

Artículo original/Original article

Ejercicio físico y el riesgo de cáncer hepático

Javier Eliecer Pereira Rodríguez^{1*} , Karla Noelly Santamaría Pérez² , Fernando Ceballos Portilla³ , Fabio Andrés Corrales⁴ , Glenda Liliana Parra Rojas⁴ , Alejandra Patricia Viloría Madrid⁴ 

¹Centro de Estudio e Investigación FISICOL. Bogotá, Colombia y Puebla, México

²Investigador Independiente. México

³Centro de Estudio e Investigación FISICOL. Puebla, México

⁴Centro de Estudio e Investigación FISICOL. Cúcuta, Colombia

Cómo referenciar este artículo/ **Pereira Rodríguez JE, Santamaría Pérez KN, Ceballos**
How to reference this article **Portilla F, Corrales FA, Parra Rojas GL, Viloría Madrid AP.**
Ejercicio físico y el riesgo de cáncer hepático. Rev. cient. cienc. salud 2022; 4(1):24-37.

RESUMEN

Introducción. El hígado es el mayor órgano sólido, desempeña muchas funciones en el cuerpo. El ejercicio físico es valorado como una intervención no farmacológica eficiente en el fomento del bienestar físico, mental y funcional de pacientes con cáncer. **Objetivos.** Determinar los efectos del ejercicio físico en el cáncer hepático y sintetizar estudios prospectivos sobre la asociación de la actividad física y el ejercicio físico con el riesgo de cáncer de hígado. **Metodología.** Revisión sistemática con análisis retrospectivo y descriptivo de artículos científicos publicados en bases de datos indexadas de enero del año 2008 a junio del 2019. Así mismo, se llevó a cabo la selección y evaluación de los archivos por medio de la Declaración de PRISMA, PICO, Cochrane y escala de PEDro. **Resultados.** Se encontró que la actividad física se asocia con un riesgo reducido de desarrollar cánceres de hígado (IC95%: 0,38-0,80). El ejercicio aeróbico redujo los lípidos hepáticos (grasa hepática 8.9 ± 3.2 a $5.6 \pm 1.8\%$; $p < 0.05$, grasa visceral $54,7 \pm 6,0$ a $49,6 \pm 5,5 \text{cm}^2$; $p < 0,05$) y el ejercicio de resistencia aumentó la sensibilidad a la insulina (5.9 ± 5.9 a 4.6 ± 4.6 vs 4.7 ± 2.1 a 5.1 ± 2.5 ; $p < 0.05$), mejoró la flexibilidad metabólica (-0.0206 ± 0.010 vs 0.004 ± 0.003 ; $p < 0.05$). **Conclusiones.** La actividad física y el ejercicio representan un papel importante dentro de la enfermedad del cáncer, ya que se asocia con un menor riesgo de desarrollarlo, así como aminorar la sintomatología que conlleva en especial el cáncer hepático.

Palabras clave: neoplasias; cáncer hepático; ejercicio físico; enfermedad del hígado graso no alcohólico

Physical exercise and the risk of hepatic cancer

ABSTRACT

Introduction. The liver is the largest solid organ; it performs many functions in the body. Physical exercise is valued as an efficient non-pharmacological intervention in the promotion of physical, mental and functional well-being of cancer patients. **Objectives:** To determine the effects of physical exercise on liver cancer and synthesize prospective studies on the association of physical activity and physical exercise with the risk of liver cancer. **Methodology.** Systematic review with retrospective and descriptive analysis of scientific articles published in indexed databases from January 2008 to June 2019. Likewise, the selection and evaluation of the archives was carried out through the Declaration of PRISMA, PICO, Cochrane and PEDro's scale. **Results.** It was found that physical activity is associated with a reduced risk of developing liver cancers (95%CI 0.38-0.80). Aerobic exercise reduced liver lipids (liver fat 8.9 ± 3.2 to $5.6 \pm 1.8\%$; $p < 0.05$, visceral fat 54.7 ± 6.0 to $49.6 \pm 5.5 \text{cm}^2$; $p < 0.05$) and resistance exercise increased insulin sensitivity (5.9 ± 5.9 to 4.6 ± 4.6 vs. 4.7 ± 2.1 to 5.1 ± 2.5 ; $p < 0.05$), improved metabolic flexibility (-0.0206 ± 0.010 vs. 0.004 ± 0.003 ; $p < 0.05$). **Conclusions.** Physical activity and

Fecha de recepción: 21 de diciembre de 2021

Fecha de aceptación: 08 de abril de 2022

Autor correspondiente: Javier E. Pereira Rodríguez
email: jep87@hotmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

exercise represents an important role in cancer disease, since it is associated with a lower risk of developing it, as well as reduce the symptoms which is especially associated with liver cancer.

Keywords: neoplasms; hepatic cancer; exercise; non-alcoholic fatty liver disease

INTRODUCCIÓN

La palabra cáncer abarca una considerable cifra de enfermedades que se distinguen por el aumento de células anormales, que se dividen, crecen y se dispersan sin control en cualquier parte del cuerpo. Así mismo, las células normales se separan y mueren en un tiempo determinado⁽¹⁾. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral "pierde" la posibilidad de morir y se divide casi sin restricciones. Por ende, la reproducción de las células llega a crear masas, definidas como tumores o neoplasias, que en su desarrollo pueden deshacer y reemplazar a los tejidos normales⁽²⁾. Para esto, se cree que los cánceres más frecuentados (estimados en 2018, ordenados descendientemente) son el Cáncer de seno, colorrectal, próstata, pulmón, tiroides, estomago, vejiga, cervicouterino, linfoma no Hodgkin⁽³⁾.

Por otro lado, conforme al informe "Las cifras del cáncer en España 2017" comunicado por SEOM1, la incidencia calculada de cáncer hepático en España fue de 5862 casos (4252 varones y 1610 mujeres) deduciendo el 2.4% de todos los cánceres y el noveno por orden de frecuencia. Cabe resaltar que, entre el 60 y el 90% de los hepatocarcinomas están relacionados a cirrosis, causa por el cual las células dañadas del hígado son sustituidas por tejido cicatricial. Por ende, el consumo de alcohol, es el origen no vírico que principalmente puede causar cirrosis⁽⁴⁾. Otras con menor incidencia son la aglomeración excesiva de hierro en el hígado (hemocromatosis), las aflatoxinas procedentes de un hongo capaz de contaminar ciertos alimentos, la desnutrición, y el polvo de cloruro de vinilo (relacionado más comúnmente con el angiosarcoma)⁽¹⁾. También, las infecciones crónicas causadas por el virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, ocasionadas por cirrosis son dos factores usualmente asociados al desarrollo del cáncer de hígado. De hecho, los individuos portadores del virus de la hepatitis B, corren un riesgo de desarrollar cáncer primario de hígado alrededor de 100 veces superior al de la población general⁽⁵⁾.

Por otro lado, el ejercicio físico es valorado como una intervención no farmacológica eficiente en el fomento del bienestar físico, mental y funcional de pacientes con cáncer⁽⁶⁾. Para esto, existen diferentes maneras de entrenamiento como por ejemplo ejercicio aeróbico, de resistencia y flexibilidad⁽⁷⁾. Habría que decir también, que la ganancia de la actividad física (AF) para pacientes oncológicos puede ser tanto fisiológicos como psicológicos. Puesto, que en actualidad, se tienen bien definidos y basados por la evidencia que integra la AF en proyectos de intervención realizados con ejercicios para pacientes, durante y luego de los tratamientos antineoplásico⁽⁸⁾. La prescripción de ejercicio en pacientes con cáncer tiene que ser personalizada, teniendo en cuenta los efectos del cáncer y del tratamiento en la capacidad funcional, en consideración al modo, intensidad, duración, frecuencia y progresión del ejercicio⁽⁹⁾.

Sobre los programas de ejercicio, se dice que tanto ejercicio aeróbico (EA) como el ejercicio de resistencia (ER), pueden favorecer a la capacidad cardiorrespiratoria, disminuir diversas condiciones asociadas al síndrome metabólico y a la supresión de peso. Sin embargo, se considera que el EA es más eficaz en disminuir la grasa visceral y mejorar la resistencia a la insulina, aunque el ER tendría mejor tolerancia y adherencia⁽¹⁰⁾. Dicho todo lo anterior, se plantea como pregunta de investigación de la presente investigación: ¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico y su asociación con el riesgo de cáncer hepático?. Y, por ende, el objetivo de este estudio fue determinar los efectos del ejercicio físico en el riesgo de cáncer hepático.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se llevó a cabo una revisión sistemática con análisis retrospectivo y descriptivo de artículos científicos publicados en bases de datos indexadas de enero del año 2008 a

diciembre del 2019. Todos los estudios con seres humanos tenían un consentimiento informado y la aprobación para que los datos se utilizaran para fines académicos.

Para la elaboración de la revisión sistemática se tomaron en cuenta las recomendaciones de la colaboración Cochrane. Así mismo, se llevó a cabo la selección de los archivos por medio de los ítems para la inclusión de estudios para las revisiones sistemáticas de la Declaración de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)⁽¹¹⁾.

Se realizó la búsqueda de estudios en las bases de datos Ebsco, Scielo, Medline, Medscape, PubMed Central, EMBASE, Redalyc, DOAJ y OVID. Además, se revisaron revistas especializadas como la National Cancer Institute, American Cancer Society, Sociedad Española de Cancerología (SEOM), Journal American Medical Association (JAMA), Journal of Internal Medicine, American College Sport of Medicine, American Physical Therapy Association (APTA).

En cuanto a la estrategia de búsqueda, combinando el uso de operadores booleanos AND y OR, fue la siguiente: (cancer and physiotherapy) OR sedentary lifestyle and physiotherapy) OR oncology and physiotherapy) OR physiotherapy in oncology) AND sedentary lifestyle)) OR sedentary lifestyle in cancer) AND Exercise and cancer). Y de igual manera en el idioma español.

En el método de indagación en la literatura se confinó a investigaciones publicadas entre enero del año 2008 a diciembre del 2019 en inglés y español.

La selección de artículos establecidos fue al principio de la investigación con la finalidad de ubicar con eficacia la asociación entre el ejercicio físico y el cáncer hepático, haciendo uso de los estudios relacionados con el tema a investigar. Los artículos seleccionados debían ser publicados entre Enero del año 2008 a diciembre del 2019, donde la muestra y revisión fuera en seres humanos y animales que los resultados definieran: ¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico y su asociación con el riesgo de cáncer hepático?.

No se filtraron datos con referente a sexo, tipo de población, ni etnia y un autor (J. P-R.) verificó el cumplimiento de las recomendaciones éticas para la investigación en humanos en cada uno de los estudios incluidos. Del mismo modo, se excluyeron documentos que luego de una valoración del título, resumen y palabras clave que no tenían las características de aprobación. Por último, se estableció un formulario para el Study eligibility form de acuerdo con el sistema PICO (P: Pacientes con cáncer hepático, I: Ejercicio, C: No ejercicio u otras intervenciones, O: Asociación o no del ejercicio con el cáncer hepático) para la práctica de la Medicina Basada en Evidencias.

Datos tales como el tipo de población, los grupos de intervención y control, procedimiento quirúrgico, tiempos del programa de rehabilitación, frecuencia de la intervención y los resultados obtenidos fueron extraídos de los estudios recolectados con anterioridad, efectuándose de esta manera, una síntesis narrativa. Además, se llevó a cabo la recabación de información de forma sistemática y homogénea por medio de la base de datos "Excel" de datos demográficos, tamaño de la muestra, número de pacientes incluidos y excluidos, periodo de seguimiento, particularidades previas y después a la intervención objeto de estudio.

La particularidad metodológica de las investigaciones fue valorada la evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Mediante esta herramienta se definió el sesgo en la elección de estudios frente a los criterios de selección de los estudios y pérdidas de documentos. Por otro lado, también se determinó el sesgo de detección, información y otros sesgos (fuentes de obtención de la información, cantidad, naturaleza y manejo de los documentos, otros). Además, el riesgo de sesgo fue valorado mediante la escala de PEDro⁽¹²⁾ (en inglés Physiotherapy Evidence Database).

Para los estudios anexados se pretendió que los individuos tuvieran por encima de 18 años y con un diagnóstico confirmado de cáncer de hepático sin importar la tipología, pronóstico o características sociodemográficas.

RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 8.180 documentos tras indexar los descriptores médicos mencionados anteriormente. Después de un primer filtro tras la revisión del año de publicación quedaron 7410 estudios. Por otro lado, tras la revisión de los mismos y, ver que no cumplían con los criterios de inclusión, fueron descartados de la selección, para posteriormente, evaluar los textos completos de 25 estudios potencialmente elegibles. De estos, 22 estudios⁽¹³⁻³⁴⁾ cumplieron con los criterios antes mencionados (Figura 1) y se incluyeron en la presente revisión sistemática (Tabla 1 y 2) con una muestra poblacional de 2 '936.533.

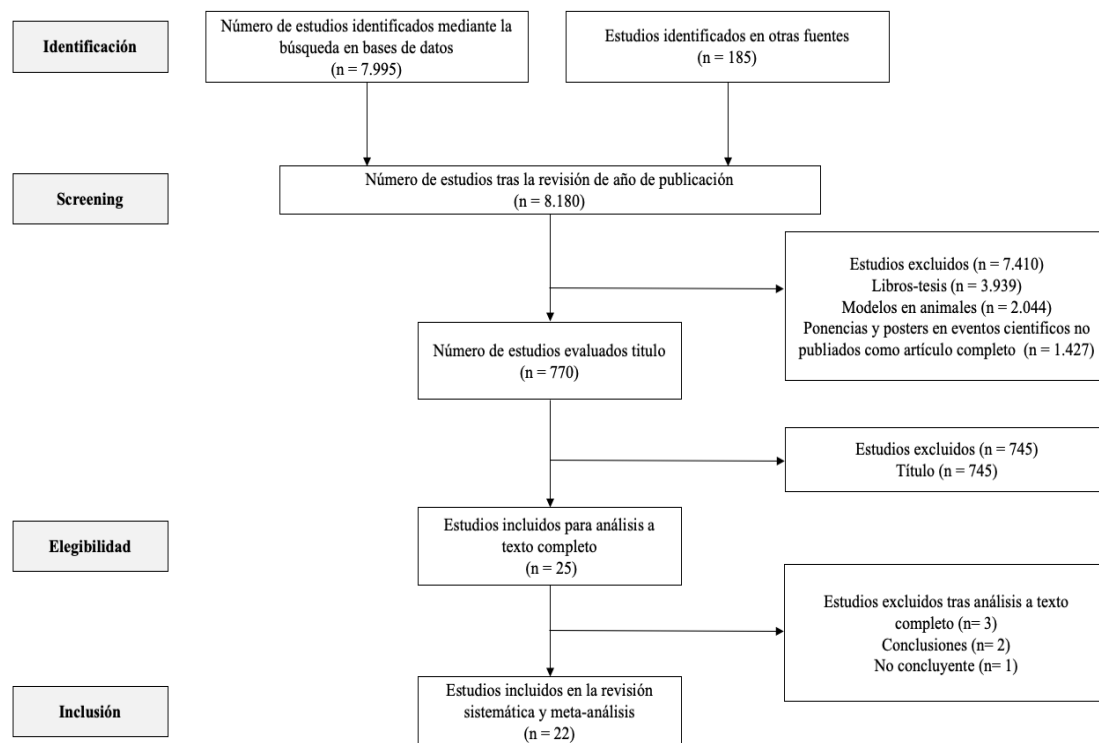


Figura 1. Flujograma de prisma.

Calidad de la evidencia: Resaltamos que el 100% de los estudios seleccionados obtuvieron una calificación de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo por sus calificaciones mayor a 5 en la escala PEDro. Debido que según Moseley et al.⁽³⁵⁾ toda investigación con un resultado post escala PEDro de igual o mayor a 5/10 pueden ser considerados como estudios de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo (Tabla 1).

Tabla 1. Escala de PEDro para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión (n = 22).

Reference	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Arem et al ⁽¹³⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Baumeister et al ⁽¹⁴⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Inoue et al. ⁽¹⁵⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Moore et al ⁽¹⁶⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Yun Ho et al. ⁽¹⁷⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Wen Chi-Pang et al ⁽¹⁸⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Koya et al ⁽¹⁹⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Aguiar e Silva et al ⁽²⁰⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	8
Piguet et al ⁽²¹⁾	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	7
Arem et al ⁽²²⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Wen CP et al ⁽²³⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	8
Behrens G. et al ⁽²⁴⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Kaibori M. et al ⁽²⁵⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Johnson NA et al ⁽²⁶⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	8
Van der Heijden GJ et al ⁽²⁷⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Hallsworth K. et al ⁽²⁸⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Zelber-Sagi S. et al ⁽²⁹⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Bae JC. et al ⁽³⁰⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Kistler KD. et al ⁽³¹⁾	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	8
Krasnoff JB. et al ⁽³²⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Hannukainen JC. et al ⁽³³⁾	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
St George A. et al ⁽³⁴⁾	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7

PEDro (Physiotherapy Evidence Database): + Sí; - No.

P1: Criterios de elección (Este criterio influye en la validez externa, pero no en la validez interna del ensayo. Ha sido incluido en la escala PEDro para que todos los ítems de la escala Delphi estén representados en la escala PEDro. Este ítem no se utiliza para calcular la puntuación PEDro per se); P2: Asignación aleatoria; P3: Ocultamiento de la asignación; P4: Grupos similares en línea de base; P5: Cegamiento de los participantes; P6: Cegamiento de los terapeutas; P7: Cegamiento del evaluador; P8: Abandonos < 15%; P9: Análisis por intención a tratar; P10: Diferencias reportadas entre grupos; P11: Punto estimado y variabilidad reportada.

Tabla 2. Características de los estudios experimentales ($n = 22$)

Autor, Año	Parámetro hepático	Tipo de ejercicio	Dieta	Intensidad del ejercicio	Tiempo	Muestra	Conclusiones
Arem et al. ¹³ 2013 (Estados Unidos)	Cáncer hepático	Cuestionario de las características demográficas, dieta, historia reproductiva y médica y estilo de vida.	- - -	- - -	- - -	293.511	Los resultados fueron influenciados por otros factores de estilo de vida asociados con la actividad física, incluyendo un mejor mantenimiento de la salud.
Baumeister et al. ¹⁴ 2018 (Europa)	Carcinoma hepatocelular	Cuestionario de actividad física.	Se utilizó el EPIC	- - -	- - -	467.336	Los resultados sugieren una asociación inversa entre la actividad física y el riesgo de carcinoma hepatocelular.
Inoue et al. ¹⁵ 2008 (Japón)	Cáncer hepático	Cuestionario de actividad física.	Cuestionario de dieta	- - -	5 años	79.771	La actividad física diaria puede ser beneficioso para prevenir el desarrollo de cáncer en los hombres y las mujeres japonesas.
Moore C. et al. ¹⁶ 2016 (Estados Unidos)	Cáncer hepático	Actividad física en tiempo libre	- - -	Intensidad moderada, definida a una intensidad de 3 MET, o la intensidad vigorosa.	18 meses	1.44M	Los niveles de actividad física en el tiempo libre, se asocian a menores riesgos en 13 (Incluyendo cáncer hepático) de los 26 tipos de cáncer, los resultados apoyan que estas asociaciones son generalizable a diferentes poblaciones.
Yun Ho et al. ¹⁷ 2016 (Corea)	Cáncer hepático	Cuestionario de actividad física	Cuestionario de dieta	- - -	5 años	444.963	Sus resultados se suman a la evidencia de los efectos beneficiosos de la preferencia de verduras en el riesgo de cáncer de pulmón y de la actividad física en los pulmones, el estómago y el riesgo de cáncer de hígado.
Wen Chi-Pang et al. ¹⁸ 2011 (Taiwan)	Cáncer hepático	Cuestionario de actividad física	Cuestionario de dieta	Bajo, medio, alto, o muy alto de actividad	8.05 años	416.175	Si la cantidad mínima de ejercicio que se sugiere se cumple, la mortalidad por enfermedades del corazón, diabetes y cáncer podría reducirse.
Koya et al. ¹⁹ 2016 (Japón)	Enfermedad hepática crónica	1. Estiramientos; 2. Entrenamiento de fuerza; 3. Práctica de equilibrio; 4. Entrenamiento de resistencia	- - -	1. 3 min. Se mantuvo un estiramiento estático durante 10-20 seg. 2. 5 min. 60-70% del máximo de una repetición con mancuerna.	- - -	54	El ejercicio terapéutico mejoró la capacidad física sin empeoramiento de la función hepática durante la hospitalización para el tratamiento de HCC en pacientes con CLD.

				3. 4 min. de soporte en tándem. 4. 8 min. Bicicleta ergométrica o caminando. La intensidad se ajustó en 11-13 puntos de la escala de Borg y la frecuencia cardíaca.			
Aguiar e Silva et al. ²⁰ 2012 (Brazil)	Carcinogénesis hepática	Natación	Control de ingesta de grasas	Progresivo	8 semanas	40	Un protocolo de entrenamiento de natación como resultado del ejercicio posterior al acondicionamiento puede atenuar la carcinogénesis hepática bajo un régimen dietético adecuado con una menor ingesta de grasas.
Piguet et al. ²¹ 2015 (Suiza)	Tumor hepático	Ejercicio	- - -	Progresivo	32 semanas	20	Estos datos muestran un efecto beneficioso del ejercicio sobre el desarrollo de HCC en un modelo experimental de esteatohepatitis no alcohólica y ofrecen una justificación para alentar a los pacientes a la actividad física.
Arem et al. ²² 2018 (Estados Unidos)	Carcinogénesis hepática	Cuestionario de actividad física	- - -	- - -	10 años	296.661	Los que mantuvieron los niveles de actividad a lo largo del tiempo tuvieron un riesgo 26 a 36% menos de cáncer de hígado y los que tuvieron mayor actividad física con el tiempo no tuvieron asociación con el riesgo.
Wen et al. ²³ 2012 (Taiwan)	HCC	Ejercicio informado por el paciente	- - -	Ambos	8.5 años	428.584	Se encontró una correlación positiva entre la disminución del riesgo de CHC y el grado de ejercicio.
Behrens G. et al. ²⁴ 2013 (Estados Unidos)	HCC y cáncer de hígado	Actividad física vigorosa por el paciente	- - -	Ambos	10 años	507.897	Los resultados sugieren una disminución del riesgo de cáncer de hígado total y CHC en 36% y 44%, respectivamente.
Kaibori et al. ²⁵ 2013 (Japón)	HCC Bajo hepatectomía	Programa de ejercicio para el paciente	Ingesta diaria de energía para el paciente: 25-30 kcal/kg de peso corporal	Ambos	6 meses	51	El grupo de ejercicio no presentó problemas clínicos y una mejora significativa tanto en insulina sérica como en el índice de resistencia a la insulina.
Johnson et al. ²⁶ 2009 (Sydney)	Contenido de lípidos	Ciclismo aeróbico	- - -	Intensidad progresiva	4 semanas	23	El ejercicio aeróbico redujo los lípidos hepáticos mitigando las consecuencias metabólicas y cardiovasculares del hígado graso.

Van der Heijden et al. ²⁷ 2010 (Houston)	Acumulación de grasa	Ejercicio aeróbico controlado	- - -	Alto	12 semanas	15	La disminución de la acumulación de grasa hepática evita progresar a inflamación hepática, fibrosis y cirrosis.
Hallsworth et al. ²⁸ 2011 (Reino Unido)	NAFLD	Ejercicios de resistencia	- - -	- - -	8 semanas	28	El ejercicio de resistencia aumentó la sensibilidad a la insulina y mejoró la flexibilidad metabólica en la NAFLD.
Zelber-Sagi et al. ²⁹ 2008 (Israel)	NAFLD	Surtido de actividad física - aeróbico; resistencia	Sí	Ambos	- - -	375	Mayor tasa de actividad se asoció con menor prevalencia de NAFLD.
Bae et al. ³⁰ 2012 (Hospital Kangbuk Samsung)	NAFLD	Ejercicio aeróbico	- - -	- - -	3 meses	19,921	El ejercicio regular se asoció con un riesgo reducido de tener NAFLD y disminución de las enzimas hepáticas en pacientes con NAFLD.
Kistler et al. ³¹ 2011 (Estados Unidos)	NAFLD	Surtido (aeróbico, ocio actividad física)	- - -	moderado, alto	- - -	813	La intensidad del ejercicio (vigoroso) se asoció inversamente con un menor riesgo de desarrollar NAFLD, gravedad NASH y fibrosis.
Krasnoff et al. ³² 2008 (San Francisco)	NAFLD	Actividad física vs ejercicio	- - -	- - -	- - -	37	Los niveles de actividad física óptima reducen los factores de riesgo asociados y previenen la progresión de la NAFLD.
Hannukainen et al. ³³ 2011 (Finlandia)	Grasa hepática	Ejercicio de acondicionamiento y actividad física general	- - -	Ambos	- - -	18	Mayor actividad física tenían un 23% menos de grasa hepática y por lo tanto menor riesgo de cáncer hepático e hígado graso.
St George et al. ³⁴ 2009 (Sydney)	NAFLD	Actividad física de ocio	- - -	Baja, intensidad moderada	- - -	141	El aumento de actividad física mejoró significativamente los parámetros metabólicos en personas con NAFLD.
Total						2'936.533	
EPIC: <i>Investigación Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición de cohortes</i> ; NAFLD: <i>Enfermedad del hígado graso no alcohólico</i> ; HCC: <i>Carcinoma hepatocelular</i> ; CLC: <i>Enfermedad hepática crónica</i> ; BCAA: <i>Cadena ramificada de aminoácidos</i>							

Dieta: En la actualidad, hay evidencia científica escasa para la distribución de preferencias dietéticas como carne, vegetales o mezcla de vegetales y carne ($p < 0.001$)^(17,18). Por otro lado, un estudio japonés mostró relación entre la ingesta combinada de carne y verduras con la incidencia de cáncer de colon (en los hombres, las razones de riesgo para el segundo, tercer y más alto cuartil fueron 1.00 IC95%: 0.90, 1.11), 0.96 (IC95%: 0.86, 1.07) y 0.87 (IC95%: 0.78, 0.96)⁽¹⁵⁾.

Tipo de entrenamiento: El entrenamiento de natación mejoró en cuestión al peso corporal y la grasa corporal (entrenados con dieta baja en grasa 380.4 ± 9.33 vs 460.3 ± 15.3 , no entrenados con dieta baja en grasa 382.0 ± 8.58 vs 411.1 ± 15.4), normalizó los niveles de colesterol total, se indica que el protocolo de entrenamiento de natación como resultado del ejercicio posterior al acondicionamiento puede atenuar la carcinogénesis hepática bajo un régimen dietético adecuado con una ingesta reducida de grasas⁽²⁰⁾. Por otro lado, el ejercicio aeróbico redujo los lípidos hepáticos (grasa hepática 8.9 ± 3.2 a $5.6 \pm 1.8\%$; $p < 0.05$, grasa visceral 54.7 ± 6.0 a $49.6 \pm 5.5 \text{ cm}^2$; $p < 0.05$)^(26,27) en cambio en el ejercicio de resistencia aumentó la sensibilidad a la insulina (5.9 ± 5.9 a 4.6 ± 4.6 vs 4.7 ± 2.1 a 5.1 ± 2.5 ; $p < 0.05$) mejoró la flexibilidad metabólica (-0.0206 ± 0.010 vs 0.004 ± 0.003 ; $p < 0.05$) y hubo una mayor tasa de actividad asociada con menor prevalencia en enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) ($p > 0.05$)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Tiempo de seguimiento: Ahora bien, en un tiempo de seguimiento de 18 meses con pura actividad física en los tiempos libres tuvo una asociación con la disminución del cáncer hepático (razón de riesgo 0.89 [IC95%, 0.82-0.97])⁽¹⁶⁾, a comparación de un tiempo de 32 semanas de actividad física (1.8 ± 0.8 vs. 2.8 ± 2.3)⁽²¹⁾.

Riesgo: Se encontró que la actividad física se asocia con un riesgo reducido de desarrollar cánceres de hígado en la próxima década (IC95%: 0.38-0.80). Es importante resaltar que el riesgo era independiente de otros factores de riesgo de cáncer de hígado, y no varió por edad, género, el hábito de fumar, el peso corporal y el consumo de alcohol ($p < 0.001$)⁽¹⁴⁾. Por otra parte, la actividad física en el tiempo libre, dependiendo al tipo de intensidad de cada persona (moderada, de 3 MET o vigorosa), se asocia a un menor riesgo de cáncer y esto, incluye a personas con sobrepeso u obesidad ($p = 0.04$ heterogeneidad $p = 0.02$)⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, el impacto de la actividad física diaria sobre el riesgo de cáncer se observó una disminución del riesgo con mayor claridad en las mujeres (odds ratio fue de 0.93; IC95%: 0.82, 1.05), 0.84 (IC95%: 0.73, 0.96) y 0.84 (IC95%: 0.73, 0.97. $p = 0.007$) que en los hombres (IC95%: 0.90, 1.11), 0.96 (IC95%: 0.86, 1.07) y 0.87 (IC95%: 0.78, 0.96. $p = 0.005$) especialmente entre los ancianos y aquellos que regularmente participan en deportes de ocio o ejercicio físico. Según la ubicación, disminuyeron el riesgo para cáncer de colon, hígado y páncreas en los hombres y para el cáncer de estómago en las mujeres ($p = 0.158$ vs 0.519)⁽¹⁵⁾.

Actividad física: Una técnica que es sugerida durante la hospitalización para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, es el ejercicio terapéutico, el cual mejoró la capacidad física sin empeoramiento de la función hepática ($p < 0.05$)⁽¹⁹⁾. También, un estudio con 10 ratones y ejercicio por 32 semanas, donde se inició corriendo sobre una cinta rodante y su velocidad fue gradual. Estos datos muestran un efecto beneficioso del ejercicio regular sobre el desarrollo de carcinoma hepatocelular (Odds ratio 0.55 (IC95%: 0.38 a 0.80, p para la tendencia < 0.001)⁽¹⁴⁾. Además, al comparar el nivel más alto con el más bajo de actividad física revelaron una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de hígado (RR: 0.64, IC95%: 0.49-0.84; tendencia $p < 0.001$), particularmente carcinoma hepatocelular (RR: 0.56, IC95%: 0.41-0.78; tendencia $p < 0.001$)⁽²⁴⁾. También, el ejercicio regular reduce las consecuencias negativas asociadas con el consumo excesivo de una dieta-energía densa, (Odds ratio 0.73, IC95%: 0.55-0.98)⁽¹⁶⁾ incluyendo resistencia a la insulina (5.9 ± 5.9 a 4.6 ± 4.6 vs 4.7 ± 2.1 a 5.1 ± 2.5 ; $p < 0.05$)⁽²⁸⁾ y disminución de la obesidad (reducción significativa del 14%; $p < 0.05$)⁽²⁶⁾.

Natación: En este apartado, se recomienda la práctica de natación, en el que se encontró una mejoría significativa en la pérdida de peso corporal después de un

periodo de intervención en la muestra de estudio (entrenados con dieta baja en grasa 380.4 ± 9.33 vs 460.3 ± 15.3 , no entrenados con dieta baja en grasa 382.0 ± 8.58 vs 411.1 ± 15.4) indican que el resultado del ejercicio posterior al acondicionamiento puede atenuar la carcinogénesis hepática bajo un régimen dietético adecuado con una menor ingesta de grasas⁽²⁰⁾.

DISCUSIÓN

La actividad física se relaciona a un menor riesgo de carcinoma hepatocelular⁽³⁶⁾. Se encontró un 45% menos de riesgo de HCC al comparar los niveles altos y bajos de actividad física total. Por otra parte, el beneficio del entrenamiento de natación fue muy bien calificado en los grupos de dieta con alta y baja en grasa, para la disminución del peso corporal y grasa corporal.

Así mismo, éstos resultados están acorde con un estudio con variación de 10 cohortes con un total de 1.384 casos que consignaron una reducción del 27% de riesgo de cáncer de hígado frente a los niveles altos y bajos de actividad física en tiempo de ocio⁽³⁷⁾. Además, la certeza de casos observacionales prospectivos y ensayos controlados aleatorios recomiendan que la acción más importante por el cual la actividad física afecta positivamente el riesgo de cáncer de hígado es la reducción del peso corporal⁽³⁸⁻³⁹⁾. Además, se ha descubierto que, la obesidad central contabilizaría una gran proporción del efecto directo de la actividad física en HCC. Es por eso que, los mecanismos latentes, la relación entre la obesidad central y cáncer hepatobiliar, especialmente HCC, se puede procrear por medio de la acumulación abundante de grasa en el hígado que aumenta la molécula pro-inflamatoria, la leptina, y la adiponectina⁽⁴⁰⁾.

Cabe señalar que, la actividad física no solo posee efectos benéficos frente al riesgo de cáncer hepático. Un estudio⁽⁴¹⁾ mostró una asociación inversa entre la actividad física y el cáncer renal, y otro, mostró la relación existente entre la actividad física y el cáncer de riñón⁽⁴²⁾. Sin embargo, una que otra investigación prospectiva de cohortes no han mostrado relación alguna entre la actividad física y el riesgo de cáncer renal^(43,44). Rabol R. et al. menciona que en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), la actividad física intensifica la síntesis postprandial de glucógeno muscular, mejora la glicemia, disminuye la lipogénesis hepática de novo, entre otras, teniendo como resultado una menor incidencia de la NAFLD⁽⁴⁵⁾. También, se ha demostrado el impacto que tiene el ejercicio físico independiente de la pérdida de peso frente a NALFD⁽⁴⁶⁾. Por otro lado, los programas de ejercicio, tanto ejercicio aeróbico como de ejercicio de resistencia, puede restablecer la capacidad cardiorrespiratoria, disminuir diversas condiciones asociadas con el síndrome metabólico y ayudar de la pérdida de peso. No obstante, se cree que el ejercicio aeróbico sería más efectivo en reducir la adiposidad visceral, aunque el ejercicio de resistencia tendría una mayor adherencia y tolerancia⁽⁴⁷⁾. Así mismo, una investigación de intervención en 196 sujetos con sobrepeso y sedentarismo, cotejaron los efectos del ejercicio aeróbico y de resistencia frente a la grasa ectópica, enzimas hepáticas y resistencia a la insulina en ayunas; demostrando, que el ejercicio aeróbico trajo consigo disminuciones elocuentes de grasa en el hígado, grasa visceral, alanina aminotransferasa y la grasa abdominal total y subcutánea.

Por parte del ejercicio de resistencia, este originó una menor grasa subcutánea abdominal pero no mejoró significativamente las otras variables, y la combinación de ambos entrenamientos no produjeron efectos beneficios adicionales⁽¹⁰⁾. Igualmente, otra investigación⁽¹⁰⁾ confirmó que un puntaje más elevado de actividad física está relacionado con una tasa menor de NAFLD, lo que resulta que esta relación va más allá del efecto de mediadores potenciales como la adiponectina, la resistina, la resistencia a la insulina y los factores nutricionales. Finalmente, Tsuzuku S. et al.⁽⁴⁸⁾ comprobaron que el entrenamiento de resistencia no instrumental, tomando como la carga el peso corporal, suele ser efectivo para reducir la grasa visceral y mejorar los perfiles metabólicos, sin pérdida de peso. Lo cual se vería reflejado a futuro, en un menor riesgo de diferentes tipos de cáncer.

En conclusión, se ha visualizado que el entrenamiento aeróbico puede aminorar los lípidos hepáticos y viscerales en individuos obesos previamente sedentarios. Además, el ejercicio regular puede moderar las consecuencias metabólicas y cardiovasculares

de la obesidad, incluido el hígado graso. Así mismo, el ejercicio terapéutico también mejoró la capacidad física sin empeoramiento de la función hepática durante su hospitalización y efectivamente la evidencia recolectada y mostrada en este artículo con una muestra mayor a 2 millones de individuos que "mayores niveles de actividad física o ejercicio, se asocian con un menor riesgo de cáncer hepático".

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores: Pereira Rodríguez JE, Santamaría Pérez KN, Ceballos Portilla F, Corrales FA, Parra Rojas GL, Vilorio Madrid AP tuvieron la misma participación en: la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

Financiación: Financiación propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Las cifras del cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2017. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
2. ¿Que es el cáncer?. American Cancer Society. 2020. <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>
3. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr>
4. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016; 67:103-17. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-090514-013832>
5. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
6. Zeng Y, Huang M, Cheng AS et al. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer.* 2014; 21:262-74. <https://doi.org/10.1007/s12282-014-0521-7>
7. Holmes M, Chen W, Feskanich D. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA.* 2005; 293(20):2479-86. <https://doi.org/10.1001/jama.293.20.2479>
8. Bouillet T, Bigard X, Brami C, Chouahnia K, Copel L, et al. Role of physical activity and sport in oncology: Scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Critical Reviews in Oncology/hematology.* 2015; 94(1):74-86. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.012>
9. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH. Implementing the Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Journal of Supportive Oncology* 2012; 10(5):171-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579268/>
10. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66(1):142-52. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ;* 2009; 339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
12. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003; 83(8):713-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12882612/>
13. Arem H, Moore SC, Park Y, et al. Physical activity and cancer-specific mortality in the NIH-AARP

- Diet and Health Study cohort. *Int J Cancer*. 2014; 135(2):423-31. <https://doi.org/10.1002/ijc.28659>
14. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association of Physical Activity and Risk of Hepatobiliary Cancers: A Multinational Cohort Study. *Journal of Hepatology*. 2019; 70(5):885-892. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.014>
 15. Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, et al. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(4):391-403. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn146>
 16. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(6):816-25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1548>
 17. Yun YH, Lim MK, Won YJ, et al. Dietary preference, physical activity, and cancer risk in men: national health insurance corporation study. *BMC Cancer*. 2008; 8(366):1-17. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-366>
 18. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378(9798):1244-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6)
 19. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Goto et al. Effects of in-hospital exercise on liver function, physical ability, and muscle mass during treatment of hepatoma in patients with chronic liver disease. *Hepatology Research*. 2017. 47(3):E22-E34. <https://doi.org/10.1111/hepr.12718>
 20. Aguiar e Silva MA, Vechetti-Junior IJ, Nascimento AF, et al. Effects of swim training on liver carcinogenesis in male Wistar rats fed a low-fat or high-fat diet. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012; 37(6):1101-1109. <https://doi.org/10.1139/h2012-129>
 21. Piguet AC, Saran U, Simillion C, Keller I, et al. Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice independently of steatosis. *J Hepatol*. 2015; 62(6):1296-1303. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.017>
 22. Arem H, Loftfield E, Saint-Maurice, PF, et al. Physical activity across the lifespan and liver cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Medicine*. 2018; 7(4):1450-7. <https://doi.org/10.1002/cam4.1343>
 23. Wen CP, Lin J, Yang YC, Tsai MK, Tsao CK, Etzel C, Huang M, et al. Hepatocellular carcinoma risk prediction model for the general population: the predictive power of transaminases. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(20):1599-1611. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs372>
 24. Behrens G, Matthews CE, Moore SC, Freedman ND, McGlynn KA, Everhart JE, Hollenbeck AR, et al. The association between frequency of vigorous physical activity and hepatobiliary cancers in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(1):55-66. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9767-1>
 25. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kwon AH. Perioperative exercise for chronic liver injury patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg*. 2013; 206(2):202-209. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.07.035>
 26. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George J. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009; 50(4):1105-1112.

- <https://doi.org/10.1002/hep.23129>
27. Van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, Sunehag AL. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity*. 2010; 188(2):384-390. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.274>
28. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, Day CP, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011; 60(9):1278-1283. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.242073>
29. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, Blendis L, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology*. 2008; 48(6):1791-8. <https://doi.org/10.1002/hep.22525>
30. Bae JC, Suh S, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, et al. Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults. *PloS one*. 2012; 7(10):e46819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046819>
31. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(3):460-8. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.488>
32. Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP, Bass NM, Merriman RB. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2008; 47(4):1158-66. <https://doi.org/10.1002/hep.22137>
33. Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomaki V, Kalliokoski KK, et al. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol*. 2011; 54(3):545-552. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.029>
34. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 50(1):68-76. <https://doi.org/10.1002/hep.22940>
35. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*. 2002; 48(1):43-9. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60281-6](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60281-6)
36. Lee IM. La actividad física y la prevención del cáncer, los datos de estudios epidemiológicos. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(11):1823-7. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23>
37. Greenlee H. Actividad física y cáncer del Aparato Digestivo Riesgo: Sigue persiguiendo la promesa. *JAMA Oncología*. 2016; 2(9): 1129-1131. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1035>
38. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology*. 2016; 63:1026-40. <https://doi.org/10.1002/hep.28132>
39. Keum N, Bao Y, Smith-Warner SA, Orav J, Wu K, Fuchs CS, et al. Association of Physical Activity by Type and Intensity With Digestive System Cancer Risk. *JAMA Oncol*. 2016;2(9):1146-53. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0740>
40. Aleksandrova K, Stelmach-Mardas M, Schlesinger S. Obesity and Liver Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016; 208:177-198.

- https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9_10.
41. Moore SC, Chow WH, Schatzkin A, Adams KF, Park Y, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(2):149-57. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn102>.
 42. Bergström A, Terry P, Lindblad P, et al. Physical activity and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer*. 2001; 92(1):155-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11279620/>
 43. Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, et al. Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. *Int J Cancer*. 2004; 108(4):600-5. <https://doi.org/10.1002/ijc.11580>
 44. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, et al. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007; 166(8):932-40. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm170>
 45. Rabol R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108(33):13705-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110105108>
 46. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism* 2017; 68:119-32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.006>
 47. Lawlor DA, Sattar N, Smith GD, Ebrahim S. The associations of physical activity and adiposity with alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(11):1081-1088. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi125>
 48. Tsuzuku S, Kajioka T, Endo H, Abbott RD, et al. Favorable effects of non-instrumental resistance training on fat distribution and metabolic profiles in healthy elderly people. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 99(5):549-555. <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0377-4>