

El rol de la masa muscular en la prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas

Matías Agustín Santa María

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, son la primera causa de muerte dentro de los países llamados desarrollados y en vía de desarrollo. Algunas de las patologías que se clasifican dentro de esta categoría, son las cardiometabólicas, como pueden ser la obesidad, hipertensión arterial, diabetes, infarto agudo de miocardio, entre otras.

En la actualidad las estadísticas son muy preocupantes y en lo que respecta al futuro peor aun. Hoy en día, en el primer lugar de morbi-mortalidad se encuentran las enfermedades cardiovasculares (17 millones de muertes en 2002) ascendiendo según OMS para el 2030 a 25 millones, seguido por el cáncer (7 millones), enfermedades pulmonares crónicas (4 millones) y la diabetes mellitus (casi 1 millón). Debido a este contexto se estima que para el año 2020, las ECNT explicarán el 75% de todas las muertes en el mundo, en especial en países en vías de desarrollo.

La gran mayoría de las enfermedades denominadas cardiometabólicas, se asocian directamente con un estilo de vida nocivo que predisponen a las personas a desarrollar este tipo de patologías. En los últimos 30 años, la población mundial se ha vuelto más obesa y menos activos físicamente, como resultado, hay una aparición de enfermedades asociadas con disfunciones metabólicas y cardiovasculares, tales como la obesidad, la diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (Szostak, 2011).

Sedentarismo, pérdida de masa muscular y trastornos cardiometabólicos.

Varios son los comportamientos, hábitos, exposiciones ambientales que una persona puede adquirir a lo largo de su vida que hagan aumentar la probabilidad de desarrollar estos trastornos. Existe una gran cantidad de factores de riesgo¹ cardiovascular modificables hoy conocidos que epidemiológicamente se asocian de manera directa con la morbi-mortalidad, como puede ser la obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, estrés, tabaquismos entre otros tantos. En el año 1992 la Asociación Americana del Corazón (AHA) incluyó dentro de los factores de riesgo considerados como mayores al sedentarismo, asociándolo directamente con muchas dolencias de nuestros tiempos.

El ministerio de Salud de la Nación de la Argentina, realizó en el año 2005, 2009 y 2013 una encuesta sobre factores de riesgo, en donde incluyeron una importante muestra, pudiendo observar un aumento de los bajos niveles de actividad física en la población adulta que realmente alarma, 46,2%; 54,9% y 55,1% respectivamente. Si a esta realidad en particular, le sumamos los resultados de un estudio publicado por Hallal y colaboradores en el año 2012, que estudiaron los niveles de actividad física en personas mayores de 15 años de edad en más de 122 países del mundo dentro de los cuales se incluyó a la Argentina (*figura 1*), donde pudieron dar cuenta del gran porcentaje a nivel mundial de baja actividad física, con mayor énfasis en el sexo femenino y que esta conducta a su vez se potenciaba a medida que la persona avanza en edad, se nos presenta una situación realmente problemática pero a su vez sumamente desafiante para los distintos profesionales que nos encontramos relacionados directa o indirectamente con el ejercicio y la salud.

El sedentarismo es un gran flagelo que preocupa a una gran parte de la comunidad científica, sanitaria y política. Ya que las enfermedades por falta de ejercicio aumentan con la edad, entre los 40 a 49 años son del 17% aproximadamente y entre personas mayores a 70 años son del 55 a 62%, ocasionando un gasto sanitario alrededor del 30 al 40% (Weineck, 2001). A su vez se estima que la vida sedentaria, es responsable de aproximadamente un tercio de las muertes por enfermedad coronaria, cáncer de colon y diabetes tipo 2 (Powell y Blair, 1994).

¹ Aspectos del comportamiento personal o estilo de vida, una exposición ambiental o una característica heredada que en base a evidencias epidemiológicas se sabe que está asociada con una enfermedad o enfermedades relacionadas con la salud cuya prevención se considera de gran importancia. (ACSM, 2000)

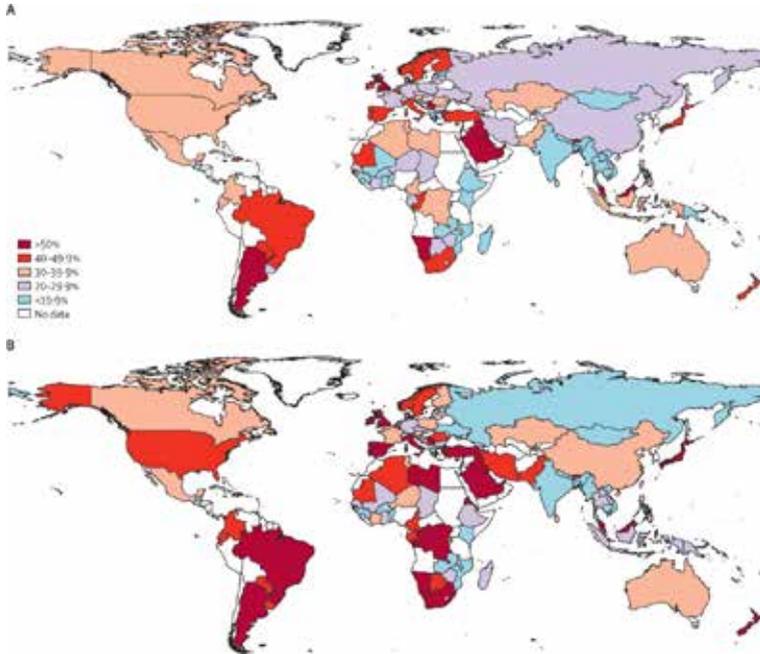


Figura 1: Inactividad física en adultos de 15 años o más (a: masculino, b: femenino). Los colores más oscuros representan mayor sedentarismo²

Todavía en la actualidad se siguen confundiendo términos básicos que dificultan la comprensión por parte de muchos profesionales, no permitiéndoles dimensionar esta verdadera epidemia que afecta a la población mundial, que no solo involucra a la gente adulta sino también a los niños y jóvenes. Un estudio publicado el año pasado por Universidad Católica de la Argentina, documentó que más del 64% de la población escolarizada en la Argentina no realiza actividad física extra-curricular, esta cifra nos debería llevar a la toma de decisiones en lo que respecta a la prevención primordial³, ya que existe una

² Fuente Hallal (2012, p. 249) Physical inactivity in adults (15 years or older) worldwide in men (A) and women (B)

³ Se dirige a evitar el surgimiento y la consolidación de patrones de vida sociales, económicos y culturales que se sabe contribuyen a elevar el riesgo de enfermar; éste es el nivel de prevención más recientemente reconocido y tiene gran relevancia en el campo de la salud poblacional. (OMS)

fuerte asociación entre los niños que tuvieron patrones de conducta sedentarios a edades infanto-juveniles continuando con este mismo comportamiento en edades adultas.

Sedentarismo: El comportamiento sedentario es aquel que implica un gasto energético menor a 1,5 MET⁴ (Barnes J et al. 2012)

Inactividad física: “inactivo” para describir a aquellas personas que están realizando insuficiente cantidades de actividades de moderada a vigorosa intensidad, es decir, que no cumplen con las guías de actividad física específicas (Barnes J et al. 2012).

Activo físicamente: El cumplimiento de las directrices establecidas para la actividad física (por lo general se refleja en la consecución de un número mínimo de minutos de actividad física moderada a vigorosa por día) (Tremblay et al, 2010).

Según datos publicados por OMS en 2010 la inactividad física constituye el cuarto factor de riesgo más importante de mortalidad en todo el mundo (6% de defunciones a nivel mundial). Sólo la superan la hipertensión arterial (13%), el consumo de tabaco (9%) y el exceso de glucosa en la sangre (6%). Por otro lado, el sobrepeso y la obesidad representan un 5% de la mortalidad mundial.

Se estima que la inactividad física es la causa principal de aproximadamente 21–25% de los cánceres de mama y de colon, 27% de la diabetes, y aproximadamente un 30% de las cardiopatías isquémicas. Además, las ECNT representan actualmente casi la mitad de la carga mundial total de morbilidad, estimando que de cada 10 defunciones, seis son atribuibles a enfermedades no transmisibles.

El sedentarismo o la inactividad física, son conductas que se asocian mayoritariamente con la edad adulta debido a las distintas responsabilidades y ocupaciones que asume la persona, restringiendo de esta manera el tiempo libre como para realizar alguna actividad o ejercicio físico. Esto sumado a la falta de motivación, acompañamiento familiar y el no haber recibido en edades tempranas una educación y concientización de los beneficios de un comportamiento físicamente activo, son algunos de los tantos aspectos que potencian este estilo de vida que atenta contra la salud de las personas, no diferenciando sexo, edad, raza, estrato social, formación educativa, etc.

⁴ Equivalente metabólico que representa 3,5 mililitros de oxígeno por kilogramo de peso corporal por minuto. Un MET es lo que consume el metabolismo basal.

En las últimas décadas se ha estudiado a gran escala la fisiología del sedentarismo, pudiendo documentar y demostrar varias de las alteraciones en el normal funcionamiento de ciertos sistemas, ocasionando muchas veces un verdadero círculo vicioso que le impide o bien le dificulta a la persona modificar dicho comportamiento causante de estos trastornos. Una de las tantas alteraciones es el aumento acelerado de la pérdida de masa muscular, proceso conocido como *sarcopenia*⁵. Si bien este es un fenómeno biológico propio del envejecimiento del ser humano, se conocen varios aspectos que lo potencian pudiendo identificar dentro de las principales causas, el estilo de vida de las personas haciendo énfasis particularmente en los bajos niveles de actividad física, factores hormonales, genéticos, humorales, nutricionales, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, entre otros.

La pérdida de masa muscular a causa de la inactividad física y el desuso, junto a un aumento de la masa grasa e infiltración de macrófagos dentro del adiposito son los responsables de la liberación de ciertas citokinas pro-inflamatoria (IL-6; TNF, PC-R) que aumentan el estrés oxidativo produciendo una leve inflamación crónica sistémica, que predispone a corto o largo plazo el desarrollo de resistencia a la insulina, alteraciones de lípidos en sangre, valores elevado de presión arterial, filtración y oxidación de partículas de LDL en el espacio subendotelial, entre otros que llevan a las personas desarrollar algunas de las ECNT (Pedersen, 2013; M. Gleeson, et al. 2011; F. Ribeiro et al. 2010; Peterson y Gordon, 2011), por lo que la pérdida de la masa muscular representa un importante vaticinador de la mortalidad entre los adultos (Burton et al. 2010).

El mantenimiento de niveles adecuados de masa muscular según edad y sexo, juega un papel clave en la prevención y tratamiento, de muchas patologías en general y de las enfermedades crónicas en particular. No obstante, los porcentajes de masa muscular adecuada, la fuerza y la función metabólica del tejido, rara vez han sido tenidos en cuenta como parte de los objetivos del ejercicio en esta población (Wolfe, 2006).

El tejido muscular y su papel en la salud

El cuerpo humano posee alrededor de 600 músculos esqueléticos y dentro de ellos existen 215 pares que cruzan distintas articulaciones con funciones

⁵ Término que fue descripto a finales de la década de los 80 por Rosenberg, derivado del griego “sarco” [músculo] y “penia” [pérdida]).

antagónicas. El tejido muscular, está compuesta por miles y millones de fibras musculares unidas entre sí y a tejidos adyacentes por tejido conectivo. Poseen cuatro propiedades, relacionada con su capacidad de producir tensión y movimiento: **Excitabilidad**, se refiere a la propiedad del músculo de ser sensible a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos, dando como respuesta la capacidad de generar tensión; **contractilidad**, es la capacidad del músculo de contraerse y generar una tensión o fuerza interna frente a una resistencia; **extensibilidad**, capacidad de extenderse pasivamente más allá de su longitud en reposo y **elasticidad**, es la capacidad de volver a su longitud normal luego de un estiramiento (Floyd, 2008).

Desde el nacimiento hasta alcanzar la edad adulta, la masa muscular aumenta de forma constante, al momento de nacer aproximadamente el 25% del peso corporal está constituido por masa muscular, en adultos este tejido representa alrededor del 40 al 50%, esto se puede explicar por el aumento pronunciado, durante la pubertad, de hormonas anabólicas en la sangre (testosterona, crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina). El pico máximo de masa muscular en la mujer se da entre los 16 a los 20 años y en los hombre entre los 18 y 25 años, estos se podría ver modificado por comportamientos individuales del propio sujeto como: entrenamiento, dieta, suplementación potenciando el aumento o bien, comportamientos sedentarios, desnutrición o enfermedad disminuyéndola (Faigenbaum, 2007).

A partir de la tercera década de vida, comienza a ver una pérdida paulatina de la masa magra y junto a ello la capacidad de la musculatura de generar tensión en personas no entrenadas, que ronda alrededor del 3 al 8% por década hasta los 50 años, a partir de esta edad se acelera este proceso alcanzando un porcentaje del 12 al 15% por década (Beas-Jiménez, 2011). Otros autores marcan los 65 años como edad de quiebre, en donde se acelera la pérdida pronunciada de este tejido, la disminución de la masa muscular es exponencial en personas de edad avanzada pasando a ser alrededor del 25% del peso corporal total entre los 75-80 años, haciéndose más significativos en el esqueleto apendicular, en donde el área de la sección transversal del vasto lateral del cuádriceps disminuye hasta en un 40% entre las edades de 20 y 80 años (Kalyani, 2014).

Esto puede verse reflejado en la *figura 2* en donde dos personas de distintas edades pero con similar índice de masa corporal poseen porcentajes desiguales entre la masa muscular por un lado y el tejido graso por otro.

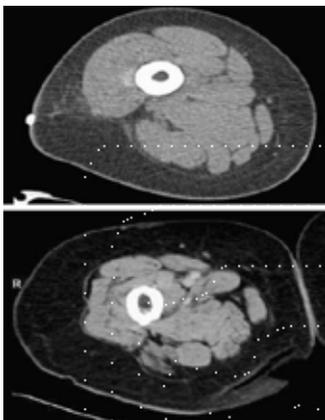


Figura 2. Imagen de dos cortes de resonancia magnética nuclear correspondiente a una mujer joven (a) y a otra anciana (b).⁶

Aunque todos los órganos y sistemas biológicos del cuerpo humano participan significativamente durante el ejercicio físico, al músculo esquelético le es conferido un rol preponderante; ya que es un tejido metabólicamente muy activo, responsable del 20 al 30% del consumo de oxígeno en reposo (León, y col. 2012). Varias son las funciones que se le atribuye a este tejido, homeostasis metabólica, termogénesis, mantenimiento de la postura, protección de órganos vitales, generar movimiento y en la última década, la de un verdadero órgano, debido a su capacidad de producir y liberar sustancias específicas, con funciones endocrinas, autocrinas y paracrin⁷, llamadas *miokinas* (Pedersen, 2011; Pedersen y Febbraio, 2008).

Las miokinas, son citoquinas u otros péptidos que se producen, expresan y liberan por las fibras musculares debido a su contracción.⁸ La evidencia científica ha podido documentar importantes beneficios de estas proteínas en lo que respecta al normal funcionamiento de distintos órganos y tejidos: cardiovascular, muscular, cerebral, óseo, hepático, tejido adiposo, entre otros. Pudiendo equilibrar y contrarrestar los efectos adversos sobre la salud de las citoquinas liberadas por el tejido adiposo (adipokinas).

⁶ Fuente Masanes Torán (2010, p. 15).

⁷ Formas de comunicación celular entre tejidos alejados, endocrino, vecinos, paracrino y dentro de la misma célula, autocrino.

⁸ Cf. Pedersen (2008, 2011, 2012, 2013).

En la actualidad se empiezan a conocer la causa de muchas de las adaptaciones alcanzadas por el ejercicio debido a los efectos de la liberación de uno o más factores humorales del músculo que directa o indirectamente pudiera influir en el metabolismo y la función de otros órganos. Un ejemplo podría ser el incremento de la captación de glucosa mediante la contracción del músculo esquelético debido a un aumento de la producción y liberación de glucosa por el hígado, con lo que se mantiene la homeostasis de la misma, la miokina responsable de esta respuesta podría ser, IL-6 a través del aumento de la AMPK (Pedersen, 2013).

Miokinas, ejercicio y Salud

La palabra miokina proviene del griego y da cuenta de músculo y movimiento. Pedersen y col. en el año 2003 utilizaron ese término, para identificar y clasificar citoquinas u otros péptidos que se producen y liberan en las fibras musculares con verdaderas funciones endocrinas. Los autores caracterizaron a las miokinas de la siguiente manera:

- Son citocinas, péptidos producidos y liberados por la fibra muscular.
- Ejercen distintas funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas en la respuestas de otros tejidos.
- Pueden equilibrar o contrarrestar los efectos de la adipocinas.
- Median efectos protectores del ejercicio muscular, con respecto a las enfermedades asociadas con un estilo de vida inactivo o sedentario.
- Algunas de las miokinas identificadas y más estudiadas en la actualidad serían: IL-6; Miostatina, Irisin; IL-7, factor de crecimiento de fibroblasto 2 (FGF-2); factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF); el Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF), entre otros (fig. 3).

Describiremos brevemente la acción de algunas de las principales miokinas estudiadas y analizadas hasta la actualidad en su acción directa o indirecta en la salud, tratando de esa manera de vincular y fundamentar la importancia de la masa muscular a la hora de pensar en la prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles.

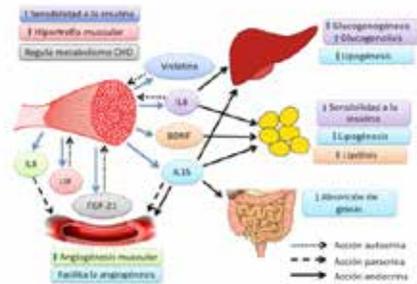


Figura 3: Principales miokinas y su acción autocrina, paracrina o endocrina en distintos tejidos⁹

Interleukina 6 (IL-6):

La IL6, es una proteína de 212 aminoácidos y un peso de ~26 kDa, producida por diferentes tejidos, siendo el tejido adiposo y el músculo esquelético los más importantes. Esta miokina, descrita como tal en el año 2000, fue una de las primeras en descubrirse junto a la Miostatina, hallada por el investigador Se-Jin Lee's en el año 1997.

Hasta antes del momento de la asociación entre la contracción muscular y la liberación de la IL-6, se hipotetizaba que el aumento de la misma, se debía a una respuesta inflamatoria ocasionada por la realización del ejercicio, eso llevo a los investigadores a buscar ejercicios de sobrecarga excéntricos con el objetivo de provocar una alta ruptura miofibrillar y corroborar dicha asociación, pero para el asombro de ellos esta respuesta no se dio. Lo que motivo a continuar con la investigación del ¿por qué? aumentaba hasta 100 veces luego de un ejercicio y que respuestas producía en el organismo (Pedersen, 2013).

Los receptores de esta miokina están, en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. En el tejido adiposo la IL-6 incrementa la lipólisis y mejora la sensibilidad a la insulina, en el hígado la IL-6 aumenta la glucogénesis y en músculo esquelético mejora considerablemente la sensibilidad a la insulina y la glucogénesis (Mathur & Pedersen, 2008; Pedersen & Febbraio, 2008, Ariza et al. 2012). En la actualidad se le conocen otras funciones como su importante efecto anti-inflamatorio a causa de ser la responsable

⁹ Fuente León, H.H.; Melo, C.E.; Ramírez, J.F. (2012, p. 162).

del aumento de dos citocinas anti-inflamatorias como son: IL-1RA (Receptor Antagónico de interleukina-1) que es secretado por monocitos y macrófagos inhibiendo a sustancias proinflamatorias como IL-1B y la IL-10 (interleukina-10) se produce, principalmente, en las células T reguladoras, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células B y células T citotóxicas y tiene como función principal disminuir la respuesta inmune adaptativa y minimizar la inflamación inducida por el daño en los tejidos, junto a una reciente función descubierta como el aumento de la sensibilidad a la insulina y protege al músculo de la obesidad asociada con la infiltración de macrófagos, y esto se evidenció en sujetos obesos que tienen menores concentraciones de IL-10 (Moreno-Eutimio, M.A., Acosta-Altamirano, G. 2014).

Interleukina 8 (IL-8)

La IL-8 es un polipéptido con un peso molecular de ~ 8,3 kDa, pertenece a una gran familia de quimioquinas y es producida principalmente por macrófagos y células endoteliales, ejerce una marcada actividad quimiotáctica hacia leucocitos, además de ser un factor angiogénico (Pedersen y Febbraio, 2012). La concentración plasmática de IL-8 aumenta en respuesta a un ejercicio intenso, como correr, contracciones musculares excéntricas, mientras que no se han encontrado ningún aumento en plasma de IL-8 en relación con el ejercicio concéntrico (Pedersen y Febbraio, 2008). Al parecer el ejercicio y, especialmente las actividades de fuerza, pueden llevar al aumento de la microvascularización muscular por efecto de la IL-8, lo cual a su vez contribuiría en la disminución de la resistencia vascular periférica (disminución de la presión arterial) aumentando el aporte sanguíneo a nivel muscular (León Ariza et al. 2012).

Interleukina 15 (IL-15)

IL-15 es una citoquina de ~14 a 15 kDa, descubierta inicialmente en linfocitos T en 1994 (Argilés et al. 2009), se ha demostrado que los niveles de IL-15 mRNA aumentan en el músculo esquelético tras un entrenamiento de fuerza. Además de sus efectos anabólicos sobre el músculo esquelético, IL-15 puede tener un papel en metabolismo de lípidos, disminuye depósitos de lípidos en los preadipocitos y disminuye la masa del tejido adiposo blanco, una asociación negativa se ha encontrado en los seres humanos entre los niveles en plasma de IL-15 y tejido adiposo total y en el tejido adiposo en el tronco en particular (Pedersen y Febbraio, 2012). La IL-15 también cumple beneficios

terapéuticos especialmente para el manejo de la obesidad y sus comorbilidades (Argilés et al., 2009).

Factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF)

El BDNF es un homodímero proteico con un peso de ~27 a 30 kDa, producido principalmente por el sistema nervioso central y juega un papel importante en el crecimiento y desarrollo neuronal (León Ariza et al. 2012). Sin embargo, estudios recientes muestran que el BDNF también se expresa en tejidos no neurogénicos, incluyendo el músculo esquelético se ha demostrado que esta proteína regula el desarrollo neuronal y modula la plasticidad sináptica. También el BDNF juega un papel clave en la regulación de la supervivencia, el crecimiento y mantenimiento de las neuronas, teniendo una influencia sobre el aprendizaje y la memoria (Pedersen, 2011). La producción y liberación de BDNF por parte del músculo a través del ejercicio, además de tener beneficios a nivel del SNC tiene efectos sobre el metabolismo periférico, los cuales incluyen mayor oxidación de grasas de manera dependiente de la AMPK y disminución en el tamaño del tejido adiposo (Pedersen, 2009)

Estas acciones podrían explicar la relación músculo-cerebro como un eje que se activa como respuesta al ejercicio pudiendo explicar la protección del mismo sobre enfermedades cognitivas degenerativas como Alzheimer, depresión, demencia, entre otras.

Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF)

El LIF es una proteína de 19,7 kDa formada por 181 aminoácidos, recientemente descubierta y descrita en células tumorales astrocitarias. Esta miokina tiene múltiples funciones biológicas, siendo un estímulo para la formación de plaquetas, la proliferación de células hematopoyéticas, la formación de hueso, la supervivencia neuronal. Además, LIF induce la proliferación de células satélite, que se considera esencial para la hipertrofia muscular y una adecuada regeneración (Pedersen y Febbraio, 2012). Los trabajos de fuerza son los que hasta el momento han demostrado un aumento significativo de la expresión génica de LIF mRNA y por ende la liberación por parte del músculo de esta proteína.

Conclusiones

Las recientes evidencias científicas que han demostrado y resaltado la importancia de mantener altos porcentajes de tejido muscular como

un objetivo a lograr, sea en la prevención como en el tratamiento de muchas de las enfermedades denominadas cardiometabólicas, nos ha permitido repensar y cuestionar el paradigma tradicional de la fisiología del ejercicio, que se centró en el desarrollo de la capacidad aeróbica como uno de los objetivos y si no el único, a perseguir en nuestros alumnos con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad de la población mundial. Si bien esta línea de pensamiento está fuertemente fundada y documentada a través de datos epidemiológicos, no permite reflexionar a los profesionales el ejercicio desde otra visión más integral de su práctica en relación a la mejora de la aptitud física relacionada a la salud.

La inactividad física y el desuso del músculo, lleva a la pérdida de masa muscular y la acumulación de tejido adiposo visceral, por consiguiente a la activación de una red de vías inflamatorias que promueven el desarrollo de un grupo de enfermedades crónicas. Por el contrario, el hallazgo de que los músculos producen y liberan miokinas proporciona una base molecular para la comprensión de cómo el ejercicio podría proteger contra la morbilidad y mortalidad prematura, característica propia de las sociedades contemporáneas en el desarrollo de las enfermedades hipocinéticas.

Es hora que desde nuestra disciplina podamos empezar a pensar y a colaborar con la formación de un nuevo enfoque a la hora de abordar estas problemáticas que tanto aquejan a nuestra población mundial, pudiendo dejar atrás ciertos posicionamientos tradicionales, con el único objetivo de mejorar nuestras intervenciones y con ello la salud de muchos de nuestros alumnos actuales y futuros.

Bibliografía

- American College of Sport Medicine [ACSM]. (2000). *Manual de consulta para el control y la prescripción de Ejercicio*. Madrid: Editorial Paidotribo.
- Argilés, J. M., López-Soriano, F. J., & Busquets, S. (2009). Therapeutic potential of interleukin-15: a myokine involved in muscle wasting and adiposity. *Drug Discov Today*, 14(3/4), 208-213.
- Barnes, H. et al. (2012). Obesity and Sedentary Lifestyles. *Tex Heart Inst J*, 39(2), 224-227.
- Beas-Jiménez, J., López-Lluch, G., Sánchez-Martínez, I., Muro-Jiménez, A., Rodríguez-Bies, E. y Navas, P. (2011). Sarcopenia: implications of physical exercise in its pathophysiology, prevention and treatment. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 4(4), 158-166.

- Faigenbaum, A. (2007). Diferencias relacionadas con la edad y el sexo y sus implicaciones para el ejercicio con pesas Principios del Entrenamiento de la fuerza y del Acondicionamiento físico. En T. Baechle y R. Earle (Coords.), National Strength and Conditioning Association (Ed.), pp. 169-186. Buenos Aires: Ed. Panamericana.
- Floyd, R. T. (2008). *Manual de Cinesiología estructural*. Buenos Aires: Ed. Panamericana.
- Gleeson, M., Bishop, N. Stensel, D., Lindley, M., Mastana, S. y Nimmo, M. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Review Immunology*, 11, 607-615.
- Hallal, P., Andersen, L., Bull, F., Guthold, R., Haskell, W. y Ekelund, U. (2012). Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet*, 380, 247-257. DOI: (10.1016/S0140-6736(12)60646-1)
- Kalyani, R. et al. (2014). Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(10), p. 819-829.
- León, H. H.; Melo, C. E. & Ramírez, J. F. (2012). *Role of the myokines production through the exercise*. *Journal of Sport and Health Research*, 4(2), 157-166. Recuperado de <http://www.felipeisidro.com/download/papel-produccion-miokinas-traves-del-ejercicio?wpdmdl=767>
- Masanes Toran, F., Navarro López, M., Sacanella Meseguer, E. y López Soto, A. (2010). *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 11(1), 14-23. DOI: 10.1016/j.semreu.2009.10.003
- Mathur, N. & Pedersen, B. K. (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of Inflammation*. Volume 2008. 199502.
- Matthews, V.B. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52(7), 1409-1418.
- Moreno-Eutimio, M.A., Acosta-Altamirano, G. (2014). Efecto anti-inflamatorio del ejercicio físico. *Cir Cir*, 82, 344-351.
- Pedersen, B. K. (2011). Muscles and their myokines. *The Journal of Experimental Biology*, 214, 337-346.
- Pedersen, B. K. (2013). Muscle as a Secretory Organ. *American Physiological Society. Compr Physiol*, 3, 1337-1362.

- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev*, 88, 1379-1406.
- Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol*, 8(8), 457-465. doi:10.1038/nrendo.2012.49.
- Peterson, L. & Gordon, J. (2011). Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. *The American Journal of Medicine*, 124(3), 194-198. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.08.020>
- Powell, L. & Blair, S. (1994). The public health burdens of sedentary living habits: theoretical but realistic estimates. *Med Sci Sports Exerc*. 26(7), 851-856.
- Ribeiro, F., Alves, A. J., Duarte, J. A., Oliveira, J. (2010). Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology*, 141, 214-221. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.548>
- Szostak, J. & Laurant, P. (2011). The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. *Clinical Science*, 121, 91-106.
- Tremblay *et al* (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 35, 725-740.
- Weineck, J. (2001). *Salud, Ejercicio y Deporte*. Buenos Aires: Ed. Paidotribo.
- Wolfe, R. (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*, 84, 475-482.