factores exógenos, por ejemplo, las deficiencias nutricionales y la inactividad física. Si bien es cierto que la sarcopenia es un proceso paralelo a la edad, un mal estilo de vida podría eventualmente acelerar este proceso^(8,12,14).

Un estudio transversal realizado en Portugal con un total de 3493 adultos mayores (1166 hombres, 2327 mujeres) evidenció que una disminución de la masa y fuerza muscular genera 1.65 a 2.2 más de riesgo de ser físicamente dependiente^(17,18).

Por otro lado, una reducción en la masa y fuerza muscular conlleva a una afectación en la función locomotora del sistema musculoesquelético, predisponiendo a alteraciones en la glicemia y niveles de lípidos sanguíneos, particularmente en estados de obesidad⁽¹⁹⁾.

Existe evidencia científica que con tan solo 2 semanas de inactividad física (650- 1000 pasos al día), como la que sucede en escenarios de reposos absolutos u hospitalizaciones, puede ocasionar cambios importantes a nivel muscular. Lo que conlleva a la instauración de la resistencia a la insulina y un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, tanto en gente joven como adulta mayor⁽²⁰⁾.

Por consiguiente, la sarcopenia impacta negativamente también a nivel económico, ya que aumenta los costos al sistema de salud debido a agudizaciones o complicaciones de morbilidades, además de un riesgo mayor de hospitalizaciones⁽¹³⁾, considerándose así un problema de salud pública⁽⁸⁾.

EL MÚSCULO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

El músculo es altamente vascularizado y posee habilidades para secretar mioquinas⁽²²⁾. Durante la actividad física y el ejercicio, se dan contracciones repetitivas las cuales generan una adaptación de las células musculares, fortaleciendo sus propiedades contráctiles y metabólicas. Esta actividad contráctil es la clave para la producción y liberación de mioquinas⁽¹¹⁾. Estos péptidos no solo participan en la regulación de la demanda energética, sino que además aportan beneficios para la salud cardiovascular, metabólica y mental⁽²³⁾.



Las mioquinas regulan la función y adaptación muscular en la oxidación, hipertrofia y angiogénesis ⁽⁷⁾. Además, son los canales de comunicación entre el músculo y diferentes órganos ⁽²³⁾. Dicho sea de paso, dos de las principales consecuencias positivas de este vínculo molecular entre los tejidos son: a) disminución de la inflamación sistémica y con esto reducción de la sarcopenia y la acumulación de grasa visceral, y b) mayor sensibilidad a la insulina ⁽²³⁾.

Se han identificado más de 650 mioquinas ⁽⁵⁾. A continuación, se mencionarán algunas de las más relevantes y sus implicaciones en las enfermedades crónicas.

Interleucina-6 (IL-6)

Originalmente esta interleucina fue considerada como una citoquina proinflamatoria, sin embargo, en años recientes estudios han demostrado sus propiedades antiinflamatorias ^(11,24). La contracción muscular inducida por la actividad física genera un aumento en la expresión genética y liberación de la IL-6 por el miocito ^(6,23), contribuyendo a la homeostasis de la glucosa ⁽⁸⁾. Los niveles plasmáticos de IL-6 pueden incrementarse hasta 100 veces, dependiendo del volumen, intensidad y densidad del ejercicio físico ^(6,23).

Algunos de los órganos diana para la IL-6 circulante son el hígado, páncreas y el tejido adiposo. La IL-6 optimiza la viabilidad de las células β del páncreas, mejora la sensibilidad a la insulina y favorece la lipólisis en el tejido graso ^(7,22). Además, se ha visto que estimula la glucogenólisis hepática, la glucogénesis y la liberación de glucosa ^(7,11).

Por otro lado, esta mioquina, mediante una vía alternativa, promueve la activación de macrófagos, los cuales están involucrados en la protección contra la inflamación y resistencia a la insulina secundaria a la obesidad ⁽⁷⁾.

Inmediatamente después de realizar ejercicio físico, la IL-6 liberada, aumenta significativamente los niveles de IL-10 y del receptor antagonista de interleucina 1 (IL-1ra). Estos cambios se caracterizan por tener un efecto antiinflamatorio ^(6,11).

Un dato muy interesante es que, este efecto antiinflamatorio es más evidente en ciertas condiciones patológicas, especialmente en las cuales las citoquinas inflamatorias y la PCR se encuentran de 2 a 3 veces por

encima de sus niveles basales, tales como: aterosclerosis, diabetes tipo II, obesidad e insuficiencia cardíaca ⁽⁶⁾. En suma, la IL-6 mejora el control glicémico, favorece la pérdida de grasa, suprime el crecimiento tumoral y colabora en el mantenimiento de la masa muscular ⁽⁷⁾.

Los mecanismos detrás de la sarcopenia son multifactoriales, involucran factores intrínsecos como: desequilibrio entre la síntesis proteica y el catabolismo de proteínas, alteraciones hormonales, inflamación crónica, condiciones neurodegenerativas, factores genéticos, depósitos ectópicos de grasas y disfunción mitocondrial ^(12,15,16). Así también factores exógenos, por ejemplo, las deficiencias nutricionales y la inactividad física. Si bien es cierto que la sarcopenia es un proceso paralelo a la edad, un mal estilo de vida podría eventualmente acelerar este proceso ^(8,12,14). Un estudio transversal realizado en Portugal con un total de 3493 adultos mayores (1166 hombres, 2327 mujeres) evidenció que una disminución de la masa y fuerza muscular genera 1.65 a 2.2 más de riesgo de ser físicamente dependiente ^(17,18).

Por otro lado, una reducción en la masa y fuerza muscular conlleva a una afectación en la función locomotora del sistema musculoesquelético, predisponiendo a alteraciones en la glicemia y niveles de lípidos sanguíneos, particularmente en estados de obesidad ⁽¹⁹⁾.

Existe evidencia científica que con tan solo 2 semanas de inactividad física (650- 1000 pasos al día), como la que sucede en escenarios de reposos absolutos u hospitalizaciones, puede ocasionar cambios importantes a nivel muscular. Lo que conlleva a la instauración de la resistencia a la insulina y un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, tanto en gente joven como adulta mayor ⁽²⁰⁾.

Por consiguiente, la sarcopenia impacta negativamente también a nivel económico, ya que aumenta los costos al sistema de salud debido a agudizaciones o complicaciones de morbilidades, además de un riesgo mayor de hospitalizaciones ⁽¹³⁾, considerándose así un problema de salud pública ⁽⁸⁾.

EL MÚSCULO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

El músculo es altamente vascularizado y posee habilidades para secretar mioquinas ⁽²²⁾. Durante la actividad física y el ejercicio, se dan contracciones



repetitivas las cuales generan una adaptación de las células musculares, fortaleciendo sus propiedades contráctiles y metabólicas. Esta actividad contráctil es la clave para la producción y liberación de mioquinas⁽¹¹⁾. Estos péptidos no solo participan en la regulación de la demanda energética, sino que además aportan beneficios para la salud cardiovascular, metabólica y mental⁽²³⁾.

Interleucina 15 (IL-15):

En los seres humanos esta interleucina es capaz de expresarse en varias células y tejidos, incluyendo el sistema musculoesquelético, células epiteliales, monocitos y células dentríticas⁽⁹⁾. Es liberada a nivel muscular principalmente posterior al ejercicio físico de fuerza y resistencia^(2,9).

La IL-15 se ha caracterizado por sus propiedades anabólicas en el músculo esquelético^(6,11), su habilidad para inducir hipertrofia se ha demostrado a través de la reducción en la degradación proteica en sarcopenia y caquexia, destacando así este poder terapéutico^(6,11). Otro dato interesante que reafirma este concepto, es que los niveles plasmáticos de IL-15 descienden con la edad, estudios reportan que las personas adultas mayores con sarcopenia tienen niveles significativamente inferiores de esta mioquina⁽⁹⁾.

Paralelamente, se ha visto que la IL-15 inhibe el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en el músculo durante los estados de caquexia. Aunado a esto, una disminución de esta citoquina se ha asociado con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea y leucemia⁽⁶⁾.

Miostatina:

Fue la primera mioquina identificada, a pesar de que en su época de descubrimiento no era llamada una mioquina⁽⁷⁾. La función principal de la miostatina es regular negativamente la masa muscular^(7,11). Se puede decir que esta citoquina es "inversa" comparada con las otras citoquinas musculares, ya que tanto el ejercicio aeróbico, de fuerza y/o de resistencia, disminuyen considerablemente su expresión en los miocitos^(9,11). La ablación de la misma genera hipertrofia muscular, acrecienta la fuerza muscular y mejora la arquitectura ósea⁽²⁴⁾.

Pacientes con insuficiencia cardiaca y cáncer poseen niveles altos de esta proteína, lo que podría eventualmente resultar en caquexia. Sin embargo, durante la actividad física estos niveles disminuyen, lo que ilustra el beneficio anti catabólico en este tipo de pacientes^(6,9). El mismo resultado se observa en los pacientes con enfermedad renal crónica⁽⁹⁾.

La miostatina ha recibido nueva atención debido a su potencial para el tratamiento de síndrome metabólico,

ya que los niveles de esta sustancia se encuentran elevados en pacientes con diabetes tipo 2 y mujeres con obesidad⁽⁷⁾.

Músculo-tejido adiposo e irisina:

Un tejido que mantiene una estrecha "comunicación" con el músculo, es el adiposo. El tejido adiposo está constituido por 2 tipos de grasa: la grasa blanca y la grasa parda. La blanca almacena el exceso de energía y secreta innumerables sustancias proinflamatorias, es decir, en términos generales se podría decir que es metabólicamente no favorable. En cambio, la grasa parda es beneficiosa⁽²²⁾, ya que tiene la capacidad de regular la termogénesis debido a su alta concentración de mitocondrias⁽⁶⁾, dicho de otra forma, consume la energía acumulada y por ende se disminuyen los niveles de los triglicéridos⁽²²⁾.

La comunicación músculo- tejido adiposo durante las contracciones musculares provoca: disminución de la adiposidad, aumento de la termogénesis debido a incrementos en la actividad adrenérgica, pardeamiento del tejido graso blanco y aumento en la lipólisis⁽⁶⁾. La figura 1 resume de manera clara el proceso.

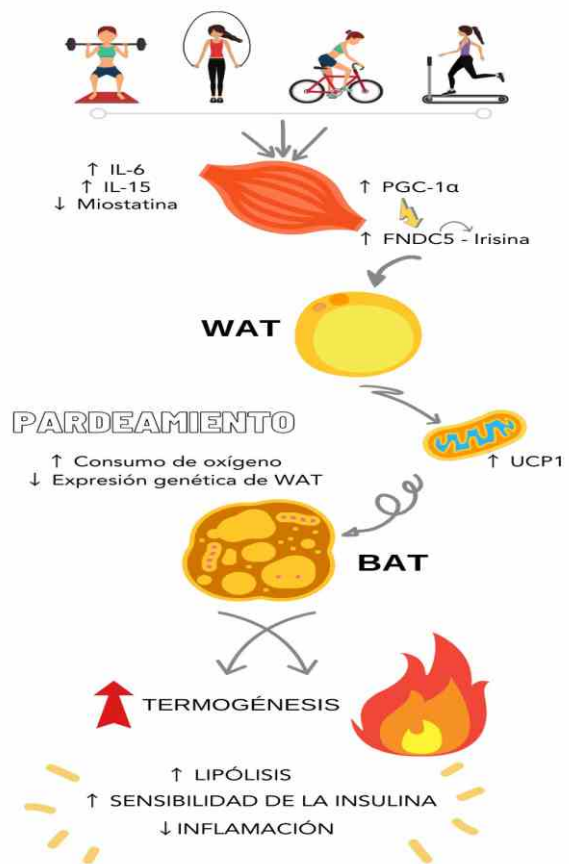


Figura 1. Proceso de pardeamiento del tejido adiposo blanco. FNDC5 (Dominio tipo III de la fibronectina), precursor de irisina. Irisina se une a un receptor del WAT (tejido adiposo blanco) y se genera una modificación fenotípica (pardeamiento). BAT (Tejido adiposo pardo).

Adicionalmente, se ha reportado que protege la función pancreática, mediante el estímulo de la proliferación de las células β del páncreas y la protección ante la apoptosis⁽²⁴⁾. La producción de la irisina es mayor en el músculo cardiaco que en el esquelético. Sin embargo, el ejercicio aeróbico, favorece su expresión genética, generando un aumento a nivel plasmático⁽⁹⁾.

Por otro lado, se han documentados diversos estudios tratando de demostrar si los niveles de irisina aumentan más significativamente con entrenamiento aeróbico versus el anaeróbico. Sin embargo, existen discrepancias entre estas evidencias, lo que se explica por la técnica utilizada para medir los niveles séricos de irisina. Aún así, hay evidencia científica contundente que ambos tipos de ejercicio pueden aumentar la irisina circulante⁽²⁵⁾.

Músculo- cerebro:

La actividad física representa una de las estrategias más efectivas para reducir la prevalencia e incidencia de depresión, deterioro cognitivo, trastornos neurodegenerativos⁽¹⁾. Paralelamente, tiene un impacto positivo en el estrés y la ansiedad⁽⁵⁾.

El ejercicio influencia el hipocampo más que a cualquier otra estructura anatómica del cerebro⁽⁵⁾, mediante numerosas mioquinas incluidas: catepsina B, irisina, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21), las cuales juegan un papel importante en la interacción músculo-cerebro^(22,26). Las mismas, pueden mediar funciones neurológicas como: el desarrollo cognitivo, la memoria, la neuroplasticidad, la coordinación motora, el sueño, el estado de ánimo⁽²⁶⁾, la capacidad de aprendizaje y la memoria⁽²⁴⁾. A su vez, brindan neuroprotección y disminución de la inflamación cerebral⁽²⁶⁾.

Uno de los beneficios destacados del ejercicio físico es la inducción central y periférica del BDNF⁽²⁶⁾, el cual juega un papel dominante en esta interacción músculo-cerebro⁽⁵⁾. BDNF es un factor de crecimiento que pertenece a la familia de la neurotrofinas, las cuales velan por la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica^(11,26).

Es importante señalar que pacientes portadores de la enfermedad de Alzheimer, con depresión, obesidad y diabetes tipo 2, poseen niveles de BDNF séricos reducidos⁽¹¹⁾. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), principalmente producido por el hígado, es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y actuar

como mediador de los cambios atribuibles a la actividad física en la neurogénesis del hipocampo y la expresión del BDNF. La formación y mantenimiento de las espinas dentríticas a nivel de las neuronas del hipocampo, en condiciones basales, dependen del BDNF inducido por el PGC-1 α (coactivador 1 α del receptor activado gamma del proliferador del peroxisoma) posterior al ejercicio. En el tejido neuronal, el PGC-1 α es un potente supresor de las especies de oxígeno reactivo (ROS), esto explica su efecto neuroprotector⁽²⁶⁾.

Músculo- cáncer:

Estudios epidemiológicos sugieren que la actividad física realizada en tiempos de ocio reduce el riesgo de padecer de 13 tipos diferentes de cáncer⁽⁵⁾. Personas que son físicamente activas posterior a su diagnóstico de cáncer de próstata, de colon y de mama tienen un mayor índice de supervivencia que los sedentarios con el mismo tipo de neoplasias⁽⁵⁾.

El ejercicio estimula las células NK (asesinas naturales), las cuales rigen un papel central en reducir el crecimiento tumoral. Además, las IL-6 y IL-5 regulan la maduración y redistribución de estas células NK⁽⁷⁾.

Ejercicio Físico: Prevención y tratamiento

Dado los efectos antiinflamatorios de las mioquinas en respuesta al ejercicio físico, es claro que la inactividad física conlleva a la inflamación y al aumento los depósitos de tejido adiposo⁽²⁶⁾.

De hecho, se ha establecido claramente la asociación entre la inactividad física y la grasa visceral, la cual es más inflamatoria que la subcutánea, conlleva a una inflamación crónica sistémica que predispone a aterosclerosis, dislipidemia, resistencia a la insulina, neurodegeneración, anemia y degeneración muscular. Estas patologías a su vez son factores que provocan sedentarismo. La falta de movimiento genera más inflamación y esto sigue abriendo camino a más enfermedades crónicas, estableciéndose un ciclo vicioso crónico⁽⁵⁾.

Dado lo anterior, es más que claro, que el ejercicio físico ayuda a mejorar la composición corporal en individuos con sobrepeso u obesidad⁽⁶⁾. Además se disminuye la grasa visceral, lo que incluye a la grasa pericárdica⁽⁵⁾. Es evidente que la estrategia terapéutica para la sarcopenia sigue siendo el ejercicio físico. Y con ello se obtienen beneficios adicionales: incremento de la fuerza, aumento de la tasa metabólica basal, disminución la presión arterial y optimización en los niveles de lípidos sanguíneos⁽¹²⁾.

Es preciso señalar que durante décadas se ha hablado de la importancia del ejercicio aeróbico. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la actividad física que involucra fuerza y resistencia puede ser igual de efectivo para la reducción de morbilidades y la optimización de la salud ⁽¹⁸⁾.

En vista de lo anterior, diferentes modalidades de ejercicio han sido demostrados para la disminución de la presión arterial. Estudios respaldan que todo tipo de entrenamiento ya sea aeróbico, o anaeróbico (resistencia y fuerza), o bien, la combinación de ellos, son igualmente efectivos para reducir la presión en personas con hipertensión arterial ⁽²⁷⁾.

Profundizando aún más con lo expuesto en el párrafo anterior, y a pesar de que el ejercicio cardiovascular es el más recetado para este tipo de pacientes, los beneficios del ejercicio de fuerza como el levantamiento de pesas, o la combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia, son similares o hasta incluso superiores en la disminución de la presión arterial. Se han registrado reducciones de: 8.7 mmHg en ejercicios cardiovasculares, 7.2 mmHg en resistencia y 13.5 mmHg en la combinación de ambas ⁽²⁷⁾.

Hay evidencia respaldando que el ejercicio regular, aún sin una pérdida importante de peso, desciende los niveles de leptina. Similarmente, el ejercicio agudo intenso reduce los niveles circulantes de las adipocinas proinflamatorias estrechamente ligadas con la resistencia insulínica y la obesidad. Por consiguiente, el ejercicio físico brinda beneficios a los individuos con hipertensión arterial, así como también otras

enfermedades crónicas, secundario a los efectos positivos generados por el aumento en las mioquinas y reducción en las adipocinas durante y posterior al entrenamiento ⁽²⁷⁾.

Por otro lado, la respuesta sistémica ante las mioquinas es mayor después del ejercicio físico con un mayor grado de rompimiento de fibras como por ejemplo en los entrenamientos de resistencia, corrida en cuestas hacia abajo y ejercicios excéntricos. De igual manera, se ha visto una elevación importante en los niveles de mioquinas posterior a un entrenamiento de larga duración y de intensidad vigorosa y mucho menos pronunciado en la actividad física de moderada intensidad ⁽⁷⁾.

La actividad física impacta la homeostasis de la glucosa y de los lípidos, alterando la composición de las fibras musculares. Específicamente los entrenamientos de fuerza y resistencia favorecen el crecimiento del tejido muscular, y a su vez aumenta la capacidad oxidativa y glicolítica de las fibras rápidas. Está documentado científicamente que diabéticos con régimen de ejercicio de resistencia han mejorado su sensibilidad a la insulina. Así mismo, pacientes en estado de obesidad al ganar masa muscular, incrementan su tasa metabólica basal ⁽²⁸⁾.

En fin, el mejor camino para mantener el sistema musculoesquelético saludable es aumentando y manteniendo una buena masa muscular mediante el ejercicio físico, y con ello no solo se garantiza longevidad, sino también calidad de vida ⁽⁹⁾. Además, la ciencia cada vez es más reafirma que el ejercicio físico es efectivo no solo como prevención sino también como tratamiento médico para diferentes enfermedades crónicas ⁽²³⁾.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 16 de agosto 2021

Aprobado: 22 de noviembre 2021

Correspondencia: *Amelia Vargas Pacheco*

Dirección: *San José, Costa Rica. ULACIT*

Teléfono: *+506 88826960*

Email: *doctora.ame@gmail.com*



REFERENCIAS

1. Delezie J, Handschin C. Endocrino Crosstalk Between Skeletal Muscle and The Brain. *Front Neurol.* 2018; 9: 698. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00698>
2. 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.* 2017; 8:97. doi: 10.3389/fendo.2017.00097.
3. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):789-796. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.019.
4. Febbraio M. Health benefits of exercise- more than meets the eye! *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:72-74. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.218?proof=t>
5. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev.* 2020 Aug 28;41(4):594-609. doi: 10.1210/endo.2016.016.
6. Leal LG, Lopes MA and Batista ML Jr. Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and the Implications for Health and Metabolic Diseases. *Front Physiol.* 2018;9:1307. doi: 10.3389/fphys.2018.01307
7. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7:11. doi: 10.1101/cshperspect.a029793.
8. Barbalho SM, Flato UAP, Tofano RJ, Goulart RA, Guiguer EL, Detregiachi CRP et al. Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci.* 2020 ;21(10):3607. doi: 10.3390/ijms21103607
9. Kwon JH, Moon KM, Min K-W. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare.* 2020, 8: 378. doi: 10.3390/healthcare8040378.
10. Choi Y, Cho J, No MH, Heo JW, Cho EJ, Chang E et al. Re-setting the Circadian Clock Using Exercise against Sarcopenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:3106. doi: 10.3390/ijms21093106
11. Brook MS, Wilkinson DJ, Phillips BE, Perez-Schindler J, Philp A, Smith Ket al. Skeletal muscle homeostasis and plasticity in youth and ageing: impact of nutrition and exercise. *Acta Physiol.* 2015; 216: 15-41. doi: 10.1111/apha.12532
12. Marcos-Pardo PJ, González N, López A, Espeso A, Martínez LM, Gea GM et al. Sarcopenia, Diet, Physical Activity and Obesity in European Middle-Aged and Older Adults: The LifeAge Study. *Nutrients.* 2021; 13: 8. doi: 10.3390/nu13010008
13. Bowden KA, Pickles S, Sprung VS, Kemp GJ, Alam U, Moore DR et al. Reduced physical activity in young and older adults: metabolic and musculoskeletal implications. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10: 1-15. doi: 10.1177/2042018819888824.
14. Palop MV, Párraga JA, Lozano E, Arteaga M. Intervención en la sarcopenia con entrenamiento de resistencia progresiva y suplementos nutricionales proteicos. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1481-1490. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.4.8489>
15. Rubio JA, Gracia S. Ejercicios de resistencia en el tratamiento y prevención de la sarcopenia en ancianos: Revisión sistemática. *Gerokomos.* 2018;29(3):133-137. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2018000300133
16. Dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(2):245-250. doi: 10.1002/jcsm.12160
17. Mcleod JC, Stokes T and Phillips SM. Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age-Related Chronic Disease. *Front Physiol.* 2019; 10:645. doi: 10.3389/fphys.2019.00645.
18. Lipina C, Hundal HS. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function. *J of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2017; 8: 190-201. doi: 10.1002/jcsm.12144.
19. McGlory C, T von Allmen M, Stokes T, Morton RW, Hector AJ, Lago BA et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73 (8): 1070-1077. doi: 10.3390/metabo9070134
20. Piccirillo R. Exercise-Induced Myokines With Therapeutic Potential for Muscle Wasting. *Front Physiol.* 2019; 10:287. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00287>
21. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;34:49-55. doi: 10.1016/j.coph.2017.05.005.
22. Abarca A. Ejercicio como tratamiento anti-inflamatorio. *Med Legal CR-Ed Virtual.* Marzo 2016; 33(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152016000100228&lng=en&nrn=iso&lng=es
23. He C, He W, Hou J, Chen K, Huang M, Yang M et al. Bone and Muscle Crosstalk in Aging. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8:585644. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.585644>
24. Stanford KI, Goodyear LJ. Muscle-Adipose Tissue Cross Talk. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8:029801. doi: 10.1101/cshperspect.a029801.
25. Laurens C, Bergouignan A, Moro C. Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. *Front Physiol.* 2020; 11:91. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00091>
26. Valenzuela PL, Carrera P, Gálvez B, Ruiz G, Ordovas JM, Ruilope LM, Lucia A. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18: 251-275. doi: 10.1038/s41569-020-00437-9.
27. Baskin KK, Winders BR, Olson EN. Muscle as a "Mediator" of Systemic Metabolism. *Cell Metab.* 2015; 21: 237-248. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.021
28. Vikberg S, Sörlén N, Brandén L, Johansson J, Nordström A, Hult A et al. Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *J of the American Med Direct Assoc.* 2020;20(1):28-34. doi: 10.1016/j.jamda.2018.09.011

