



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

**“LA ACTIVACIÓN DEL SECRETOMO MUSCULAR EN RESPUESTA AL EJERCICIO Y
SU EFECTO EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA”**

M.P.S.S Jaime Felipe Aponte

2172030412

ASESORES

**DR. EDGAR CORREA ARGUETA
DRA. ADRIANA CLEMENTE HERRERA**

Introducción.

La resistencia a la insulina representa unos de las principales adaptaciones del descontrol metabólico, lo que repercute en la aparición de diversas enfermedades, esto debido a la iniciación de una cascada de vías de señalización en el cuerpo humano. Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) son una problemática de salud mundial, esto debido al aumento en la mortalidad, discapacidad y pérdida de años de vida por discapacidad, lo que afecta la salud poblacional.

Las Exerquinas son este conjunto de vías de señalización metabólicas expresadas como respuesta a la realización de ejercicio, las Mioquinas a su vez, son un amplio grupo de proteínas, péptidos y metabolitos secretados por los músculos, las cuales tuvieron su auge en el año 2000, donde se empezaron a estudiar mas a fondo, esto con el propósito de entender cómo funcionan y su beneficio en los seres vivos. La realización de ejercicio, confiere beneficios, dentro de los cuales podemos ver una disminución del estado proinflamatorio, cómo se presenta en las ECNT. El prescribir de manera adecuada el ejercicio por parte del personal de salud, representara un gran cambio en la salud de los paciente.

Lo que motivo a llevar a cabo esta investigación en el estudio de los protocolos de ejercicio existente, su aplicación, los beneficios que confieren, metodología en la que se basan, la prescripción mas adecuada, esto por medio de la realización de esta revisión sistemática retrospectivo analítica, en la cual se hizo una búsqueda exhaustiva de literatura científica de acuerdo al tema.

Con esto se busca analizar la relación del ejercicio y la mejoría en la resistencia a la insulina, identificar cuáles son las vías de señalización del ejercicio y sus funciones, la metodología más efectiva en la terapéutica de la resistencia a la insulina. Los resultados obtenidos de este trabajo pueden ser utilizados para una adecuada ejecución de acciones por parte del personal de salud, para mejorar la metabolización de la glucosa sistémica, lo cual repercutirá en disminución de las ECNT, además de representar una terapéutica de bajo costo y fácil acceso.

**“LA ACTIVACIÓN DEL SECRETOMO MUSCULAR EN RESPUESTA AL EJERCICIO Y
SU EFECTO EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA”**

Introducción.....	2
1.1 Planteamiento Del Problema.....	5
1.2 Justificación.....	6
1.3 Marco Teórico- Referencial.....	7
1.4 Objetivo General.....	26
1.5 Objetivos Específicos.....	26
1.6 Metodología.....	26
1.7 Análisis De Resultados.....	30
1.8 Conclusiones De La Investigación.....	43
1.9 Conflicto De Interes.....	43
1.10 Bibliografía.....	44

1.1 Planteamiento Del Problema.

La obesidad es una de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) con una alta incidencia, lo cual representa un factor importante en el aumento de problemas metabólicos, cardiovasculares, discapacitantes y de salud mental. Existe una estrecha relación entre la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico y sus complicaciones. Se estima que en el año 2019 el sobrepeso y la obesidad provocaron 5 millones de muertes por enfermedades no transmisibles. En el 2022, 1 de cada 8 personas eran obesas, el 43% de los adultos de 18 años o más tenían sobrepeso, 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso, de los cuales 160 millones tenían obesidad, 37 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso. ^(1,2).

Las principales ECNT son las enfermedades cardiovasculares, cánceres, enfermedades respiratorias y la diabetes. La resistencia a la insulina tiene un papel importante en la genesis de estas patologías, ya que podría representar un signo temprano del descontrol metabólico. La inactividad física es uno de los principales factores de riesgo de mortalidad por ECNT. Las personas con niveles bajo de actividad física confieren un riesgo mayor de mortalidad de un 20 a 30% en comparación con personas que si realizan actividad física ⁽³⁾. Aun no se establecen cual o cuales son los mejores programas de ejercicio para mejorar la resistencia a la insulina. La medicina actual y la fisioterapia, proponen que el secretomo muscular se activa a partir de un estímulo, lo cual generara vias de señalización para la metabolización de la insulina, lo cual fundamenta la necesidad de estudiar el secretomo muscular y sus acciones sobre la insulina, esto con el fin de ayudar al profesional de la salud en gestionar una adecuada prescripción de ejercicio o señalización de actividad física.

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿ La activación del secretomo muscular durante el ejercicio causa un efecto benéfico en la resistencia a la insulina?

1.2 Justificación

Las ECNT tienden a ser enfermedades de larga duración y son resultado de una combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y de comportamiento. Las ECNT, actualmente se reportan cerca de 41 millones de personas que fallecen cada año a nivel mundial a consecuencia de estas patologías, lo que que representa el 74% de todas las muertes y en América representa el 81% ⁽⁴⁾. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) las ECNT:

representan la pérdida de 226 millones de años de vida ajustados por discapacidad, 121 millones de años de vida debido a muerte prematura y 105 millones de años de vida vividos con discapacidad ⁽⁵⁾.

La deficiencia del aprovechamiento y metabolización de la glucosa, la resistencia a la insulina se ven contrarrestadas en condiciones idóneas, y esto sucede con la activación del secretomo muscular, el cual desencadenará vías de señalización metabólicas de la insulina y la glucosa, lo cual justifica la importancia de realizar el presente estudio. Describir la activación del secretomo muscular, cuyos resultados puedan ser utilizados para una adecuada ejecución de acciones para la disminución de las ECNT, además de representar una terapéutica de bajo costo y fácil acceso.

1.3 Marco Teórico - Referencial

1.3.1 Resistencia A La Insulina.

La resistencia a la insulina consiste en una inadecuada homeostasis en la metabolización de la glucosa, esta metabolización es mediada por la insulina la cual es secretada de manera endógena en los islotes de Langerhans del páncreas. Debido a la dinámica poblacional, las determinantes sociales ⁽⁶⁾ y la globalización, la salud de la población ha sufrido cambios. Uno de los signos que ha aumentado su incidencia poblacional es la resistencia a la insulina, esto debido a su estrecha relación con enfermedades como la obesidad, diabetes ⁽⁷⁾, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades infecciosas multidrogo resistentes, entre otras.

Durante el estado postprandial la glucosa sistémica está elevada por lo cual se requiere una mayor secreción de insulina por parte del páncreas, la cual va actuar a nivel del músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. En el músculo esquelético incrementa el transporte de glucosa y síntesis de glucógeno. En el hígado, incrementa la síntesis de glucógeno y la lipogénesis de novo, disminuye la gluconeogénesis. Por último en el tejido adiposo la insulina suprime la lipólisis y aumenta la lipogénesis. En el músculo esquelético se tiene la mayor reserva de glucógeno dentro del cuerpo humano, además este representa el sitio de mayor estimulación de la insulina para la metabolización de la glucosa sistémica en el estado postprandial ⁽⁸⁾.

En los estados proinflamatorios de bajo grado cómo lo son la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico, entre otros se ve afectado está vía de señalización de la insulina, la cual repercutirá en la absorción de la glucosa en los tejidos, lo cual se traducirá en un estado hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina ⁽⁹⁾.

1.3.1.1 Obesidad Y Resistencia A La Insulina

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial y con una alta incidencia, lo preocupante de ello es que representa un factor importante cómo desencadenador de problemas metabólicos, cardiovasculares, discapacitantes y de salud mental ⁽¹⁾. El aumento del índice de masa corporal en aumento tiene un fuerte nexo con la inactividad física, la calidad de la dieta y el exceso de ingesta de calorías, esto tiene diversas repercusiones, no solo en la salud humana, además en la sostenibilidad ambiental. La calidad en la alimentación de la población es uno de los principales factores de riesgo en la disminución de años de vida por discapacidad ⁽¹⁰⁾.

Existe una fuerte relación entre la obesidad, la diabetes y sus complicaciones. Más de una cuarta parte de la población mayor de 65 años tiene diabetes y la mitad de los adultos mayores tienen prediabetes. En el 2022, 1 de cada 8 personas eran obesas, el 43% de los adultos de 18 años o más tenían sobrepeso, 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso, de los cuales 160 millones tenían obesidad, 37 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso. Se estima que en el año 2019 el sobrepeso y la obesidad provocaron 5 millones de muertes por enfermedades no transmisibles ^(1,2).

Inflamación.

El adipocito sufre una hipertrofia con el aumento del peso, estos al estar expuestos a una inadecuada oxigenación tienden a morir, lo cual atrae a los macrófagos para su fagocitación, estos al aumentar la ingesta de lípidos sufren una polarización de macrófagos M2 (antiinflamatorios) a M1 (proinflamatorios), esto junto con la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, propicia un estado proinflamatorio, debido a la liberación excesiva de citocinas, las cuales activan las proteínas IKK, p38 MAPK, JNK y PKC, que interactúan directamente en la serina del sustrato del receptor de insulina (IRS) y afectan su fosforilación, lo cual trae como consecuencia la resistencia a la insulina en los tejidos adiposos, musculares y en el hígado ^(1,11,12).

Lipotoxicidad

La acumulación de grasa, produce lípidos que tienden a tener una conducta lipotóxica como lo son la ceramida y el diacilglicerol (DAG). Estos lípidos producen activación de los complejos PKC, JNK, IKK, MAPK y NF- κ B lo cual en el músculo esquelético y en el hígado provoca inhibición en la fosforilación del IRS y la activación de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) disminuyendo la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT 4) y por lo tanto una inadecuada metabolización de la glucosa ⁽¹¹⁾. Provocando generación de ROS y estrés del retículo endoplásmico, lo cual se traduce en inflamación. Existe una fuerte asociación entre aumento en los niveles de ceramida en pacientes obesos y con diabetes tipo 2 ⁽¹²⁾.

Disfunción Mitocondrial

Existe una sobre activación de la mitocondrial, lo cual provoca disfunción en la homeostasis mitocondrial, disminución de la producción de energía, generar ROS y apoptosis que es igual a la pérdida de su funcionalidad. El exceso de ATP inactiva la proteína AMPK lo cual reducirá la captación de glucosa en el tejido adiposo, hepático y muscular, secretan citocinas proinflamatorias, por lo tanto progresará a la resistencia a la insulina ^(1,7,12).

Especies Reactivas De Oxígeno

Durante la obesidad se ve un aumento en la producción de los ROS. Esto se traduce en desregulación de múltiples mecanismos bioquímicos, cómo lo son la fosforilación oxidativa, la generación de superóxido a partir del NADPH oxidasa (NOX), activa la serina quinasa lo cual provoca una inhibición de la fosforilación del IRS disminuyendo la actividad catalítica de la señalización de la Insulina. En estados hiperglucémicos y de aumento de los fosfolípidos aumenta la generación de ROS a partir de la NADPH oxidasa 4 (NOX4) la cual contribuye a la resistencia a la insulina en los adipocitos (Figura 1)^(7,12).

Figura 1: Obesidad y resistencia a la insulina

M1

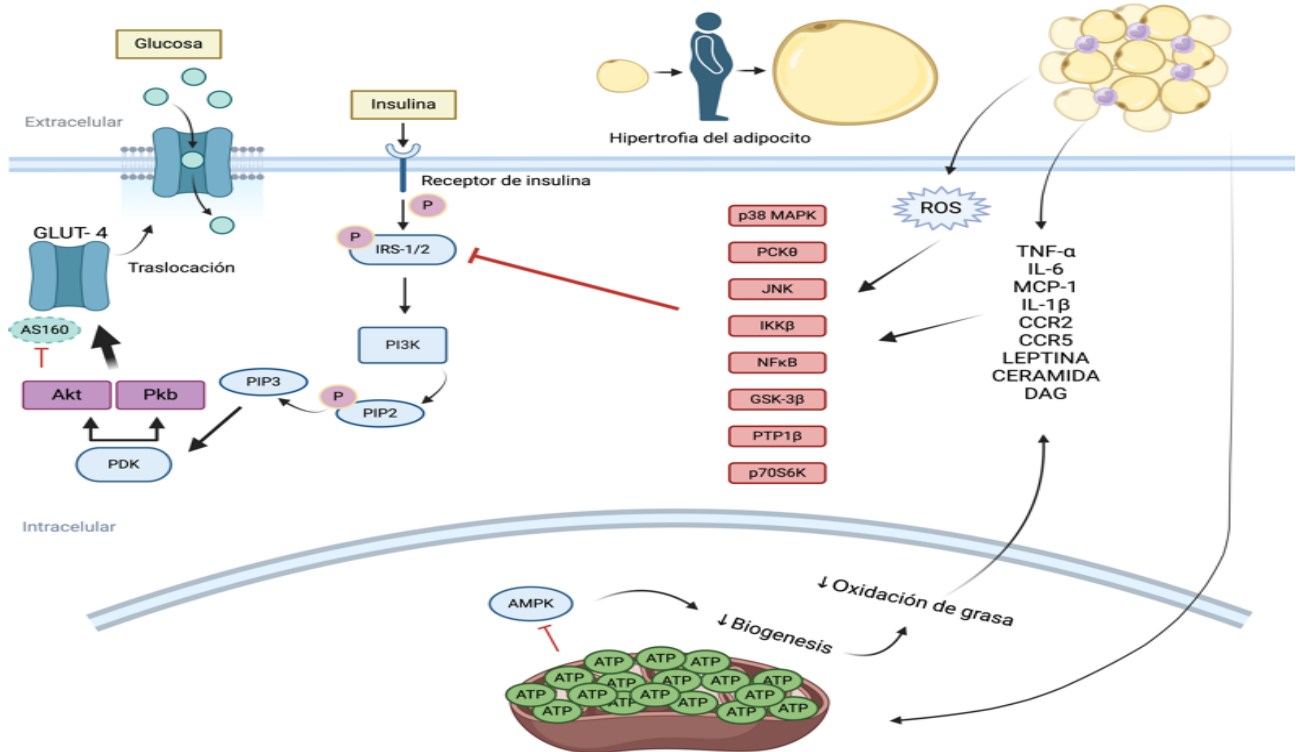


Figura 1: Obesidad y resistencia a la insulina (Ilustración propia, realizadas a través de la pagina BioRender).

Descripción: En un estado de homeostasis glucémico, la vía de señalización de la insulina comienza con la unión de la insulina a su receptor, el cual desencadenará una fosforilación y autofosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS) el cual se unirá al fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y lo activará, este ayudará a catalizar la formación de un segundo mensajero fosfatidilinositol 3-fosfato (PIP3) que activará la proteína quinasa-1 dependiente de la proteína fosfoinositida-3 (PDK), la cual posteriormente activará Akt/Pkb que propicia la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) a la membrana plasmática lo cual facilitará la entrada de glucosa al interior de la célula. En un estado proinflamatorio de bajo grado (obesidad) existe una hipertrofia del adipocito, lo cual genera hipoxia y muerte de los adipocitos, los macrofagos se reclutarán en su intento por degradar este tejido por medio de exocitosis lisosomal, grandes cantidades de lípidos entran a los macrofagos y esto desencadena una polarización de macrofagos antiinflamatorios (M2) a proinflamatorios (M1). La disfunción de los adipocitos y los macrofagos proinflamatorios secretan diversas citocinas proinflamatorias como lo son el TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1, CCR2, CCR5, LEPTINA, especies reactiva de oxígeno (ROS), los cuales activan vías de señalización como p38 MAPK, p70S6K, PKC θ , JNK, IKK β , GSK-3 β , PTP1B, SOCS y NF/ κ B lo cual dará como resultado una inadecuada metabolización de la glucosa. Lipotoxicidad por la ceramida y el diacilglicerol (DAG). Estos lípidos producen activación de los complejos PKC θ , JNK, IKK β , p38 MAPK y NF/ κ B lo cual en el músculo provocará inhibición en la fosforilación del IRS y la activación de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) disminuyendo la translocación de GLUT 4 y por lo tanto una inadecuada metabolización de la glucosa. Provocando generación de ROS y estrés del retículo endoplásmico, lo cual se traduce en inflamación. Disfunción mitocondrial en la cual existe una sobre activación de la mitocondrial, lo cual provoca disfunción en la homeostasis mitocondrial, lo que conduce a una producción excesiva de acetil-co-A, generar ROS de manera excesiva y apoptosis que es igual a la pérdida de su funcionalidad. El exceso de ATP inactiva la proteína AMPK lo cual reducirá la captación de glucosa en el tejido adiposo, hepático y muscular, secretan citocinas proinflamatorias, por lo tanto progresará a la resistencia a la insulina. Durante la obesidad se ve un aumento en la producción de los ROS. Esto se traduce en desregulación de múltiples mecanismos bioquímicos, como lo son la fosforilación oxidativa, la generación de superóxido a partir del NADPH oxidasa (NOX), activa la serina quinasa lo cual provoca una inhibición de la fosforilación del IRS disminuyendo la actividad catalítica de la señalización de la Insulina. También activan la cascada de señalización de la IKK β , JNK y P38 MAPK lo que conduce a la resistencia a la insulina.

1.3.2. Exerquinas

Las exerquinas es un nuevo término que se está utilizando para tratar de describir las diferentes vías de señalización secretadas por diversos órganos como respuesta al ejercicio, lo cual tendrá una repercusión benéfica en la salud, estas tienen acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. De estas las mioquinas son las más estudiadas hasta ahora, pero en la actualidad tenemos claro que existen vías de señalización en respuesta al ejercicio en el tejido adiposo (Leptina, Adiponectina, Resistina), hepático (Selenoproteína P, Fetuina A, FGF21, ANGPTL4, Folistatina), óseo (Osteocalcina) e incluso en el sistema inmunitario ^(9,13,14).

Las exerquinas no solo son citocinas, ya que también vemos que con el ejercicio interactúan neurotransmisores, metabolitos y el sistema inmunológico. Por lo cual aunque en la actualidad no tenemos totalmente claros cuales son todas las exerquinas, es importante el entender los beneficios que nos proporciona el ejercicio en diversos trastornos metabólicos y autoinmunes, por lo cual en muchos casos representa un pilar en la terapéutica empleada ⁽⁹⁾.

1.3.2.1 Mioquinas

El músculo esquelético es uno de los tejidos más abundantes del cuerpo humano, este es el encargado de darnos equilibrio, fuerza, movimientos y sostén. En las últimas décadas se ha estudiado la función endocrina que se tiene en respuesta a la realización de ejercicio. Las mioquinas son un amplio grupo de proteínas, péptidos y

metabolitos secretados por los músculos, desde los años 2000 en los cuales se mencionó la IL-6 como mioquina, descubrieron diversas citocinas más que son secretadas por el músculo esquelético como lo son el BDNF, Irisina, IL-15, IL-13, Lactato, Meteorin y la Miostatina (Figura 2)^(9,15).

1.3.2.1.2 Mioquinas Y Resistencia A La Insulina.

1.3.2.1.2.1 Irisina

La Irisina es un péptido pequeño de 112 aminoácidos, se libera principalmente en el músculo esquelético en respuesta al ejercicio. La irisina presenta un aumento en sus niveles sérico como respuesta a la contracción muscular, esto principalmente se ha visto en la realización de ejercicio intenso de manera aguda, pero no así en la realización de ejercicio crónico, donde los niveles de irisina no demuestran diferencia con los adultos sedentarios. Se cree que la edad juega un papel fundamental en la secreción de la Irisina, ya que se observa una elevación sérica en los adultos de mediana edad y adultos mayores y no así en adultos jóvenes (21 ± 1 año)⁽¹⁶⁾.

Se conocen diversos beneficios que tiene la excreción de Irisina ya que está promueve la aparición de grasa parda lo que representa un aumento en la termogénesis, del gasto energético y pérdida de la grasa visceral. La biogénesis mitocondrial, la fosforilación oxidativa, la hipertrofia muscular, disminuye la glucogenolisis y la gluconeogénesis en el músculo, la neuroplasticidad y el metabolismo hepático promoviendo la glucogénesis, se ven estimuladas por la secreción de la Irisina. Aumenta la polarización de los macrófagos M2 M ϕ , favorece un estado antiinflamatorio, además que disminuye de manera incluso reversible los estados

proinflamatorios inducidos por los macrófagos M1, lo cual parecería jugar un pilar importante en la progresión de patologías de estados proinflamatorios de bajo grado cómo lo son la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico ^(9, 16, 17, 18).

Aunque la irisina se descubrió en el 2012, actualmente contamos con diversos fármacos que influyen en la expresión de PGC-1 cómo lo son el Losartán, Catecolaminas, Bezafibrato, Pioglitazona y la Metformina donde se observó elevación de los niveles de irisina en ratones ⁽¹⁵⁾. Se ha considerado el uso de Irisina exógena cómo tratamiento alternativo en estados proinflamatorios de bajo grado cómo lo son la obesidad, diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Esto debido a que se observó una fuerte asociación de la irisina exógena con la disminución de la inflamación crónica ⁽¹⁹⁾.

1.3.2.1.2.2 Interleucina -6 (IL-6)

La Interleucina -6 es la primera glicoproteína descrita que es secretada en respuesta al ejercicio, por lo tanto es una de las mioquinas que más se han investigado. Está secretada en el músculo en respuesta a la contracción muscular. Es importante tomar en cuenta que la IL-6 es una citocina antiinflamatoria y proinflamatoria, su vía de señalización estará dictaminada por el tejido o célula secretora ⁽¹⁵⁾.

Niveles elevados y sostenidos de IL-6 cómo puede ser el caso de estados proinflamatorios de bajo grado, esta citocina está secreta principalmente por los adipocitos hipertroficados y por los macrófagos M1, y es activada a través de la vía TLR4-

NF- κ B, se ha asociado clásicamente con respuestas proinflamatorias y resistencia a la insulina en la obesidad ⁽⁹⁾. Por lo tanto hasta el día de hoy no es opción el obtener de manera exógena IL-6 ya que todavía no están del todo claros los mecanismos de señalización bioquímicos de esta citocina, por lo cual sería perjudicial para la salud, esto por su estrecha relación con la inflamación. Se estudia la existencia de cofactores involucrados en la señalización de esta citocina y su eventual efecto antiinflamatorio o proinflamatorio ⁽¹⁷⁾. Se han realizado diversos ensayos en busca de poder determinar si el bloqueo farmacológico de los receptores de la IL-6 tendría beneficios en la inflamación, pero estos muy por el contrario demostraron que cuando existe un estado proinflamatorio el bloquear los receptores de la IL-6 se aumenta el tejido adiposo visceral, el colesterol total y el colesterol LDL ^(20,21).

Cómo mioquina la IL-6 puede elevarse hasta 100 veces más en el músculo esquelético durante el ejercicio físico, esto promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 esto en respuesta a la activación de AMPK, lo cual da como resultado una sensibilización a la insulina, además desencadena una vía de señalización antiinflamatoria con la secreción de por ejemplo la IL-10 la cual promueve la polarización de monocitos y macrófagos en el fenotipo antiinflamatorio M2 en lugar del fenotipo M1 proinflamatorio ⁽²¹⁾. Durante el ejercicio agudo la IL-6 funge como un coordinador metabólico en el aumento de la producción de la glucosa hepática, GLP-1 y lipólisis. ^(22, 23). Además, promueve la proliferación de las células β pancreáticas y disminuye la apoptosis de estas ⁽²⁴⁾.

Existe evidencia que los niveles séricos de IL-6 aumentan con la realización de ejercicio aeróbico, lo que determinará este aumento es el tiempo de exposición del ejercicio. Después de 30 min un consumo máximo de oxígeno (VO₂ Max) del 75% se elevó 5 veces más sus niveles séricos basales a diferencia que en los maratones donde se puede elevar hasta 100 veces más ⁽⁹⁾. La intensidad del ejercicio es un pilar importante en la prescripción del ejercicio por parte del personal de salud, ya que en estudios se ha observado que en caminatas de 30 min con un VO₂ Máx al 50% no se observaron diferencias en los niveles de IL-6 séricos ⁽²¹⁾. Los niveles de concentración plasmática de la IL-6 se ven disminuidos después de estímulos de entrenamiento prolongado y repetitivo ⁽²⁵⁾.

1.3.2.1.2.3 Interleucina -15 (IL-15)

La IL-15 es una citocina de 14- kDa, la cual está encargada de la regulación de la supervivencia y la activación de las células asesinas naturales (NK). Esta proteína es secretada por diversos tejidos cómo lo son el corazón, el músculo esquelético, la placenta y el riñón, además otras células son capaces de propiciar su excreción cómo son los monocitos. La IL-15 que es secretada por el músculo se ha reportado que posee funciones metabólicas e inmunológicas ⁽²⁶⁾.

Los niveles séricos de IL-15 aumentan inmediatamente después de la realización de ejercicio. Esto provoca la estimulación del músculo esquelético y posterior secreción de IL-15, la cual activa la vía de señalización Jak3/STAT3, la cual optimizará la metabolización de la glucosa por parte del músculo esquelético, lo que no dará cómo

resultado una mayor sensibilidad de la insulina ⁽²⁷⁾. En los atletas se observó un incremento sostenido de la IL-15 y esto puede deberse a la adaptación al ejercicio crónico, lo cual representaría una mayor acumulación muscular y una posterior mayor secreción. En condiciones normales los niveles séricos de IL-15 vuelven a la normalidad 3 horas posteriores a la realización de ejercicio ⁽²⁶⁾. En personas con obesidad se encontró niveles séricos más bajos de IL-15, que en sujetos sanos o con mayor cantidad de masa magra ⁽²⁸⁾.

La IL-15 promueve la diferenciación de los mioblastos, la hipertrofia muscular, modula la deposición de tejido adiposo, antitumoral, y mejora la sensibilidad de la insulina, por lo cual en la actualidad se está estudiando su uso como coadyuvante en el manejo de trastornos metabólicos e inmunológicos ⁽²⁶⁾. La sobre expresión de IL-15 induce a la pérdida de peso en roedores ⁽²⁸⁾. La activación farmacológica de la IL-15 promueve sensibilidad tumoral a la inmunoterapia y la quimioterapia, por lo tanto se plantea como una coadyuvante en la terapia de ciertos tipos de cánceres ^(26, 29).

1.3.2.1.2.4 Mioquina/Citocina Similar A La Meteorina (METRNL)

La METRNL es una adipocina de reciente descubrimiento, en las células musculares en respuesta al ejercicio físico de resistencia y la hipertrofia muscular ^(17,30). En estudios reciente se comprobado el aumento de los niveles de METRNL in vitro en tejido celular muscular bajo estímulo de impulsos eléctricos y in vivo en modelos murinos expuestos a ejercicio, lo que sugiere la excreción de esta mioquina en respuesta a la contracción muscular ⁽³¹⁾.

La METRNL incrementa sus niveles séricos en respuesta a la contracción muscular a través de la vía de señalización AMPK 2 y aumenta la fosforilación de HDAC5, lo cual resultará en la translocación de GLUT 4 ⁽³¹⁾. Esta citocina promueve la polarización de los monocitos M2, estimula la oxidación de ácidos grasos y suprime la inflamación de los ácidos grasos libres ⁽³²⁾. Se ha descrito el aumento sérico de esta mioquina a la 1 y 4 horas después de la realización aguda de ejercicio de resistencia ⁽⁹⁾.

La utilización de METRNL exógena mostró mejoría en los niveles de glucosa en modelos murinos, uno de los mecanismos propuestos es la prevención de la apoptosis por parte las células de los islotes pancreáticos, lo cual reduciría la secreción de insulina ^(31,32).

La METRNL es capaz de inducir la masa grasa parda por la expresión de la IL-4 e IL-13, en modelos murinos se pudo observar un 25 % de pérdida de grasa corporal ⁽¹⁵⁾. La METRNL además juega un papel importante en la reparación del tejido muscular al promover citocinas antiinflamatorias ⁽³⁰⁾.

1.3.2.1.2.5 Ácido β -aminoisobutírico (BAIBA).

El Ácido β -aminoisobutírico es un catabolito natural de la timina, está recientemente se ha identificado cómo una mioquina, que es liberada durante la realización de ejercicio en el músculo esquelético, esto por medio de la vía de señalización del

receptor-gamma activado por el proliferador-1(PGC-1 α), Posteriormente este activara la vía de señalización AMPK, lo cual repercute en la translocación de GLUT 4 ⁽³³⁾.

En estudios recientes con BAIBA exógena se ha observado una disminución sérica de citocinas proinflamatorias, aumenta la fosforilación de IRS-1 y Akt, lo cual dará como resultado la translocación de GLUT 4. Además promueve la oxidación de ácidos grasos, la supresión de la lipogénesis en el hígado y promueve la aparición de masa grasa parda, esto a través de los receptores activados por proliferadores peroxisomales alfa (PPAR). Mejora el estrés del retículo endoplasmático el cual inhibe la activación de la vía de señalización JNK cómo pasa en la obesidad ^(33,34).

El BAIBA se plantea cómo una terapéutica eficaz en el tratamiento de la obesidad, lo cual repercutirá en la incidencia y prevalencia de enfermedades metabólicas ^(9, 34).

1.3.2.1.2.6 Miostatina.

La miostatina es la primera miosina identificada en 1997, se expresa en músculo esquelético, músculo cardíaco y en el tejido graso ⁽¹⁷⁾. Es la única miosina que se reduce con el estímulo al ejercicio ⁽¹⁵⁾. En respuesta al ejercicio la Miostatina sérica disminuye dentro de las 24 horas posteriores a la realización del ejercicio, existe evidencia que reduce hasta un 44% ^(17, 36).

Un nivel sérico aumentado de la Miostatina se relaciona con mayor hipertrofia y fuerza muscular ⁽¹⁷⁾. Pero esto altos niveles se asocian con enfermedades en las cuales hay

pérdida de tejido muscular ^(15, 35). La Miostatina baja promueve la lipólisis, la oxidación de ácidos grasos , la aparición de grasa parda y disminución de grasa visceral. Lo cual tendrá una repercusión benéfica en la sensibilidad de la insulina ⁽⁹⁾.

Secretoma muscular en respuesta al ejercicio y su efecto benéfico en la resistencia a la insulina.

Figura 2: Mioquinas y sensibilidad a la insulina

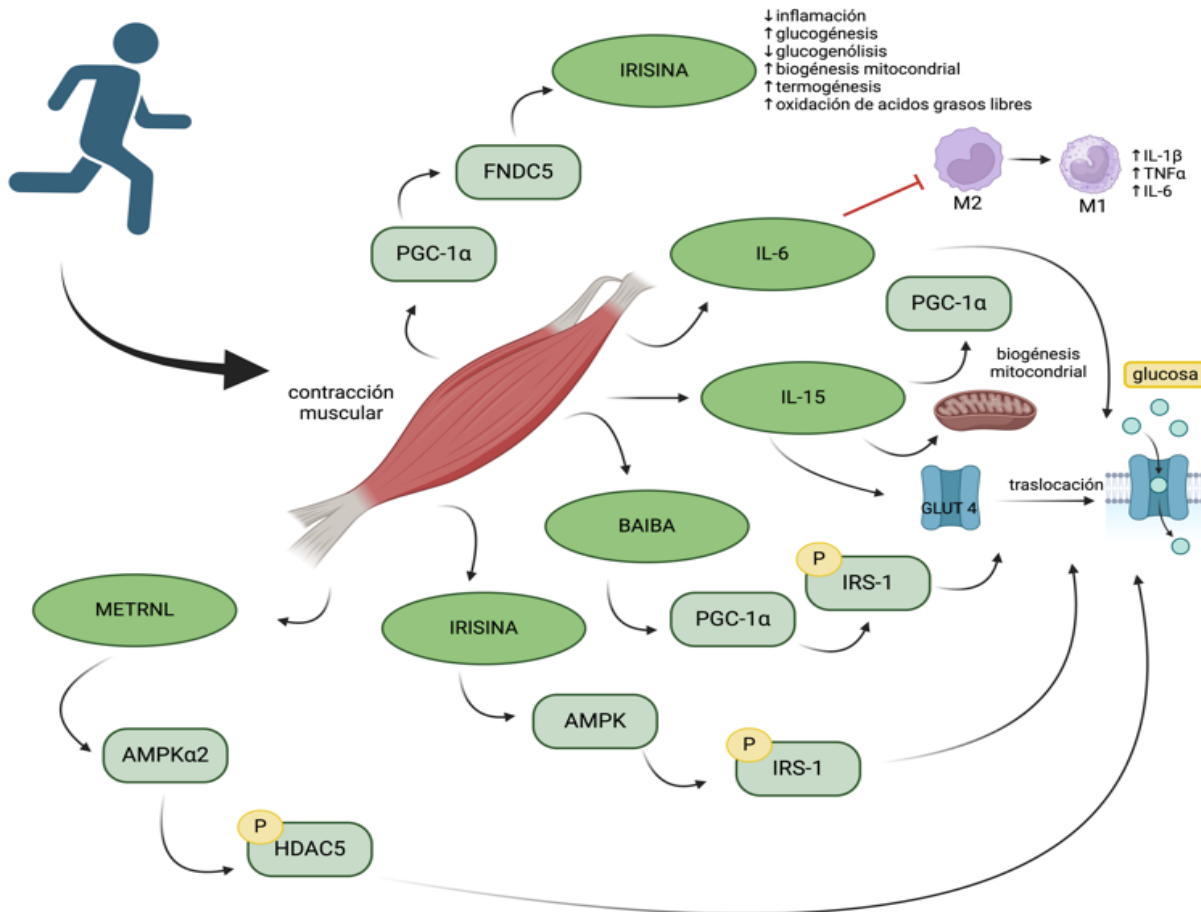


Figura 2. Mioquinas y sensibilidad a la insulina (Ilustración propia, realizadas a través de la página BioRender).

Descripción: La irisina es secreta por el dominio de la fibronectina III (FNDC5) en respuesta a la expresión de PGC-1 por la contracción muscular, que a su vez impulsa la expresión de la proteína 5 (FNDC5), aumenta la fosforilación de AMPK, lo que conduce a la translocación de GLUT4, reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias lo cual es un factor importante en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de la insulina, además que disminuye la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el músculo, promueve la masa grasa parda, la neuroplasticidad y el metabolismo hepático. La IL-6 promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 esto en respuesta a la activación de AMPK, además desencadena una vía de señalización antiinflamatoria con la secreción de por ejemplo la IL-10 la cual promueve la polarización de monocitos y macrófagos en el fenotipo antiinflamatorio M2 en lugar del fenotipo M1 proinflamatorio. La IL-15 aumenta la translocación del GLUT 4, esto como resultado de la activación de la señalización JAK3/STAT3 y aumento de la actividad de PPARδ y PGC-1α, favoreciendo la biogénesis mitocondrial. Para la secreción de la IL-15 todo inicia con la contracción muscular la cual estimula la secreción de IL-15, este activa los receptores activados por proliferador de peroxisoma delta (PPARTM), mejorando la capacidad mitocondrial, la oxidación del metabolismo del músculo esquelético lo cual resulta en el aumento de la resistencia ante el ejercicio y mayor gasto energético. La grasa se moviliza y esto provocará una oxidación de ácidos grasos. Mejora la sensibilidad a la insulina al activar la vía de señalización Jak3/STAT3, la cual optimizará la metabolización de la glucosa por parte del músculo esquelético. La METRNL incrementa sus niveles séricos en respuesta a la contracción muscular a través de la vía de señalización AMPKα2 y aumenta la fosforilación de HDAC5, lo cual resultará en la transcripción de GLUT 4. Se estimula la excreción de BAIBA por el músculo esquelético, esto como respuesta al ejercicio el cual activa la vía de señalización del receptor-gamma activado por el proliferador-1γ (PGC-1α), este activara la vía de señalización AMPK, aumenta la fosforilación de IRS-1 y Akt, lo cual dará como resultado la translocación de GLUT 4, lo cual repercute en la translocación de GLUT 4, esto aunado a la inhibe la activación de la vía de señalización JNK, mejorará la sensibilidad a la insulina. La Miostatina promueve la vía de señalización AMPK y la fosforilación de IRS-1/2, lo cual promueve la translocación de GLUT 4.

1.3.2 Realización De Ejercicio Y Control Glucémico.

En las personas que estén cursando con un estado proinflamatorio de bajo grado como en la obesidad, los cambios en el estilo de vida son un pilar en su prevención y tratamiento. La pérdida de peso modesta en personas con Diabetes tipo 2, mejora la sensibilidad a la insulina al bajar los niveles séricos de glucosa y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Una pérdida de peso permanente \approx 10% de peso basal confiere efectos modificadores de la patología, incluso se plantea puede conferir la remisión de la Diabetes tipo 2. La cirugía bariátrica induce un promedio de \approx 20% de pérdida de peso corporal, lo cual a menudo conduce a la remisión de la diabetes, mejora la calidad de vida y reduce la mortalidad ^(37,38).

La actividad física se define como todo aquel movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que represente un gasto energético. El ejercicio es una subcategoría de actividad física que está planificada, estructurada, tiene un propósito determinado para la condición física ⁽³⁹⁾.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en sus “Estándares de atención en la diabetes-2024” sólo plantea para la prevención y tratamiento de la Diabetes la realización de actividad física de alto nivel de 200/300 minutos/ semana, sin especificar temporalidad e intensidad del mismo ⁽³⁷⁾. En algunos ensayos innovadores respecto a la prescripción de ejercicio se han considerado que una intervención importante al estilo de vida, es la realización de 150 minutos a la semana de actividad física moderada, la cual representó una disminución en la glucosa en ayunas del 58%

en comparación con un grupo control que no realizaba actividad física. Entre el 7 y el 69% de personas no responde de manera favorable al ejercicio en términos de la sensibilidad a la insulina ^(40, 41) .

La realización de ejercicio diario tiene diversas implicaciones en la mejora del estilo de vida cómo lo son la prevención de enfermedades metabólicas, mejorar la sensibilidad de la insulina, control del peso corporal, mejora los problemas psicológicos, previene padecimientos cardiovasculares y previene la reducción de años de vida por discapacidad. Todavía no se tiene establecido con precisión los programas de ejercicio más adecuado para las personas con el diagnóstico de Diabetes. Lo único que se tiene establecido es que la intensidad, la duración y la frecuencia del ejercicio necesario para obtener una intervención adecuada de la salud, debe estar entre 60-80 VO₂Max ⁽⁴⁰⁾ .

El entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT), mejora el control glucémico. Por lo cual una mayor comprensión de los mecanismo que regulan la metabolización de la glucosa, mejoraría la prescripción del ejercicio cómo cambio en el estilo de vida, así se podría maximizar el potencial terapéutico del ejercicio ⁽⁸⁾. En los últimos 20 años ha tomado mucha relevancia esto debido a sus beneficios metabólicos y cardiovasculares que son similares o incluso superiores al entrenamiento continuo de intensidad moderada (MICT) ⁽⁴⁰⁾. La realización aguda de HIT que involucre intervalos de 1 minuto con periodos de recuperación pasiva o de ejercicios de intensidad baja con una frecuencia cardiaca máxima (HRmax) $\geq 85\%$, mejora el control glucémico durante 24 horas después de la realización del ejercicio. El protocolo HIIT/

SIT, muestran una mayor translocación de GLUT 4, secreción de catecolaminas, epinefrina, norepinefrina y hormona del crecimiento. Lo cual promueve una mayor pérdida de peso y disminución de glucosa post-prandial, que el protocolo MICT. Una sesión común de HIIT puede ser hasta 3 veces más corta que el MICT, con repercusiones favorables metabólicas superiores ^(8,40,42).

El HIIT aumenta el flujo sanguíneo, promueve una mayor cantidad de glucosa que llega al músculo activo y una mayor difusión de glucosa a través del sarcolema muscular. Esto por la activación de proteínas mediadas por la contracción muscular lo cual producirá la translocación de GLUT4, debido a la activación de la vía de señalización de la insulina, la cual fosforila el TBC1D4-S7711 y el glucógeno sintasa ^(8,43).

La realización del protocolo HIIT de manera sostenido y crónico expresa cambios en la sensibilidad de la insulina, mejora la función mitocondrial, la densidad capilar, reducción de los intermediarios lipídicos (Figura 3). A pesar de representar una actividad física intensa el HIIT es seguro en pacientes cardíacas ^(8,42). La pérdida de peso influenciada por la actividad física mejora la capacidad oxidativa de las mitocondrias e inhiben significativamente la gluconeogénesis, aumenta la actividad de regulador transcripcional como el PGC-1, lo cual promueve la biogenesis de organelos, mitofagia y la disminución de especies reactivas de oxígeno. El bienestar mitocondrial representa un aumento en la metabolización de la glucosa ya que mejora a señalización de la insulina ^(44,45,46).

Secretoromo muscular en respuesta al ejercicio y su efecto benéfico en la resistencia a la insulina.

Figura 3: Ejercicio y el mantenimiento mitocondrial.

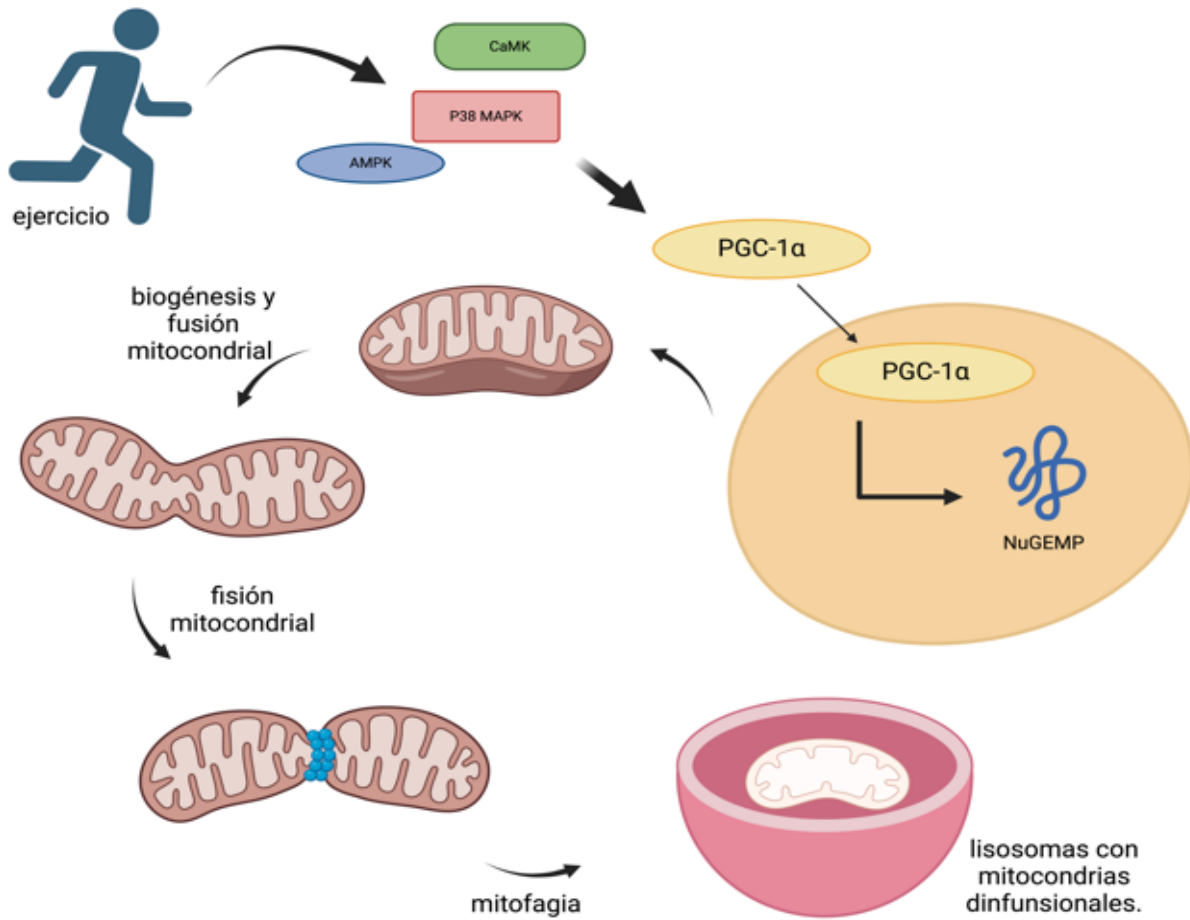


Figura 3: Ejercicio y el mantenimiento mitocondrial (Ilustración propia, realizadas a traves de la pagina BioRender).

Descripción: En respuesta aguda al ejercicio se activan 3 vías de señalización principalmente con el aumento de calcio, especies reactivas de oxígeno y aumento de ATP, lo cual activará 3 quinasas CAMK, P38 MAKP Y AMPK que convergen regulando la activación del receptor-gamma activado por el proliferador-1 (PGC-1), este se une a un factor de transcripción mitocondrial, lo cual aumentará la transcripción del gen nuclear que codifica proteínas mitocondriales (NuGEMP), lo cual desencadenará la biogénesis y fusión mitocondrial, posteriormente existe una fisión y con ayuda de los lisosomas sufren mitofagia y reciclaje.

1.4 Objetivo General

Describir la activación del secretomo muscular con el ejercicio y su efecto en la resistencia a la insulina para una adecuada prescripción de ejercicio y activación física

1.5 Objetivos Específicos

1.5.1 Revisar cuales son las principales vías de señalización activadas en el músculo esquelético con la realización de ejercicio para la comprensión de la resistencia a la insulina.

1.5.2 Describir cuales son las funciones de las mioquinas y su uso en la terapéutica actual para el mejoramiento de las terapias de ejercicio y activación física

1.5.3 Identificar la terapéutica de ejercicio efectivo para la prescripción adecuada.

1.6 Metodología

1.6.1 Tipo De Estudio:

Cuantitativo, Descriptivo De Revisión Y Análisis Documental, Retrospectivo Y Transversal.

1.6.2 Criterios De Inclusión, Exclusión Y Eliminación.

1.6.2.1 Criterios De Inclusión.

- Artículos científicos publicados en el año 2018 o después del 2018.
- Artículos científicos con programas de ejercicio agudo y crónico.
- Artículos científicos que informen los niveles séricos de las mioquinas.
- Artículos científicos o publicaciones de organizaciones internacionales de salud.
- Guías internacionales de manejo de enfermedades crónicas no transmisibles.

1.6.2.2 Criterios De Exclusión.

- Artículos científicos que no están escritos en idioma español o inglés.
- Artículos científicos que no tengan como tema base ejercicio-mioquinas-resistencia a la insulina.
- Artículos científicos publicados antes del año 2018.
- Artículos científicos no publicados en revistas científicas, journals o libros.
- Artículos científicos no originales.

1.6.2.3 Criterios De Eliminación.

- Artículos científicos o publicaciones repetidas.
- Artículos científicos o publicaciones que no esten publicdas en sitios web oficiales o revistas científicas, journals o libros.
- Artículos científicos o publicaciones que no aborde la tematica del ejercicio, mioquinas, la resitencia a la insulina, enfermedades cronicas no transmisibles.
- Plagio de Artículos científicos o publicaciones

1.6.3 Material Y Métodos.

Revisión sistemática de bibliografía con el mayor apego posible a las directrices del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.

1.6.3.1 Estrategia De Búsqueda.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura científica en las bases de datos PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Google Scholar y Dimensions. Esto utilizando operadores booleanos “ and”, “or” y las palabras claves: “ejercicio”, “HITT”, “ejercicio agudo”, “ejercicio crónico”, “mioquinas”, “miocinas”, “resistencia a la insulina”,

“Diabetes tipo 2”, “Obesidad”, “Síndrome metabólico”, “IL-6”, “IL-15”, “METRNL”, “BAIBA”, “Irisina”, “Miostatina” y “mitocondria”.

1.6.3.2 Elegibilidad Y Selección.

La literatura utilizada tenía que estar publicada a partir del año 2018 hasta la actualidad, estar escrita en español o inglés y que cumpliera con los criterios PICO/PECO. Población: personas mayores de 16 años o modelos animales (murino), sanos y con un estado inflamatorio, resistencia a la insulina o Diabetes tipo 2. Intervención: se incluyeron estudios con modelos de ejercicio agudo (> 5 minutos) y crónico (> 2 semanas) o la aplicación exógena de mioquinas (que asemejara la activación del secretoma muscular) y su efecto en el metabolismo. Comparación: Para investigar el efecto del ejercicio o la aplicación de mioquinas exógenas se tiene que comparar con los controles que no realicen ejercicio agudo o crónico, que no se les colocaran las mioquinas exógenas.

Resultados: Cuantificación de niveles séricos de las mioquinas en la población al realizar ejercicio o en un estado sedentario, los efectos en las vías de señalización metabólicas de la insulina, cambios en la salud de los participantes.

1.7 Análisis De Resultados.

1.7.1 Características de la literatura:

Con la primera búsqueda rápida se obtuvieron 122 apartados de guías interacionales, artículos y publicaciones científicas, después de revisarse de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación quedaron 85 artículos de los cuales al realizar una segunda revisión se excluyeron 23 más, quedando 62 apartados de guías interacionales, artículos y publicaciones científicas de los cuales: 7 ensayos clínicos en seres humanos (> 16 años de edad, los cuales fueron expuestos a programas de ejercicio, colocación de mioquinas exógenas, antagonistas selectivos de algunas mioquinas y mediciones de niveles séricos de glucosa) y 11 en roedores (los cuales fueron expuestos a mioquinas exógenas y programas de ejercicio, mediciones séricas de mioquinas y glucosa, estudios histoquímicos de tejido), 33 son artículos de revisión sistemática, 5 publicaciones en sitios web, 4 metaanálisis y 2 apartados de libros o guías internacionales.

Se extrajeron las características del estudio, año de publicación, diseño del estudio, características de los participantes, y se ordenaron en una tabla (tabla 1).

Tabla 1: Característica de la Bibliografía citada.

<i>Autores</i>	<i>Año De La Publicación</i>	<i>Nombre De Publicación.</i>	<i>Tipo De Estudio</i>
<i>Sulu, C, et al (1).</i>	<i>2024</i>	<i>Treat Obesity to Treat Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>American Diabetes Association (2).</i>	<i>2024</i>	<i>Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes— 2024. Diabetes Care 1</i>	<i>Apartado de libro o guías internacionales</i>
<i>World Health Organization (3).</i>	<i>2020</i>	<i>WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care.</i>	<i>Publicación en sitio web.</i>
<i>Organización Panamericana de la Salud (4).</i>	<i>2021</i>	<i>The burden of noncommunicable diseases in the Region of the Americas, 2000-2019.</i>	<i>Publicación en sitio web.</i>
<i>De La Guardia, M, et al (5).</i>	<i>2020</i>	<i>La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Marušić, M, et al (6).</i>	<i>2021</i>	<i>NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2.</i>	<i>Revisión sistemática</i>

<i>Islam, H, et al</i> (7).	2023	<i>Skeletal muscle mechanisms contributing to improved glycemic control following intense interval exercise and training.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Gonzalez-Gil, A, et al</i> (8).	2020	<i>The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>GBD 2019 Risk Factors Collaborators</i> (9).	2020	<i>Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.</i>	<i>Metaanálisis.</i>
<i>Longo, M, et al</i> (10).	2019	<i>Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Ahmed, B, et al</i> (11).	2021	<i>Adipose tissue and insulin resistance in obese. Biomedicine & pharmacotherapy</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Trettel, C, et al</i> (12).	2023	<i>An anti-inflammatory exerkine in aging and redox-mediated comorbidities.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Brooks, G, et al</i> (13).	2023	<i>Lactate as a myokine and exerkine: drivers and signals of physiology and metabolism.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Zunner, B, et al</i> (14).	2022	<i>Myokines and Resistance Training: A Narrative Review</i>	<i>Revisión sistemática</i>

Trettel, C, et al (15).	2023	<i>Irisin: An anti-inflammatory exerking in aging and redox-mediated comorbidities</i>	Revisión sistemática
Lee, J, et al (16).	2019	<i>Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function.</i>	Revisión sistemática
Garneau, L, et al (17).	2019	<i>Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes</i>	Revisión sistemática
Narayanan, S, et al (18).	2018	<i>Inflammation-induced lymphatic architecture and bone turnover changes are ameliorated by irisin treatment in chronic inflammatory bowel disease.</i>	Revisión sistemática
Neergaard, A, et al (19).	2019	<i>Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: A randomized controlled trial.</i>	Ensayo clínico en roedores.
Nash, D, et al (20).	2023	<i>IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance</i>	Ensayo clínico
Leuchtman, A, et al (21).	2021	<i>The Role of the Skeletal Muscle Secretome in Mediating Endurance and Resistance Training Adaptations</i>	Revisión sistemática
Ellingsgaard, H, et al (22).	2020	<i>GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study.</i>	Revisión sistemática
Severinsen, M, et al (23).	2020	<i>Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines</i>	Ensayo clínico

<i>Kargl, C, et al</i> (24).	2024	<i>Circulating extracellular vesicle characteristics differ between men and women following 12 weeks of concurrent exercise training.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Khalafi, M, et al</i> (25).	2024	<i>Interleukin-15 responses to acute and chronic exercise in adults: a systematic review and meta-analysis.</i>	<i>Ensayo clínico</i>
<i>Nadeau, L, et al</i> (26).	2019	<i>Interleukin-15 as a myokine: mechanistic insight into its effect on skeletal muscle metabolism.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Balakrishnan, R, et al</i> (27).	2022	<i>Mechanisms by Which Skeletal Muscle Myokines Ameliorate Insulin Resistance.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Kurz, E, et al</i> (28).	2022	<i>Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15Rα axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer.</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
<i>Baht, G, et al</i> (29).	2020	<i>Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism.</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
<i>Lee, J, et al</i> (30).	2020	<i>The myokine meteorin-like (metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPKα2.</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
<i>Li, Z, et al</i> (31).	2023	<i>Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies.</i>	<i>Revisión sistemática</i>

Jung, T, et al (32).	2018	<i>β-aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway. J</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
Park, B, et al (33).	2019	<i>Beta-Aminoisobutyric Acid Inhibits Hypothalamic Inflammation by Reversing Microglia Activation</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
Kang, M, et al (34).	2022	<i>Metformin induces muscle atrophy by transcriptional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a.</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
Santos, H, et al (35).	2022	<i>The Effects of Dietary Supplements, Nutraceutical Agents, and Physical Exercise on Myostatin Levels: Hope or Hype?.</i>	<i>Metaanálisis.</i>
American Diabetes Association (36).	2024	<i>professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024.</i>	<i>Apartado de libro o guías internacionales</i>
Aminian, A, et al (37).	2021	<i>Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: Comparison of Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy, and Usual Care.</i>	<i>Metaanálisis.</i>
Oppert, J, et al (38).	2021	<i>Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group</i>	<i>Revisión sistemática</i>

<i>Piras, A, et al</i> (39).	2023	<i>A Narrative Literature Review on the Role of Exercise Training in Managing Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Liu, Y, et al</i> (40).	2020	<i>Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention.</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
<i>Su, L, et al</i> (41).	2019	<i>Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis.</i>	<i>Metaanálisis.</i>
<i>Kjøbsted, R, et al</i> (42).	2023	<i>TBC1D4-S711 Controls Skeletal Muscle Insulin Sensitization After Exercise and Contraction.</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
<i>Chomiuk, T, et al</i> (43).	2024	<i>Physical activity in metabolic syndrome.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Millán, I, et al</i> (44).	2023	<i>The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Hood, D, et al</i> (45).	2019	<i>Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Chow, L, et al</i> (46).	2022	<i>Exerkines in health, resilience and disease</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Alizadeh, H, et al</i> (47).	2021	<i>Myokine-mediated exercise effects: the role of myokine meteorin-like hormone (Metnl).</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Huh, J, et al</i> (48).	2014	<i>Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may</i>	<i>Ensayo clínico</i>

		<i>directly modulate muscle metabolism through AMPK activation.</i>	
<i>Flockhart, M, et al (49).</i>	<i>2021</i>	<i>Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers.</i>	<i>Ensayo clínico</i>
<i>Chomiuk, T, et al (50).</i>	<i>2024</i>	<i>Physical activity in metabolic syndrome.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Pei, J, et al (51).</i>	<i>2022</i>	<i>Beta-Sitosterol Facilitates GLUT4 Vesicle Fusion on the Plasma Membrane via the Activation of Rab/IRAP/Munc 18 Signaling Pathways in Diabetic Gastrocnemius Muscle of Adult Male Rats</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
<i>World Health Organization (52).</i>	<i>2023</i>	<i>Obesity</i>	<i>Publicación en sitio web.</i>
<i>Pahlavani, H, et al (53).</i>	<i>2023</i>	<i>Physical exercise for a healthy pregnancy: the role of placentokines and exerkins.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
<i>Racil, G, et al (54).</i>	<i>2023</i>	<i>Long- and Short-Term High-Intensity Interval Training on Lipid Profile and Cardiovascular Disorders in Obese Male Adolescents</i>	<i>Ensayo clínico</i>
<i>Lewis, G, et al (55).</i>	<i>2021</i>	<i>The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era</i>	<i>Revisión sistemática</i>

Freeman, A, et al ⁽⁵⁶⁾ .	2023	<i>Insulin Resistance</i>	<i>Publicación en sitio web.</i>
World Health Organization ⁽⁵⁷⁾ .	2022	<i>Physical activity</i>	<i>Publicación en sitio web.</i>
Christensen, R, et al ⁽⁵⁸⁾ .	2019	<i>Aerobic Exercise Induces Cardiac Fat Loss and Alters Cardiac Muscle Mass Through an Interleukin-6 Receptor-Dependent Mechanism: Cardiac Analysis of a Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial in Abdominally Obese Humans.</i>	<i>Ensayo clínico</i>
Watson, L, et al ⁽⁵⁹⁾ .	2025	<i>An IL-6 promoter variant (-174 G/C) augments IL-6 production and alters skeletal muscle transcription in response to exercise in mice.</i>	<i>Ensayo clínico en roedores.</i>
Das, D, et al ⁽⁶⁰⁾ .	2020	<i>Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
Lim, J, et al ⁽⁶¹⁾ .	2023	<i>The Role of Organokines in Obesity and Type 2 Diabetes and Their Functions as Molecular Transducers of Nutrition and Exercise.</i>	<i>Revisión sistemática</i>
Scheja, L, et al ⁽⁶²⁾ .	2019	<i>The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease.</i>	<i>Revisión sistemática</i>

1.7.2 Analisis de la literatura:

La pérdida de peso representa un pilar importante en la terapéutica de la resistencia a la insulina, ya que se ha observado que la pérdida de peso modesta y sostenida (3-7% del peso corporal) mejora la glucosa sistémica, la presión arterial, la necesidad de hipoglucemiantes y reduce la progresión de la diabetes. Una pérdida \square 10% del peso corporal tiene efectos modificadores en la metabolización de la glucosa e incluso puede conferir remisión de la diabetes tipo 2, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por complicaciones cardiometabólicas ^(37,38).

La realización de ejercicio diario tiene diversas implicaciones en la mejora del estilo de vida, prevención de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, previene complicaciones y discapacidad, mejora el control de peso, evita problemas psicosociales y mejora la resistencia a la insulina. Todavía no se tiene establecido la intensidad, duración y frecuencia del ejercicio necesario para obtener una intervención significativa en la salud de los pacientes, la recomendación de la mayoría de estudios es la búsqueda de una VO₂Max entre 60-80 y un HR Máx \geq 85%. En algunos ensayos innovadores se ha considerado que una intervención importante al estilo de vida, es la realización de 150 minutos a la semana de actividad física moderada, lo cual representó una mejora en la glucosa en ayunas del 58% ^(40,41).

El HIIT podría ser una herramienta terapéutica importante para el control de la resistencia a la insulina, esto debido a que se ha observado que tiene beneficios metabólicos y cardiovasculares superiores al MICT, además que puede ser hasta 3

veces más corto, lo cual se interpreta cómo una posibilidad de mejora en el apego al tratamiento ^(8,40,42,43). La realización del protocolo HIIT de manera crónica expresa cambios en la sensibilidad de la insulina, mejora la función mitocondrial, la densidad capilar, reduce los intermediarios lipídicos y mejora la pérdida de peso ^(44, 45, 46).

La excreción autocrinas, endocrinas y paracrinas de mioquinas por parte del músculo esquelético a demostrado ser igual de eficaz en el HIIT y el MICT, por lo cual lo que parece ser importante en la prescripción de estas intervenciones en el estilo de vida, es la individualización del paciente, la búsqueda del apego al tratamiento y la realización crónica del ejercicio. Algunas mioquinas van a tener un aumento sérico durante el ejercicio de alta intensidad, mediana intensidad, durante el ejercicio agudo y otras durante el ejercicio crónico (Tabla 2), por lo cual parece importante el estudio del uso exógeno de las misma, cómo una terapéutica futura.

Tabla 2: Secreción De Mioquinas Durante El Ejercicio Físico Agudo Y Crónico.

<i>Tipo De Ejercicio</i>	<i>Mioquina</i>	<i>Beneficio</i>
<i>Ejercicio Agudo</i>	<i>↑IL-6</i>	<p><i>↑Sensibilidad A La Insulina ⁽¹⁹⁾</i></p> <p><i>↑ GLP-1 ^(56, 58)</i></p> <p><i>↑ Producción De Glucosa Hepática ⁽⁵⁷⁾</i></p> <p><i>↓ Inflamación ^(19, 55)</i></p> <p><i>↑Lipolisis ⁽⁵⁷⁾</i></p> <p><i>↑Activación De Grasa Parda ⁽⁵⁷⁾</i></p>
	<i>↑IL-15</i>	<p><i>↑ Biogénesis Mitocondrial ^(9,23,62)</i></p> <p><i>↑Sensibilidad A La Insulina ^(9,20, 23,62)</i></p> <p><i>↑Hipertrofia Muscular ^(20, 21)</i></p> <p><i>↑Lipolisis ^(21,63)</i></p> <p><i>↑ Oxidación De Ácidos Grasos ⁽⁹⁾</i></p> <p><i>↓ Inflamación ⁽⁶³⁾</i></p>
	<i>↑IRISINA</i>	<p><i>↑Oxidación De Ácidos Grasos ⁽⁶³⁾</i></p> <p><i>↑Activación De Grasa Parda ^(9,55,63)</i></p> <p><i>↑Termogénesis ⁽⁶³⁾</i></p> <p><i>↑Glucogenolisis ⁽⁶³⁾</i></p> <p><i>↑Sensibilidad A La Insulina ⁽⁹⁾</i></p> <p><i>↓ Inflamación ⁽¹⁷⁾</i></p>

		↑ <i>Lipolisis</i> ⁽⁹⁾
	↑ <i>METRNL</i>	↑ <i>Sensibilidad A La Insulina</i> ^(9, 25) ↓ <i>Inflamación</i> ^(9,26,27) ↑ <i>Activación De Grasa Parda</i> ^(9,13) ↑ <i>Termogénesis</i> ⁽⁹⁾
<i>Ejercicio Crónico</i>	↑ <i>BAIBA</i>	↑ <i>Aparición De Masa Grasa Parda</i> ^(28, 29, 55) ↓ <i>Lipogénesis Y Adipogénesis</i> ^(21, 28, 29) ↓ <i>Inflamación</i> ^(28, 29) ↑ <i>Sensibilidad A La Insulina</i> ⁽²⁸⁾ ↑ <i>Oxidación</i> ^(28, 29)
	↓ <i>Miostatina</i>	↑ <i>Lipolisis</i> ⁽⁹⁾ ↑ <i>Oxidación De Ácidos Grasos</i> ⁽⁹⁾ ↑ <i>Aparición De Grasa Parda</i> ⁽⁹⁾

1.8 Conclusiones De La Investigación.

La prescripción de ejercicio en la búsqueda de realizar una intervención importante en el estilo de vida de los pacientes con resistencia a la insulina tiene que ir encaminado a buscar un apego de manera crónica, la individualización de los paciente de acorde a sus capacidades y necesidades, con una duración de 150 min a la semana de intensidad alta a moderada, con una búsqueda de VO₂Máx entre 60-80 y un HR Máx \geq 85%. En los paciente que no exista contraindicación la prescripción de HIIT representa una opción novedosa en la terapéutica de la resistencia a la insulina, además demuestra un mejor apego, esto debido a su corta duración, mejora la resistencia al ejercicio, existe evidencia de una pérdida de peso mayor, y la expresión de más citocinas antiinflamatorias.

Se debe seguir estudiando el uso de mioquinas exógenas y sus beneficios en la disminución de la inflamación, pérdida de peso y la sensibilidad a la insulina, ya que podrían representar una opción en la terapéutica en los pacientes que no pueden realizar ejercicio de alta y mediana intensidad.

1.9 Conflicto De Interés.

Se declara no tener ningún tipo de conflicto de interés para la realización de esta investigación.

1.10 Bibliografía

1. Sulu C, Yumuk VD. Treat Obesity to Treat Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2024;15(3):611-622. doi:10.1007/s13300-024-01536-3
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: *Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S244–S257. <https://doi.org/10.2337/dc24-S013>.
3. Organización Mundial de la Salud. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Ginebra; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240009226>
4. Organización Panamericana de la Salud. The burden of noncommunicable diseases in the Region of the Americas, 2000-2019. Washington: 2021. <https://www.paho.org/en/enlace/burden-noncommunicable-diseases>
5. De La Guardia Gutiérrez Mario Alberto, Ruvalcaba Ledezma Jesús Carlos. La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. JONNPR [Internet]. 2020 Ene [citado 2025 Mar 12] ; 5(1): 81-90.<https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3215>
6. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:6613827. Published 2021 Feb 17. doi:10.1155/2021/6613827.
7. Islam H, Gillen JB. Skeletal muscle mechanisms contributing to improved glycemic control following intense interval exercise and training. *Sports Med Health Sci.* 2023;5(1):20-28. Published 2023 Jan 25. doi:10.1016/j.smhs.2023.01.002.

8. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1899. Published 2020 Jun 26. doi:10.3390/nu12061899.
9. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
10. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. Published 2019 May 13. doi:10.3390/ijms20092358.
11. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. doi:10.1016/j.biopha.2021.111315.
12. Trettel CDS, Pelozin BRA, Barros MP, et al. Irisin: An anti-inflammatory exerkine in aging and redox-mediated comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1106529. Published 2023 Feb 10. doi:10.3389/fendo.2023.1106529.
13. Brooks GA, Osmond AD, Arevalo JA, et al. Lactate as a myokine and exerkine: drivers and signals of physiology and metabolism. *J Appl Physiol (1985)*. 2023;134(3):529-548. doi:10.1152/jappphysiol.00497.2022.

14. Zunner BEM, Wachsmuth NB, Eckstein ML, et al. Myokines and Resistance Training: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3501. Published 2022 Mar 23. doi:10.3390/ijms23073501.
15. Trettel CDS, Pelozin BRA, Barros MP, et al. Irisin: An anti-inflammatory exerkin in aging and redox-mediated comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1106529. Published 2023 Feb 10. doi:10.3389/fendo.2023.1106529.
16. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol.* 2019;10:42. Published 2019 Jan 30. doi:10.3389/fphys.2019.00042.
17. Garneau L, Aguer C. Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019;45(6):505-516. doi:10.1016/j.diabet.2019.02.006.
18. Narayanan SA, Metzger CE, Bloomfield SA, Zawieja DC. Inflammation-induced lymphatic architecture and bone turnover changes are ameliorated by irisin treatment in chronic inflammatory bowel disease. *FASEB J.* 2018;32(9):4848-4861. doi:10.1096/fj.201800178R.
19. Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.* 2019;29(4):844-855.e3. doi:10.1016/j.cmet.2018.12.007.
20. Nash D, Hughes MG, Butcher L, et al. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scand J Med Sci Sports.* 2023;33(1):4-19. doi:10.1111/sms.14241.

21. Leuchtmann AB, Adak V, Dilbaz S, Handschin C. The Role of the Skeletal Muscle Secretome in Mediating Endurance and Resistance Training Adaptations. *Front Physiol.* 2021;12:709807. Published 2021 Aug 12. doi:10.3389/fphys.2021.709807.
22. Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2020;63(2):362-373. doi:10.1007/s00125-019-05045-y.
23. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines [published correction appears in *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):97-99. doi: 10.1210/endrev/bnaa024.]. *Endocr Rev.* 2020;41(4):594-609. doi:10.1210/endrev/bnaa016 .
24. Kargl CK, Sterczala AJ, Santucci D, et al. Circulating extracellular vesicle characteristics differ between men and women following 12 weeks of concurrent exercise training. *Physiol Rep.* 2024;12(9):e16016. doi:10.14814/phy2.16016.
25. Khalafi M, Maleki AH, Symonds ME, et al. Interleukin-15 responses to acute and chronic exercise in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;14:1288537. Published 2024 Jan 3. doi:10.3389/fimmu.2023.1288537.
26. Nadeau L, Aguer C. Interleukin-15 as a myokine: mechanistic insight into its effect on skeletal muscle metabolism. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(3):229-238. doi:10.1139/apnm-2018-0022.
27. Balakrishnan R, Thurmond DC. Mechanisms by Which Skeletal Muscle Myokines Ameliorate Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4636. Published 2022 Apr 22. doi:10.3390/ijms23094636.

28. Kurz E, Hirsch CA, Dalton T, et al. Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2022;40(7):720-737.e5. doi:10.1016/j.ccell.2022.05.006.
29. Baht GS, Bareja A, Lee DE, et al. Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism [published correction appears in *Nat Metab*. 2020 Aug;2(8):794. doi: 10.1038/s42255-020-0257-y.]. *Nat Metab*. 2020;2(3):278-289. doi:10.1038/s42255-020-0184-y.
30. Lee JO, Byun WS, Kang MJ, et al. The myokine meteorin-like (metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2. *FEBS J*. 2020;287(10):2087-2104. doi:10.1111/febs.15301.
31. Li Z, Gao Z, Sun T, et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Immunol*. 2023;14:1098570. Published 2023 Feb 24. doi:10.3389/fimmu.2023.1098570.
32. Jung TW, Park HS, Choi GH, Kim D, Lee T. β -aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):27. Published 2018 Mar 28. doi:10.1186/s12929-018-0431-7.
33. Park BS, Tu TH, Lee H, et al. Beta-Aminoisobutyric Acid Inhibits Hypothalamic Inflammation by Reversing Microglia Activation. *Cells*. 2019;8(12):1609. Published 2019 Dec 11. doi:10.3390/cells8121609.

34. Kang MJ, Moon JW, Lee JO, et al. Metformin induces muscle atrophy by transcriptional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):605-620. doi:10.1002/jcsm.12833.
35. Santos HO, Cerqueira HS, Tinsley GM. The Effects of Dietary Supplements, Nutraceutical Agents, and Physical Exercise on Myostatin Levels: Hope or Hype?. *Metabolites*. 2022;12(11):1146. Published 2022 Nov 20. doi:10.3390/metabo12111146.
36. American Diabetes Association. Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S145–S157.
37. Aminian A, Wilson R, Zajichek A, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: Comparison of Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy, and Usual Care. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2552-2563. doi:10.2337/dc20-3023.
38. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obes Rev*. 2021;22 Suppl 4(Suppl 4):e13273. doi:10.1111/obr.13273.
39. Piras A, Raffi M. A Narrative Literature Review on the Role of Exercise Training in Managing Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(22):2947. Published 2023 Nov 11. doi:10.3390/healthcare11222947.

40. Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab.* 2020;31(1):77-91.e5. doi:10.1016/j.cmet.2019.11.001.
41. Su L, Fu J, Sun S, et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210644. Published 2019 Jan 28. doi:10.1371/journal.pone.0210644.
42. Kjøbsted R, Kristensen JM, Eskesen NO, et al. TBC1D4-S711 Controls Skeletal Muscle Insulin Sensitization After Exercise and Contraction. *Diabetes.* 2023;72(7):857-871. doi:10.2337/db22-0666.
43. Chomiuk T, Niezgoda N, Mamcarz A, Śliż D. Physical activity in metabolic syndrome. *Front Physiol.* 2024;15:1365761. Published 2024 Feb 19. doi:10.3389/fphys.2024.1365761.
44. San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):782. Published 2023 Mar 23. doi:10.3390/antiox12040782.
45. Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, Triolo M. Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:19-41. doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114310.
46. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):273-289. doi:10.1038/s41574-022-00641-2.

47. Alizadeh H. Myokine-mediated exercise effects: the role of myokine meteorin-like hormone (Metrnl). *Growth Factors*. 2021;39(1-6):71-78. doi:10.1080/08977194.2022.2032689.
48. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2154-E2161. doi:10.1210/jc.2014-1437.
49. Flockhart M, Nilsson LC, Tais S, Ekblom B, Apró W, Larsen FJ. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab*. 2021;33(5):957-970.e6. doi:10.1016/j.cmet.2021.02.017.
50. Chomiuk T, Niezgodá N, Mamcarz A, Śliż D. Physical activity in metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2024;15:1365761. Published 2024 Feb 19. doi:10.3389/fphys.2024.1365761.
51. Pei J, Prasad M, Mohamed Helal G, et al. Beta-Sitosterol Facilitates GLUT4 Vesicle Fusion on the Plasma Membrane via the Activation of Rab/IRAP/Munc 18 Signaling Pathways in Diabetic Gastrocnemius Muscle of Adult Male Rats [retracted in: *Bioinorg Chem Appl*. 2023 Aug 23;2023:9859160. doi:10.1155/2023/9859160.]. *Bioinorg Chem Appl*. 2022;2022:7772305. Published 2022 Aug 11. doi:10.1155/2022/7772305.
52. World Health Organization. Obesity [Internet]. 2023. Available from https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1

53. Pahlavani HA, Laher I, Weiss K, Knechtle B, Zouhal H. Physical exercise for a healthy pregnancy: the role of placentokines and exerkinines. *J Physiol Sci*. 2023;73(1):30. Published 2023 Nov 14. doi:10.1186/s12576-023-00885-1.
54. Racil G, Chelly MS, Coquart J, Padulo J, Teodor DF, Russo L. Long- and Short-Term High-Intensity Interval Training on Lipid Profile and Cardiovascular Disorders in Obese Male Adolescents. *Children (Basel)*. 2023;10(7):1180. Published 2023 Jul 7. doi:10.3390/children10071180.
55. Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e142239. doi:10.1172/JCI142239.
56. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 17, 2023.
57. Organización Mundial de la Salud (2022). Physical activity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
58. Christensen RH, Lehrskov LL, Wedell-Neergaard AS, et al. Aerobic Exercise Induces Cardiac Fat Loss and Alters Cardiac Muscle Mass Through an Interleukin-6 Receptor-Dependent Mechanism: Cardiac Analysis of a Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial in Abdominally Obese Humans. *Circulation*. 2019;140(20):1684-1686. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042287.
59. Watson LE, MacRae CL, Kallingappa P, et al. An IL-6 promoter variant (-174 G/C) augments IL-6 production and alters skeletal muscle transcription in response to exercise in mice. *J Appl Physiol (1985)*. 2025;138(1):213-225. doi:10.1152/jappphysiol.00391.2024.

60. Das DK, Graham ZA, Cardozo CP. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;228(2):e13367. doi:10.1111/apha.13367.
61. Lim JY, Kim E. The Role of Organokines in Obesity and Type 2 Diabetes and Their Functions as Molecular Transducers of Nutrition and Exercise. *Metabolites*. 2023;13(9):979. Published 2023 Aug 29. doi:10.3390/metabo13090979.
62. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):507-524. doi:10.1038/s41574-019-0230-6.