

Beneficios del ejercicio para la salud física y metabólica

Aunque la actividad física regular puede prevenir o reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas con la edad, los mecanismos moleculares de los efectos protectores del ejercicio son en gran parte desconocidos

Autor: Mark A. Febbraio Fuente: *Nature Reviews Endocrinology* 13, 72–74 (2017) doi:10.1038/nrendo.2016.218 *Exercise metabolism in 2016: Health benefits of exercise — more than meets the eye!*

Página 1

Introducción

En 2016, una serie de estudios demostraron que el “diálogo” o comunicación entre diversos tejidos durante el ejercicio puede proteger contra enfermedades metabólicas, cáncer, degeneración de la retina y pérdida de memoria. Estos estudios proporcionan una base molecular para el concepto de: *“Ejercicio como medicina”*.

Desde aproximadamente el año ~ 450 aC se sabe que la actividad física es capaz de prevenir enfermedades crónicas. Las citas atribuidas a Hipócrates, el padre de la medicina occidental, incluyen: “El caminar es la mejor medicina del hombre” y “Si hay una deficiencia en el alimento y el ejercicio el cuerpo caerá enfermo”. Se sabe que incluso breves períodos de inactividad física se asocian con una alteración de la homeostasis metabólica que se manifiesta como una disminución de la sensibilidad a la insulina, una reducción de la eliminación de lípidos postprandiales, una pérdida de masa muscular y una acumulación de adiposidad visceral.¹

Estos cambios agudos proporcionan un vínculo entre la inactividad física y un mayor riesgo de desarrollar muchas enfermedades, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares, cánceres como los del colon y mama, la osteoporosis, osteoartritis, disfunción eréctil y síndrome de ovario poliquístico.^{1,2}

! Durante el ejercicio, las proteínas, péptidos, enzimas y metabolitos se liberan de un órgano para afectar el metabolismo en otro órgano

Los beneficios de la actividad física se han atribuido a varios mecanismos como la reducción de la adiposidad, el aumento de la capacidad cardiorrespiratoria (consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx), la reducción de los lípidos circulantes y el mantenimiento de la masa muscular. Sin embargo, en el actual milenio, la investigación ha demostrado que, durante el ejercicio, las proteínas, péptidos, enzimas y metabolitos se liberan de un órgano (principalmente contracción del músculo esquelético) para afectar el metabolismo en otro órgano.

En 2016, este paradigma se fortaleció en varios estudios importantes. Como el ejercicio implica la contracción del músculo la mayoría del énfasis se ha puesto en la liberación de las proteínas de contracción del músculo esquelético (las llamadas miocinas) que afectan los procesos metabólicos en otros órganos.³

Cerebro y cognición

Se sabe que el ejercicio mejora la función cerebral y la cognición. En un elegante trabajo Moon et al.⁴ trataron inicialmente los miotúbulos L6 con el agonista de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR) en un intento de modelar los efectos del ejercicio in vitro. El cribado subsiguiente de los medios de cultivo para las proteínas usando espectrometría de masas reveló la presencia de catepsina B.

Los investigadores validaron la catepsina B como una mioquina demostrando que los niveles de esta proteína aumentaron en el plasma de ratones, monos y seres humanos durante el ejercicio. En humanos, los niveles plasmáticos de catepsina B se correlacionaron tanto con la aptitud física como con la memoria. Por otra parte, aunque correr produjo una mejora de la memoria y aumento de la neurogénesis en el hipocampo en ratones de tipo salvaje, no se produjo ningún efecto observado en ratones deficientes en catepsina B. Este estudio demostró que el ejercicio puede inducir la liberación de catepsina B por la contracción del músculo esquelético para modificar la memoria y la función cerebral (Figura 1), lo que valida la hipótesis de que el ejercicio es beneficioso para retrasar la demencia en el envejecimiento.

Avances clave

- La catepsina B es una miocina inducida por la contracción que mejora la función de la memoria.⁴
- La osteocalcina se libera desde el hueso durante el ejercicio para indicar al músculo esquelético que libere IL-6, que a su vez regula la homeostasis metabólica.⁵
- El ejercicio puede reducir el crecimiento tumoral en una variedad de cánceres en ratones movilizando y redistribución

de células asesinas naturales.⁹

- El ejercicio previene la pérdida de factor neurotrófico derivado del cerebro en la retina después de la lesión para preservar la función neuronal.¹⁰

Aunque contraer el músculo es, sin duda, capaz de liberar proteínas y metabolitos durante el ejercicio, otros órganos podrían tener propiedades endócrinas durante la actividad física.

Hueso

En un complejo estudio publicado en 2016, Mera et al.⁵ demostraron que el **hueso** también puede impulsar la adaptación al ejercicio físico mediante la liberación de osteocalcina. Los investigadores demostraron que los niveles circulantes de osteocalcina aumentan marcadamente durante el ejercicio. Se demostró entonces que la osteocalcina circulante no solo aumentaba la captación intramuscular de glucosa durante el ejercicio, sino que también aumentaba la producción y liberación de la prototípica miocina IL-6 que a su vez aumenta la disponibilidad de ácidos grasos de los adipocitos y la producción de glucosa en el hígado; hallazgos que apoyan estudios previos realizados hace más de una década.^{6,7}

El estudio de Mera et al.⁵ es una adición importante al modelo existente de diálogo cruzado entre tejidos. Ya que descubrió un eje entre hueso-músculo-hígado y / o el tejido adiposo que regula el suministro de nutrientes y la demanda durante la contracción muscular (Figura 1). Determinar con precisión cómo el hueso detecta la contracción muscular es el siguiente reto en la definición de este modelo.

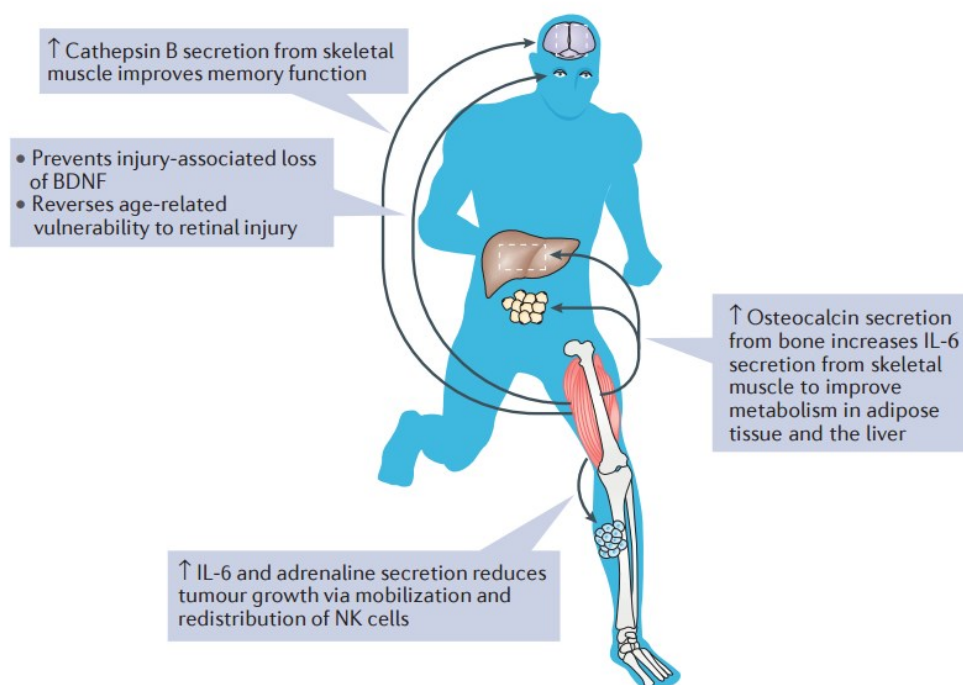


Figura 1 | Los múltiples beneficios

del ejercicio. El ejercicio puede revertir la vulnerabilidad relacionada con la edad para la lesión de la retina, aumentar la función de la memoria a través de la catepsina B miocina, mejorar la homeostasis metabólica a través de la comunicación entre el hueso y el músculo esquelético y reducir el crecimiento tumoral a través de la movilización y redistribución de las células NK. BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro.

Cáncer

La actividad física puede disminuir el riesgo y / o mejorar el pronóstico de un número limitado de cánceres como los del colon, mama y posiblemente endometrio.² Se han propuesto muchas hipótesis sobre el mecanismo que sustenta los efectos beneficiosos de la actividad física sobre la carcinogénesis. Estas hipótesis incluyen: la meta mecanicista de la hipótesis de la red de rapamicina (mTOR), en la que el ejercicio inhibe la carcinogénesis mediante la supresión de la activación de mTOR en los mamarios carcinomas; la hipótesis de la **hormesis**, en la que la respuesta carcinogénica a la actividad es no lineal y se explica por una respuesta fisiológica del estrés celular; y la hipótesis de reprogramación metabólica, en la que el ejercicio limita la cantidad de glucosa y glutamina disponible para los carcinomas mamarios, induciendo así la apoptosis debido a la inversión de la programación metabólica asociada al tumor.

En un importante artículo publicado en 2016, Pedersen et al.⁹ demostraron que el ejercicio inicia respuestas hormonales e inmunológicas complejas que inhiben el crecimiento tumoral en modelos de cáncer de ratón. Los ratones tumorales fueron asignados aleatoriamente a jaulas con acceso a ruedas bloqueadas o desbloqueadas. En el último grupo, los ratones corrían distancias considerablemente más largas durante un período de 4 semanas que los ratones en el grupo sedentario (rueda bloqueada). Es importante destacar que los ratones entrenados con ejercicio exhibieron una

reducción de > 60% en la incidencia y crecimiento de tumores en cinco modelos diferentes de cáncer.⁹

Los investigadores demostraron que activando el sistema nervioso simpático y aumentando la respuesta a la IL-6 inducida por el ejercicio, se inmovilizó un subconjunto específico de células asesinas naturales (NK). Estas células NK fueron posteriormente redistribuidas al sitio de tumores para controlar el crecimiento tumoral⁹ (figura 1). Este estudio es importante por muchas razones.

- Primero, si los pacientes con cáncer pueden tolerar el ejercicio físico, los oncólogos clínicos podría integrar la actividad física en los planes de tratamiento actuales, lo que podría tener efectos profundos en la intervención actual sobre el estilo de vida para el éxito del tratamiento del cáncer.
- En segundo lugar, al igual que con los estudios sobre la memoria y la homeostasis metabólica descritos anteriormente^{4,5} el estudio de Pedersen y sus colegas proporciona una base molecular para el concepto de: "ejercicio como medicina".

Tal investigación basada en la evidencia podría tener ramificaciones profundas de salud pública que faciliten la modificación de la conducta dentro de poblaciones de pacientes.

Envejecimiento

Por último, en un intrigante estudio, Chrysostomou et al.¹⁰ demostraron que el ejercicio puede revertir la vulnerabilidad relacionada con la edad al daño de la retina. Se reconoce que las células ganglionares de la retina son cada vez más susceptibles a las lesiones con la edad avanzada. Como los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de AMPK aumentan con el ejercicio y se cree que median los efectos beneficiosos del ejercicio, los investigadores se centraron en el papel de estas dos moléculas en los efectos protectores del ejercicio contra la lesión retiniana en los ratones¹⁰.

Los investigadores demostraron que las células ganglionares retinianas experimentan un aumento de la presión intraocular durante el ejercicio, lo que a su vez preserva las sinapsis de la retina interior. Además, cuando se produce una lesión en ratones sedentarios los niveles de BDNF normalmente disminuyen, pero esta reducción no se produce en ratones ejercitados. Sin embargo, en ratones con haploinsuficiencia de BDNF o cuando el BDNF fue bloqueado farmacológicamente, el efecto beneficioso del ejercicio disminuyó¹⁰.

Curiosamente, aunque el BDNF puede activar el AMPK en el músculo esquelético durante el ejercicio, los efectos protectores del BDNF en este modelo fueron independientes de la activación de esta importante cinética de detección de combustible¹⁰. Chrysostomou y sus colegas concluyeron justificadamente que sus datos proporcionaban nuevos conocimientos sobre el mecanismo subyacente a la protección de las células retinianas mediada por el ejercicio (Figura 1).

Conclusiones

En resumen, estos cuatro importantes estudios publicados en 2016 aportan nuevas informaciones sobre los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos protectores del ejercicio contra una miríada de enfermedades incluyendo demencia⁴, cáncer⁹, obesidad⁵ y enfermedad de la retina¹⁰. Además, descubriendo estos mecanismos, los investigadores han abierto el campo para la identificación futura de objetivos terapéuticos y para el desarrollo de terapias para el tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, lo que es más importante, estos estudios proporcionan pruebas adicionales de que "el ejercicio es medicina".

Referencias bibliográficas

1. Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 457–465 (2012).
2. Booth, F. W., Roberts, C. K. & Laye, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr. Physiol.* 2, 1143–1211 (2012).
3. Whitham, M. & Febbraio, M. A. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15, 719–729 (2016).
4. Moon, H. Y. et al. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab.* 24, 332–340 (2016).
5. Mera, P. et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 23, 1078–1092 (2016).
6. Febbraio, M. A., Hiscock, N., Sacchetti, M., Fischer, C. P. & Pedersen, B. K. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 53, 1643–1648 (2004).
7. van Hall, G. et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3005–3010 (2003).
8. Thompson, H. J., Jiang, W. & Zhu, Z. Candidate mechanisms accounting for effects of physical activity on breast carcinogenesis. *IUBMB Life* 61, 895–901 (2009).
9. Pedersen, L. et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab.* 23, 554–562 (2016).
10. Chrysostomou, V. et al. Exercise reverses age-related vulnerability of the retina to injury by preventing complement-mediated synapse elimination via a BDNF-dependent pathway. *Aging Cell* 15, 1082–1091 (2016).

