

Respuestas de las concentraciones de miosinas a partir del estímulo del ejercicio físico: una revisión sistemática

Responses of myokines concentrations from exercise stimulus: a systematic review

Leandro Paim da Cruz Carvalho¹ , Matheus Borges da Cruz Gomes² , Ícaro Cerqueira da Silva Oliveira¹ , Pedro Henrique Silva Santos³ , Ariel Custódio de Oliveira II¹ , Lorena Mariel González Vitavar⁴ , Heitor Barbosa Alves² .

1. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brasil.

2. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA, Brasil.

3. Fundação Estatal de Saúde da Família/Fundação Oswaldo Cruz (FESF/FioCruz), Salvador, BA, Brasil.

4. Facultad de Ciencias de la Salud – Universidad Adventista del Plata, Libertador San Martín, Entre Ríos, Argentina.

RESUMEN

Introducción: El músculo esquelético es el mayor órgano endócrino del cuerpo humano y posee ese papel a partir de péptidos y proteínas conocidos como miosinas. Las miosinas son citocinas que son producidas y secretadas por el músculo en respuesta al estímulo de las contracciones, pudiendo actuar localmente y/o caer en la circulación e influenciar otros tejidos distantes. El ejercicio físico es un potente estímulo para adaptaciones moleculares en el organismo y, cuando es regularmente ejecutado, induce adaptaciones estructurales y funcionales en el músculo esquelético. De esta manera, el ejercicio físico posee una acción directa en las contracciones de estas miosinas.

Objetivo: Esta investigación tuvo como objetivo investigar, a través de una revisión sistemática, las respuestas de las concentraciones de miosinas a partir del estímulo del ejercicio físico.

Métodos: Las búsquedas fueron realizadas en las bases de datos de Scielo, Pubmed y BVS, analizando artículos publicados entre 2009 y 2020. Luego de un cuidadoso proceso de selección en cuatro etapas, los trabajos que llegaron a la tercera etapa fueron leídos por completo y sometidos a un análisis de calidad a través de un formulario de revisión crítica.

Resultados: Al final del proceso, se seleccionaron 12 artículos para componer la discusión.

Conclusión: Los artículos revisados demuestran que el ejercicio físico, tanto de forma aguda como crónica, es capaz de modular significativamente la concentración de diversas miosinas promoviendo un aumento la concentración de las mismas, por ejemplo, IL-6, IL-15, BDNF y Apelina, además de una disminución significativa de la miostatina muscular.

Palabras clave: Ejercicio físico; Fibras musculares esqueléticas; Citocinas.

ABSTRACT

Introduction: The skeletal muscle is the largest endocrine organ of human body, and have this role trough peptides and proteins known as myokines. The myokines are cytokines that are produced and secreted by the skeletal muscle in response to the stimulus of contraction, acting locally and/or be released in the circulation and influence other distant tissues. Physical exercise is a potent stimulus for molecular adaptations in the organism, and when practiced with regularity, promotes structural and functional adaptations in skeletal muscle. Therefore, physical exercise has a direct action on the concentrations of myokines.

Objective: Based on this, this research investigated, through a systematic literature review, the responses of myokines concentrations from the stimulus of physical exercise.

Methods: Searches were carried out by two researchers independently, in the Scielo, Pubmed and Virtual Healthy Library databases, analyzing articles published between 2009 and 2020, after a careful selection process in four stages, the works that reached the third stage were read in full and submitted to quality analysis using a critical review form.

Results: At the end of the process, 12 articles were selected to compose the discussion.

Conclusion: The analyzed articles shows that physical performance, both acute and chronic, is capable of significantly modulating the concentration of several myokines, promoting an increase in many such as IL-6, IL-15, BDNF and Apelin, in addition to a significant decrease in muscle myostatin.

Key-words: exercise, skeletal muscle fibers, cytokines.

Recibido: 10 de septiembre de 2020; Aceptado: 16 de septiembre de 2020.

Correspondencia: Leandro Paim da Cruz Carvalho, Rua Santo Amaro, 133, Chácara São Cosme, Feira de Santana BA. leandroopaim@hotmail.com

Introducción

El músculo esquelético (ME) es un tejido dotado de gran capacidad adaptativa, siendo la señalización intracelular promovida por la contracción muscular, un fuerte mecanismo de adaptación molecular y funcional del músculo. A través de estímulos regulares impuestos por la práctica de ejercicio físico (EF), es posible aumentar la síntesis de proteínas en el ME, promoviendo así una mayor capacidad funcional y un mayor rendimiento de los individuos [1].

El EF está ampliamente recomendado tanto en la prevención como en el tratamiento de enfermedades metabólicas por sus acciones antiinflamatorias (AI) y de regulación del metabolismo. Esto se debe, entre otros factores, a la producción de citocinas y otros péptidos, expresados y secretados por el ME, que fueron bautizados por Peddersen *et al.*, en 2003, como miosinas [2].

Estas miosinas, en varios casos, asumen la acción IA, no solo dentro del músculo, sino que pueden ingresar al torrente sanguíneo y ser transportadas a otros órganos y tejidos, estimulando las respuestas inmunes y contrarrestando los efectos nocivos de las citocinas secretadas por el tejido adiposo (TA). [3.4].

Además, la literatura demuestra que EF impacta directamente en la dinámica de las miosinas, mejorando la producción y liberación de varias de ellas, como las interleucinas (IL), IL-15 e IL-6 [4, 5].

Aunque la importancia de las miosinas es notable, ya que permiten la comunicación entre el ME y otros tejidos, aún no está claro cómo responden a diferentes tipos, intensidades y volúmenes de ejercicios. Por lo tanto, el conocimiento de estas respuestas puede ayudar a promover una prescripción de EF más asertiva y mejor direccionada respecto a los beneficios específicos promovidos por altas concentraciones de estas miosinas.

A pesar de ello, ya existen algunos estudios que han analizado los efectos del EF sobre la concentración circulante de miosinas, lo que nos lleva a considerar relevante una revisión, resumiendo sistemáticamente lo más actual en la literatura científica sobre el tema. A partir de la comprensión de las respuestas de las miosinas, el profesional que trabaja con EF puede orientar su prescripción para obtener los beneficios de una concentración adecuada las miosinas. En vista de lo anterior, el objetivo de esta revisión sistemática fue verificar las respuestas de las concentraciones de miosina a partir del estímulo del EF.

Métodos

Determinación de las bases de datos, estrategia de búsqueda y combinaciones

La revisión sistemática de la literatura se realizó a partir de la investigación bibliográfica de estudios que analizaron las respuestas biológicas de las miosinas al estímulo del EF. Las búsquedas de los artículos fueron realizadas por dos investigadores independientes en 2019 (diciembre), en las bases de datos electrónicas Pubmed, Scielo y BVS.

La selección de los descriptores utilizados fue realizada a partir de los descriptores en ciencias de la salud. En la búsqueda de artículos, los descriptores y los términos “*miokines*” y “*effects of exercise*” se utilizaron en las siguientes combinaciones en las lenguas inglesa y portuguesa “*skeletal muscle*” AND “*myokines*”, “*Effects of exercise*” AND “*production of myokines*”.

Se utilizó la estrategia PICO: P - Participantes en estudios con EF que dosificaron miosinas; I - Intervenciones con EF sistematizado de cualquier naturaleza C- Comparación de resultados con los momentos previos a la intervención; O - Efectos

del EF sobre las concentraciones de miosina circulantes.

Para una mejor organización de las referencias, se tabularon en una hoja de cálculo de Excel 2013.

Etapas del plan de búsqueda

El plan de búsqueda se dividió en cuatro etapas. En la primera etapa, se identificaron 197 publicaciones potencialmente elegibles para revisión. Luego, en la segunda etapa, los filtros “2009 a actual” y “Humanos” para encontrar estudios más cercanos a la temática propuesta, resultando en 45 estudios.

En la tercera etapa se leyeron los títulos, resúmenes y conclusiones de los estudios con el fin de verificar su idoneidad para el propósito de esta revisión. Además, los investigadores aplicaron los criterios de inclusión establecidos para la selección de artículos. Fueron incluidos los estudios que: a) Trabajo original de corte transversal o longitudinal; b) con al menos una sesión de EF o entrenamiento físico y c) que informen los efectos del EF en las concentraciones de miosina. Después de analizar los estudios, se seleccionaron 18 publicaciones, que cumplían con los criterios de inclusión y comenzaron a analizarse en la siguiente etapa.

En la cuarta etapa de selección de artículos se aplicaron los criterios de exclusión establecidos según el objetivo propuesto. Inicialmente fueron leídos íntegramente por dos investigadores independientes y fueron excluidos los artículos: a) duplicados; b) estudios que no alcanzaron 10 o más puntos en el formulario de revisión crítica de Law *et al.* [6]; c) miosinas que no fueron analizadas por al menos dos artículos diferentes encontrados en la búsqueda.

Resultados

Al final de la cuarta etapa, fueron seleccionadas 12 publicaciones para la revisión. Es importante destacar que, en todas las etapas de búsqueda y análisis de los estudios por parte de los dos investigadores independientes, se analizó la prueba de concordancia Kappa [7] en el software estadístico SPSS 22.0, para comprobar el nivel de concordancia entre los examinadores. Teniendo como resultado valores siempre por encima de 0,80. Con $P < 0,001$. Lo que indica un acuerdo casi perfecto entre los investigadores. En este análisis, los valores hasta 0,19 indican concordancia pobre, entre 0,20-0,39 concordancia leve, 0,40-0,59 concordancia moderada, 0,60-0,79 concordancia sustantiva y entre 0,80-1,00 indica una concordancia casi perfecta [7]. Para una mejor comprensión de los resultados, la Figura 1 muestra el número de estudios durante todas las etapas preestablecidas.

En la tabla 1 se muestra la puntuación obtenida por los estudios seleccionados en el formulario de revisión crítica de Law *et al.* [6]. Este instrumento tiene como objetivo clasificar la calidad de los estudios, teniendo originalmente con 15 ítems. Sin embargo, el ítem 4 no puntúa, ya que es solo para distinguir el tipo de estudio, por lo que el ítem 4 se eliminó de nuestro análisis y el ítem 5 se convirtió en 4 y así sucesivamente, totalizando 14 ítems que fueron puntuados a continuación en la tabla. Se definió un punto de corte de calidad de 10 puntos, es decir, se eliminaría de la revisión el artículo que no puntuara al menos 10 ítems. Los elementos que se puntuaron se marcaron con una “x”, mientras que los que no se puntuaron se dejaron en blanco.

El perfil de los 12 estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión se describió en el Cuadro 1. El número total de participantes fue de 224 individuos, 74,2% (166) de los cuales eran hombres y solo 13,8% (31) de ellos mujeres. Dos estudios no informaron el sexo de la muestra. El rango de edad de los participantes de los estudios osciló entre 18 y 65 años.

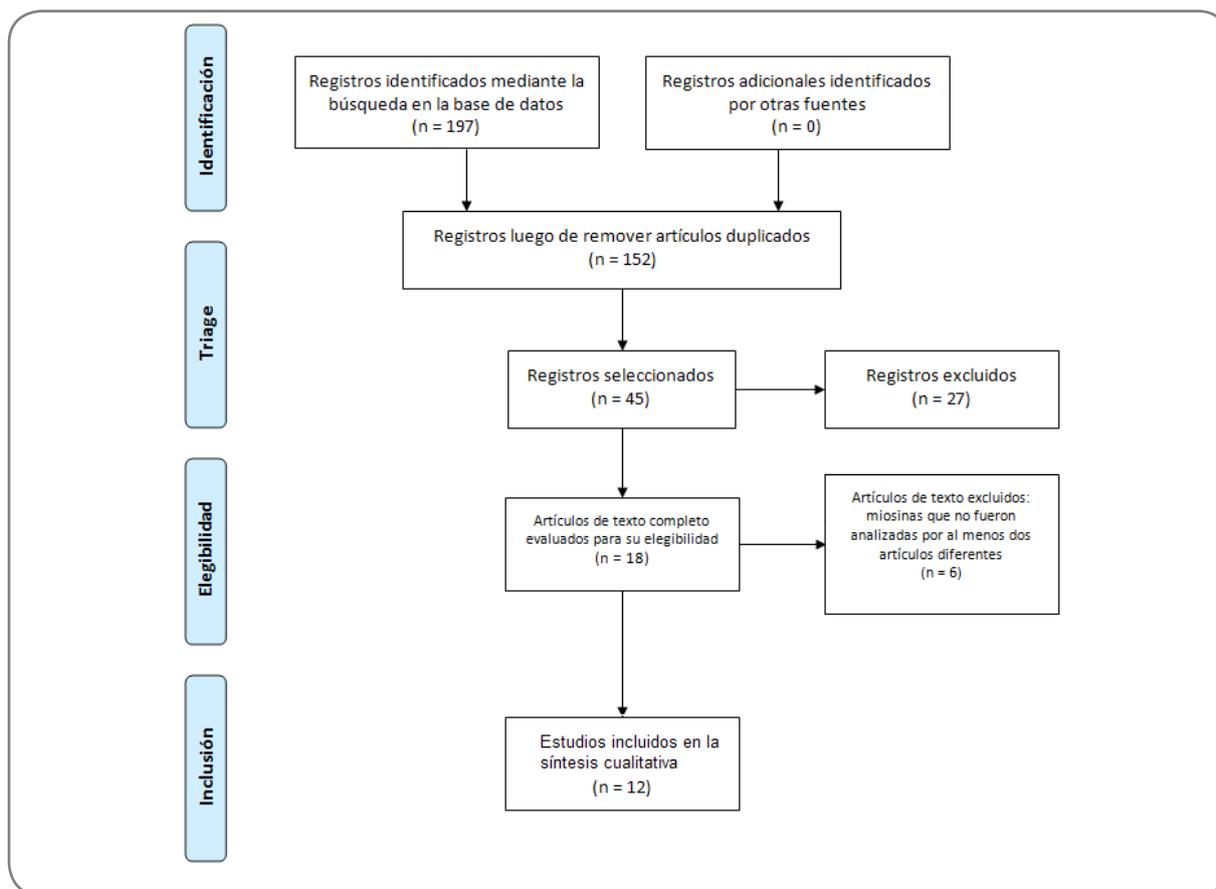


Figura 1 - Diagrama de flujo de los pasos de la revisión sistemática.

Tabla I - Puntuación de los estudios en el formulario de revisión crítica de Law et al. (1998).

Autor	1-¿Objetivo claro?	2-¿Literatura revisada?	3-¿Muestras detalladas?	4-Cálculo de muestreo	5-Confianza medida	6-Validez medida	7-Descripción de la intervención	8-¿Contaminación evitada?	9-Cointervención	10-Reporte de resultados	11 - Análisis estadístico	12-Importancia clínica	13-Drop out	14-Conclusiones	Total
Bugera et al. (2018)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	14
Oliver et al. (2016)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	13
Sanchis-Gomar et al. (2015)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	13
Wahl et al. (2015)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	13
Carvalho et al. (2018)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	12
Fortunato et al. (2018)	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	12
Hittel et al. (2010)	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	12
Pérez - López et al. (2018)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	12
Zembron-Lancy et al. (2010)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	12
Hjorth et al. (2016)	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X		X	11
Kerschman-Schindl et al. (2015)	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X		X	11
Tamura et al. (2011)		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	11

En cuanto a los diseños de estudio, el 75% (9) fueron transversales, mientras que solo el 25% (3) evaluó las respuestas biológicas de forma longitudinal. La respuesta de las miosinas mediante ejercicios de resistencia (ER) se ha evaluado en estudios del 50% (6). A su vez, el 50% (6) estudios analizaron los ejercicios aeróbicos (EA). Finalmente, el Kit Elisa fue el método de análisis enzimático más utilizado en las investigaciones.

Cuadro 1 - Perfil de los estudios seleccionados.

Autor / año	Muestra (N y sexo)	Método de análisis	Miosina (s) analizadas / Tipo de ejercicio
Bugera et al. (2018)	N = 9 H; 18-35 años; Físicamente activo, (al menos 1 año de práctica de RT).	Human ELISA Kit KHC0061, Thermo Fisher Scientific, Waltham, WA, EUA;	IL-15 Extensión bilateral de rodilla Ejercicio con restricción del flujo sanguíneo
Oliver et al. (2016)	N = 10 H; 27 ± 4 años; sanos, practicantes de TR.	Rød custom Premixed magnetic bead-based multiplex kit, fcstm14-02 (rød systems inc., minneapolis, mn).	IL-6 e IL-15 Sentadilla
Sanchis-Gomar et al. (2015)	N = 15 H; 27 ± 5 años; Jugadores profesionales de fútbol.	CSB-EL007669HU, Cusabio, Wuhan, China e EIAAPC, RayBiotech, Norcross, GA, EUA; respectivamente.	Apelina Una temporada de fútbol.
Wahl et al. (2015)	N = 13; 24,8 ± 3,7 años; Sanos, no fumadores.	Quantikine HS ELISA-HS600B, RøD Systems, EUA.	IL-6 e BDNF Cicloergómetro
Carvalho et al. (2018)	N = 61 (30 M; 31 H); 20-45 años; Adultos sedentarios con IMC normal e individuos obesos.	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Quantikine human immunoassays (rød systems, inc. Minneapolis, usa).	Miostatina Prueba de esfuerzo máximo en cinta; Evaluación de fuerza y resistencia en equipos isocinéticos
Fortunato et al. (2018)	N = 20 H; Saludables; 18-35 años; Practicantes (TG) y no practicantes (UTG) de TR.	Hmyomag-56k milliplex® map e luminex®	Apelina y BDNF Leg press, extensión de rodillas y flexión de piernas
Hittel et al. (2010)	N = 10 H; 40-60 años; Sedentarios hiperinsulinémicos y con sobrepeso (IMC = 27,9).	ELISA Kit	Miostatina EA moderado (cinta caminadora, elíptico, bicicleta)
Pérez – Lopez et al. (2018)	N = 14; 18-35 años; Practicantes de TR (al menos 1 año de práctica).	ELISA kit (rød systems, minneapolis, mn, usa)	IL-15 Leg press
Zembron-Lacny et al. (2010)	N = 16 H; 20,7 ± 0,9 años; No entrenados, físicamente activos.	Enzyme immunoassay commercial kits (rød systems, usa)	IL-6 Esteira + Esteira com 10% de inclinação
Hjorth et al. (2016)	N = 24 H; 40-65 años; Sedentarios, GC (n = 13) glucemia normal y GD disglucemia (n=11).	Taq- man assays applied biosystems	Miostatina Cicloergómetro; TR
Kersch-Schindl et al. (2015)	N = 19 (18H; 1M); 41-48 años; Practicantes de Ultramaratón	Colorimetric competitive immunoassay, immundiagnostik; bensheim, Germany.	Miostatina Ultramaratón
Tamura et al. (2011)	N = 13 H; Saludables, no entrenados, físicamente activos.	Human IL-15 quantiglo ELISA Kit, RøD systems, Minneapolis, MN, USA.	IL-15 Cinta caminadora

EA: ejercicio aeróbico; GC: Grupo Control; GD: Grupo disglucémico; H * hombres; M * mujeres; RM: Repetición Máxima; IMC: Índice de Masa Corporal; VO2: consumo de consumo de oxígeno; TG (del inglés Trained Group: Grupo entrenado); TR: Entrenamiento de resistido; UTG (del inglés untrained group: Grupo no entrenado).

La 2 muestra las respuestas de las concentraciones de miosina a partir del estímulo del EF en los estudios analizados en esta revisión. Se observa que la IL-6, la IL-15 y la miostatina fueron el objetivo de análisis en 4 estudios cada una, destacándose como las miosinas de mayor interés en la literatura cuando se trata de respuestas a través de EF.

Cuadro 2 - Respuestas biológicas al entrenamiento físico.

Autor/año	Ejercicio aplicado/ Entrenamiento	Frecuencia semanal	Respuestas biológicas al ejercicio/entrenamiento	Conclusiones
Bugera et al. (2018)	Extensión bilateral de rodilla. BFR-RE:30 rep a 30% 1RM + 3 series de 15 rep, con 30 segundos de descanso. El HL-RE: 4 series de 7 repeticiones con 1 'de descanso entre series. La carga total: 80% 1RM LL-RE: Replicó los métodos BRF-RE pero sin restricción de flujo.	1 sesión; estudio transversal.	La IL-15 no mostró * entre las condiciones, ni en las medidas post-ejercicio, 1 h post-ejercicio y 24 h post-ejercicio en ninguno de los métodos.	No hubo diferencia en la concentración de IL-15 post-ejercicio en ninguno de los grupos.
Oliver et al. (2016)	4 series de 10 rep al 70% de 1 RM. TRD: intervalo de 180 seg intraseries. Cluster: intervalo 30 seg intrarep y 150 seg intraseries	1 sesión; estudio transversal	No hubo ↑ * para IL-15 e IL-6 bajo ninguna de las condiciones y en ningún momento	No hubo ↑ * de miosinas IL-15 e IL-6
Sanchis-Gomar et al. (2015)	Temporada de fútbol masculino competitivo (de enero a mayo).	6 meses; estudio longitudinal;	En el período competitivo (enero-marzo) hubo ↑ * de apelina de 341,8 ng / mL para 433,3 ng / mL. Sin embargo, al regresar de las vacaciones (mayo-julio) no se encontraron cambios *.	El seguimiento de una temporada de fútbol profesional mostró ↑ * de Apelina solo en el período competitivo y no hubo correlación con el rendimiento.
Wahl et al. (2015)	3 condiciones: A = Ciclismo (C); B = ciclismo y electroestimulación (C + E); C = electroestimulación (E). 60 min/70% de la potencia máxima.	1 sesión; estudio transversal	C + E y E ↑* los niveles de IL-6 en los momentos, 0', 30' y 60' posteriores al EF. 30' después C+E los valores de IL-6 ↑* en comparación con C. Los niveles de IL-6 ↓ * en los momentos 0', 30' y 60' después de E en comparación con C+E y C. C+E y C ↑* BDNF en los momentos 0' después del EF comparado a los pre niveles de BDNF ↑ * en los momentos 0' y 30' después E es comparado con C+E y C. 240' después del ejercicio C+E ↑ * comparado con C.	La IL-6 presentó mayores ↑ después de C+E seguido de C y E. Los niveles séricos de BDNF fueron * más altos en C y C + E, mientras que E no indujo cambios *.
Carvalho et al. (2018)	Extensión de rodilla concéntrica de 1 min y extensión isométrica de 5 s en un dinamómetro. Prueba isocinética fijada a 70° con una velocidad de 60°/s, para la prueba isométrica la posición fija fue de 60°.	1 sesión; estudio transversal	Grupo de peso normal; Grupo saludable obeso; Grupo obeso no saludable. La miostatina se consideró elevada solo en individuos obesos no saludables, Las mujeres tuvieron valores más altos que los hombres de miostatina. La miostatina tuvo una correlación positiva débil* con el síndrome metabólico (r = 0,26); Niveles de insulina (r = 0,25) y TNF a (r = 0,39), y asociaciones negativas con adiponectina (r = 0,40 y sensibilidad a la insulina (r = 0,27)	Los niveles de miostatina se pueden usar para identificar fenotipos no saludables en adultos jóvenes con obesidad

Cuadro 2 - Continuación

Autor/año	Ejercicio aplicado/ Entrenamiento	Frecuencia semanal	Respuestas biológicas al ejercicio/entrenamiento	Conclusiones
Fortunato et al. (2018)	4 series de <i>leg press</i> , extensión de rodilla y flexión de piernas al 65% de 1RM, con 90 segundos de recuperación	1 sesión; estudio transversal	Dos grupos: (GNT) y el grupo entrenado (GT). El entrenamiento de fuerza ↑ * los niveles de apelina en el GNT en el momento, 2 horas después y 24 horas después, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ↑ * solo en el GT en el momento inmediatamente posterior al ejercicio.	Una sesión aguda de entrenamiento de fuerza aumentó * los niveles de apelina y los niveles de BDNF
Hittel et al. (2010)	TA moderado 40-55% VO ₂ max (cinta, elíptico y bicicleta) 9 meses en total (3 meses de adaptación y 6 de entrenamiento)	9 meses; estudio longitudinal	Se encontró una correlación negativa en el pre-entrenamiento entre la miostatina y la sensibilidad a la insulina (r ² = -0,82). Después del entrenamiento, esta correlación fue (r ² = 0,49) La miostatina ↓ * de 28,7 ± 3,1 a 22,8 ± 2,0 ng/ml con EA	Los niveles de miostatina disminuyeron después de 6 meses de TA.
Pérez-López et al. (2018)	Ejercicio bilateral de resistencia de piernas: 4 series de <i>leg press</i> y 4 series de extensión de rodilla en la silla extensora al 75% de 1RM hasta la falla.	1 sesión; estudio transversal	IL-15 sérica ↑ * en ~ 5.3 veces después del EF. La concentración de IL-15 se correlacionó negativamente con la fuerza muscular en el <i>leg press</i> (r = -0.80) y la silla extensora (r = -0.63)	La señalización de IL-15 y su receptor de IL-15 se activa en respuesta a una sola sesión de ER, aumentando * la concentración de IL-15 después del ejercicio.
Zembron-Lacny et al. (2010)	Ej. 1: 90' de corrida a 65% VO ₂ Máx y luego en el Ej. 2: 90' de corrida al 65% VO ₂ Máx, Fase excéntrica de 15'. El período entre el Ej. 1 y el Ej. 2 fue de 3 meses.	1 sesión; estudio transversal	↑*IL-6 en la fase excéntrica. IL-6 se correlacionó con la concentración de NO después del Ej. 2 (r = 0,66).	El trabajo excéntrico es un factor importante en el aumento de la concentración de citocinas considerando que en la fase excéntrica los niveles de IL-6 aumentaron *.
Hjorth et al. (2016)	12 semanas de entrenamiento en individuos sanos con disglucemia supervisada con 2 sesiones/semana de ciclismo por intervalos (60 ') y 2 sesiones/semana de entrenamiento de fuerza de cuerpo completo (60'). Antes y después de las 12 semanas de entrenamiento, se realizó una prueba en la bicicleta, con duración de 45' al 70% del VO ₂ Máx Medido antes, al término y 2 h después de las dos pruebas	TA 2x /semana; TR 2x /semana; 12 semanas; Estudio longitudinal	La concentración plasmática de miostatina ↓ * en 7.5% después de 12 semanas de entrenamiento. La expresión de miostatina se correlacionó positivamente con las fibras de acción rápida (r = 0,53) y negativamente con las fibras de acción lenta (r = -0,52) Hubo una correlación negativa entre la expresión de miostatina en el músculo y la sensibilidad a la insulina (r = -0,53)	La expresión de miostatina en el músculo se correlaciona con una alteración de la sensibilidad a la insulina
Kerschman-Schindl et al. (2015)	Ultramaratón (246 km); Recolección de sangre venosa 3 veces: el día antes de la prueba, 15' después de finalizar la prueba y 3 días después de la prueba.	Ultramaratón; estudio transversal	Los niveles medios de miostatina ↑ * posprueba en comparación con los niveles previos a la prueba. Niveles medios previos a la prueba: 23,73 (ng / ml); Niveles promedio posteriores a la prueba: 26,73 (ng / ml)	El aumento de los niveles séricos de miostatina parecen reflejar el catabolismo muscular inducido por el ejercicio extremo.
Tamura et al. (2011)	30 minutos en la cinta al 70% de la FC máx.	1 sesión; estudio transversal	La concentración sérica de IL-15 ↑ * a los 10' después de la carrera de 30' en la cinta en comparación con los niveles previos al ejercicio. La concentración de IL-15 volvió al valor inicial después de 3 horas.	Los ejercicios extremos de alta intensidad no parecen ser necesarios para aumentar los niveles circulantes de IL-15.

*: Diferencias significativas; BFR: Resistencia al flujo sanguíneo; BFR-RE: BDNF: *Brain derived neurotrophic factor*; Ejercicio de resistencia restringido al flujo sanguíneo; C: Ciclismo; CLU: Test de Cluster; E: Electroestimulación; EA: ejercicio aeróbico; EF: Ejercicio físico; FC máx: Frecuencia cardíaca máxima; GNT: Grupo no entrenado; GT: Grupo entrenado; HL-RE: Ejercicio de resistencia de alta carga; IL-6: interleucina-6; IL-15: interleucina-15; IP: Inmediatamente después; LL-RE: ejercicio de resistencia de baja carga; pg/ML: Picogramo por mililitro; ng/mL: Nanogramo por mililitro; NO: óxido nítrico; EA: Entrenamiento aeróbico; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; ER: Entrenamiento de resistencia; TRD: Configuración de prueba tradicional; YAU: Yukon arctic ultra; IMC: Índice de Masa Corporal; VO₂: consumo de oxígeno.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue revisar sistemáticamente las respuestas de las concentraciones de miosina al estímulo del EF en la literatura. Para una mejor comprensión de los datos, inicialmente abordaremos las acciones de las miosinas que se discutirán, para luego describir los efectos del EF sobre ellas.

Acciones de las miosinas

La IL-6 es la primera miosina descrita en la literatura y presentada por Steensberg *et al.* [8] en el 2000. Además de producirse en el ME como consecuencia de las contracciones musculares, también se puede producir en otros tejidos. Existe evidencia de que la IL-6 actúa estimulando la proliferación de células satélite después de un daño agudo y, por lo tanto, tiene un papel en la hipertrofia muscular [9].

Durante el EF, la liberación de IL-6 es independiente de la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [10], por lo que tiene capacidad de AI. En estas condiciones, IL-6 actúa inhibiendo la producción y secreción de TNF- α y sus receptores solubles, así como bloqueando los receptores de IL-1 e IL-10 [11]. Crónicamente, se observa que los niveles circulantes de IL-6 se reducen después de un programa de EF, sin embargo, también se observa un mejor estado AI en individuos que practican EF [12]. Una posible explicación para esta paradoja puede ser el hecho de que el EF modula la liberación de IL-6 en otros tejidos, como en el sistema inmunológico, y en consecuencia, disminuye la liberación de IL-6 asociada a la TNF- α . La literatura científica muestra que los altos niveles circulantes de IL-6 están asociados con la inactividad física y un mayor riesgo de síndrome metabólico [3,11,13].

Otra miosina que se ha estudiado en los últimos años es la IL-15. Esta miosina, así como varias otras moléculas producidas en el cuerpo, promueve efectos en diversos órganos. Estos efectos incluyen la señalización del anabolismo muscular, además de actuar sobre el metabolismo de los lípidos [14], reduciendo la deposición de lípidos y reduciendo la masa de los adipocitos blancos. En el sistema inmunológico, esta miosina actúa movilizandando las células *natural killers* (NK), que a su vez ayudan a contener el crecimiento tumoral [15]. En el tejido óseo, junto con el factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) 21, la IL-15 ayuda en la mineralización ósea y, en consecuencia, ayuda a la formación y reparación del hueso después de la fractura [3,16].

Sabemos que no todas las sustancias que se originan en el secretoma muscular ayudan en la síntesis de otros tejidos y un buen ejemplo de una miosina que actúa como limitante del crecimiento es la miostatina. Esta se caracteriza por ser un regulador negativo del crecimiento muscular, observándose niveles plasmáticos mayores de esta miosina en individuos obesos y sedentarios que en individuos activos [17,18]. Además de este efecto limitante sobre el crecimiento muscular, esta miosina también juega un papel importante en el tejido óseo y el TA. En el tejido óseo, la miostatina actúa de manera opuesta a la IL-15, dificultando la mineralización y la reparación posterior a la fractura. En el TA, curiosamente, la evidencia señala que la actividad de la miostatina indica el crecimiento de adipocitos [16].

Cuando se practica de forma crónica y sistemática, el rendimiento del EF indica una disminución de los niveles de miostatina en los diversos tejidos mencionados anteriormente [19]. Las evidencias apuntan a una reducción de gran magnitud (56%) en los niveles de miostatina tras una única sesión de ER y, de forma longitudinal, se observó una reducción del 34% en sus concentraciones. Además, se observó una reducción del 48% en los practicantes de ER de edad avanzada [20].

Otra miosina importante modulada por el EF es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que, en el sistema nervioso central, actúa para mantener o mejorar la actividad cognitiva regulando la supervivencia neuronal, facilitación de la plasticidad sináptica, la neurogénesis y el proceso de memoria. Además, el BDNF también tiene un papel neuro protector contra la ansiedad y la depresión [16,21].

Finalmente, la *Apelina* es una miosina que tiene receptores en varios órganos como los riñones, pulmones, glándula suprarrenal, corazón, páncreas y cerebro. Ella es importante para aumentar la fuerza de la contracción cardíaca y también se asocia con el metabolismo de la insulina. Además, otra función relevante de la *Apelina* es su capacidad para mejorar la capacidad mitocondrial en el ME y reducir el daño muscular [22].

Ejercicio físico y miosinas

IL-6

El estudio de Oliver *et al.* [23] evaluó de forma aguda tardía, las respuestas de la miosina en la sentadilla tradicional y en la sentadilla cluster (con 30 s de intervalo intra-serie y 150 s de intervalo entre series), ambas al 70% de una Repetición Máxima. Este estudio demostró un aumento significativo en la concentración de IL-6 entre los momentos pre y post, sin embargo, no hubo diferencia significativa entre las condiciones de sentadilla. Estas respuestas al ER se pueden explicar, al menos parcialmente, por el hecho de que, además de actuar como un mecanismo IA, la IL-6 también actúa como un sensor energético de la célula [24]. Cuando existe una alta demanda energética y una glucogenólisis considerable, se produce un aumento concomitante de la expresión de IL-6, cuya liberación está influenciada tanto por la intensidad como principalmente por la duración del entrenamiento.

En un estudio conducido por Wahl *et al.* [25] al analizar la respuesta de la IL-6 en tres situaciones diferentes (i) en ciclismo con un esfuerzo correspondiente al 70% de la potencia máxima durante un período de 60 minutos, (ii) el ciclismo más electroestimulación y (iii) solo electroestimulación, los autores observaron que la concentración de IL-6 tuvo un aumento significativo durante la actividad, tanto en individuos que combinaron el ciclismo con electroestimulación como con el ciclismo aislado, pero no en sujetos que solo realizaron electroestimulación. Este hallazgo corrobora la idea de que la producción y liberación de IL-6 está relacionada con la estimulación de la mecanotransducción de gran magnitud.

En un estudio realizado por Zembron-Lacny *et al.* [26], al analizar la respuesta aguda tardía de IL-6 en la carrera normal y la carrera con énfasis excéntrico, encontramos un aumento significativo en la concentración de la misma en el EF con énfasis excéntrico. Este hallazgo se puede explicar por dos factores que se complementan. En primer lugar, en la contracción excéntrica, hay una mayor tendencia a microlesiones en el sarcómero. En segundo lugar, la IL-6 también actúa en la reparación muscular, induciendo la proliferación de células satélite [9]. De esta manera, el EF con énfasis excéntrico aumenta la expresión del ácido ribonucleico mensajero de la IL-6 (ARNm) en el músculo.

El trabajo de Bugera *et al.* [27] evaluó la extensión bilateral de las rodillas con y sin oclusión del flujo sanguíneo en baja intensidad y sin oclusión en alta intensidad, en individuos con experiencia en ER, sin encontrar niveles séricos detectables de IL-6. Debido al hecho de haber poco tiempo de exposición al EF y a que la IL-6, junto con la cinasa activada por proteína quinasa activada con monofosfato de adenosina (AMPK), son los sensores de energía más potentes de la célula, aumentando su expresi-

sión cuando existe una alta demanda metabólica compatible con el entrenamiento cíclico de volúmenes más altos, en el ER estos sensores no se activan. Otro hecho que explica esto es que, durante el ER, hay una mayor activación de la vía PI3K-AKT-mTOR, que además de señalizar para la síntesis de proteica inhibe la vía de la AMPK [28].

Los estudios anteriores corroboran lo afirmado por la literatura acerca de que la IL-6 posee un papel como sensor metabólico y que su concentración tiende a aumentar a medida que decaen las reservas de glucógeno intramuscular. Por otro lado, la evidencia apunta hacia una reducción de forma crónica de la concentración plasmática tras el EF [12].

IL-15

Encontramos estudios que analizan la miosina IL-15 solo de forma aguda. En el estudio de Perez-Lopez *et al.* [29] fue evaluada la resistencia en extensión de bilateral de rodilla y en el *leg press*, encontrando un aumento significativo de IL-15 luego de ER de aproximadamente 5,3 veces, en relación a la concentración basal. Este hallazgo puede explicarse por el papel mediador de la IL-15 en la elevación de la síntesis de proteínas miofibrilares observada en la EB tras una única sesión de RE. Este hallazgo corrobora el estudio de Oliver *et al.* [23] quienes también encontraron un aumento significativo post-FE para las extremidades inferiores. Encontramos estudios que analizan la miosina IL-15 solo de forma aguda. En el estudio de Perez-Lopez *et al.* [29] fue evaluada la resistencia en extensión bilateral de rodilla y en el *leg press*, encontrando un aumento significativo de IL-15 luego del ER de aproximadamente 5,3 veces más en relación a la concentración basal. Este hallazgo puede explicarse debido al papel mediador de la IL-15 en la elevación de la síntesis proteica en las miofibrillas observada en el ME tras una única sesión de ER. Este hallazgo corrobora el estudio de Oliver *et al.* [23] que también encontró un aumento significativo post-EF para miembros inferiores.

Por otro lado, Bugera *et al.* [27] al evaluar el ER con y sin restricción del flujo sanguíneo, no se encontró diferencia significativa en las concentraciones de IL15 después del EF. Al contrario de las dos investigaciones mencionadas anteriormente, Bugera *et al.* [27] adoptó un protocolo de ejercicio submáximo y el volumen total de ejercicio también fue menor. En nuestra opinión, estos resultados apuntan hacia la necesidad de una aplicación de gran volumen para estimular la respuesta de esta miosina. Además, la fatiga parece jugar un papel importante en la secreción de IL-15, como en los estudios de Oliver *et al.* [23] y Perez-Lopez *et al.* [29], ya que esta miosina juega un papel en la respuesta a la fatiga muscular.

El estudio de Tamura *et al.* [30], a su vez, evaluó la respuesta aguda de la IL-15 en EA realizado en la cinta durante 30 minutos al 70% de la frecuencia cardíaca máxima, encontrando un aumento significativo después de 10 minutos en la recuperación en comparación a los niveles basales. Los estudios antes mencionados indican que independientemente del tipo de EF, ya sea aeróbico o resistido, la actividad contráctil del ME puede señalar la producción y liberación de IL-15, lo que puede influir en la mediación de beneficios sistémicos y locales del EF. A partir de estos estudios, nos parece que el volumen es una variable más importante en el ER que en el EA para la liberación de IL-15.

Miostatina

En un interesante estudio conducido por Carvalho *et al.* [18] fue evaluada, de forma aguda tardía, la respuesta de la miostatina después de una prueba máxima en

cinta y ejercicios isocinéticos para miembros inferiores en tres grupos distintos compuestos por individuos eutróficos (IE), individuos obesos considerados metabólicamente sanos (OS) e individuos obesos metabólicamente no saludables (ONS), siendo clasificados como individuos ONS los que presentaron resistencia a la insulina y al menos tres de los cinco criterios del Síndrome Metabólico según el Panel III sobre el tratamiento de adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol [31].

Los resultados mostraron que la miostatina estaba elevada solo en ONS, porque la obesidad no saludable se asoció con eventos como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, TNF- α y baja masa muscular. Además, y quizás lo más importante, los autores también determinaron en este estudio el punto de corte ideal para la concentración de miostatina, que es $> 505,1$ pg/ml. Estos hallazgos pueden resultar útiles en estudios futuros y también en el seguimiento de trastornos cardiometabólicos.

La respuesta de la miostatina fue evaluada longitudinalmente en el EA de intensidad moderada por Hittel *et al.* [32], donde los autores analizaron los niveles de miosina después de 9 meses de entrenamiento en individuos hiper-insulinémicos sedentarios, utilizando dos métodos diferentes: Método *Western Blotting* y método ELISA. En el método *Western Blotting*, encontraron una reducción del 37% en los niveles de miostatina, sin embargo, utilizando el método ELISA, se encontró una reducción del 21%. En nuestra opinión, esta discrepancia en los valores debe observarse con cautela, ya que la mayoría de los estudios revisados aquí adoptaron el método ELISA como una forma de cuantificar las concentraciones de miosina.

El estudio de Hjorth *et al.* [33] evaluó la concentración plasmática de miostatina de forma longitudinal, durante 12 semanas de EA y ER, en días alternos, en individuos sanos e individuos con disglucemia. Los autores encontraron un descenso significativo del 7,5% en la concentración plasmática de miostatina a las 12 semanas en el grupo que realizó las sesiones de entrenamiento (grupo con disglucemia). Sin embargo, de forma aguda, la concentración plasmática sufrió un ligero aumento y, además, se encontró una correlación positiva moderada con las fibras glucolíticas, lo que indica que a mayor consumo de glucosa, mayor es la concentración sérica de miostatina. Este hallazgo es corroborado por la correlación negativa moderada correspondientes a la concentración de miostatina y fibras oxidativas de contracción lenta.

Kerschan-Schindl *et al.* [34] evaluaron los niveles de miostatina después de una ultramaratón de 246 km y encontraron un aumento del 12% en los niveles de miostatina en el período posterior a la carrera en comparación con el período previo a la carrera. A pesar de que este estudio encontró niveles más altos de miostatina después del EF, posiblemente debido al nivel de esfuerzo requerido en una ultramaratón, la tendencia mostrada en los estudios citados anteriormente es que la miostatina se presente disminuida después de un entrenamiento físico realizado de forma crónica. Aun así, la literatura científica no es clara a la hora de explicar el motivo de esta reducción, pero se sabe que existe un crosstalk entre el músculo esquelético y el hígado, donde, en este caso, la liberación de folistatina es aumentada por el hígado y esta sustancia actúa inhibiendo la producción y liberación de miostatina por el ME, lo que podría conducir crónicamente a estos hallazgos [3].

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

En el estudio de Fortunato *et al.* [35], hubo un aumento en la expresión de BDNF solo para el grupo entrenado en ER en comparación con el grupo control. En el estudio de Wahl *et al.* [25] los autores encontraron mayores incrementos en la concentración de BDNF después de 60 minutos en el cicloergómetro aislado, seguido por el cicloergómetro más la aplicación de electroestimulación. Estos hallazgos contri-

buyen a la noción de que la contracción muscular es un potente estimulador de la liberación de BDNF. Recientemente se ha discutido el funcionamiento de dos vías de interacción-acción (*crosstalk*) entre músculo-cerebro.

En la primera vía, el EF de intensidad moderada a alta estimula la secreción de la miosina catepsina B, que puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y estimular la producción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del BDNF [36]. En la segunda vía, el EF estimula la liberación de la miosina irisina al torrente sanguíneo y ésta, a su vez, podría atravesar la BHE y estimular la producción de BDNF en la región del hipocampo [37].

Apelina

En el estudio de Fortunato *et al.* [35] se demostró que los ejercicios de fuerza fueron capaces de aumentar los niveles plasmáticos de Apelina en el grupo con personas no entrenadas en el ER, 2 horas y 24 horas después del final de la sesión. En el estudio de Sanchis-Gomar *et al.* [38] la Apelina se evaluó longitudinalmente durante una temporada de fútbol profesional, con un aumento significativo en su concentración en los primeros tres meses de la temporada. Sin embargo, aunque esta miosina está relacionada con la mejora de la capacidad mitocondrial [39], este aumento no se correlacionó con el rendimiento deportivo de los jugadores. En base a eso, los autores consideran que esta miosina no debe considerarse como un biomarcador de rendimiento. En nuestra opinión, es necesario realizar más estudios con este tema, no solo en el fútbol, sino también en otras modalidades deportivas.

Teniendo en cuenta los resultados agudos de los estudios anteriores, consideramos importante destacar el efecto hipotensor de la Apelina ya demostrado en la literatura y cómo su secreción puede beneficiar a los individuos hipertensos. Esto se debe a la fosforilación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial, lo que consecuentemente provoca un aumento en la producción de óxido nítrico [40]. En sujetos hipertensos, los niveles de Apelina están disminuidos, principalmente debido a cambios hemodinámicos provocados por la patología [41]. Longitudinalmente, el estudio de Izadi *et al.* [42] demostró que el entrenamiento de alta intensidad por intervalos tiene la capacidad de aumentar la secreción de Apelina y óxido nítrico en individuos hipertensos.

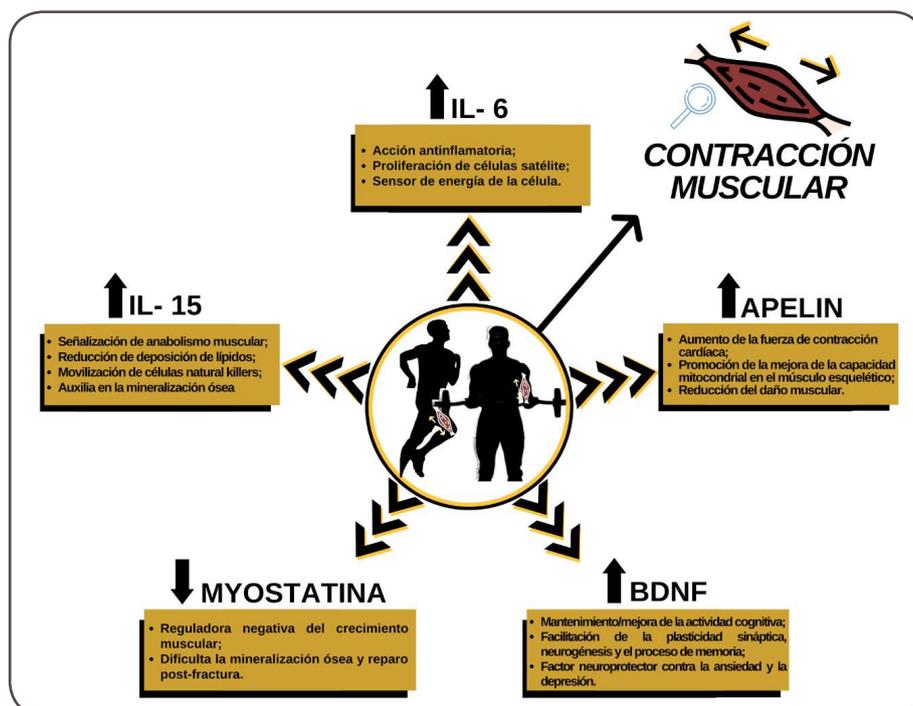


Figura 2 - Esquema resumido de las respuestas y acciones de las miosinas.

Limitaciones y direcciones futuras

Destacamos como limitaciones el hecho que, de los artículos seleccionados, un pequeño número de estudios (apenas tres) evaluaron las respuestas de las miosinas al EF de forma crónica y que las diferentes metodologías de intervención resultaron tener dificultades para comparar los hallazgos. Como orientaciones futuras, sugerimos la implementación de un patrón en la metodología de intervención, en cuanto al volumen e intensidad a ser replicado en diferentes estudios, con el objetivo de verificar si existe diferencia entre los resultados y que se produzcan estudios que investiguen el efecto de diferentes temperaturas ambientales y condiciones de ejercicio en las respuestas de las miosinas para incrementar la validez externa y la aplicación de la prescripción de ejercicio considerando las concentraciones de ese importante producto del músculo esquelético.

Conclusión

Con base en los hallazgos de esta revisión, se evidencia la capacidad del EA y del ER de estimular alteraciones en las concentraciones de diferentes miosinas. También se observa que el volumen y la intensidad del EF juega un papel regulador en la producción y secreción de miosinas.

Además, se pudo observar que, tanto de forma aguda como crónica, la práctica de EF proporcionó cambios significativos en la liberación de miosinas y que no todas responden de la misma manera, como por ejemplo la IL-6 y BDNF que aumentan después de la práctica de EF y, por otro lado, la miostatina tiende a disminuir.

También se pudo verificar que la mayoría de los estudios analizan la IL-6, IL-15 y la miostatina, lo que sugiere un interés específico en la literatura por investigar las concentraciones de estas miosinas. Por otro lado, esto crea una brecha en el estudio de otras miosinas que deberían investigarse más a fondo, como la Apelina y el BDNF.

Posible conflicto de intereses

No se han informado conflictos de interés con potencial potencial para este artículo.

Fuente de financiamiento

Fundación de Apoyo a la Ciencia y la Tecnología del Estado de Pernambuco (FACEPE).

Contribuciones de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Carvahó LPC. **Recolección de datos:** Alves HB, Gomes MBC, Oliveira ICS. **Obtención de financiamiento:** No aplica. **Redacción del manuscrito:** Alves HB, Gomes MBC, Carvalho LPC, Oliveira ICS, Santos PHS, Oliveira II AC, Lorena Mariel González Vitavar. **Revisión crítica del manuscrito por contenido intelectualmente importante:** Carvahó LPC.

Referencias

1. Abreu P, Leal-Cardoso JH, Ceccatto VM. Adaptação do músculo esquelético ao exercício físico: considerações moleculares e energéticas. Rev Bras Med Esporte [Internet]. 2017;23(1):60-5. <http://doi.org/10.1590/1517-869220172301167371>
2. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P *et al.* Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? J Muscle Res Cell Motil 2003;24(2):113. <https://doi.org/10.1023/A:1026070911202>
3. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol 2012;3(8):457-65. <https://doi.org/10.1023/A:1026070911202>
4. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. Curr Opin Pharmacol 2017;34:49-

55. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.005>
5. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88(4):1379-406. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
6. Law M, Stewart D, Letts L, Pollock N, Bosch J, Westmorland M. Guidelines for critical review of qualitative studies. *McMaster Univ Occup Ther evidence-based Pract Res Gr* 1998;
7. Silva RS, Paes ÂT. Por Dentro da Estatística: teste de concordância de Kappa. *Educ Contin Saúde Einstein* 2012;10(4):165-6. Disponível em: <papers2://publication/uuid/3E5F4C37-E639-43D6-89C9-96597CA6AB40>
8. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000;529(1):237-42. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x>
9. Toth KG, McKay BR, De Lisio M, Little JP, Tarnopolsky MA, Parise G. IL-6 Induced STAT3 signalling is associated with the proliferation of human muscle satellite cells following acute muscle damage. *Smith J, editor. PLoS One* 2011 9;6(3):e17392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017392>
10. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006;12:6-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201070>
11. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98(4):1154-62. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>
12. Oberbach A, Lehmann S, Kirsch K, Krist J, Sonnabend M, Linke A, et al. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. *Eur J Endocrinol* 2008;159(2):129-36. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0220>
13. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31(2):115-44. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00004>
14. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32(5):833-9. <https://doi.org/10.1139/H07-054>
15. Idorn M, Hojman P. Exercise-Dependent regulation of NK cells in cancer protection. *Trends Mol Med* 2016;22(7):565-77. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.05.007>
16. 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):a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>
17. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387(6628):83-90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
18. Carvalho LP, Basso-Vanelli RP, Di Thommazo-Luporini L, Mendes RG, Oliveira-Junior MC, Vieira RP, et al. Myostatin and adipokines: The role of the metabolically unhealthy obese phenotype in muscle function and aerobic capacity in young adults. *Cytokine* 2018;107:118-24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.12.008>
19. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(10):1828-35. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e-3182178bb4>
20. Kim J, Cross JM, Bamman MM. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(6):E1110-9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00464.2004>
21. Fortunato AK. Elevação do padrão inflamatório sistêmico após sessão de treino de força em jovens treinados e não treinados [Dissertação]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2019.
22. Bae JH, Kwak SE, Lee JH, Yangjie Z, Song W. Does exercise-induced apelin affect sarcopenia? A systematic review and meta-analysis. *Hormones* 2019;18(4):383-93. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00157-x>
23. Oliver J, Jenke S, Mata J, Kreutzer A, Jones M. Acute effect of cluster and traditional set configurations on myokines associated with hypertrophy. *Int J Sports Med*. 2016 Sep 27;37(13):1019-24. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115031>
24. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sport Exerc* 2012;44(3):392-6. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31822f94ac>
25. Wahl P, Hein M, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Acute effects of superimposed electromyostimulation during cycling on myokines and markers of muscle damage. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2015;15(1):53-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730652>

26. Zembron-Lacny A, Naczek M, Gajewski M, Ostapiuk-Karolczuk J, Dziewiecka H, Kasperska A, *et al.* Changes of muscle-derived cytokines in relation to thiol redox status and reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Res* 2010;59(6):945-51. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533854>
27. Bugera EM, Duhamel TA, Peeler JD, Cornish SM. The systemic myokine response of decorin, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-15 (IL-15) to an acute bout of blood flow restricted exercise. *Eur J Appl Physiol* 2018;118(12):2679-86. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3995-8>
28. Fernandes T, Soci UPR, Alves CR, do Carmo EC, Barros JG, de Oliveira EM. Determinantes moleculares da hipertrofia do músculo esquelético mediados pelo treinamento físico: estudo de vias de sinalização. *Rev Mackenzie Educ Física e Esporte* 2008;7(1).
29. Pérez-López A, McKendry J, Martin-Rincon M, Morales-Alamo D, Pérez-Köhler B, Valadés D, *et al.* Skeletal muscle IL-15/IL-15R α and myofibrillar protein synthesis after resistance exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28(1):116-25. <https://doi.org/10.1111/sms.12901>
30. Tamura Y, Watanabe K, Kantani T, Hayashi J, Ishida N, Kaneki M. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocr J* 2011;58(3):211-5. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-400>
31. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001;285(19):2486-97. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
32. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(11):2023-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.12.008>
33. Hjorth M, Pourteymour S, Görgens SW, Langleite TM, Lee S, Holen T *et al.* Myostatin in relation to physical activity and dysglycaemia and its effect on energy metabolism in human skeletal muscle cells. *Acta Physiol* 2016;217(1):45-60. <https://doi.org/10.1111/apha.12631>
34. Kerschán-Schindl K, Thalmann MM, Weiss E, Tsironi M, Föger-Samwald U, Meinhart J *et al.* Changes in serum levels of myokines and wnt-antagonists after an ultramarathon race. *PLoS One* 2015;10(7):e0132478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132478>
35. Fortunato AK, Pontes WM, Souza DMS, Prazeres JSF, Marcucci-Barbosa LS, Santos JMM *et al.* Strength Training session induces important changes on physiological, immunological, and inflammatory biomarkers. *J Immunol Res* 2018;2018:1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/9675216>
36. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G *et al.* Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab* 2016;24(2):332-40. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>
37. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463-8. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
38. Sanchis-Gomar F, Alis R, Rampinini E, Bosio A, Ferioli D, La Torre A *et al.* Adropin and apelin fluctuations throughout a season in professional soccer players: Are they related with performance? *Peptides* 2015;70:32-6. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.05.001>
39. Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K *et al.* Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. Raju R, ed. *PLoS One* 2014;9(4):e93545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093545>
40. Tatemoto K, Takayama K, Zou M-X, Kumaki I, Zhang W, Kumano K *et al.* The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99(2-3):87-92. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(01\)00236-1](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(01)00236-1)
41. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens* 2011;29(5):971-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328344da76>
42. Izadi MR, Ghardashi Afousi A, Asvadi Fard M, Babaei Bigi MA. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. *J Physiol Biochem* 2018;74(1):47-55. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0602-0>