



ORIGINAL/Sección Biológica

Relación entre proteínas carboniladas y factor necrótico tumoral alfa con fuerza muscular en mujeres jóvenes y mayores: estudio exploratorio



Sergio Francisco Martínez Huenchullán^{a,*} y Eladio Bernabé Mancilla Solorza^b

^a Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

^b Departamento de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de febrero de 2015

Aceptado el 31 de marzo de 2015

On-line el 20 de junio de 2015

Palabras clave:

Carbonilación proteica

Factor necrótico tumoral alfa

Envejecimiento

Fuerza muscular

R E S U M E N

Introducción: Actualmente se ha planteado la existencia de una estrecha relación entre el estrés oxidativo e inflamatorio crónico de bajo grado. Ambos tipos de estrés han sido relacionados con la función muscular en adultos mayores (AM), sin embargo, no se ha definido si esta relación es particular para AM. El objetivo del estudio fue determinar la relación entre los niveles plasmáticos de factor necrótico tumoral alfa (TNF- α) y proteínas carboniladas (PC) con la fuerza muscular en un grupo de mujeres jóvenes y adultas mayores.

Métodos: Estudio exploratorio. En 13 mujeres mayores y 8 jóvenes, fueron valorados los niveles plasmáticos de PC y TNF- α . La fuerza muscular se valoró mediante las pruebas de fuerza prensil, fuerza isométrica máxima voluntaria de cuádriceps, el arm curl test y el pararse-sentarse en 30 segundos.

Resultados: No existieron diferencias entre las concentraciones plasmáticas de PC y TNF- α entre los grupos de estudio, las cuales se relacionaron entre sí solo en el grupo de AM. Se observó una relación no lineal entre las concentraciones plasmáticas de PC y la fuerza isométrica máxima voluntaria de cuádriceps solo en el grupo de AM ($R^2 = 36,2$; $p = 0,038$). Para el caso del TNF- α no se encontraron asociaciones significativas con ninguna de las pruebas aplicadas.

Conclusiones: Existe relación entre las concentraciones plasmáticas de PC y la fuerza isométrica máxima voluntaria de cuádriceps solo en el grupo de AM lo que podría indicar una acción deletérea del estrés oxidativo sobre la función muscular particularmente en el envejecimiento.

© 2015 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association between carbonyl proteins and tumor necrosis factor alpha with muscle strength in young and older women: exploratory study

A B S T R A C T

Keywords:

Protein carbonylation

Tumor necrosis factor-alpha

Aging

Muscle strength

Introduction: It has recently been proposed that there is a close relationship between oxidative stress and low-grade chronic inflammation. Both processes have been related separately to muscle function in older adults (OA). Nevertheless, it still has not been determined if this relationship is present particularly in OA. The objective of this study was to determine the relationship between the plasma levels of TNF- α and carbonyl proteins (CP) and muscle strength in a group of young and older women.

Methods: An exploratory study was conducted on 13 older and 8 young women, in whom the plasma levels of CP and TNF- α were measured. Muscle strength was measured by handgrip test, quadriceps voluntary maximal isometric strength, arm curl, and the 30 second sit to stand test.

Results: There were no differences in the plasma levels of CP and TNF- α between the groups, but there was relationship between the biomarkers only in the OA group. A non-linear relationship was

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergio.martinez@uach.cl (S.F. Martínez Huenchullán).

observed between CP and quadriceps voluntary maximal isometric strength only in the OA group ($R^2 = 36.2$; $P = .038$). For TNF- α there were no significant association with any of the applied tests.

Conclusions: There is an association between CP and quadriceps voluntary maximal isometric strength only in the OA group, which could indicate a deleterious action of oxidative stress on muscle function, particularly in aging.

© 2015 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El proceso de envejecimiento y los efectos deletéreos que este tiene sobre la funcionalidad han sido motivo de investigación en la actualidad. Al respecto, la teoría de la inflamación molecular del envejecimiento^{1,2} intenta dar respuesta a este proceso, planteando que a medida que la persona envejece, se genera un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) por la respiración mitocondrial³, y un descenso en la actividad antioxidante. Esta acumulación de ERO intracelular provoca la acción de kinasas, como la activada por mitógenos (MAPK)⁴, que promoverían la activación de factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B, causando la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Promoviendo así el desarrollo de un proceso inflamatorio crónico de bajo grado, lo cual a su vez produce una mayor producción de ERO, formándose un círculo vicioso, responsable de la aparición de disfunciones celulares, características del envejecimiento¹.

En este sentido, tanto el estrés oxidativo como la inflamación crónica de bajo grado han sido relacionadas con alteraciones en la función muscular⁵. Es así como Smith y Reid observaron que concentraciones elevadas de ERO se han relacionado con debilidad y fatiga muscular, tanto apendicular como ventilatoria⁶, sin embargo, concentraciones fisiológicas de radicales libres aumentan la excitabilidad de miotubos humanos⁷, por lo que la presencia de ERO en el medio citosólico muscular no siempre acarrearía efectos deletéreos en la función contráctil, siendo esto concentración dependiente. Dentro de las causas de la baja en la función muscular, se ha observado que, en ratones viejos noqueados genéticamente para no expresar superóxido dismutasa asociada a manganeso, existe disminución en la actividad de enzimas del ciclo de Krebs y una menor producción de ATP, lo cual no se asoció a procesos atroficos⁸.

Por otro lado, la inflamación crónica de bajo grado ha sido relacionada con la generación de atrofia muscular⁹. Al respecto, Schaap et al. documentaron en humanos una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de IL-6 y disminuciones en la masa muscular apendicular¹⁰. A su vez, Taekema et al. investigaron la relación entre la capacidad innata de producir citoquinas y el descenso de fuerza prensil tras un seguimiento de 4 años a adultos mayores (AM), observando que mayores concentraciones de TNF- α estaban relacionadas con un mayor descenso en la fuerza prensil máxima¹¹. En modelo animal, particularmente en miotubos de ratas, ante aplicaciones crecientes de TNF- α (1, 3, 5, 10 ng/ml), la presencia de ubiquitina-ligasas (proteínas encargadas del marcaje proteico para su posterior degradación por el sistema ubiquitin-proteosoma) y de factor nuclear kappa B aumentaban, mientras que proteínas de las vías asociadas a síntesis proteica, dependientes de fosfoinositol-3-kinasa (PI3-kinasa) y proteína kinasa B (PKB/Akt), disminuían¹², lo que indicaría una acción particularmente sobre la estructura muscular.

Por otro lado, entre las vías oxidativas e inflamatorias se han reportado relaciones y potenciaciones en distintos escenarios, como inmovilización en animales¹³, consecuencias de la realización de ejercicio físico¹⁴ y en cuadros de atrofia muscular¹⁵. Sin embargo, específicamente en AM, la evidencia es más bien escasa y solo recientemente se ha investigado de forma más directa^{5,16,17}.

El único estudio conocido declara la presencia de una relación significativa entre traductores plasmáticos de estrés oxidativo con IL-6 y PCR en AM saludables¹⁸. Complementariamente, se han establecido estas asociaciones en cuadros de sarcopenia⁵, atrofia muscular¹⁵ y en el sistema inmune¹⁸.

Sin embargo, no se conoce la influencia que tienen estos procesos sobre la expresión clínica de fuerza muscular en AM, y si esta influencia es particular para personas mayores o también es evidenciable en personas jóvenes, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los niveles plasmáticos de TNF- α y proteínas carboniladas con la fuerza muscular en un grupo de mujeres jóvenes y adultas mayores, de la ciudad de Valdivia, Chile.

Material y métodos

Selección de la muestra

En este estudio exploratorio se reclutaron de forma no probabilística y por conveniencia a un grupo de mujeres mayores y otro de jóvenes desde la Casa de Encuentro del Adulto Mayor, dependiente del Servicio Nacional de Adultos Mayores (SENAMA) de la comuna de Valdivia, y desde la Escuela de Kinesiología de la Universidad Austral de Chile, respectivamente, quienes debieron cumplir ciertos criterios de selección, como lo detalla la [tabla 1](#). Tras esto, 13 mujeres mayores y 8 jóvenes fueron incluidas en el estudio.

Cabe destacar que todas las participantes firmaron un consentimiento informado previo a la realización de las mediciones y este trabajo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Católica del Maule.

Medición antropométrica

En ambos grupos y en días distintos para cada uno, se objetivaron la edad (años cumplidos), peso en kilogramos con una balanza MEDISANA PST modelo 40420, la cual posee 100 g de precisión

Tabla 1
Criterios de selección

Criterios de inclusión generales	
<i>Ser sedentaria</i>	
<i>Ser mujer</i>	
Criterios de inclusión específicos	
<i>Adultas mayores</i>	<i>Jóvenes</i>
Sin déficits cognitivos (Minimental abreviado ≥ 13 puntos)	No embarazadas
Timed Up & Go ≤ 10 s.	Entre 18 y 25 años
Apoyo monopodal ≥ 5 s.	
Mayor de 60 años	
Criterios de exclusión generales	
<i>Infecciones agudas o crónicas</i>	
<i>Tumores malignos</i>	
<i>Enfermedad renal crónica</i>	
<i>Enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo al miocardio)</i>	
<i>Enfermedades respiratorias agudas o crónicas</i>	
<i>Consumo medicamentos antiinflamatorios y/o antioxidantes (vitaminas, aceite de pescado, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, durante las últimas 2 semanas)</i>	
<i>Lesión músculo-esquelética en las últimas 2 semanas</i>	

S: segundos.

y una capacidad máxima de 180 kilogramos, talla en centímetros, porcentaje de masa adiposa mediante un bioimpedanciómetro marca OMRON® de 4 canales, índice cintura-cadera y el índice de masa corporal.

Examen de sangre

En un día distinto a la primera evaluación, con no más de una semana de distancia, se citó a las AM y las mujeres jóvenes a la Casa de Encuentro del Adulto Mayor y al Laboratorio de Anatomía, Histología y Patología de la Universidad Austral de Chile respectivamente; durante la mañana y en ayuno para extraer una muestra de sangre venosa de 5 ml aproximadamente. Este procedimiento lo realizó un profesional tecnólogo médico con experiencia en este procedimiento. La extracción fue realizada con la técnica de punción con scalp, para luego ser depositada en un tubo con anticoagulante (EDTA). Luego fueron centrifugadas a 1.000 g a 4 °C. Posteriormente se extrajo el plasma del resto del tejido hemático y se depositó en un tubo eppendorf de 1,5 ml para luego ser guardado en un freezer a una temperatura de -80 °C. Estas fueron trasladadas al Laboratorio de Biología Molecular y Kinesiogenómica del Departamento de Kinesiología de la Universidad Católica del Maule, conservando la cadena de frío en todo momento.

Medición de los biomarcadores plasmáticos

Para la valoración del estrés oxidativo, se midió la concentración plasmática de proteínas carboniladas (PC) utilizándose un kit específico marca Cayman Chemical®, a partir de lo cual se obtuvo la concentración de estas en nmol/ml. Al respecto, se ha observado que la concentración plasmática de PC se relaciona significativamente con la concentración muscular de estas moléculas¹⁹ lo que las hace un marcador válido.

En el caso del TNF- α , también se utilizó un kit ELISA específico marca Cayman Chemical®. La concentración se obtuvo en términos de pg/ml siguiendo las instrucciones dadas por el distribuidor. El TNF- α plasmático como marcador ha mostrado ser representativo del proceso de envejecimiento, al ser resistente a sesgos provocados por patologías agudas y discriminar entre personas jóvenes y mayores¹⁶.

Medición del rendimiento muscular

Para valorar la fuerza muscular se utilizaron cuatro pruebas, la fuerza prensil según el protocolo de Gale et al.²⁰ valorada mediante un dinamómetro Baseline® en libras, la fuerza isométrica máxima voluntaria (FIMV) de extensores de rodilla mediante la utilización de una mesa de cuádriceps, ubicando la articulación de rodilla en flexión de 60° aproximadamente; el rendimiento fue valorado en newtons (N)²¹ mediante una célula de carga (SignalFrame®) a una frecuencia de 200 Hz; la prueba *arm curl*²²; y pararse y sentarse en 30 segundos²².

Para ambos grupos cada prueba fue realizada en tres ocasiones, considerándose para el análisis el promedio de los intentos.

Análisis de datos

Las variables cuantitativas se expresaron en términos de media, desviación estándar y mediana según correspondiera, mientras que las variables cualitativas se expresaron según frecuencias. Para verificar la normalidad de los datos se utilizó la prueba Shapiro-Wilk. Posteriormente, para establecer correlaciones entre variables cuantitativas, se realizaron correlaciones logarítmicas y para comparar variables cuantitativas entre grupos se utilizó la prueba U de Mann Whitney. Para todos los análisis se consideró un

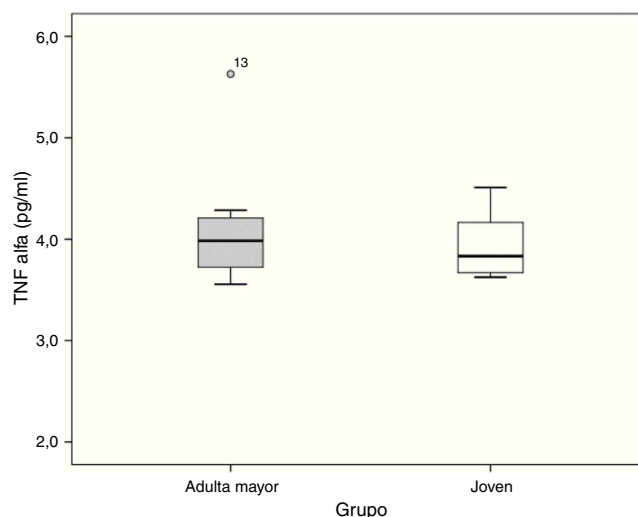


Figura 1. Concentración plasmática de factor necrótico tumoral alfa de los grupos de mujeres mayores y jóvenes.

nivel de significación del 0,05, utilizando el software estadístico PASW Statistics 18 para Windows®.

Resultados

Un total de 21 personas participaron del estudio, divididos en un grupo de mujeres mayores (n = 13) y de jóvenes (n = 8). Sus características generales se muestran en la [tabla 2](#). Destacan la presencia de diferencias significativas en la mayoría de las variables antropométricas, con excepción del peso, circunferencia de cadera, además de la frecuencia cardíaca basal.

Al comparar los niveles plasmáticos de TNF- α y PC entre los de mayores y jóvenes, no se evidenciaron diferencias significativas, como lo expresan las [figuras 1 y 2](#). Para los análisis relacionales posteriores, la persona 13 del grupo de mujeres mayores fue excluida, ya que dentro del diagrama de cajas apareció como un posible valor atípico.

Al realizar un análisis correlacional lineal bivariado entre las concentraciones plasmáticas de TNF- α y PC, se observaron resultados disímiles entre las mujeres mayores y jóvenes, en donde en las primeras existe una relación significativa entre estos marcadores

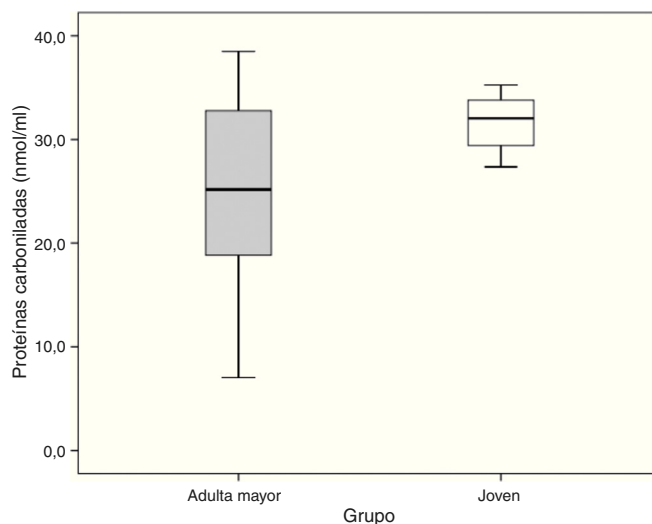


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de proteínas carboniladas de los grupos de mujeres mayores y jóvenes.

Tabla 2Características generales de la muestra. Media $\pm$ DE [mediana]

Variable	Mayores	Jóvenes	Valor p
Edad (años)	70,77 $\pm$ 5,42 [70]	21,50 $\pm$ 1,20 [21,5]	< 0,001
Talla (cm)	150,02 $\pm$ 6,67 [148,7]	163,35 $\pm$ 3,87 [162,8]	< 0,001
Peso (kg)	66,79 $\pm$ 9,29 [68,6]	64,25 $\pm$ 11,67 [61,2]	0,414
IMC (kg/mt ²)	29,90 $\pm$ 3,65 [29,47]	24,20 $\pm$ 3,91 [22,9]	0,005
Masa adiposa (%)	42,40 $\pm$ 2,57 [43,2]	26,34 $\pm$ 4,15 [25,3]	< 0,001
Circ. cintura (cm)	93,86 $\pm$ 10,20 [97,4]	76,23 $\pm$ 8,77 [75,9]	0,001
Circ. cadera (cm)	105,97 $\pm$ 7,72 [106,1]	101,51 $\pm$ 6,75 [101,3]	0,238
ICC	0,88 $\pm$ 0,05 [0,87]	0,75 $\pm$ 0,04 [0,75]	< 0,001
FC basal (lat/min)	67,85 $\pm$ 11,22 [66,0]	74,38 $\pm$ 12,87 [78,0]	0,161
PAS basal (mm de Hg)	123,62 $\pm$ 6,13 [122,0]	112,13 $\pm$ 10,39 [112,0]	0,010
PAD basal (mm de Hg)	63,00 $\pm$ 4,69 [62,0]	69,38 $\pm$ 7,62 [66,5]	0,037
Minimetal abreviado (puntos)	16,85 $\pm$ 1,07 [17,0]	–	–
Timed Up & Go (s)	8,38 $\pm$ 1,02 [8,0]	–	–
AUP	–	–	–
• >5 s.	13	–	–
• <5 s.	0	–	–

AUP: apoyo unimodal; Cm: centímetros; Kg: kilogramos; Lat/min: latidos por minuto; Mm de Hg: milímetros de mercurio; Mt²: metro al cuadrado; S: segundos; %: porcentaje.

($\rho = 0,762$; p value = 0,004), (fig. 3) mientras que en las mujeres jóvenes no fue así ($\rho = 0,262$; p value = 0,531).

Al realizar comparaciones de los rendimientos en las pruebas clínicas aplicadas para valorar el rendimiento muscular, funcional y analítico, se observaron diferencias significativas en todas ellas, siendo mejores los resultados para el grupo de mujeres jóvenes, tal como muestra la tabla 3.

Al relacionar los niveles plasmáticos de TNF- α y PC con las pruebas clínicas, se observó una asociación logarítmica significativa entre las concentraciones plasmáticas de PC y la FIMV de cuádriceps en el grupo de mujeres mayores ($R^2 = 36,2$; $p = 0,038$), (fig. 4).

Discusión

El presente estudio tuvo por objetivo determinar la relación entre los niveles plasmáticos de TNF- α y PC con la fuerza muscular en un grupo de mujeres jóvenes y adultas mayores, para así tener una aproximación hacia la comprensión de cómo el proceso inflamatorio crónico de bajo grado y oxidativo, particularmente durante el proceso de envejecimiento, impactan sobre la función muscular reflejado en el rendimiento en pruebas físicas utilizadas de forma amplia en nuestro accionar profesional e investigativo. Es así como uno de los principales resultados encontrados fue que en

el grupo de mujeres mayores, existe una relación logarítmica entre la concentración plasmática de PC y la FIMV de cuádriceps.

La ausencia de diferencias en los niveles de PC y TNF- α entre los grupos no guarda relación con lo esperado, dado que la literatura indica que, asociado al proceso de envejecimiento, los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias son mayores en AM respecto a personas jóvenes¹⁶, así como las concentraciones de PC²³. Esto podría estar explicado por el bajo número de integrantes por grupo, lo cual podría haber dificultado identificar diferencias entre ambos; así como el consumo de alimentos o suplementos alimenticios con altas cantidades de antioxidantes, principalmente no-enzimáticos como la vitamina C y E, los cuales no suelen ser considerados como fármacos por los AM, sin embargo, sí tienen una fuerte influencia sobre los traductores de estrés oxidativo²⁴. Por otro lado, el hecho de que el grupo de jóvenes tuviera la característica en común de ser sedentarias podría también haber influido en los niveles de estos biomarcadores, dado que bajos niveles de actividad física han sido relacionados con el desarrollo de cuadros

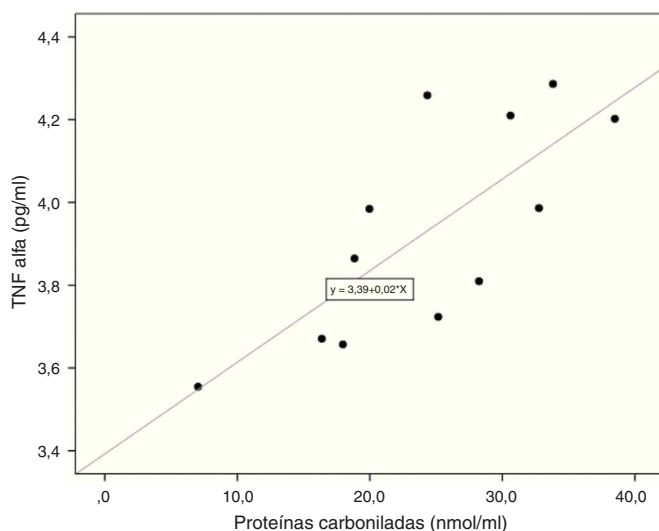


Figura 3. Relación entre las concentraciones plasmáticas de TNF- α y proteínas carboniladas en el grupo de mujeres mayores.

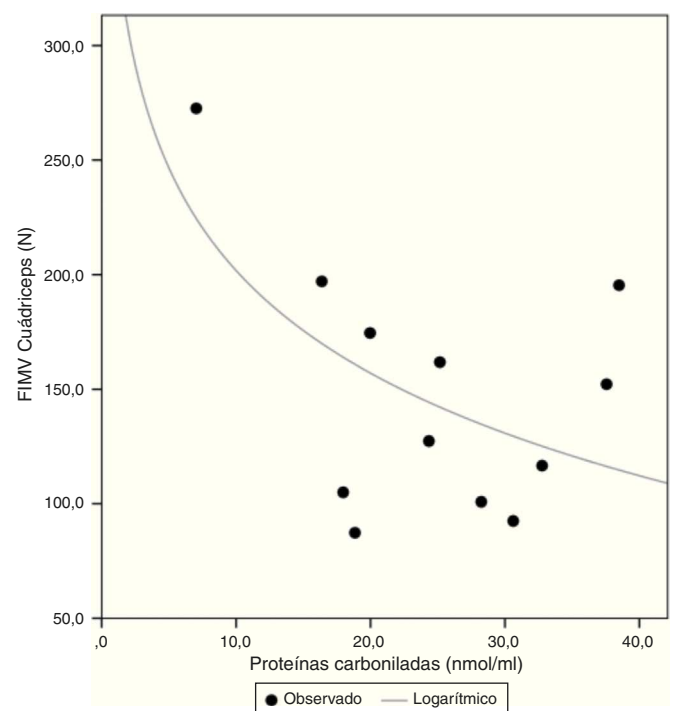


Figura 4. Relación logarítmica entre proteínas carboniladas v/s fuerza isométrica máxima voluntaria de cuádriceps en el grupo de mujeres mayores.

Tabla 3
Rendimientos en las pruebas clínicas de los grupos AM y J. Media ± DE [mediana]

Variable	Mayores	Jóvenes	Valor p
Fuerza prensil (libras)	29,08 ± 9,44 [29,3]	51,92 ± 10,19 [51,5]	< 0,001
FIMV cuádriceps (N)	146,39 ± 53,30 [127,4]	374,69 ± 99,59 [354,5]	<0,001
Arm curl test (repeticiones)	14,33 ± 2,11 [16,7]	27,79 ± 3,30 [28,0]	<0,001
Pararse-sentarse en 30 segundos (repeticiones)	15,23 ± 2,84 [15,0]	29,46 ± 3,54 [29,8]	<0,001

FIMV: fuerza isométrica máxima voluntaria; N: Newton.

inflamatorios de bajo grado²⁵ y por consiguiente, con mayores niveles de estrés oxidativo. Al respecto, cabe destacar que los niveles plasmáticos de PC en el grupo de jóvenes fueron más altos que los reportados en estudios anteriores²⁶. Además, en relación a las concentraciones de TNF-α, se observó que las mujeres mayores de este estudio evidenciaron niveles más bajos de esta citoquina, al compararlos con reportes anteriores¹⁶, por lo que estos comportamientos dispares posiblemente expliquen esta ausencia de diferencias en las concentraciones de estos traductores celulares.

El estudio conjunto de los procesos inflamatorio y oxidativo durante el envejecimiento ha sido un tema científico fecundo en la actualidad, dado que se ha postulado que son procesos que se dan en forma conjunta, potenciándose entre sí, fomentando la aparición y desarrollo de las disfunciones clásicamente observadas en los AM¹. Es así como es esperable encontrar una relación entre traductores que valoren estos procesos, en este caso entre TNF-α y PC, lo cual se dio particularmente en el grupo de mujeres mayores. Este fenómeno estaría explicado mediante la teoría de la inflamación molecular del envejecimiento, la cual plantea que debido al desbalance redox se producen activaciones de fosforilaciones de proteínas, como las de la superfamilia de MAPK, que a su vez activan a factores de transcripción como el NF-κB mediante la fosforilación y separación de su unidad inhibitoria IκB, promoviendo su ingreso al núcleo y su adhesión a regiones de consenso en el ADN, promoviendo la expresión de genes que tienen por finalidad la traducción de proteínas proinflamatorias, como moléculas de adhesión y citoquinas, las cuales promueven un mayor estrés oxidativo, manteniendo este desbalance redox, haciendo crónico este proceso^{1,2}.

Desde un enfoque más específico, en modelo animal, altos niveles de estrés oxidativo se asocian a deterioros significativos en la función muscular, particularmente en actividades de moderada intensidad y de larga duración, sin evidenciar procesos atroficos en el tejido²⁷. Esta disminución funcional estaría dada por una alteración dentro de la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial, en donde se ha evidenciado que en este tipo de ratones existen descensos en la actividad de ciertos complejos mitocondriales cercanos al 90% (complejo II), traduciendo en una menor producción de ATP, sin embargo, concuerdan con el estudio anterior dado que no se evidenciaron procesos atroficos mayores que en un par viejo no mutado⁸. Además, conviene destacar que las concentraciones plasmáticas de PC ya han sido relacionadas con cuadros de dependencia funcional, en donde se ha observado que a mayor nivel de dependencia en la realización de AVD, mayores son las concentraciones de PC en AM²⁸, por lo que los cambios observados localmente en el músculo esquelético podrían impactar de forma significativa en la función motora general de las personas.

En el caso del estrés inflamatorio los mecanismos tienden a mostrar vías distintas y complementarias a las descritas anteriormente, ya que al contrario del estrés oxidativo, aquí se evidencian cambios a nivel estructural de músculo esquelético, interviniendo en la regulación proteica, en términos del equilibrio entre síntesis y degradación²⁹. Es así como en el estudio de Sishi y Engelbrecht se observó que, al agregar concentraciones crecientes de TNF-α a miotubos L6 de rata, vías que promueven la síntesis proteica a nivel muscular disminuyen su expresión, de lo cual se infiere que la tasa de síntesis también descende, tal como lo indicaban los

tamaños de los miotubos tratados, los cuales eran cada vez menores a mayor concentración de TNF-α infiltrado¹². Por otro lado, las vías que regulan la catálisis proteica también se ven afectadas por estos fenómenos, dado que se ha visto que infiltraciones de TNF-α sobre miotubos y músculo esquelético de ratón aumentan las concentraciones de ARNm de Atrogin1/MAFbx, conocida ubiquitin-ligasa encargada de marcar proteínas para su posterior degradación en el sistema ubiquitin-proteosoma³⁰. En conjunción a lo anterior, la participación del TNF-α en estos procesos parece ser protagónico, dado que su inhibición evita los cambios degenerativos e inflamatorios en el músculo esquelético de ratones viejos¹⁵.

Discrepando con lo anterior, la ausencia de relaciones entre TNF-α y las pruebas de fuerza muscular podría estar asociada a la baja variabilidad de concentraciones plasmáticas de este biomarcador, lo que podría deberse a la condición basal de las AM participantes en este estudio, quienes no evidenciaban una gran cantidad de comorbididades, adicionándose el buen nivel funcional de las mismas (ausencia de riesgo de caídas y de deterioro cognitivo), condiciones relacionadas con cuadros de inflamación crónica de bajo grado^{31,32}. Además, la naturaleza del biomarcador utilizado podría haber jugado un papel en este aspecto, dado que al ser una de las primeras citoquinas dentro de la seguidilla de reacciones asociadas a la inflamación crónica de bajo grado, su sola valoración puede no haber sido suficiente para detectar la complejidad del proceso inflamatorio.

Por otro lado, la relación entre los niveles plasmáticos de PC y la FIMV de cuádriceps está relacionada con lo descrito en la literatura, entendiendo que este biomarcador se ha propuesto como traductor de los niveles de estrés oxidativo en el músculo esquelético³³ así como un marcador plasmático representativo de lo que ocurre localmente en el tejido¹⁹. Sin embargo, el hecho de que la relación encontrada fuera de características no lineales estaría asociado con la naturaleza de la relación entre las concentraciones endocelulares de ERO y los cambios en la función del músculo esquelético, los cuales se han propuesto como no lineales, planteándose un rango de concentraciones de radicales libres fisiológico, los cuales serían necesarios para un correcto funcionamiento celular³⁴. Lo anterior se corroboraría con estudios realizados tanto en modelo animal como humano. En el caso de los primeros, se ha observado un aumento en la esperanza de vida en ratones y *Caenorhabditis elegans* al ser expuestos sistemáticamente a un ambiente de hipotermia, condición conocida por aumentar la producción de ERO a nivel mitocondrial³⁵. En modelo humano se ha observado que los efectos positivos del entrenamiento físico podrían depender de aumentos fisiológicos en las concentraciones de ERO, como es el caso del reporte de Ristow et al. donde al comparar los efectos del ejercicio (4 semanas de entrenamiento) sobre dos grupos de personas, uno con ingesta de antioxidantes no enzimáticos (vitamina C y E) y otro sin suplemento, se observó que en el grupo sin ingesta existió un aumento significativo en la transcripción de ARNm de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, además de aumentos en la sensibilidad a la insulina; cambios que no fueron encontrados en el grupo apoyado con suplementos vitamínicos³⁶. Estos hallazgos fundamentan la existencia de un estado de equilibrio entre los estímulos tanto anti- como prooxidantes, condición denominada hormesis o mitohormesis cuando está referido particularmente a la mitocondria^{35,36}.

En resumen, esta relación no lineal entre las concentraciones plasmáticas de PC y la expresión de FIMV de cuádriceps podría estar fundada por esta función dual (beneficiosa v/s deletérea) de las ERO, la cual sería concentración dependiente.

Como limitaciones del estudio destacan el tipo de muestra utilizada, lo que impide extrapolar los datos a una población. Además, solo contar con manifestaciones clínicas de la función muscular obliga a explicar estas asociaciones desde un punto de vista teórico, distinto a lo que ocurriría al contar con estimaciones del porcentaje de masa muscular de las mujeres evaluadas, o en el mejor de los casos, contar con análisis directos del tejido muscular (ej.: biopsia).

A modo de conclusión los resultados del presente estudio indican que existe una relación no lineal entre las concentraciones plasmáticas de PC y la expresión de FIMV de cuádriceps en el grupo de mujeres mayores lo que podría indicar una acción deletérea del estrés oxidativo sobre la función muscular. Estos resultados pudiesen ser utilizados como el punto de partida para la generación de líneas de investigación que indaguen en las relaciones moleculares y celulares con la expresión clínica de la función muscular en AM, en donde se hace necesario la implementación de modelos longitudinales para corroborar las asociaciones propuestas, y en el futuro, investigar los efectos de programas de ejercicio físico sobre estos biomarcadores y relacionarlos con la mejora clásicamente descrita ante la implementación de estas estrategias de tratamiento.

Financiación

El presente estudio fue financiado por la Vicerrectoría Académica de la Universidad Austral de Chile y por la Escuela de Graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad Austral de Chile.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen su colaboración al Servicio Nacional del Adulto Mayor, sede Valdivia, a las adultas mayores y estudiantes participantes del presente trabajo. Además, a Pamela Ehrenfeld Slater, Mauricio San Martín Correa y Gabriel Rojas Rojas por su valioso aporte en el desarrollo de este trabajo; junto con el Cuerpo Docente y Estudiantes del Programa de Magíster en Kinesología de la Universidad Católica del Maule.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.03.004>.

Bibliografía

- Chung H, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo A, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009;8:18–30.
- Chung H, Lee E, Choi Y, Kim J, Kim D, Zou Y, et al. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *J Dent Res*. 2011;90:830–40.
- Pieczyński S, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:84–92.
- Son Y, Cheong Y, Kim N, Chung H, Kang D, Pae H. Mitogen-activated protein kinases and reactive oxygen species: how can ROS activate MAPK pathways? *J Signal Transduct*. 2011;2011:792639.
- Meng S, Yu L. Oxidative stress. Molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2010;11:1509–26.
- Smith M, Reid M. Redox modulation of contractile function in respiratory and limb skeletal muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;151(2–3):229–41.
- Luin E, Giniatullin R, Sciancalepore M. Effects of H₂O₂ on electrical membrane properties of skeletal myotubes. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:337–44.
- Lustgarten M, Jang Y, Liu Y, Qi W, Qin Y, Dahia P, et al. MnSOD deficiency results in elevated oxidative stress and decreased mitochondrial function but does not lead to muscle atrophy during aging. *Aging Cell*. 2011;10:493–505.
- Degens H. The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20:28–38.
- Schaap L, Pluijm S, Deeg D, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med*. 2006;119:526.e9–17.
- Taekema D, Westendorp R, Frölich M, Gussekloo J. High innate production capacity of tumor necrosis factor- α and decline of handgrip strength in old age. *Mech Ageing Dev*. 2007;128:517–21.
- Sishi B, Engelbrecht A. Tumor necrosis factor α (TNF- α) inactivates the PI3-kinase/PKB pathway and induces atrophy and apoptosis in L6 myotubes. *Cytokine*. 2011;54:173–84.
- Cohen H, Harris T, Pieper C. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med*. 2003;114:180–7.
- Tiainen K, Hurme M, Hervonen A, Luukkaala T, Jylhä M. Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:658–63.
- Nemoto H, Konno S, Sugimoto H, Nakazora H, Nomoto N, Murata M, et al. Anti-TNF therapy using etanercept suppresses degenerative and inflammatory changes in skeletal muscle of older SJL/J mice. *Exp Mol Pathol*. 2011;90:264–70.
- De Gonzalo-Calvo D, Neitzert K, Fernández M, Vega-Naredo I, Caballero B, García-Macía M, et al. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF- α and IL-6 as possible biomarkers. *Free Radic Biol Med*. 2010;49:733–7.
- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:878–88.
- Liu H, Yang Y, Huang G, Tan S, Liu Y. Positive association of pro-inflammatory biomarkers and increased oxidative stress in the healthy elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54:e8–12.
- Veskoukis A, Nikolaidis M, Kyparos A, Kouretas D. Blood reflects tissue oxidative stress depending on biomarker and tissue studied. *Free Radic Biol Med*. 2009;47:1371–4.
- Gale C, Martyn C, Cooper C, Sayer A. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol*. 2007;36:228–35.
- Visser M, Goodpaster B, Kritchevsky S, Newman A, Nevitt M, Rubin S. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:324–33.
- Rikli R, Jones C. Senior fitness test manual. Champaign: Human Kinetics; 2001.
- Cakatay U, Telci A, Kayali R, Tekeli F, Akçay T, Sivas A. Relation of aging with oxidative protein damage parameters in the rat skeletal muscle. *Clin Biochem*. 2003;36:51–5.
- Paniz C, Bairros A, Valentini J, Charão M, Bulcão R, Moro A, et al. The influence of the serum vitamin C levels on oxidative stress biomarkers in elderly women. *Clin Biochem*. 2007;40:1367–72.
- Pedersen B. The disease of physical inactivity—and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *J Physiol*. 2009;587 Pt 23:5559–68.
- Mekrungruangwong T, Seenak P, Luangaram S, Thongsri T, Kumphune S. The serum protein carbonyl content level in relation to exercise stress test. *Int J Health Allied Sci*. 2012;1:200–3.
- Kuwahara H, Horie T, Ishikawa S, Tsuda C, Kawakami S, Noda Y, et al. Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy. *Free Radic Biol Med*. 2010;48:1252–62.
- De Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macía M, Suárez F, Solano J, et al. Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: a principal component analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:663–70.
- Jo E, Lee S, Park B, Kim S. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24:412–22.
- Li Y, Chen Y, John J, Jin B, Mann D, et al. TNF- α acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J*. 2005;19:362–70.
- Carmeli E, Imam B, Bachar A, Merrick J. Inflammation and oxidative stress as biomarkers of premature aging in persons with intellectual disability. *Res Dev Disabil*. 2012;33:369–75.
- Fitzgerald M, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis*. 2010;211:361–70.
- Rossi P, Marzani B, Giardina S, Negro M, Marzatico F. Human skeletal muscle aging and the oxidative system: cellular events. *Curr Aging Sci*. 2008;1:182–91.
- Mooren F, Völcker K. Fisiologia do exercício molecular e celular. São Paulo: Santos Editora; 2012.
- Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:327–36.
- Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehntopf M, et al. Anti-oxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:8665–70.