

Efectos del envejecimiento en el músculo esquelético e impacto del ejercicio en la salud muscular de adultos mayores

Effects of aging on skeletal muscle and the impact of exercise on muscle health in older adults

Hendrick Cabrera-del Sol,^{*,‡} Ramón Mauricio Coral-Vázquez,^{*,§} Luis Javier Cano-Martínez,^{*,¶}

Palabras clave:

músculo esquelético, envejecimiento, músculo.

Keywords:

skeletal muscle, aging, muscle.

* Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional (ESM, IPN). Ciudad de México, México.

‡ Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, ESM, IPN. Ciudad de México, México.

ORCID: 0009-0009-2830-9505

§ Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Ciudad de México, México.

ORCID: 0000-0001-6126-2002

¶ Subdirección de Enseñanza e Investigación, CMN «20 de Noviembre», ISSSTE. Ciudad de México, México. ORCID: 0000-0002-1473-6014

Correspondencia:

Dr. Hendrick Cabrera-del Sol

E-mail: hendrickcabrera0579@gmail.com

Recibido: 6 de junio de 2025

Aceptado: 27 de noviembre de 2025



Resumen

Uno de los fenómenos más comunes durante el envejecimiento es la sarcopenia, caracterizada por la pérdida de masa, fuerza y función del músculo esquelético. En este trabajo se revisan los principales mecanismos moleculares y celulares implicados en el deterioro progresivo del músculo asociado a la edad, tales como la sustitución del tipo de fibras (tipo II a tipo I), la infiltración de tejido fibroadiposo, la fibrosis, la disfunción del metabolismo mitocondrial y la senescencia de las células satélite. Así mismo, se abordan los efectos benéficos del ejercicio físico en procesos como la biogénesis mitocondrial, la expresión de miocinas, la vascularización del tejido muscular y las diferentes regulaciones a nivel epigenéticos en pro de la mejora de la función muscular.

Abstract

One of the most common phenomena during aging is sarcopenia, characterized by the loss of skeletal muscle mass, strength, and function. This work reviews the main molecular and cellular mechanisms involved in the progressive deterioration of aging muscle, such as the shift from type II to type I muscle fibers, infiltration of fibroadipose tissue, fibrosis, mitochondrial metabolic dysfunction, and satellite cell senescence. Additionally, the beneficial effects of physical exercise will be addressed, including its role in promoting mitochondrial biogenesis, myokine expression, muscle tissue vascularization, and various epigenetic regulations that support the improvement of muscle function.

INTRODUCCIÓN

Durante el envejecimiento se presentan distintos cambios fisiológicos que impactan de forma directa en la calidad de vida. Dentro de estos cambios, el más notorio es el deterioro de la función del músculo. Esto afecta tanto la movilidad y la independencia corporal como procesos metabólicos.

El ejercicio físico ha demostrado ser una herramienta útil para combatir los efectos negativos que produce el envejecimiento en el músculo. Existen numerosas investigaciones que demuestran la capacidad de la actividad física para mejorar la función mitocondrial, reducir procesos inflamatorios, promover la síntesis de proteínas y conservar la fuerza del músculo.

Este trabajo abarca los principales efectos del envejecimiento sobre el músculo y los beneficios del ejercicio para disminuirlos, proponiendo el ejercicio físico como una estrategia efectiva para mantener la salud muscular durante la vejez.

Citar como: Cabrera-del Sol H, Coral-Vázquez RM, Cano-Martínez LJ. Efectos del envejecimiento en el músculo esquelético e impacto del ejercicio en la salud muscular de adultos mayores. Invest Discapacidad. 2025; 11 (3): 114-121. <https://dx.doi.org/10.35366/123224>



MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético (ME) es un tejido plástico y dinámico que se encuentra unido a los huesos del cuerpo. Representa aproximadamente el 40% del peso total del cuerpo humano. Se constituye por una red de células tubulares, fusionadas y multinucleadas denominadas fibras musculares, organizadas en grupos más grandes llamados fascículos.¹⁻³ Esta red de fibras se encuentra altamente inervada y vascularizada debido a que las fibras poseen la propiedad de contraerse y relajarse, lo que provoca a su vez una alta demanda de energía. Estas propiedades permiten al ME llevar a cabo su función principal desde una perspectiva mecánica: convertir energía química en energía mecánica para permitir el mantenimiento de la postura y el movimiento del cuerpo y así posibilitar la realización de las actividades diarias. Para llevar a cabo estas actividades, el cuerpo humano cuenta con alrededor de 599 músculos, cada uno con diferentes propiedades contráctiles.²⁻⁴

IMPORTANCIA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN LA SALUD

Más allá de sus propiedades mecánicas y estructurales, el ME es un órgano metabólicamente activo que lleva a cabo funciones primordiales en la homeostasis energética, la inmunorregulación y la prevención de enfermedades crónicas.^{1,3} Su deterioro durante el envejecimiento tiene un impacto negativo en la calidad de vida y la funcionalidad del organismo.

El ME es el principal reservorio de aminoácidos del organismo.^{2,3} Se ha estudiado que las proteínas musculares pueden degradarse en aminoácidos esenciales que funcionan como precursores en la síntesis proteica y en rutas metabólicas como la gluconeogénesis, cuando los niveles séricos de éstos disminuyen en situaciones de estrés fisiológico como el ayuno o en enfermedades críticas.⁵⁻⁷ En condiciones de estrés como traumatismo, sepsis o quemaduras la demanda de aminoácidos producto de la degradación muscular se incrementa y toma un rol primordial para los procesos como la síntesis de enzimas, proteínas inmunológicas y otros factores reparadores.⁸

El ME también desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa, ya que es el principal sitio de captación de glucosa inducida por insulina, volviéndose esencial para el control glucémico y la prevención de enfermedades como la diabetes tipo 2. La reducción de la masa muscular

se ha asociado a una mayor resistencia a la insulina y a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas.⁹

Además, el ME actúa como un órgano endocrino al secretar miocinas tales como IL-6, irisina y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Estas sustancias tienen un efecto antiinflamatorio y modulador sobre otros tejidos y participan en otros procesos como la plasticidad sináptica, la modulación del metabolismo sistémico y la remodelación ósea. Estudios han afirmado que la pérdida muscular afecta negativamente la densidad ósea y la biomecánica corporal, lo que aumenta el riesgo de fracturas y caídas.^{10,11}

INFLUENCIA DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Al envejecer, el ME sufre diferentes cambios, tanto morfológicos como fisiológicos, que afectan su integridad y desempeño. El principal fenómeno que aparece durante el envejecimiento es la pérdida de la fuerza, la función y la masa muscular, fenómeno conocido como sarcopenia (*Tabla 1*).¹²

En el adulto mayor, la sarcopenia es catalogada como un síndrome musculoesquelético asociado a la edad, caracterizado por la disminución del tejido muscular, así como por alteraciones en su calidad, cambios en la composición de las fibras musculares y disminución de la capacidad contráctil del ME.^{13,14} Incluso desde antes de llegar a la tercera edad, el ME empieza a perder masa y volumen; se sabe que después de los 30 años el ser humano empieza a perder alrededor del 0.1 al 1% de la masa muscular y, al llegar a los 74 años, esta pérdida avanza a una tasa anual del 0.8%.¹⁵⁻¹⁷ A nivel motor, este desgaste se ve acompañado por la disminución del número de unidades motoras en los músculos de las piernas, como lo es el tibial anterior.^{18,19} Aunado a esto, la sarcopenia tiene como consecuencia una mayor fragilidad corporal y mayor riesgo de caídas y, por ende, cierta pérdida de autonomía e independencia física.¹⁷

A nivel tisular, en procesos de sarcopenia, existe una disminución en el número y el tamaño de las fibras musculares. Este proceso suele ser selectivo, debido a que las fibras de tipo II, de mecanismo glucolítico y de contracción rápida, son las más afectadas durante este fenómeno.^{20,21} Por el contrario, las fibras de tipo I, de metabolismo oxidativo y contracción lenta, suelen verse menos afectadas durante la sarcopenia. Se conoce que, durante el envejecimiento, hay un aumento en la expresión de enzimas glucolíticas como PKM, PGK1

y GADPH en las fibras de tipo I,^{22,23} así como una disminución de proteínas chaperonas como UNC45B, HSP90AA1, CRYAB en las fibras de tipo II.^{23,24}

Además, se ha observado que, en procesos de sarcopenia en adultos mayores, existen cambios en la arquitectura fascicular y una mayor infiltración de tejido adiposo intramuscular.^{25,26} Durante el envejecimiento se presentan modificaciones en la matriz extracelular como una mayor acumulación de colágeno relacionada con la pérdida de plasticidad en las fibras, lo que conlleva una acumulación excesiva de tejido conectivo, fenómeno conocido como fibrosis endomisial.²⁷⁻²⁹ Aunado a esto, investigaciones recientes afirman que, durante el envejecimiento, los progenitores fibroadipogénicos se diferencian a un estado profibrótico²⁷ que, a su vez, se acompaña de una acumulación de células senescentes y de productos de desecho.³⁰ Estos procesos conducen a un reemplazo progresivo de las fibras musculares funcionales, provocando la ya mencionada pérdida de la función muscular característica de la sarcopenia.

Los cambios mencionados no sólo modifican negativamente la calidad del músculo a nivel tisular, sino que también causan un deterioro a nivel metabólico, incrementando la resistencia anabólica a los aminoácidos y

a la síntesis de proteínas de la ingesta proteica.^{31,32} A nivel proteico, los cambios en el músculo están mediados por las vías catabólicas como la vía de degradación ubiquitina-proteasoma, reguladas a su vez por vías de señalización como la vía IGF-1/Akt/mTOR, las cuales se ven modificadas en el músculo envejecido.^{33,34} Por otro lado, la infiltración de tejido adiposo en las fibras del ME conlleva el aumento de especies reactivas de oxígeno y el incremento de citocinas proinflamatorias tales como IL-6 y TNF- α , favoreciendo un microambiente inflamatorio que promueve la degradación proteica.³⁵⁻³⁸

En consonancia con el deterioro metabólico e inflamatorio, existen estudios que han señalado que el envejecimiento se asocia a un declive en la función mitocondrial en el ME. Se ha estudiado que, con la edad, el contenido mitocondrial disminuye en ambos tipos de fibra del ME.³⁹ A su vez, durante el envejecimiento se incrementa la expresión de proteínas relacionadas con la mitofagia tales como BNIP3 y SQSTM1, y disminuye la expresión de proteínas reguladoras de la fusión mitocondrial como OPA1 y MFN2, especialmente en fibras de tipo II.⁴⁰

Recientemente, un estudio señaló que entre adultos jóvenes y adultos mayores existen diferencias

Tabla 1: Influencia del envejecimiento sobre el músculo esquelético.

Estudio, año de publicación	Población	Tipo de estudio	Resultados
Piasecki et al. 2016	Hombres 26 \pm 5 y 71 \pm 4 años	Transversal	Pérdida de unidades motoras y remodelación neuromuscular con la edad
Engelke et al. 2022	Hombres 20-70 años	Transversal	Aumento de grasa intramuscular con la edad
Grevendonk et al. 2021	20-70 años	Transversal	Reducción de capacidad oxidativa mitocondrial y función física con la edad
Murgia et al. 2017	Adultos jóvenes y mayores	Transversal	Cambios proteómicos específicos por tipo de fibra en el envejecimiento

Tabla 2: Efectos del ejercicio en el músculo esquelético de adultos mayores.

Estudio, año de publicación	Tipo de ejercicio	Protocolo	Resultados
Hurley et al. 2019	Aeróbico	12 semanas, 4 días/semana, 40 minutos a 70% de la frecuencia cardiaca de reserva	\uparrow función microvascular y perfusión muscular
Singh et al. 1999	Resistencia	Programa progresivo 72-98 años	\uparrow fuerza, \uparrow IGF-I intramuscular, \uparrow fibras tipo II
Macedo Santiago et al. 2018	Resistencia	Ocho semanas, tres sesiones/semana	\downarrow IL-6, TNF- α ; \downarrow inflamación sistémica
Grevendonk et al. 2021	Entrenamiento habitual (crónico)	Grupos entrenados versus no entrenados	\uparrow capacidad mitocondrial en mayores entrenados

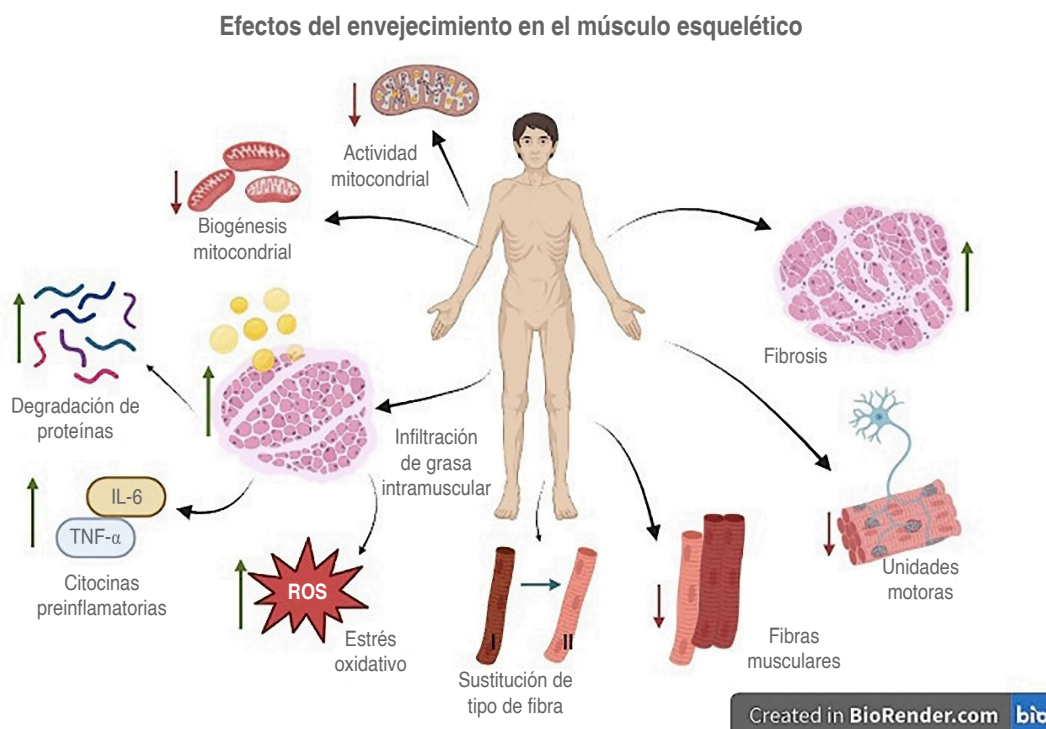


Figura 1: Influencia del envejecimiento sobre procesos involucrados en el músculo esquelético: disminuye la actividad y la biogénesis mitocondrial, el número de unidades motoras y de fibras musculares, las cuales presentan una sustitución de fibras tipo I por fibras tipo II; además, aumenta la infiltración de tejido fibroadiposo muscular, lo que conduce a un incremento en la degradación de proteínas, en la expresión de citocinas proinflamatorias y a un ambiente favorable para la degradación de proteínas. Imagen creada utilizando el programa BioRender (www.biorender.com) ROS = especies reactivas de oxígeno.

notables en cuanto a la respuesta al ejercicio.⁴¹ En este estudio se demostró que los adultos mayores mostraron tener una menor capacidad oxidativa mitocondrial y que existe una correlación entre esta capacidad y la función muscular. Esto sugiere que la disminución de la eficiencia mitocondrial puede contribuir al deterioro de la función del ME asociado con el envejecimiento. De manera conjunta, estos hallazgos refuerzan la idea de que la salud muscular durante el envejecimiento no sólo es esencial para la locomoción, sino que constituye un eje importante para la salud metabólica, inmunológica y funcional; asimismo, la preservación del ME resulta clave para mantener dichas funciones (Figura 1).

BENEFICIOS DEL EJERCICIO EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO DE ADULTOS MAYORES

La disminución de la actividad mitocondrial, asociada a la edad, está relacionada con la falta de actividad

física.⁴² Por otra parte, trabajos de investigación han revelado que la actividad física es beneficiosa para el metabolismo mitocondrial, el aumento de la proteína total y el incremento de la biogénesis mitocondrial a través de la activación de PGC-1 α , que regula la expresión de factores como NRF1 y TFAM, esenciales para la replicación y transcripción del DNA mitocondrial. Esta activación mejora la eficiencia energética del ME y reduce el estrés oxidativo, factores clave en el deterioro muscular asociado a la edad.⁴³⁻⁴⁶ En conjunto, estas adaptaciones mitocondriales mejoran la capacidad oxidativa del músculo y la eficiencia en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), lo cual contribuye a una mayor resistencia a la fatiga muscular en la vejez.

En el ámbito molecular, se sabe que el ejercicio estimula la activación de células satélite y de las vías promotoras de síntesis de proteínas que conducen a la hipertrofia de las fibras musculares.³¹ El ejercicio disminuye la expresión de proteínas que participan

en vías de señalización de degradación muscular como TNF- α e IL-6.^{32,47,48} Se sabe también que el ejercicio aeróbico y anaeróbico en adultos mayores puede incrementar la expresión de miocinas antiinflamatorias como irisina, BDNF, decorina, IGF-1, ácido β -aminoisobutírico, IL-15 y SDF-1 que influyen en distintos procesos metabólicos del organismo.⁴⁹⁻⁵³ Otras miocinas como apelina (aeróbico), BMP-7 y SPARC (aeróbico), y sestrina, involucradas directamente en proceso de formación, irrigación y crecimiento del ME, también se ven incrementadas con el ejercicio aeróbico de resistencia.⁵⁴⁻⁵⁸

El ejercicio optimiza el uso de la glucosa en el ME induciendo así un mayor transporte de GLUT4, lo que permite mantener niveles adecuados de glucosa sérica, disminuyendo el riesgo de resistencia a la insulina;⁵⁹ esto podría compensar también la disminución de fibras glucolíticas.

Otros estudios indican que el ejercicio regular puede reducir la acumulación de células envejecidas en el ME e inducir la activación de rutas antioxidantes como las controladas por enzimas como SOD2 y GPx, que participan en vías que atenúan el estrés oxidativo producido por el envejecimiento, donde hay un aumento del metabolismo de las fibras oxidativas.^{60,61}

MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

En las últimas décadas, estudios han mostrado que el ejercicio físico estimula diferentes mecanismos postranscripcionales en el ME. Se conoce que estos mecanismos pueden mediar modificaciones epigenéticas como son las metilaciones en las histonas, lo que regula la transcripción de distintos genes como *Rbm10* y *Timm8a1*, los cuales participan en procesos como la actividad mitocondrial y el *splicing* alternativo.^{24,62} En el ME el ejercicio induce mecanismos como la metilación m6a del mRNA que modula vías de proliferación y diferenciación celular, atrofia e hipertrofia.⁶³⁻⁶⁸

MODIFICACIONES ESTRUCTURALES

El ejercicio puede estimular adaptaciones en la estructura del ME que son observables en adultos mayores. A nivel de circulación, se ha estudiado que la actividad física incrementa la expresión de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés), incrementando así la angiogénesis y la vascularización del tejido muscular, mejorando así la irrigación sanguínea.⁶⁹ Además, se ha señalado que el ejercicio aeróbico mejora la función micro- y macrovascular en el ME.

Esto puede compensar la pérdida de unidades motoras que ocurre en el envejecimiento, ayudando a preservar la integridad y la función muscular.^{19,69-72} El ejercicio contribuye también a disminuir la infiltración de tejido fibroadiposo en las fibras musculares, contribuyendo a un correcto funcionamiento del ME (Tabla 2).^{73,74}

Estos hallazgos refuerzan que el ejercicio es una actividad importante para conservar el funcionamiento del músculo a lo largo del proceso de envejecimiento.

CONCLUSIONES

El envejecimiento conlleva una serie de cambios morfológicos, funcionales y moleculares que afectan de forma negativa la estructura y el desempeño del ME, incrementando el riesgo de sarcopenia y enfermedades metabólicas. Sin embargo, la evidencia científica demuestra que el ejercicio físico no es sólo una herramienta preventiva, sino que también es una estrategia terapéutica capaz de contrarrestar los diferentes aspectos del deterioro muscular, desde la mejora en la biogénesis mitocondrial y la sensibilidad a los aminoácidos, hasta la activación de rutas anabólicas, antiinflamatorias y antioxidantes. La actividad física regular impacta positivamente en la salud muscular, metabólica y sistémica de las personas mayores.

Referencias

1. Lieber RL, Fridén J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle Nerve*. 2000; 23 (11): 1647-1665.
2. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int*. 2015; 95 (3): 182-194.
3. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: a review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2020; 12 (1): e1462.
4. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compr Physiol*. 2015; 5 (3): 1027-1059.
5. Felig P, Owen OE, Wahren J, Cahill GF Jr. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest*. 1969; 48 (3): 583-593.
6. Felig P. The glucose-alanine cycle. *Metabolism*. 1973; 22 (2): 178-206.
7. Biolo G, Zhang XJ, Wolfe RR. Role of membrane transport in interorgan amino acid flow between muscle and small intestine. *Metabolism*. 1995; 44 (6): 718-724.
8. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inverse regulation of protein turnover and amino acid transport in skeletal muscle of hypercatabolic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 86 (7): 3378-3383.

9. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 95 (9): 2898-2902.
10. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; 87 (4): 1379-1405.
11. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015; 21: 55-69.
12. Chung JY, Kim SG, Kim SH, Park CH. Sarcopenia: how to determine and manage. *Knee Surg Relat Res.* 2025; 37 (1): 12.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 411-423.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16-31.
15. Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr.* 2005; 80 (5): 952-924.
16. Silva AM, Shen W, Heo M, Gallagher D, Wang Z, Sardinha LB et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *Am J Hum Biol.* 2010; 22 (1): 75-81.
17. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength: a quantitative review. *Front Physiol.* 2012; 3: 259.
18. McNeil CJ, Doherty TJ, Stashuk DW, Rice CL. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. *Muscle Nerve.* 2005; 31 (4): 460-466.
19. Piasecki M, Ireland A, Coulson J, Stashuk DW, Hamilton-Wright A, Swiecicka A et al. Motor unit number estimates and neuromuscular transmission in the tibialis anterior of master athletes: evidence that athletic older people are not spared from age-related motor unit remodeling. *Physiol Rep.* 2016; 4 (19): e12987.
20. Brunner F, Schmid A, Sheikhzadeh A, Nordin M, Yoon J, Frankel V. Effects of aging on Type II muscle fibers: a systematic review of the literature. *J Aging Phys Act.* 2007; 15 (3): 335-348.
21. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BB, van Kranenburg J, Verdijk LB et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol.* 2013; 48 (5): 491-498.
22. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev.* 2011; 90 (4): 1447-1530.
23. Murgia M, Toniolo L, Nagaraj N, Ciciliot S, Vindigni V, Schiaffino S et al. Single muscle fiber proteomics reveals fiber-type-specific features of human muscle aging. *Cell Rep.* 2017; 19 (11): 2396-2408.
24. Dickinson JM, Lee JD, Sullivan BE, Harber MP, Trappe SW, Trappe TA. A new method to study in vivo protein synthesis in slow- and fast-twitch muscle fibers and initial measurements in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2010; 107 (5): 1410-1416.
25. Song MY, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 78 (5): 873-879.
26. Engelke K, Ghasemikaram M, Chaudry O, Uder M, Nagel AM, Jakob F et al. The effect of ageing on fat infiltration of thigh and paraspinal muscles in men. *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34 (9): 2089-2097.
27. Stearns-Reider KM, D'Amore A, Beezhold K, Rothrauff B, Cavalli L, Wagner WR et al. Aging of the skeletal muscle extracellular matrix drives a stem cell fibrogenic conversion. *Aging Cell.* 2017; 16 (3): 517-528.
28. Pavan P, Monti E, Bondí M, Fan C, Stecco C, Narici M et al. Alterations of extracellular matrix mechanical properties contribute to age-related functional impairment of human skeletal muscles. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (11): 3992.
29. Fede C, Fan C, Pirri C, Petrelli L, Biz C, Porzionato A et al. The effects of aging on the intramuscular connective tissue. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (19): 11061.
30. Gustafsson T, Ulfhake B. Aging skeletal muscles: what are the mechanisms of age-related loss of strength and muscle mass, and can we impede its development and progression? *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (20): 10932.
31. Burd NA, Gorissen SH, van Loon LJ. Anabolic resistance of muscle protein synthesis with aging. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013; 41 (3): 168-172.
32. Moro T, Brightwell CR, Deer RR, Graber TG, Galvan E, Fry CS et al. Muscle protein anabolic resistance to essential amino acids does not occur in healthy older adults before or after resistance exercise training. *J Nutr.* 2018; 148 (6): 900-909.
33. Francaux M, Demeulder B, Naslain D, Fortin R, Lutz O, Caty G et al. Aging reduces the activation of the mTORC1 pathway after resistance exercise and protein intake in human skeletal muscle: potential role of REDD1 and impaired anabolic sensitivity. *Nutrients.* 2016; 8 (1): 47.
34. Fry CS, Drummond MJ, Glynn EL, Dickinson JM, Gundermann DM, Timmerman KL et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. *Skelet Muscle.* 2011; 1 (1): 11.
35. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 281 (2): E335-E347.
36. Toth MJ, Matthews DE, Tracy RP, Previs MJ. Age-related differences in skeletal muscle protein synthesis:

- relation to markers of immune activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 287 (5): E883-E891.
37. Addison O, Drummond MJ, LaStayo PC, Dibble LE, Wende AR, McClain DA et al. Intramuscular fat and inflammation differ in older adults: the impact of frailty and inactivity. *J Nutr Health Aging.* 2014; 18 (5): 531-538.
 38. Kunz HE, Lanza IR. Age-associated inflammation and implications for skeletal muscle responses to exercise. *Exp Gerontol.* 2023; 176: 112177.
 39. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 101 (15): 5618-5623.
 40. Romanello V, Sandri M. Mitochondrial quality control and muscle mass maintenance. *Front Physiol.* 2016; 6: 422.
 41. Grevendonk L, Connell NJ, McCrum C, Fealy CE, Bilet LM, Bruls YMH et al. Impact of aging and exercise on skeletal muscle mitochondrial capacity, energy metabolism, and physical function. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 4773.
 42. Broskey NT, Boss A, Fares EJ, Greggio C, Gremion G, Schlüter L et al. Exercise efficiency relates with mitochondrial content and function in older adults. *Physiol Rep.* 2015; 3 (6): e12418.
 43. Geng T, Li P, Okutsu M, Yin X, Kwek J, Zhang M et al. PGC-1 α plays a functional role in exercise-induced mitochondrial biogenesis and angiogenesis but not fiber-type transformation in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010; 298 (3): C572-C579.
 44. Gouspillou G, Sgarioto N, Norris B, Barbat-Artigas S, Aubertin-Leheudre M, Morais JA et al. The relationship between muscle fiber type-specific PGC-1 α content and mitochondrial content varies between rodent models and humans. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103044.
 45. Scalzo RL, Peltonen GL, Binns SE, Shankaran M, Giordano GR, Hartley DA et al. Greater muscle protein synthesis and mitochondrial biogenesis in males compared with females during sprint interval training. *FASEB J.* 2014; 28 (6): 2705-2714.
 46. Lundby C, Jacobs RA. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Exp Physiol.* 2016; 100 (1): 17-22. doi: 10.1113/EP085319,
 47. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J.* 2001; 15 (2): 474-481.
 48. Macedo Santiago LA, Neto LGL, Borges-Pereira G, Leite RD, Mostarda CT, de Oliveira-Brito-Monzani J et al. Effects of resistance training on immunoinflammatory response, TNF-alpha gene expression, and body composition in elderly women. *J Aging Res.* 2018; 2018: 1467025.
 49. Deuschle M, Blum WF, Frystyk J, Orskov H, Schweiger U, Weber B et al. Endurance training and its effect upon the activity of the GH-IGFs system in the elderly. *Int J Sports Med.* 1998; 19 (4): 249-244.
 50. Singh MA, Ding W, Manfredi TJ, Solares GS, O'Neill EF, Clements KM et al. Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *Am J Physiol.* 1999; 276 (1): E134-E143.
 51. Molfino A, Amabile MI, Ammann T, Lai S, Grosso A, Lionetto L et al. Longitudinal physical activity change during hemodialysis and its association with body composition and plasma BAIBA levels. *Front Physiol.* 2019; 10: 804.
 52. Crisol BM, Lenhare L, Gaspar RS, Gaspar RC, Muñoz VR, da Silva ASR et al. The role of physical exercise on Sestrin1 and 2 accumulations in the skeletal muscle of mice. *Life Sci.* 2018; 193: 97-102.
 53. Yargic MP, Torgutalp S, Akin S, Babayeva N, Torgutalp M, Demirel HA. Acute long-distance trail running increases serum IL-6, IL-15, and Hsp72 levels. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019; 44 (6): 626-631.
 54. Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2006; 78 (12): 1153-1159.
 55. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut.* 2013; 62 (6): 881-889.
 56. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38 (5): 706-713.
 57. Kwak SE, Cho SC, Bae JH, Lee J, Shin HE, Zhang D et al. Effects of exercise-induced apelin on muscle function and cognitive function in aged mice. *Exp Gerontol.* 2019; 126: 110710.
 58. Kim JS, Lee YH, Yi HK. Gradual downhill running improves age-related skeletal muscle and bone weakness: implication of autophagy and bone morphogenetic proteins. *Exp Physiol.* 2016; 100 (12): 1528-1540.
 59. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 98 (1): 337-343. doi: 10.1152/jappphysiol.00123.2005
 60. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev.* 2008; 7 (1): 34-42.
 61. Sousa-Victor P, Gutarra S, García-Prat L, Rodríguez-Ubreva J, Ortet L, Ruiz-Bonilla V et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature.* 2014; 505 (7488): 315-321.
 62. Murach KA, Dimet-Wiley AL, Wen Y, Brightwell CR, Latham CM, Dungan CM et al. Late-life exercise mitigates skeletal muscle epigenetic aging. *Aging Cell.* 2022; 21 (1): e13527.
 63. Diao LT, Xie SJ, Lei H, Qiu XS, Huang MC, Tao S et al. METTL3 regulates skeletal muscle specific miRNAs

- at both transcriptional and post-transcriptional levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 551: 52-58.
64. Liang Y, Han H, Xiong Q, Yang C, Wang L, Ma J et al. METTL3-mediated m6A methylation regulates muscle stem cells and muscle regeneration by Notch signaling pathway. *Stem Cells Int.* 2021; 2021: 9955691.
 65. Petrosino JM, Hinger SA, Golubeva VA, Barajas JM, Dorn LE, Iyer CC et al. The m6A methyltransferase METTL3 regulates muscle maintenance and growth in mice. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 167.
 66. Feng S, Zhou H, Lin X, Zhu S, Chen H, Zhou H et al. Exercise promotes skeletal muscle growth in adolescents via modulating Mettl3-mediated m6A methylation of MyoD in muscle satellite cells. *Cell Mol Biol Lett.* 2024; 29 (1): 149.
 67. Huang H, Weng H, Sun W, Qin X, Shi H, Wu H et al. Recognition of RNA N6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol.* 2018; 20 (3): 284-294.
 68. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Shi Y, Yang X, Xiao W et al. FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. *Cell Res.* 2014; 24 (12): 1403-1419.
 69. Tryfonos A, Tzanis G, Pitsolis T, Karatzanos E, Koutsilieris M, Nanas S et al. Exercise training enhances angiogenesis-related gene responses in skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Cells.* 2021; 10 (8): 1915.
 70. Baum O, Gübeli J, Frese S, Torchetti E, Malik C, Odriozola A et al. Angiogenesis-related ultrastructural changes to capillaries in human skeletal muscle in response to endurance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2015; 119 (10): 1118-1126.
 71. Jensen L, Bangsbo J, Hellsten Y. Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2004; 556 (Pt 2): 570-581.
 72. Hurley DM, Williams ER, Cross JM, Riedinger BR, Meyer RA, Abela GS et al. Aerobic exercise improves microvascular function in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51 (4): 772-780.
 73. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (6): 1579-1584.
 74. Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC. Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise. *J Nutr Health Aging.* 2010; 14 (5): 361-365.

Financiación: no se recibió financiamiento adicional de agencias públicas, comerciales o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses: los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses que pueda haber influido en la realización o presentación de este estudio.