







# Efecto de la osteocalcina y el ejercicio físico, sobre la función cognitiva en adultos y adultos mayores: una revisión sistemática

Diciembre 2024, Vol. 16, N°4, 19-36

revistas.unc.edu.ar/index.php/racc

Jiménez-Morales, Verónica<sup>\*, a</sup> ; Ledesma-Amaya, Luis Israel<sup>a</sup> ; Vázquez-Moreno, Almitra<sup>b</sup> ; Delgado-Olivares, Luis<sup>c</sup> ; Lerma-Talamantes, Abel<sup>a</sup> ; Bosques-Brugada, Lilián Elizabeth<sup>a</sup> 

## Artículo de Revisión

Resumen	Abstract	Tabla de Contenido
<p>Ante la práctica de ciertos tipos de ejercicio físico, la Osteocalcina (OC) y sus variantes (ucOCN) pueden ser estimuladas y por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, establecer una asociación con el funcionamiento de la corteza temporal derecha y estimular el aprendizaje y la memoria. En este trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura del efecto de la OC sobre funciones cognitivas implicadas en adultos y adultos mayores, que practican diversos tipos de ejercicio físico sustentada bajo la guía PRISMA en bases de datos como: PubMed, Scielo, Google Académico, Cochrane library y Redalyc de 2019 a 2023. Por los criterios de exclusión, de 35 artículos se eliminaron aquellos sin corte experimental, basados en modelos murinos y niños. Se obtuvieron finalmente 16 artículos. Concluimos reafirmando una conexión entre OC, ejecución de ejercicio físico y asociación entre funciones motoras y cognitivas como: atención, memoria y funciones ejecutivas.</p> <p><i>Palabras clave:</i> función cognitiva, ejercicio físico, osteocalcina, adultez.</p>	<p><b>Effect of osteocalcin and physical exercise on cognitive function in adults and older adults: a systematic review.</b> When practicing certain types of physical exercise, Osteocalcin (OC) and its variants (ucOCN) can be stimulated and due to their ability to cross the blood-brain barrier, establish an association with the functioning of the right temporal cortex and stimulate learning and memory. In this work, a systematic review of the literature on the effect of OC on cognitive functions involved in adults and older adults, who practice various types of physical exercise, was carried out under the PRISMA guide in databases such as: PubMed, Scielo, Google Scholar, Cochrane library and Redalyc from 2019 to 2023. Due to the exclusion criteria, from 35 articles, those without an experimental cut, based on murine models and children, were eliminated. Finally, 16 articles were obtained. We conclude by reaffirming a connection between OC, execution of physical exercise and association between motor and cognitive functions such as: attention, memory and executive functions.</p> <p><i>Keywords:</i> cognitive function, physical exercise, osteocalcin, adulthood</p>	<p>Introducción 19</p> <p>Procedimiento 21</p> <p>Resultados 22</p> <p>Discusión 32</p> <p>Referencias 33</p>

Recibido el: 23 de mayo de 2024; Aceptado el 26 de agosto de 2024

Editaron este artículo: Javier del Río Olvera, Débora Mola, Verónica Ramirez, y Julieta Moltrasio.

La Osteocalcina (OC), también llamada proteína del ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico óseo, es sintetizada por la acción de los osteoblastos y ha sido tradicionalmente utilizada en la práctica clínica e investigación como un marcador de recambio óseo (Battafarano et al., 2020; Smith et al., 2020).

La OC presenta formas carboxiladas (cOCN) localizadas principalmente en el hueso. También

se puede presentar de forma descarboxilada, subcarboxilada y no carboxilada (ucOCN). Algunas de estas formas funcionan de manera parácrina y endócrina, participan en el metabolismo de la glucosa e influyen en el hígado, el músculo esquelético, los testículos, los vasos sanguíneos y el intestino delgado (Nakamura et al., 2020; Rubert & De la Piedra, 2020).

Estudios indican que la ucOCN tiene la

<sup>a</sup> Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Psicología, Pachuca Hidalgo, México

<sup>b</sup> Escuela Superior Atotonilco de Tula (ESAT), Atotonilco de Tula, Hidalgo, México

<sup>c</sup> Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Nutrición, Pachuca, Hidalgo, México

\*Enviar correspondencia a: Jiménez-Morales, V. E-mail: [ji490067@uaeh.edu.mx](mailto:ji490067@uaeh.edu.mx)

Citar este artículo como: Jiménez-Morales, V., Ledesma-Amaya, L. I., Vázquez-Moreno, A., Delgado-Olivares, L., Lerma-Talamantes, A., y Bosques-Brugada, L. E. (2024). Efecto de la osteocalcina y el ejercicio físico, sobre la función cognitiva en adultos y adultos mayores: una revisión sistemática. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 16(4), 19-36.

capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica presentándose principalmente en áreas cerebrales como el tronco encefálico, el tálamo y el hipotálamo. En el tronco encefálico se une a los núcleos del rafe dorsal y medial, e influye en la síntesis y señalización de la serotonina; en el mesencéfalo se une a las neuronas del área tegmental ventral facilitando la síntesis de dopamina (Shan et al., 2019). El hipocampo presenta relación con la memoria episódica y semántica (Duff et al., 2020). Se ha observado, que la ucOCN se une con las proteínas Gpr158 en la región CA3 del hipocampo funcionando a través de receptores de inositol1, 4 y 5 trifosfato, los cuales son canales de calcio en el retículo endoplasmático que permiten su salida al aumentar su concentración (Duff et al., 2020). La región CA3 tiene la capacidad de recuperar un patrón completo de actividad a partir de entradas parciales o degradadas, por lo que tiene un papel fundamental tanto en los procesos de codificación como en la recuperación de la memoria (Chauhan et al., 2021).

También se ha observado que en la región CA3 existe interacción entre ucOCN y factor neurotrófico derivado del cerebro -BDNF- (Bonanno et al., 2019), el cual es considerado como una exerquina miembro de la familia de factores de crecimiento de las neurotrofinas y regulador de la supervivencia neuronal y plasticidad cerebral (Lee & Jun, 2019).

Las exerquinas son factores que permiten establecer una homeostasis metabólica en diferentes órganos al ser secretadas por los músculos esqueléticos, huesos, tejidos adiposos e hígado en respuesta al ejercicio; pueden ser liberadas al torrente sanguíneo atravesando la barrera hematoencefálica e incidiendo positivamente en la neuroplasticidad y los procesos cognitivos (Lee et al., 2019). Además, son secretadas ante sesiones de ejercicio aeróbico o de resistencia de tipo agudo (caracterizado por episodios únicos de ejercicio) y de tipo crónico (compuesto por varias sesiones), y mantienen sus cambios incluso en estado de reposo (Chow et al., 2022).

El campo de estudio de la OC como exerquina derivada de los huesos surge con el aumento del potencial estado metabólico que provoca; poniendo en evidencia una interacción hueso-cerebro y ejercicio (Lee et al., 2019; Vints et al., 2022). Tal es el caso de investigaciones con

modelos murinos jóvenes y maduros expuestos a una ejercitación en cinta rodante en las que se observó una adaptación de sus miofibrillas musculares ante el ejercicio, induciendo un aumento en los niveles séricos de tOCN y ucOCN después de correr (Battafarano et al., 2020; Kang et al., 2023).

Por otra parte, investigaciones de OC con modelos animales enfocadas en enfermedades como diabetes mellitus tipo II, obesidad y osteoporosis, han obtenido en el transcurso de sus estudios resultados adicionales que respaldan la asociación entre la OC con el hipocampo. Por ejemplo, la disminución de comportamientos depresivos en ratones macho y hembras alimentadas con una dieta alta en grasas y mayor capacidad de resolución de problemas de memoria espacial cuando la OC fue inducida por el ejercicio (Winberg et al., 2020).

En la etapa de la vejez, se presentan numerosas anomalías óseas y de fragilidad asociadas a deterioro cognitivo o alteraciones neurológicas, mostrando una relación entre el síndrome de fragilidad física y disminución en funciones cognitivas, tales como procesamiento de información más lento, disminución de la capacidad atencional, deterioro en la memoria y declive en funciones ejecutivas y del lenguaje (Blanski Grden et al., 2020; Borda et al., 2019; Otero-Montoto & Durán-Bouza, 2023). También se ha identificado que las personas con menor densidad mineral ósea tienen un riesgo dos veces mayor de demencia, lo cual respaldaría que la noción de la alteración del hueso puede estar asociada a procesos cognitivos y de envejecimiento (Bonanno et al., 2019; Rubert & De la Piedra, 2020).

En concordancia con lo anterior, mediante el estudio de Smith et al. (2020) detectaron que la OC es más alta en la edad adulta temprana y mantiene resultados mixtos en adultos mayores mostrando un patrón en forma de "U" en el cual, la relación de la ucOCN/ cOCN y la cOC/ tOCN tiende a variar, posiblemente debido a una asociación negativa con la fuerza muscular y la disminución de la actividad física.

El neurocientífico Kandel (2019) hace alusión a que la OC disminuye con la edad, pero si el efecto observado en modelos murinos viejos es el mismo que en el adulto mayor, se abre la posibilidad de que el ejercicio físico se convierta en un tratamiento no farmacológico que contribuya

a prevenir y paliar alteraciones biosociológicas relacionadas con la vejez. Por ello, es importante realizar un análisis más profundo sobre como los programas de ejercicio físico establecen mediciones de los parámetros de la OC, así como la variedad de sus formas; ya que pocos estudios brindan dicha información, así como distribuciones específicas por edad, características biológicas de la población estudiada e impacto directo o indirecto sobre la función cerebral (Karsenty, 2023; Nakamura et al., 2021; Smith et al., 2020). De esta forma, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática del efecto de la OC en adultos y adultos mayores, su impacto mediante ejercicio físico: aeróbico, de resistencia y multicomponente, y la asociación con la capacidad cognitiva de memoria en adultos y adultos mayores.

### Procedimiento

#### Criterios de inclusión y exclusión

De acuerdo a las directrices PRISMA (Page et al., 2021) mediante la estrategia PICO, se definieron las palabras clave y operadores booleanos para la búsqueda bibliográfica. Se

consideraron aquellos estudios experimentales que evaluaron el efecto de la OC en poblaciones de personas adultas y adultas mayores con o sin comorbilidades, dando un especial énfasis de este biomarcador ante la ejecución de actividad física o el estudio de parámetros cerebrales y/o cognitivos.

Como estrategias de búsqueda, los artículos se seleccionaron a través de las bases de datos: 1. PubMed, 2. Scielo, 3. Google Académico, 4. Cochrane library y 5. Redalyc. Se introdujeron búsquedas juntas o intercaladas en inglés y español con las siguientes palabras claves respectivamente: ((((((osteocalcin) OR (exerquin)) AND (physical exercise)) OR (physical training)) AND (cognition)) OR (brain plasticity)) OR (brain). Para la búsqueda en español se utilizaron las palabras clave: ((((((osteocalcina) OR (exerquina)) AND (ejercicio físico)) OR (entrenamiento físico)) AND (cognición)) OR (plasticidad cerebral)) OR (cerebro) (Ver Tabla 1). Para los dos tipos de búsqueda se limitó el periodo comprendido entre enero 2019 a diciembre 2023.

**Tabla 1**

Métodos de búsqueda	PubMed	Scielo	Google Académico	Cochrane library	Redalyc
((((((osteocalcin) OR (exerquin)) AND (physical exercise)) OR (physical training)) AND (cognition)) OR (brain plasticity)) OR (brain)	14.728	0	17.400	0	5.166
((((((osteocalcina) OR (exerquina)) AND (ejercicio físico)) OR (entrenamiento físico)) AND (cognición)) OR (plasticidad cerebral)) OR (cerebro)	41	361	22	1.218	13.226

#### Selección de los estudios

El inicio de la búsqueda dio un total de 37.294 artículos en inglés y 14.868 artículos en español, dando un total de 52.162. Se realizó una primera selección en la que se eliminaron artículos duplicados, que no incluyeran las palabras claves seleccionadas en el título y que no fueron estudios empíricos. Se obtuvieron 276 artículos que fueron

conjunto de datos electrónicos.

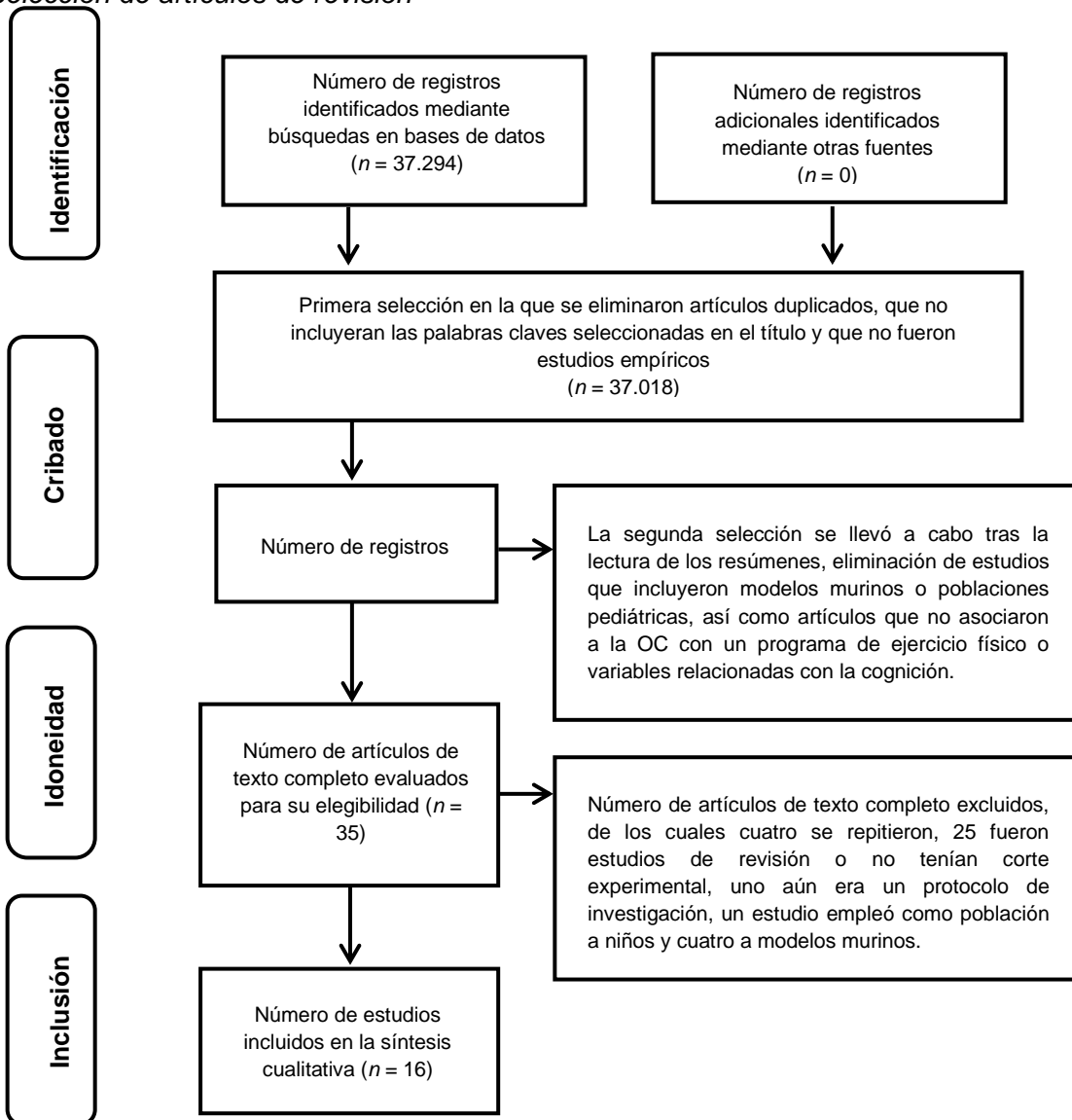
La segunda selección se llevó a cabo tras la lectura de los resúmenes y la eliminación de estudios que incluyeran modelos murinos o poblaciones pediátricas, así como artículos que no asociaron a la OC con un programa de ejercicio físico o variables relacionadas con la cognición. De esta selección se obtuvieron 51 artículos evaluados para su elegibilidad con lectura del texto completo. Fueron excluidos 35 de los cuales, cuatro se repitieron, 25 fueron estudios de revisión

exportados al programa Excel para conformar un

o no tenían corte experimental, uno aún era un protocolo de investigación, un estudio empleó como población a niños y cuatro a modelos

murinos. Finalmente, se incluyeron 16 artículos para el análisis que cubrieron los propósitos de esta revisión (Ver Figura 1).

**Figura 1.**  
*Selección de artículos de revisión*



Nota. Adaptado del esquema de Moher et al. (2009).

## Resultados

La descripción de estos estudios se centró en 16 investigaciones empíricas, de las cuales 12 son ensayos clínicos (Aktitiz et al., 2022; Armamento-Villarreal et al., 2020; Castle et al., 2020; Hiam et al., 2021; Kortas et al., 2020; Mohammad Rahimi et al., 2020; Nakamura et al., 2021; Nicolini et al., 2020; Rostamizadeh et al., 2019; Sadowska-

Krepa et al., 2023; Smith et al., 2020; Wu et al., 2020). Las cuatro investigaciones restantes se clasificaron como: cuasiexperimental, correlacional-retrospectiva, estudio de cohorte longitudinal y estudio retrospectivo de casos y cohortes (Bakhtiyari et al., 2021; Liu et al., 2022; Ross et al., 2022; Shin & Nam, 2023).

De los artículos elegidos para formar parte de esta revisión se extrajeron los siguientes datos: a)

autor y año, b) objetivo, c) tipo de estudio, c) muestra, edad y número de grupos, d) intervención y e) medidas de resultado bioquímicas (con valores de OC), físicas y/o neurocognitivas si fueron reportadas (Ver Tabla 2).

Los estudios emplearon dos tipos de análisis considerando que pocos de ellos se centraron en todas las variables juntas. El primero consistió en examinar el efecto de la actividad o el ejercicio físico sobre los niveles de la OC, la cOCN o ucOCN. El segundo consistió en una relación directa o indirecta entre la OC, la cOCN o la ucOCN con procesos cerebrales o funciones cognitivas.

### **Ejercicio físico, OC, cOCN y ucOCN**

Todos los estudios que analizaron estas dos variables llegaron a una conclusión similar en la cual, la actividad o ejercicio físico estuvo correlacionada con la modificación en los niveles de este biomarcador (Aktitiz et al., 2022; Armamento-Villarreal et al., 2020; Bakhtiyari et al., 2021; Hiam et al., 2021; Kortas et al., 2020; Mohammad Rahimi et al., 2020; Nicolini et al., 2020; Rostamizadeh et al., 2019; Sadowska-Krępa et al., 2023; Smith et al., 2020). También fue posible observar particularidades entre cada uno.

En comparativa con diferentes tipos de ejercicio físico, se observó que la ucOCN sérica aumentó principalmente después de los entrenamientos aeróbicos o combinados. En el estudio de Mohammad Rahimi et al. (2020), el incremento de la ucOCN se percibió ante tres tipos de ejercicio en hombres adultos obesos árabes: AIEX (aeróbico), REX (fuerza) y CEX (combinado). Pero su incremento fue mayor en AIEX (25.02%) y CEX (27.53%) y menor en REX (5.4%) ( $p = .05$ ). De forma semejante, en la investigación de Bakhtiyari et al. (2021), el programa de entrenamiento aeróbico condujo a un aumento significativo en el calcio y la OC ( $p = .001$ ) en comparación con el grupo control donde todos eran hombres adultos, árabes y sanos. Estos trabajos coincidieron con el de Kortas et al. (2020), quien después de ocho semanas de intervalo aeróbico reportó disminución de peso e índice de masa corporal (IMC) e incremento significativo de consumo máximo de oxígeno y la OC sérica ( $p = .001$ ) del grupo experimental contra un grupo control, ambos con mujeres posmenopáusicas caucásicas de más de 66 años.

Por otra parte, la investigación efectuada por Rostamizadeh et al. (2019) también coincidió en el incremento entre la OC y ejercicio físico aeróbico. Sus resultados reportaron después de un entrenamiento de marcha nórdica mejoras en los componentes de la aptitud física, disminución de los niveles de miostatina derivada del músculo esquelético (MSTN) ( $p < .001$ ) y de hierro sérico. Por otro lado, hubo incremento de la adiponectina y los niveles de la ucOC ( $p = .03$ ) en hombres árabes con sobrepeso de mediana edad.

La investigación de Armamento-Villarreal et al. (2020), que comparó ejercicio aeróbico, de resistencia y aeróbico más resistencia, mostró efectos significativos para el ejercicio aeróbico, generando valores más altos para la OC, la insulina y los niveles de función de las células B en comparación con el ejercicio de resistencia y combinado. Además, los cambios en la OC se correlacionaron con cambios en la Densidad Mineral Ósea (DMO) total de la cadera ( $p = .008$ ) gracias al ejercicio aeróbico. Cabe mencionar que la DMO en la cadera disminuyó menos en el grupo resistencia (0.7%) y el grupo combinado (1.1%) que en el grupo aeróbico (2.6%) en adultos mayores caucásicos con obesidad.

Sadowska-Krępa et al. (2023) mostraron un incremento en enzimas antioxidantes tales como el glutatión reducido el cual es un potente antioxidante al hacer una comparación entre tres grupos de personas que caminaron diferentes cantidades de pasos. El mayor incremento se observó en el grupo que ejecutó una mayor cantidad de pasos. Asimismo, se efectuó una medición de recambio óseo a través de las concentraciones del metabolito de la vitamina D3, calcio, OC, CTX-I y PTH que regulan el nivel de calcio en la sangre. Estos metabolitos incrementaron más sus niveles en el grupo que ejecutó mayor actividad física (10.000 pasos). Los autores atribuyeron este incremento a mayor tiempo de exposición al sol a través del cual la piel sintetizó la vitamina D3 en respuesta a los rayos UVB induciendo al mismo tiempo el incremento de OC.



**Tabla 2.**

*Total de investigaciones empíricas incluidas en el análisis*

Autor (año)	Objetivo	Tipo de estudio	n = /edad/ grupos	Intervención	Medidas de resultado			
					Bioquímicas	Valores OC	Físicas	Neurocognitivas
Smith et al., 2020	Probar la hipótesis de que una proporción más alta de UcOC/tOC se asocia con una función muscular reducida (fuerza y función física) y un mayor riesgo de hospitalizaciones relacionadas con caídas a largo plazo.	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego.	1261 mujeres mayores caucásicas (75.2 ± 2.7 años) hospitalizadas por caídas.	Examen de los datos completos y verificados de hospitalización vascular ateroesclerótica y mortalidad de un ensayo aleatorizado controlado (ECA) de 5 años de duración y 4.5 años de seguimiento posterior al ensayo.	Análisis con suero para (ucOC) con pre-tratamiento de muestras con 5 mg/ml de hidroxipatita e inmunoensayo de electroquimioluminiscencia tipo sándwich.	tOC = 25.05 ± 10.28 ng/mL, ucOC = 11.99 ± 5.34 ng/ml, ucOC/tOC = 0.49 ± 0.12	Composición corporal (báscula digital, absorcimetría de rayos x de energía dual). Parámetros musculares y niveles de actividad física Timed-Up and Go (TUG) para función física y dinamómetro de mano para fuerza de agarre). Presión arterial (esfigmomanómetro de mercurio).	No se registraron.
Mohammad Rahimi et al., 2020	Examinar el impacto del ejercicio aeróbico, de resistencia o el ejercicio concurrente sobre la preptina sérica, la osteocalcina subcarboxilada y la adiponectina de alto peso molecular (HMW-APN) en adultos obesos con síndrome metabólico.	Ensayo clínico aleatorizado	44 hombres obesos árabes (45.5 ± 4.6 años) con síndrome metabólico. 4 grupos: g1 = AIEX, g2 = REX, g3 = CEX y g4 = CON. (No ejercicio).	Tres protocolos: AIEX (calentamiento, intervalos al 90% de la Fcpico, caminar/correr en cinta rodante al 70% de la Fcpico). REX (7 máquinas de ejercicios con pesas efectuando 2 series de 15 a 20 repeticiones intensidad 40 a 45%). CEX (semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11 realizó AIEX 2 veces por semana y REX 1 vez por semana y en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 realizaron REX 2 veces por semana y AIEX una vez por semana).	Análisis de preptina, HMW-APN y ucOCN mediante un kit ELISA.	No se registraron.	Índice de masa corporal (medido mediante fórmula) altura y masa corporal medido mediante estiómetro y báscula digital. Frecuencia cardíaca en reposo medida mediante esfigmomanómetro de mercurio. Ingesta de energía se estimó utilizando un diario de alimentación explicado por un dietista.	No se registraron.

Jiménez-Morales, V. et al./ RACC, 2024, Vol. 16, N°4,19-36

Kortas et al., 2020	Evaluar la relación entre las exerquinas y el metabolismo del hierro en mujeres mayores antes y después de un entrenamiento de marcha nórdica.	Ensayo clínico aleatorizado	36 mujeres posmenopáusicas caucásicas (66 ± 5 años). Dos grupos: g1 = ejercicio, g2 = descanso.	Marcha nórdica, 12 semanas, tres veces por semana, 60 minutos.	Glucosa: analizador Cobos 6000 (ROCHE); ferritina sérica: SYSMEX XE 2100; insulina: inmunoensayo de DiaMetra; nivel de osteocalcina sérica kit ELISA.	PRE- 38.9 ± 26.04 POST- 41.6 ± 25.09	Medidas de composición corporal: masa y composición corporal: pletismógrafo de impedancia multifrecuencia. Impedancia de la parte del cuerpo: seis frecuencias diferentes (1, 5, 50, 250, 500 y 1000 kHz); electrodo táctil de ocho polos.	No se registraron.
Nicolini et al., 2020	Evaluar la excitabilidad corticoespinal, facilitación intracortical (ICF) e inhibición intracortical de intervalo corto (SICI) mediante estimulación magnética transcraneal (TMS) y marcadores bioquímicos séricos: Factor neurotrófico derivado del cerebro (FDFN), catepsina total y precursora, UOC, cOCN e irisina.	Ensayo clínico controlado.	40 hombres sedentarios caucásicos (23 ± 3 años), dos grupos: g1 = ejercicio, g2 = descanso.	Tres sesiones de sesión de intervalos HIIE de alta intensidad.	Marcadores bioquímicos séricos: factor neurotrófico derivado del cerebro, catepsina total y precursora, (ucOC), cOCN e irisina mediante kit ELISA.	PRE: unOCN /tOCN (0.352 ± 0.091) cOCN (10.713 ± 3.187). POST: unOCN /tOCN (0.412 ± 0.090) cOCN (9.077 ± 2.314)	No se registraron.	Excitabilidad cortiespinal: electromiografía, umbral motor en reposo y ante la contracción del ejercicio: estimulación magnética transcraneal (TMS).
Rostami zadeh et al., 2019	Investigar los efectos de diferentes entrenamientos físicos sobre la función de las células β, la resistencia a la insulina y los niveles de osteocalcina en hombres con	Ensayo clínico controlado.	33 hombres árabes (31.5 ± 2.23) con sobrepeso. Tres grupos, g1 = ejercicio aeróbico, g2 = ejercicio resistencia, g3 = descanso.	Ejercicio aeróbico y ejercicio resistencia, ocho semanas, tres veces por semana, 60 minutos.	OCN mediante ELISA (sensibilidad de 0.026 ng/ml). Resistencia a la insulina y función de las células β mediante la evaluación de modelo de homeostasis de resistencia a la insulina.	Ejercicio aeróbico: (línea base: 23.51 ± 3.01, seguimiento: 26.43 ± 3.38). Ejercicio resistencia: (línea base: 25.05 ± 3.78, seguimiento: 26.40 ± 3.64)	Nutrición: mantener régimen habitual y evitar tomar suplementos. Adherencia a la dieta: mediante registros de alimentos autoinformados utilizando una aplicación de seguimiento nutricional.	No se registraron.

sobrepeso.

Nakamura et al., 2021	Analizar la relación entre los cambios en la función cognitiva y los niveles séricos de osteocalcina, factor de crecimiento similar a la insulina 1 y albúmina en personas mayores que viven en comunidad.	Ensayo clínico controlado.	76 personas mayores asiáticas que viven en comunidad (63 a 91 años). Dos grupos: g1 = deterioro cognitivo, g2 = sin deterioro cognitivo.	15 minutos de tareas intelectuales + 45 minutos de ejercicio físico (baile ligero), una vez por semana, durante 13 semanas y una hora por sesión.	OC, IGF-1 y albúmina medida mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	Correlación entre OC en el grupo con deterioro cognitivo y en el grupo sin deterioro: $r = .286$ ( $p = .012$ ).	No se registraron.	Evaluación de función cognitiva: Versión japonesa de Minimental State Examination (MMSE).
Shin & Nam, 2023	Evaluar los efectos de la obesidad y la osteocalcina sobre el metabolismo de la glucosa en el cerebro.	Estudio retrospectivo de casos y cohortes.	179 hombres sanos, asiáticos ( $46.20 \pm 6.22$ ).	Revisión retrospectiva los datos de los participantes sometidos a exámenes de salud.	Recolección de muestras de sangre para medir niveles de glucosa. Hemoglobina glucosilada y osteocalcina mediante métodos de laboratorio estándar (no especificados).	Cerebro izquierdo, lóbulo anterior (coordenadas -24, -40, -30), correlación negativa con OC, ( $p = .009$ ).	Medición antropométrica: alturas, pesos e índice de masa corporal, densidad mineral ósea de columna lumbar y fémur mediante absorciometría de rayos X.	Tomografía por emisión de positrones y análisis de imágenes (programa Medical Image Data Examiner de Amide).
Ross et al., 2022	Determinar la relación entre la osteocalcina subcarboxilada y la esclerostina y su asociación con la cognición de mujeres WLWH de mediana edad y mujeres seronegativas al VIH demográficamente similares.	Estudio de cohorte longitudinal multisitio.	252 mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas (164 WLWH y 88 mujeres VIH-) (40 a 60 años).	Muestras de plasma almacenadas y recolectadas en un subsidio musculoesquelético.	Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas para analizar ouOCN.	No se registraron.	No se registraron.	Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (evaluación de aprendizaje y evaluación de memoria, recuperación sin demora). Prueba de secuenciación de letras y números (atención/memoria de trabajo), Trail Making Test (Función ejecutiva), Stroop (velocidad de procesamiento con Symbol Digit Modalities). Fluidez verbal (prueba de



asociación de palabras orales controladas), Fluidez (prueba de animales) y habilidades motoras (Grooved Pegboard).

Hiam et al., 2021	Examinar si la osteocalcina total y sus formas responden de manera diferente entre sexos después de una serie aguda de ejercicio en intervalos de alta intensidad (HIIE) y de cuatro semanas de entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT).	Ensayo clínico aleatorizado	96 (74 hombres sanos entre 31.4 ± 8.3 años y 22 mujeres premenopáusicas entre 34.3 ± 7.2 años blancos). Dos grupos, g1 = hombres, g2 = mujeres.	Combate agudo HIIE, 2. Intervención HIIT, que incluyó HIIE: pedaleo durante seis intervalos de dos minutos por recuperación de un minuto. HIIT: seis a 14 intervalos de dos minutos por un minuto de recuperación.	tOC, ucOC, Coc mediante inmunoensayo automatizado. Análisis hormonal: método de cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas.	tOC- mujeres (20.1), hombres (30.5), ucOC- Mujeres (8.4), hombres (11.8), Coc mujeres (12), hombres (18.67), ucOC/Toc mujeres (0.42) hombres (0.40), Coc /Toc hembras (58), 0.60 (0.9).	No se registraron.	No se registraron.
Bakhtiari et al., 2021	Evaluar el efecto de ocho semanas de entrenamiento aeróbico por intervalos sobre las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, osteocalcina y hormona paratiroidea en hombres de mediana edad.	Estudio cuasi experimental	24 hombres árabes sin afecciones. Dos grupos, g1 = ejercicio, g2 = descanso.	Entrenamiento aeróbico en intervalos. Ocho semanas, tres veces por semana, 45 a 60 minutos.	Muestra de sangre antes y después del entrenamiento para determinar concentración de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, osteocalcina y hormona paratiroidea mediante el método fotométrico sintético estándar mediante método ELISA (sensibilidad de 0.1 ng/L.)	Grupo experimental pre-prueba: 29.54 ± 0.89, grupo experimental post-prueba: 31.02 ± 0.89. Grupo Control: pre-prueba: 29.45 ± 0.64, grupo post-prueba: 29.66 ± 0.47.	No se registraron.	No se registraron.

Jiménez-Morales, V. et al./ RACC, 2024, Vol. 16, N°4,19-36

Sadowska-Krępa et al., 2023	Comparar los indicadores seleccionados de antioxidantes, prooxidantes, recambio óseo y BDNF entre mujeres de edad avanzada que difieren en la actividad física (AF) medida por el número diario de pasos.	Ensayo clínico aleatorizado	62 mujeres blancas sanas (72,1 ± 5,4 años). Tres grupos: grupo I ( <i>n</i> = 18; < 5000 pasos por día); grupo II ( <i>n</i> = 22; de 5.000 a 9.999 pasos diarios); y grupo III ( <i>n</i> = 22; ≥ 10.000 pasos al día).	Caminar.	Concentración sérica de osteocalcina con kit ELISA humano Demeditec Osteocalcina (DEKAP1381, Demeditec Diagnostics GmbH, Alemania).	Recambio óseo medido a partir de las concentraciones de metabolito de la vitamina D. Concentraciones de OC no reportadas.	Niveles de actividad física de los participantes (acelerómetros ActiGraph GT1M, Manufacturing Technology Inc., FL, EE. UU.)	No se registraron.
Aktitiz et al., 2022	Comparar los efectos de una sola sesión de ejercicio interválico de alta intensidad (HIIE) con 2 HIIE consecutivos, separados por 3 h de recuperación, sobre la interleucina-6 (IL-6) plasmática, la osteocalcina subcarboxilada (ucOC) y respuestas del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).	Ensayo clínico aleatorio cruzado.	20 atletas masculinos blancos y sanos de resistencia recreativa (carrera, ciclismo y triatlón) (19 a 39 años). Dos grupos: g1 = una sola sesión de HIIE, g2 = dos sesiones de HIIE con 3 h de diferencia en el día de doble ejercicio (HIIE-D).	Una sola sesión de HIIE en el único día de ejercicio (HIIE-S) y dos sesiones de HIIE con 3 h de diferencia en el día de doble ejercicio (HIIE-D). El protocolo HIIE consistió en ciclos de 10 x un min al 100 % del consumo máximo de oxígeno, con 75 s de ciclos de baja intensidad a 60 W.	tOC medida mediante inmunoensayo automatizado.	No se registraron.	No se registraron.	No se registraron.

Jiménez-Morales, V. et al./ RACC, 2024, Vol. 16, N°4,19-36

Arமைnto-Villarreal et al., 2020	Comparar si el ejercicio de resistencia prevendría la pérdida ósea más que el ejercicio aeróbico o el ejercicio aeróbico y de resistencia combinado para prevenir la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) inducida por la pérdida de peso.	Ensayo controlado aleatorio.	141 adultos mayores blancos con obesidad ( $\geq$ 65 años). Dos grupos: g1 = ejercicio resistencia, g2 = ejercicio aeróbico.	Aproximadamente 60 minutos (10 minutos de flexibilidad, 40 minutos de ejercicio aeróbico y 10 minutos equilibrio). Grupo de resistencia: mismo programa de control de peso que el grupo aeróbico más entrenamiento de resistencia tres veces por semana.	Kit de electroquimioluminiscencia (CTX) (Elecsys $\beta$ -Crosslaps, Cobas) como marcador de resorción ósea, y kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para medir osteocalcina.	No se registraron.	Composición corporal y densidad mineral ósea. (Masa corporal total, la masa magra, la masa grasa y la densidad mineral ósea de todo el cuerpo, el fémur proximal, la columna lumbar y el radio distal con absorciometría de rayos X de energía dual).	No se registraron.
Liu et al., 2022	Investigar más a fondo los cambios regionales espontáneos en la actividad cerebral de pacientes con osteoporosis diabética (DOP) y la correlación entre regiones cerebrales anormales y metabolitos óseos.	Correlación al retrospectivo.	29 personas con Diabetes Mellitus tipo 2. De las cuales: 14 pacientes con osteoporosis diabética (DOP) y 13 pacientes sin osteoporosis (Control).	Comparación entre los grupos DOP y control entre los resultados de las imágenes de la resonancia magnética funcional y las puntuaciones de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA).	No especificado.	Resultados OC basales (ng/ml): 23.53 para DOP y 29.94 para Control.	Densidad mineral ÓSEA (DMO) (absorciometría de rayos X). Osteoporosis: DXA: Exploración de columna lumbar y cadera en L1 a L4, cuello femoral y cadera total.	Detección de deterioro cognitivo leve: MoCA. Adquisición de datos de resonancia magnética: escáner de resonancia magnética 3.0T con bobina frontal de ocho canales. Mapas individuales generados a partir de Coeficiente de Kendall.

Jiménez-Morales, V. et al./ RACC, 2024, Vol. 16, N°4,19-36

Castle et al., 2020	Evaluar si una ingesta mayor de vitamina D 3 que la recomendada (600 UI/d), afecta las medidas de función cognitiva específicas del dominio y si el cambio en la cognición está asociado con las concentraciones séricas de vitamina D 3, hormonas y marcadores Aβ.	Ensayo controlado aleatorio doble ciego.	Mujeres posmenopáusicas blancas con sobrepeso/obesidad (58 ± 6 años).	Régimen nutricional de Ca (200 mg) con ingesta de vitamina D3 durante cinco días laborales consecutivos.	OC y ucOC analizados mediante radioinmunoensayo	CO (ng/mL) Base: 6.4± (2.5), Final: 7.9 ± (2.6) CUOC (ng/mL) Base: 2.2 ± (0.9), Final: 2.3 ± (1.1).	No se registraron.	Batería estándar de pruebas (Cambridge Neurological test Automated Battery), CANTAB. La cual evaluó: a) Funcionamiento ejecutivo (SOC: Capacidad de memoria de trabajo, planificación espacial, control motor). Cambio de conjunto (IED: Adquisición de reglas y flexibilidad de la atención). b) Aprendizaje /Memoria de aprendizaje de pares asociados (PAL: Memoria de reconocimiento visual y verbal y nuevo aprendizaje). c) (RTI: Velocidad de respuesta y atención visual sostenida). Prueba Nacional de Lectura para adultos (capacidad cognitiva previa a la intervención).
Wu et al., 2020	Asociación de los marcadores de recambio óseo con la función cognitiva en pacientes con hemodiálisis.	Ensayo controlado aleatorizado	293 personas que estuvieron recibiendo hemodiálisis, mínimo durante 90 días (> 30 años).	Intervención con Hemodiálisis 3 veces por semana (3.5 y 4 horas).	OC analizada mediante inmunoensayo tipo sándwich con tecnología basada en perlas fluorescentes.	Grupo Hemodiálisis: 14.45 ± 12.93. Grupo Control: 2.56 ± 8.7. (p = .001)	No se registraron	Instrumento de detección de Habilidades cognitivas (CASI) que incluyó: atención, orientación, lenguaje, fluidez para generar listas, manipulación mental, abstracción, juicio, dibujo, memoria corto y largo plazo. Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para evaluar función cognitiva.

Mediante el estudio de Smith et al. (2020), se comprobó que una proporción más alta de ucOCN/tOCN se asocia con una menor fuerza de agarre (menor fuerza muscular y función física) y mayor riesgo de hospitalizaciones relacionadas con caídas a largo plazo en mujeres mayores caucásicas ( $75.2 \pm 2.7$  años) hospitalizadas por caídas durante 15 años. Esta población además de mostrar una función física reducida, mostró mayor riesgo de deterioro funcional a largo plazo.

### **OC, ucOCN y funciones cerebrales o procesos cognitivos**

Estas variables mostraron correlaciones directas o indirectas en todos los estudios que las abordaron (Castle et al., 2020; Liu et al., 2022; Nakamura et al., 2021; Nicolini et al., 2020; Ross et al., 2022; Shin & Nam, 2023; Wu et al., 2020). También se observaron algunas particularidades que se mencionan a continuación.

En la investigación realizada con mujeres posmenopáusicas con sobrepeso/obesidad y niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) (Castle et al., 2020), se asignó una suplementación con vitamina D (600, 2000 o 4000 UI/d) durante un año; se analizó tOCN y ucOCN, beta amiloide, hormona paratiroidea y estradiol. Mediante la batería estándar de pruebas Cambridge Neurological Test Automated Battery (CANTAB) se evaluó: Funcionamiento Ejecutivo, Aprendizaje/Memoria y Atención: tiempo de reacción. Los participantes que tomaron 2000 UI en comparación con otras dosis, obtuvieron mejores resultados en las pruebas de aprendizaje y memoria ( $p < .05$ ) y el grupo de 4000 UI/d tuvo un tiempo de reacción más lento en comparación con el de 600 UI/d. Además, ucOCN se asoció con tiempo de reacción y función ejecutiva.

Ross et al. (2022) mostraron que ucOCN se asoció positivamente con función ejecutiva y habilidades motoras en una muestra de mujeres con VIH. La ucOCN se asoció negativamente con la atención/memoria de trabajo en la muestra total al comparar a mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas con la misma condición. Los niveles más altos de ucOCN también se asociaron con una mejor función motora en esta misma población.

Por otra parte, Shin y Nam (2023) analizaron el metabolismo de la glucosa, mismo que proporciona el combustible necesario para cubrir las funciones fisiológicas del cerebro mediante la generación de ATP en hombres de 46.2 de edad,

asiáticos sanos. Aunque la correlación principal fue entre el IMC y metabolismo de la glucosa cerebral, se registró una correlación negativa entre OC y el metabolismo de la glucosa en el lóbulo anterior del cerebelo izquierdo ( $p = .001$ ). Además, la correlación entre el IMC y metabolismo de la glucosa cerebral tuvo una asociación con el lóbulo anterior del cerebelo derecho, encargado de regular los movimientos automáticos y voluntarios, área 9 de Brodmann encargada de la planeación, organización y regulación motora, área 32 de Brodmann encargada de la toma de decisiones e inhibición de respuestas y área 10 de Brodmann, encargada de la planificación, introspección, la memoria y la capacidad para dividir la atención.

En otro estudio, Nakamura et al. (2021) evidenciaron una correlación entre cambios en la función cognitiva global y los niveles séricos de OC en adultos mayores japoneses. Se midió IMC, el cual fue significativamente mayor en el grupo con deterioro cognitivo que en el grupo sin él. En comparación con el grupo con deterioro cognitivo, el grupo sin deterioro mostró un aumento significativamente mayor en el nivel de OC ( $p = .025$ ).

Nicolini et al. (2020) mostraron que una sola sesión de HIIE, consistente en una sesión de intervalos de ciclismo de alta intensidad en hombres jóvenes sanos y caucásicos aumentó la excitabilidad corticoespinal en la corteza motora primaria que contribuye a la neuro plasticidad. Asimismo, mostraron un incremento en los niveles de algunos biomarcadores en los cuales se han observado mecanismos moleculares que median la neuro plasticidad, tales como Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) sérico e irisina. Asimismo, se observó un incremento de ucOCN y disminución de cOCN. También hubo una disminución de ucOCN/tOCN tras un periodo de descanso equivalente al tiempo de duración del ejercicio. Ninguno de estos indicadores se presentó en los participantes que no realizaron el programa. Por su parte, Wu et al. (2020) estudiaron la asociación de los marcadores de recambio óseo con la función cognitiva en pacientes con hemodiálisis sin un diagnóstico previo de accidente cerebrovascular o demencia. Se observó una función cognitiva más baja en los pacientes con hemodiálisis en comparación con los sujetos control sanos. Además, se encontró que niveles séricos de ligando de receptor

activador para el factor nuclear  $\kappa$  B (RANKL), una importante molécula del metabolismo óseo y que incluye entre otros metabolitos a la OC, estuvieron asociados a función cognitiva especialmente memoria a corto plazo, manipulación mental y pensamiento abstracto.

Mediante el estudio de Liu et al. (2022), se investigaron los cambios regionales espontáneos en la actividad cerebral de pacientes con osteoporosis diabética (DOP) y su correlación con metabolitos óseos. Se observó mayor actividad espontánea en múltiples regiones del cerebro; entre ellas, giro occipital superior derecho, encargado de integrar percepciones visuales, y giro superior derecho del lóbulo parietal, el cual procesa información somato sensorial. Esto fue observado mediante resonancia magnética. También se determinó una correlación negativa con las puntuaciones de la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y los niveles de OC. Los autores sugirieron que la OC podría considerarse como un marcador óseo para rastrear la progresión de este deterioro

## Discusión

Los efectos de la OC en adultos, su impacto mediante el ejercicio físico y la asociación con el funcionamiento cerebral fueron analizados cualitativamente debido a la heterogeneidad del diseño en los estudios, las diferencias entre las características de la población y la variación en sus medidas de resultado. La revisión de estos estudios contribuye a la comprensión de la hipótesis de la exerquina (Pedersen, 2019), así como a los procesos de neuro plasticidad inducidos por el ejercicio físico (Müller et al., 2020).

Los resultados evidenciaron una correlación entre el ejercicio crónico aeróbico solo y la combinación aeróbica más fuerza con incremento en niveles de la ucOCN y la tOCN en adultos (hombres) y mayores (hombres y mujeres) (Armamento-Villarreal et al., 2020; Mohammad Rahimi et al., 2020). Esto coincide con el estudio de Mohammad Rahimi et al. (2021), el cual mostró mediante un metaanálisis que tanto el ejercicio cardiovascular crónico como el de resistencia aumentaron los niveles basales de la OC. También concuerda con Lester et al. (2009), quienes mencionaron que el ejercicio de resistencia más ejercicio aeróbico generaron un

incremento de OC. Sin embargo, se contraponen al mencionar que el ejercicio de resistencia por sí solo, pero no el cardiovascular, logró ese aumento. Cabe mencionar que el equipo de Lester se refiere a cOCN sin mencionar sus variantes.

Los estudios también mostraron que no hay diferencias en cuanto al género en la adaptación del ejercicio físico cardiovascular intenso agudo y OC. A pesar de que se detectaron diferencias entre la OC basal entre hombres y mujeres sanos, estas fueron atribuidas al medio hormonal, la cual al término del ejercicio volvió a emparejar los niveles tanto de tOCN como de ucOCN (Hiam et al., 2021). Esto coincide con la revisión de Smith et al. (2021), quienes confirmaron que, tras una sesión de ejercicio agudo cardiovascular, hay un incremento en la tOCN, ucOCN y cOCN en hombres y mujeres.

Además, en el estudio de Hiam et al. (2021), se corroboró que, en mujeres y hombres sanos y caucásicos, los valores de la tOCN y ucOCN regresaron a su valor inicial después de tres a 48 horas tras la ejecución del ejercicio aeróbico agudo de alta intensidad. Esto complementa lo mencionado por Levinger et al. (2011), quienes aseveraron que los niveles de la OC no cambian después del ejercicio de fuerza agudo, sumando también al ejercicio aeróbico agudo dentro de estos resultados incluso si es de alta intensidad. Por otro lado, el estudio de Kohrt et al. (1991), enfocado en ejercicio moderado y crónico de flexibilidad aplicado durante dos meses, más otros nueve de ejercicio más vigoroso, que incluyó ejercicio de resistencia con pesas, caminar, trotar y/o subir escaleras, mostró un incremento de 0.6 IU/l en niveles de OC.

Relacionado con la asociación con el cerebro, a través de esta revisión también se identificó una correlación negativa entre los niveles séricos de OC y deterioro cognitivo en adultos mayores con y sin riesgo de este padecimiento, mostrando una relación más directa entre este biomarcador, su influencia en funciones cerebrales y en la afectación que podría mantener su disminución con cambios en la función cognitiva. También mostró una relación directa entre la ejecución de ejercicio de gimnasia suave, baile ligero y 15 minutos de tareas intelectuales durante 13 semanas con incremento de la OC en sangre y la disminución de riesgo del deterioro en ambos grupos (Nakamura et al., 2021).

Vints et al. (2022) mencionan que las

exerquinas desempeñan diferentes funciones. En este sentido, la OC y el lactato modulan la transcripción de otras exerquinas y una de ellas es BDNF. Por ejemplo, el estudio de Nicolini et al. (2020), al corroborar una relación entre BDNF, la OC y la excitabilidad corticoespinal en jóvenes sedentarios, hizo énfasis en que la ucOCN inducida por ejercicio cruza la barrera hematoencefálica, se une a su receptor Gpr158 y contribuye a la inducción de BDNF generado por ejercicio, facilitando al mismo tiempo procesos relacionados con la memoria de discriminación.

Mediante la investigación de Sadowska-Krępa et al. (2023), se reitera la asociación entre el aumento de estas exerquinas en población de adultos mayores sin patologías con tan solo caminar una cantidad mayor a 5.000 pasos al día. Esto coincide con una parte de la hipótesis de Khrimian et al. (2017), quienes asociaron la señalización de la ucOCN/ Gpr158 al controlar los niveles de proteína y la ARNm de BDNF ante una aplicación de ucOCN en ratones de 16 meses mejorando los procesos de memoria dependiente del hipocampo y el aprendizaje espacial. Sin embargo, en los estudios antes mencionados no hubo comprobación de los procesos cognitivos implicados, por lo que sería importante realizar nuevos estudios que indaguen en ellos.

Por otra parte, el ejercicio ha mostrado tener implicaciones en la corteza del cerebelo (Wang et al., 2022). En el estudio de Shin y Nam (2023), se observó que el metabolismo de la glucosa tuvo una asociación negativa con la OC y el lóbulo anterior del cerebelo izquierdo encargado de regular movimientos voluntarios, automáticos y músculos esqueléticos; pero, al mismo tiempo, un IMC alto se correlacionó positivamente con un mayor metabolismo de la glucosa cerebral, lo cual generaría una disminución de la OC de acuerdo a esta asociación. Sería importante comprobar si las áreas cerebrales implicadas presentan alguna variación en sus funciones ante la disminución de la OC e incremento de IMC.

Los estudios incluidos en esta revisión contribuyen a la comprensión del funcionamiento de la OC al funcionar como una exerquina. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que de acuerdo a la metodología empleada no todos los estudios de este análisis efectuaron un estudio de las formas ucOCN, posiblemente debido a la heterogeneidad de sus objetivos, por lo que se sugiere que en futuros estudios relacionados se

precisen estudios enfocados específicamente a la ucOCN. Además, se debe tomar en cuenta que esta revisión estuvo centrada en países asiáticos, caucásicos y árabes, y, por lo tanto, resulta relevante replicar estos estudios en países latinoamericanos para considerar dichos estudios como universales.

En conclusión, existe la posibilidad de establecer una manipulación más controlada de programas de ejercicio físico que permitan establecer mediciones de los parámetros de la OC, la cOC y la ucOCN con fines terapéuticos, ya que pocos estudios han informado tanto de los niveles de la OC como de sus distribuciones específicas por edad y características biológicas de la población estudiada y una de las poblaciones que podrían beneficiarse con estos estudios es la de adultos mayores que presenten algún tipo de deterioro cognitivo.

De esta manera, se reafirma una conexión entre OC, ejecución de ejercicio físico y asociación entre funciones motoras y cognitivas, como atención, memoria y funciones ejecutivas, así como de mecanismos moleculares y celulares implicados en este proceso (Vints et al., 2022). Sin embargo, ante los pocos estudios localizados en esta revisión que incluyeron estudios de neuroimagen, aún resulta difícil poder confirmar el funcionamiento detallado de las áreas cerebrales específicas y por lo tanto las funciones cognitivas implicadas con las diferentes formas de OC. Por ello, es recomendable incluirlas en estudios posteriores que permitan dilucidar nuevas áreas de investigación de la Psicología molecular y su impacto en las Ciencias de la salud.

## Referencias

- Aktitiz, S., Atakan, M. M., Turnagöl, H. H., & Kosar, S. N. (2022). Interleukin-6, undercarboxylated osteocalcin, and brain-derived neurotrophic factor responses to single and repeated sessions of high-intensity interval exercise. *Peptides*, 157, Artículo 170864. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170864>
- Armamento-Villareal, R., Aguirre, L., Waters, D. L., Napoli, N., Qualls, C., & Villareal, D. T. (2020). Effect of aerobic or resistance exercise, or both, on bone mineral density and bone metabolism in obese older adults while dieting: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 35(3), 430–439. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3905>
- Bakhtiyari, M., Fathi, M., & Hejazi, K. (2021). Effect of eight weeks of aerobic interval training on the



- serum concentrations of alkaline phosphatase, osteocalcin and parathyroid hormone in middle-aged men. *Gene, Cell and Tissue*, 8(3), Artículo e111298. <https://doi.org/10.5812/gct.111298>
- Battafarano, G., Rossi, M., Marampon, F., Minisola, S., & Del Fattore, A. (2020). Bone control of muscle function. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), Artículo 1178. <https://doi.org/10.3390/ijms21041178>
- Blanski Grden, C. R., Vieira de Sousa, J. A., Andreani Cabral, L. P., Reche, P. M., Bordin, D., & de Oliveira Borges, P. K. (2020). Syndrome of frailty and the use of assistive technologies in elderly / Síndrome da fragilidade e o uso de tecnologias assistivas em idosos. *Revista De Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, 12(1), 499–504. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcf.v12.8594>
- Bonanno, M. S., Rey-Sarabia, M., Seijo, M., & Zeni, S. N. (2019). Rol de la osteocalcina más allá del hueso. *Actualizaciones en Osteología*, 15(2), 78–93. <https://osteologia.org.ar/articulo/3091/rol-de-la-osteocalcina-m-s-all-del-hueso>
- Borda, M. G., Soennesyn, H., Steves, C. J., Osland Vik-Mo, A., Pérez-Zepeda, M. U., & Aarsland, D. (2019). Frailty in older adults with mild dementia: Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 9(1), 176–183. <https://doi.org/10.1159/000496537>
- Castle, M., Fiedler, N., Pop, L. C., Schneider, S. J., Schluskel, Y., Sukumar, D., Hao, L., & Shapses, S. A. (2020). Three doses of vitamin D and cognitive outcomes in older women: A double-blind randomized controlled trial. *The Journals of Gerontology. Series A*, 75(5), 835–842. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz041>
- Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., & Mehra, S. (2021). The anatomy of the hippocampus. En R. Pluta (Ed.), *Cerebral Ischemia* (pp. 17–30). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.cerebrali-schemia.2021.hippocampus>
- Chow, L. S., Gerszten, R. E., Taylor, J. M., Pedersen, B. K., van Praag, H., Trappe, S., Febbraio, M. A., Galis, Z. S., Gao, Y., Haus, J. M., Lanza, I. R., Lavie, C. J., Lee, C.-H., Lucia, A., Moro, C., Pandey, A., Robbins, J. M., Stanford, K. I., Thackray, A. E., ... Snyder, M. P. (2022). Exerkines in health, resilience and disease. *Nature Reviews. Endocrinology*, 18(5), 273–289. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00641-2>
- Duff, M. C., Covington, N. V., Hilverman, C., & Cohen, N. J. (2020). Semantic memory and the hippocampus: Revisiting, reaffirming, and extending the reach of their critical relationship. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, Artículo 471. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00471>
- Hiam, D., Landen, S., Jacques, M., Voisin, S., Alvarez-Romero, J., Byrnes, E., Chubb, P., Levinger, I., & Eynon, N. (2021). Osteocalcin and its forms respond similarly to exercise in males and females. *Bone*, 144, Artículo 115818. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115818>
- Kandel, E. R. (2019). *La nueva biología de la mente*. Paidós Ibérica.
- Kang, Y., Yao, J., Gao, X., Zhong, H., Song, Y., Di, X., Feng, Z., Xie, L., & Zhang, J. (2023). Exercise ameliorates anxious behavior and promotes neuroprotection through osteocalcin in VCD-induced menopausal mice. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29(12), 3980–3994. <https://doi.org/10.1111/cns.14324>
- Karsenty, G. (2023). Osteocalcin: A multifaceted bone-derived hormone. *Annual Review of Nutrition*, 43, 55–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061121-091348>
- Khramian, L., Obri, A., Ramos-Brossier, M., Rousseaud, A., Moriceau, S., Nicot, A.-S., Mera, P., Kosmidis, S., Karnavas, T., Saudou, F., Gao, X.-B., Oury, F., Kandel, E., & Karsenty, G. (2017). Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition. *The Journal of Experimental Medicine*, 214(10), 2859–2873. <https://doi.org/10.1084/jem.20171320>
- Kohrt, W. M., Malley, M. T., Coggan, A. R., Spina, R. J., Ogawa, T., Ehsani, A. A., Bourey, R. E., Martin, W. H., & Holloszy, J. O. (1991). Effects of gender, age, and fitness level on response of VO<sub>2</sub>max to training in 60-71 years old. *Journal of Applied Physiology*, 71(5), 2004–2011. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.5.2004>
- Kortas, J., Ziemann, E., & Antosiewicz, J. (2020). Effect of HFE gene mutation on changes in iron metabolism induced by Nordic walking in elderly women. *Clinical Interventions in Aging*, 15, 663–671. <https://doi.org/10.2147/CIA.S252661>
- Lee, J. H., & Jun, H.-S. (2019). Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in Physiology*, 10, Artículo 42. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>
- Lee, T. H.-Y., Formolo, D. A., Kong, T., Lau, S. W.-Y., Ho, C. S.-L., Leung, R. Y. H., Hung, F. H.-Y., & Yau, S.-Y. (2019). Potential exerkines for physical exercise-elicited pro-cognitive effects: Insight from clinical and animal research. *International Review of Neurobiology*, 147, 361–395. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.06.002>
- Lester, M. E., Urso, M. L., Evans, R. K., Pierce, J. R., Spiering, B. A., Maresh, C. M., Hatfield, D. L., Kraemer, W. J., & Nindl, B. C. (2009). Influence of exercise mode and osteogenic index on bone biomarker responses during short-term physical training. *Bone*, 45(4), 768–776. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.06.001>
- Levinger, I., Zebaze, R., Jerums, G., Hare, D. L., Selig, S., & Seeman, E. (2011). The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin in

- obese men. *Osteoporosis International*, 22(5), 1621–1626. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1370-7>
- Liu, M., Li, J., Li, J., Yang, H., Yao, Q., Zheng, X., Zhang, Z., & Qin, J. (2022). Altered spontaneous brain activity in patients with diabetic osteoporosis using regional homogeneity: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, Artículo 851929. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.851929>
- Mohammad Rahimi, G. R., Bijeh, N., & Rashidlamir, A. (2020). Effects of exercise training on serum preptin, undercarboxylated osteocalcin and high molecular weight adiponectin in adults with metabolic syndrome. *Experimental Physiology*, 105(3), 449–459. <https://doi.org/10.1113/ep088036>
- Mohammad Rahimi, G. R., Mohammad Rahimi, N., Niyazi, A., & Alikhajeh, Y. (2021). Osteocalcin and muscle metabolism: the efficacy of exercise training. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*, 1(1), 47–48. <https://doi.org/10.22034/JEOCT.2021.285149.1003>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & the PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264–269. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., & Müller, N. G. (2020). Lactate and BDNF: Key mediators of exercise induced neuroplasticity? *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), Artículo 1136. <https://doi.org/10.3390/jcm9041136>
- Nakamura, M., Imaoka, M., & Takeda, M. (2020). Interaction of bone and brain: osteocalcin and cognition. *International Journal of Neuroscience*, 131(11), 1115–1123. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1770247>
- Nakamura, M., Imaoka, M., Hashizume, H., Tazaki, F., Nakao, H., Hida, M., Omizu, T., Kanemoto, H., Kamei, I., & Takeda, M. (2021). Association between cognitive decline and decreased serum osteocalcin levels in community-dwelling older people. *Cognition & Rehabilitation*, 2, 20-26. <https://doi.org/10.69202/0000000329>
- Nicolini, C., Michalski, B., Toepp, S. L., Turco, C. V., D'Hoine, T., Harasym, D., Gibala, M. J., Fahnestock, M., & Nelson, A. J. (2020). A single bout of high-intensity interval exercise increases corticospinal excitability, brain-derived neurotrophic factor, and uncarboxylated osteocalcin in sedentary, healthy males. *Neuroscience*, 437, 242–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.042>
- Otero-Montoto, T., & Durán-Bouza, M. (2023). Síndrome de fragilidad física y desempeño lingüístico en adultos mayores: Un estudio exploratorio. *Revista de Investigación en Logopedia*, 13(2), Artículo e84794. <https://doi.org/10.5209/rlog.84794>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Pedersen, B. K. (2019). Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15, 383–392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
- Ross, R. D., Olali, A. Z., Shi, Q., Hoover, D. R., Sharma, A., Weber, K. M., French, A. L., McKay, H., Tien, P. C., Yin, M. T., & Rubin, L. H. (2022). Brief report: Undercarboxylated osteocalcin is associated with cognition in women with and without HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 91(2), 162–167. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000003043>
- Rostamizadeh, M., Elmieh, A., & Rahmani nia, F. (2019). The Effect of Aerobic and Resistance Exercises on Serum Osteocalcin levels, Insulin Resistance and Pancreas Beta Cell Function in Overweight Men: A Clinical Trial. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 18(1), 55–70. <http://journal.rums.ac.ir/article-1-4420-en.html>
- Rubert, M., & De la Piedra, C. (2020). La osteocalcina: de marcador de formación ósea a hormona; y el hueso, un órgano endocrino. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 12(4), 146–151. <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2020000400007>
- Sadowska-Krępa, E., Rzetecki, A., Zajac-Gawlak, I., Nawrat-Szołtysik, A., Rozpara, M., Mikuláková, W., Stanek, A., & Pałka, T. (2023). Comparison of selected prooxidant-antioxidant balance and bone metabolism indicators and BDNF levels between older women with different levels of physical activity. *BMC Geriatrics*, 23, Artículo 489. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04205-5>
- Shan, C., Ghosh, A., Guo, X.-Z., Wang, S.-M., Hou, Y.-F., Li, S.-T., & Liu, J.-M. (2019). Roles for osteocalcin in brain signalling: implications in cognition- and motor-related disorders. *Molecular Brain*, 12, Artículo 23. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0444-5>
- Shin, S., & Nam, H.-Y. (2023). Effect of obesity and osteocalcin on brain glucose metabolism in healthy participants. *Brain Sciences*, 13(6), Artículo 889. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060889>
- Smith, C., Lewis, J. R., Sim, M., Lim, W. H., Lim, E. M.,

- Blekkhorst, L. C., Brennan-Speranza, T. C., Adams, L., Byrnes, E., Duque, G., Levinger, I., & Prince, R. L. (2021). Higher undercarboxylated to total osteocalcin ratio is associated with reduced physical function and increased 15-year falls-related hospitalizations: The Perth Longitudinal Study of Aging Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 36(3), 523–530. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4208>
- Smith, C., Voisin, S., Al Saedi, A., Phu, S., Brennan-Speranza, T., Parker, L., Eynon, N., Hiam, D., Yan, X., Scott, D., Blekkhorst, L. C., Lewis, J. R., Seeman, E., Byrnes, E., Flicker, L., Duque, G., Yeap, B. B., & Levinger, I. (2020). Osteocalcin and its forms across the lifespan in adult men. *Bone*, 130, Artículo 115085. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115085>
- Vints, W. A. J., Levin, O., Fujiyama, H., Verbunt, J., & Masiulis, N. (2022). Exerkines and long-term synaptic potentiation: Mechanisms of exercise-induced neuroplasticity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 66, Artículo 100993. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100993>
- Wang, J. Y., Grigsby, J., Placido, D., Wei, H., Tassone, F., Kim, K., Hessler, D., Rivera, S. M., & Hagerman, R. J. (2022). Clinical and molecular correlates of abnormal changes in the cerebellum and globus pallidus in fragile X premutation. *Frontiers in Neurology*, 13, Artículo 797649. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.797649>
- Winberg, J., Rentz, J., Darwish, L., Swardfager, W., & Mitchell, J. (2020). SUN-237 sex differences in the effect of osteocalcin and exercise on memory and cognition. *Journal of the Endocrine Society*, 4(Supplement 1), Artículo A216. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.427>
- Wu, P.-H., Lin, Y.-T., Chen, C.-S., Chiu, Y.-W., Tsai, J.-C., Kuo, P.-L., Hsu, Y.-L., Ljunggren, Ö., Fellström, B., & Kuo, M.-C. (2020). Associations of bone turnover markers with cognitive function in patients undergoing hemodialysis. *Disease Markers*, 2020, Artículo 8641749. <https://doi.org/10.1155/2020/8641749>