



universidad  
de león



Facultad de  
Ciencias de la Salud

## GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-2020

### TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: Mioquinas secretadas por el músculo esquelético en respuesta al ejercicio físico: una nueva expectativa en el abordaje del síndrome metabólico

ALUMNO: Natalia Llamazares López

TUTOR: María José Cuevas González

COTUTOR: Noelia Cano Sanz

León, junio de 2020

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Resumen .....   | 3  |
| 2. Introducción .....  | 4  |
| 2.1 Fisiopatología del síndrome metabólico: la disfunción del tejido adiposo como precursor de las enfermedades crónicas ..... | 4  |
| 2.2 El ejercicio físico en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico y las enfermedades crónico-degenerativas .....  | 6  |
| 2.3 La respuesta del músculo esquelético al ejercicio físico .....   | 7  |
| 2.4 Objetivos .....  | 8  |
| 3. Material y métodos.....   | 8  |
| 4. Resultados y discusión .....  | 10 |
| 4.1 Mioquinas .....  | 16 |
| 4.1.1 Interleucina 6 (IL-6) .....  | 17 |
| 4.1.2 Ácido $\beta$ -aminoisobutírico (BAIBA) .....  | 18 |
| 4.1.3 Interleucina 15 (IL-15) .....  | 19 |
| 4.1.4 Factor del crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) .....  | 20 |
| 4.1.5 Irisina .....  | 21 |
| 4.2 El ejercicio físico y las mioquinas frente el síndrome metabólico .....  | 22 |
| 5. Conclusiones .....  | 24 |
| 6. Bibliografía.....   | 26 |

## **1. RESUMEN**

A día de hoy existe la suficiente evidencia como para afirmar que el síndrome metabólico está íntimamente asociado a una alta predisposición a desarrollar enfermedades crónico-degenerativas, como las cardiovasculares o la diabetes mellitus tipo 2, y que uno de los principales factores relacionados con el mismo es la inactividad física propia del sedentarismo. Por ello, la promoción de estilos saludables basados en una alimentación equilibrada y la práctica de ejercicio físico son las piedras angulares que sostienen las líneas de prevención y abordaje del síndrome metabólico y las enfermedades crónicas. En el ámbito del ejercicio físico, adquiere especial interés la concepción del músculo esquelético como un órgano endocrino de gran trascendencia, y en concreto, el estudio de una serie de moléculas de naturaleza proteica secretadas por el músculo esquelético en respuesta al ejercicio físico, a las que se le atribuyen sus efectos beneficiosos: las mioquinas. La investigación en este campo supone gran novedad y cada vez mayor relevancia, puesto que contribuye a ampliar el conocimiento acerca de la fisiología del ejercicio físico y sus efectos beneficiosos sobre el metabolismo, de manera que resulta de gran importancia a nivel clínico, a fin de llevar a cabo un abordaje eficaz de las enfermedades metabólicas, como el síndrome metabólico, y disminuir la carga de morbilidad de las enfermedades crónicas no transmisibles y degenerativas, motivo por el cual se hace más evidente la prescripción del ejercicio físico desde atención primaria.

## **2. INTRODUCCIÓN**

El síndrome metabólico (SM) comprende una serie de estados fisiopatológicos que tienden a actuar como factores de riesgo de las enfermedades crónico-degenerativas. Estos factores son: obesidad central o abdominal, dislipidemia, hipertensión arterial, anomalías en la utilización de glucosa, y un estado basal de resistencia a la insulina.

Las causas del SM se deben a la confluencia de factores heterogéneos muy relacionados entre sí, como los genéticos, los socioeconómicos y los ambientales, estos últimos, fuertemente implicados en los estilos de vida sedentarios, concretamente con la sobrealimentación y la inactividad física. <sup>[1]</sup>

Pese a que las raíces subyacentes del síndrome metabólico no han terminado de esclarecerse, es sabido que una característica clave es la interacción de tres componentes: la disfunción del tejido adiposo, y a consecuencia de esto, la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina, pudiendo constituir el núcleo central del síndrome metabólico. Sin embargo, es inevitable partir de la premisa de que no todos los sujetos con SM presentan resistencia a la insulina, ni que todas las personas con obesidad padecen SM, por lo que cabe afirmar que en la fisiopatología del síndrome metabólico también juegan su papel otros factores relacionados con la inflamación, la herencia y los ritmos circadianos. <sup>[2]</sup>

### **2.1 Fisiopatología del síndrome metabólico: la disfunción del tejido adiposo como precursor de las enfermedades crónicas**

El tejido adiposo subcutáneo funcional tiene la particularidad de que constituye el principal almacén energía en forma de triglicéridos (TG) y es el responsable del mantenimiento del equilibrio del metabolismo de las grasas y la homeostasis del torrente sanguíneo, evitando así la aterogenicidad. Esta propiedad del tejido adiposo se debe a su capacidad para secretar una serie de proteínas (adipoquinas) que, en condiciones fisiológicas, favorecen la movilización de los TG transformándolos en glucosa, combustible para el músculo esquelético, contribuyendo al mantenimiento de la sensibilidad a la insulina. Esto sugiere que los estados de insulino-resistencia característicos del síndrome metabólico, se

deben en primera instancia a una disfuncionalidad del tejido adiposo, que pierde esa capacidad reguladora del equilibrio metabólico. [3]

La disfuncionalidad adiposa es originada por la falta de adaptación del tejido adiposo cuando se produce la acumulación de lípidos a causa de un balance energético positivo, resultado de la ingesta excesiva de alimentos ligada a la falta de actividad física, situación que se corresponde con estados de obesidad y sobrepeso.

Frecuentemente se ha asociado la obesidad con un estado de inflamación crónica de bajo grado o sistémica, en el que no sólo tiene lugar el aumento del tamaño del tejido adiposo (hipertrofia adipocítica), sino que también incluye la formación de adipocitos disfuncionales. Ante esta situación, los macrófagos se infiltran en el tejido adiposo y comienzan a producir grandes cantidades de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6) proinflamatoria, fundamentalmente.[4] Entre los biomarcadores inflamatorios que aparecen elevados, se observan el TNF- $\alpha$ , la interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y la proteína C reactiva (PCR), que favorecen la hipertrofia e hiperplasia adipocitaria, la disfunción vascular y las anomalías en el flujo sanguíneo. La hipótesis de que el sobrepeso y la obesidad, y a consecuencia el SM se corresponden con un estado de inflamación sistémica, va adquiriendo cada vez mayor relevancia. [2]

Además, la grasa comienza a acumularse en otros órganos y tejidos (grasa visceral) como el hígado, músculo o el corazón, alterando sus funciones normales y conduciendo a un estado de resistencia a la insulina. Esta resistencia se debe, principalmente a una disminución o ausencia de respuesta de los tejidos insulino-dependientes a la misma, debido a la lipotoxicidad derivada de la acumulación de grasa visceral, y el aumento de sus concentraciones séricas, por lo que también se denomina estado de hiperinsulinemia.

Los desajustes glucémicos y la tendencia a la hiperglucemia son consecuencia de la resistencia a la insulina. El músculo esquelético es el principal órgano implicado en la captación de glucosa gracias a las proteínas transportadoras de glucosa reguladas por la insulina o GLUT4. Cuando existe lipotoxicidad y

resistencia a la insulina, la captación de glucosa se altera, y se incrementan sus niveles sanguíneos. De semejante forma ocurre en el hígado, donde tiene lugar una sobreproducción de glucosa desencadenada por la imposibilidad de inhibir la gluconeogénesis hepática, y en el páncreas, donde el estrés oxidativo producido por todo lo anterior daña a las células  $\beta$ , productoras de insulina, y pierden su función, mostrando los primeros indicios de la DM2.

Por otro lado, la dislipidemia se caracteriza por presentar elevadas cifras de TG plasmáticos, ácidos grasos libres (AGL) y colesterol LDL, así como valores disminuidos de colesterol HDL. Nuevamente esta situación es provocada en primer lugar, por la disfunción del tejido adiposo y la acumulación ectópica de grasa.

Finalmente, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan el sistema renina-angiotensina que causará una elevación de la presión arterial, dando cabida a la hipertensión arterial (HTA). [4]

## **2.2 El ejercicio físico en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico y las enfermedades crónico-degenerativas**

El conocimiento del desarrollo fisiopatológico del síndrome metabólico, permitirá enfocar el objetivo principal de la atención al SM y sus complicaciones hacia la disminución de peso y la mejora de la sensibilidad a la insulina, permitiendo así el manejo del resto de factores de riesgo. [1]

Volviendo al principio, la inactividad física y la sobrealimentación constituyen el eje central que predispone al padecimiento de los efectos patológicos del SM, el riesgo de enfermedades cardiovasculares, endocrino-metabólicas y diversos tipos de cáncer, como el de colon o el de mama tras la menopausia. [5] Por este motivo, las líneas estratégicas de prevención y tratamiento de la obesidad y el SM, así como las patologías que engloba, se centran en la práctica de un estilo de vida saludable basado en una adecuada alimentación y la actividad o ejercicio físico. Si bien es sabido que el ejercicio físico tiene importantes efectos beneficiosos sobre la salud, actualmente se siguen investigando los mecanismos

fisiológicos que hacen del ejercicio uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de las enfermedades crónicas y el síndrome metabólico. [3]

Desde esta perspectiva, el papel que juega el músculo esquelético en el metabolismo corporal como respuesta a la práctica de ejercicio físico adquiere gran importancia. Por ello, se deben considerar previamente algunos aspectos de la fisiología del músculo esquelético en relación al sistema de señalización con el resto del organismo. De esta forma, se podrá comprobar la trascendencia que adquiere el ejercicio físico, y cómo el músculo esquelético es órgano diana de elección en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico y sus complicaciones, entre otras, las enfermedades crónico-degenerativas. [6]

### **2.3 La respuesta del músculo esquelético al ejercicio físico**

En las últimas décadas, el músculo esquelético ha dejado de ser visto únicamente como un órgano contráctil involucrado en la locomoción y en el depósito proteico, y ha comenzado a ganar relevancia la concepción del mismo como un órgano con elevada actividad endocrina, productor de un gran número de sustancias que ejercen importantes funciones endocrinas, autocrinas y paracrinas en el organismo. [7]

En este sentido, las nuevas investigaciones se centran especialmente en el estudio de una serie de factores circulantes que, al igual que las adipoquinas, son de naturaleza peptídica, secretados por las células del músculo esquelético y asociadas a numerosos procesos de adaptación e inflamación, a las que se le atribuyen los efectos beneficiosos del ejercicio físico. Estas moléculas en cuestión son las mioquinas. [8] El interés que suscita el estudio en el campo de las mioquinas, reside en el rol que estas desempeñan en la regulación del metabolismo y el control de los estados de inflamación crónica que llevan al desarrollo de la obesidad, resistencia a la insulina, arteriosclerosis, neurodegeneración y crecimiento tumoral [9], guardando asimismo una estrecha relación con la patogénesis del síndrome metabólico, cuestión específica por la que las mioquinas podrían ser de gran utilidad para incentivar la prescripción de

ejercicio físico de cara a la prevención y tratamiento del SM y sus complicaciones.

## **2.4 Objetivos**

Con lo anteriormente mencionado, el objetivo general de esta revisión es analizar información de literatura actualizada en este campo para dar a conocer los efectos beneficiosos de las principales mioquinas secretadas por el músculo esquelético durante el ejercicio físico, a la hora de manejar el síndrome metabólico.

Para cumplir con el propósito general de este trabajo, es necesario concretar una serie de objetivos específicos que permitan aclarar conceptos previos en relación con las mioquinas, y que se muestran a continuación:

- Exponer qué son las mioquinas y la importancia del secretoma muscular
- Conocer el papel del músculo esquelético como órgano endocrino
- Recalcar la importancia del ejercicio físico en la producción de mioquinas y su relación con el síndrome metabólico

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para llevar a cabo la elaboración de esta revisión bibliográfica cualitativa, se consultó en la literatura científica actualizada al respecto, con la finalidad cumplir con los objetivos establecidos.

Las bases de datos consultadas fueron Web of Science, PubMed, y EBSCOhost. Se emplearon los operadores booleanos y una serie de palabras clave que se introdujeron en el motor de búsqueda de cada base de datos: *myokines* AND “*metabolic regulation*” AND *exercise*, y *myokines* AND “*beneficial effects*”.

Para la posterior selección, los artículos debían cumplir con una serie de criterios de inclusión y de exclusión que se muestran a continuación.

#### Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 5 años, en un rango que comprende desde el 2016 al 2020
- Artículos publicados en inglés y/o castellano
- Artículos con acceso al texto completo de manera online y gratuita
- Artículos en los que existan efectos aplicables a la especie humana
- Revisiones bibliográficas, sistemáticas y metaanálisis

#### Criterios de exclusión:

- Artículos publicados con fecha anterior a 2016
- Artículos en otro tipo de idioma que no sea inglés o castellano
- Artículos sin acceso online o gratuito al texto completo
- Artículos cuyos datos correspondan exclusivamente a resultados obtenidos en animales, no extrapolables a humanos
- Artículos que cumplen los criterios de inclusión pero que no presentan ningún interés o relevancia de carácter significativo en relación con el objetivo de esta revisión
- Artículos que cumplen los criterios de inclusión pero que aparecen repetidos en las bases de datos

En cuanto a la extracción de datos, se seleccionaron un total de 9 artículos, todos ellos revisiones bibliográficas, cuyos resultados obtenidos se expondrán en el apartado de resultados y discusión.

El siguiente diagrama de flujo (*Figura 1*) muestra el proceso de selección de los artículos que se incluyeron en la revisión, partiendo de las búsquedas realizadas en las bases de datos anteriormente mencionadas.

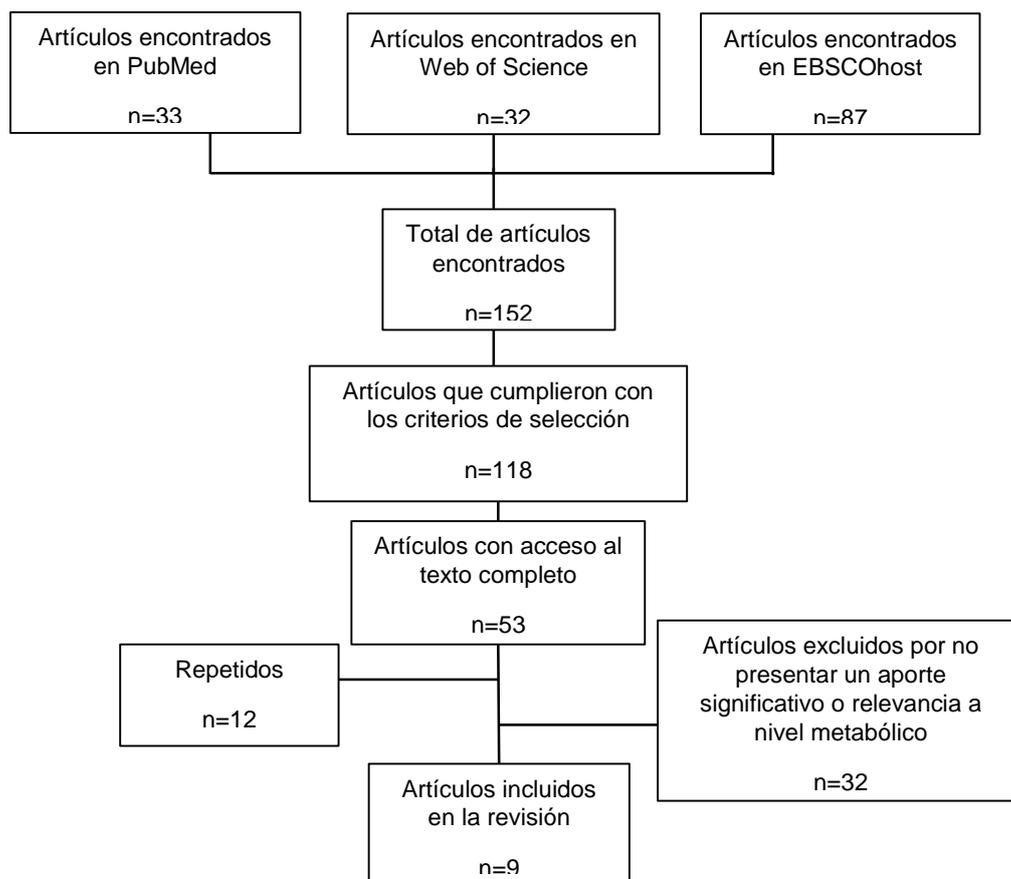


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los artículos seleccionados han sido recopilados, analizados y ordenados de tal forma que los datos obtenidos puedan seguir un orden práctico, exponiéndolos en función del año de publicación, y partiendo desde los más antiguos a los más recientes, con el objetivo de cumplir con el propósito de la revisión.

En la *Tabla 1* se resumen los principales resultados obtenidos en el análisis de los diferentes artículos incluidos en la revisión, todos ellos revisiones bibliográficas publicadas en un lapso de tiempo que va desde 2016 a 2020.

Tabla 1. Resumen de los principales resultados obtenidos en los artículos incluidos en la revisión que hacen referencia a los beneficios de los efectos mioquinas moduladas por el ejercicio físico. Elaboración propia.

| ARTÍCULOS   | AÑO  | RESULTADOS PRINCIPALES   |
|---|------|--|
| Stanford KI., Goodyear LJ., <i>Exercise regulation of adipose tissue</i> <sup>[10]</sup>  | 2016 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La irisina y el ácido <math>\beta</math>-aminoisobutírico (BAIBA) son mioquinas liberadas tras la contracción musculoesquelética. Poseen un efecto termogénico al incrementar el apardamiento de la grasa blanca (efecto <i>beiging</i>).</li> </ul>  |
| Choi KM., <i>The impact of organokines on insulin resistance, inflammation and atherosclerosis</i> <sup>[11]</sup>                        | 2016 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A diferencia de la interleucina 6 (IL-6) secretada por el tejido adiposo (proinflamatoria), su isoforma muscular (mioquina) se incrementa exponencialmente durante el ejercicio físico, induciendo la expresión de GLUT4 y mejorando así la sensibilidad a la insulina. Una elevación crónica de los niveles séricos de IL-6 induce insulino-resistencia.</li> <li>• La irisina promueve el apardamiento del tejido adiposo blanco. Se cree que pudiera estar relacionada con la mejora del control glucémico.</li> </ul> |
| Lombardi G., Sanchis-Gomar F., Perego S., et al. <i>Implications of exercise-induced adipomyokines in bone metabolism</i> <sup>[12]</sup> | 2016 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La IL-6 muscular es un importante modulador antiinflamatorio y del metabolismo de la glucosa. El desuso muscular se asocia a una elevación crónica de IL-6, presente en estado de hiperinsulinemia. La práctica regular de ejercicio, especialmente de fuerza, disminuyen los niveles plasmáticos de IL-6 en reposo.</li> </ul>   |

---

|  |             |   |
|--|-------------|---|
| <p><b>Oh KJ., Lee DS., Kim WK., et al.</b><br/> <b><i>Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines</i></b> <sup>[13]</sup></p> | <p>2017</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El aumento de las concentraciones de irisina es secundario a la sobreexpresión del PGC1<math>\alpha</math> muscular durante el ejercicio físico. A la irisina se le atribuye un efecto termogénico. Se ha observado que el tejido adiposo blanco también produce irisina, y que los pacientes obesos presentan elevados niveles de la misma.</li> <li>• El factor del crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) aumenta sus concentraciones durante la actividad física. Estimula la lipólisis e induce el <i>beiging</i> del tejido adiposo blanco. Tiene una función primordial en la disminución de la glucemia al promover el consumo de glucosa intramuscular facilitada por la expresión de GLUT1.</li> <li>• Los niveles séricos de BAIBA aumentan en respuesta al entrenamiento. Sus efectos producen una disminución de la glucemia, de los triglicéridos y del colesterol plasmáticos, y también aumenta la fuerza muscular, evitando el desgaste.</li> <li>• El ejercicio físico de fuerza eleva los niveles de interleucina 15 (IL-15), incrementando el consumo de glucosa en el músculo y por ende mejorando su tolerancia. También reduce la grasa visceral, pero no la subcutánea.</li> </ul> |
| <p><b>Khan IU., <i>Irisin: as a therapeutic target for metabolic disorders</i></b> <sup>[14]</sup></p>   | <p>2018</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hay estudios que sugieren que la irisina, además de elevar el gasto calórico, también actúa como un regulador adipocítico. La acumulación de grasa ectópica oculta los receptores de insulina, incrementando la hiperinsulinemia, por lo que se podría emplear la irisina para reducir la cantidad de tejido adiposo y mejorar la diabetes.</li> </ul>   |

---

---

|  |             |  |
|--|-------------|--|
| <p><b>Leal LG., Lopes MA., Batista ML. <i>Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases</i></b> <sup>[15]</sup></p> | <p>2018</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La IL-15 interviene en la modulación de la grasa corporal y sobre la respuesta inmune innata. Sus niveles plasmáticos se incrementan exponencialmente durante el entrenamiento de fuerza. En humanos, niveles incrementados de IL-15 por exposición regular a la actividad física han disminuido el índice de adiposidad.</li> <li>• La expresión del FGF21 depende del estado nutricional, niveles hormonales y la actividad de una serie de factores transcripcionales. Estimula el consumo de glucosa en el tejido adiposo e inhibe la producción de glucosa hepática. Protege las células <math>\beta</math> pancreáticas frente a la glucotoxicidad. En humanos sus niveles musculares se incrementan tras la práctica regular de ejercicio físico, pero se precisan más estudios que avalen la relación del factor ejercicio con el incremento del FGF21 en el plasma.</li> <li>• En humanos, los niveles de irisina sólo se incrementan en el músculo tras el entrenamiento de fuerza, pero no en el plasma, por lo que la relación ejercicio físico-irisina es cuestionable. Se evidenció que el tejido adiposo también produce irisina en respuesta al entrenamiento de resistencia.</li> <li>• El BAIBA actúa disminuyendo el tejido adiposo, la inflamación y la resistencia a la insulina.</li> </ul> |
| <p><b>Trovato E., Di Felice V., Barone R., <i>Extracellular vesicles: delivery vehicles of myokines</i></b></p> <p><sup>[16]</sup></p>   | <p>2019</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El FGF21 está fuertemente implicado en la lipólisis y el consumo de glucosa por parte del tejido adiposo y el músculo esquelético. Induce el apardamiendo de la grasa blanca.</li> </ul>  |

---

---

|  |      |  |
|--|------|--|
|  |      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La IL-6 incrementa el consumo de glucosa y la lipólisis en el tejido adiposo. También actúa como antiinflamatorio.</li> <li>• Las concentraciones de IL-15 aumentan bruscamente al realizar ejercicio de fuerza. Interviene positivamente sobre la adiposidad y masa muscular.</li> <li>• El <i>beiging</i> que produce la irisina en el tejido adiposo blanco únicamente sucede en respuesta al entrenamiento de fuerza y no al ejercicio aeróbico. Otros estudios afirman que la relación entre la irisina y el ejercicio físico en humanos es cuestionable.</li> </ul>   |
| <b>Eckel J., Myokines in metabolic homeostasis and diabetes</b> <sup>[17]</sup>  | 2019 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La función de la irisina no está del todo establecida, debido a la falta de evidencia en humanos sobre el apardamiento de la grasa blanca en respuesta al ejercicio.</li> <li>• El FGF21 estimula el consumo de glucosa y grasa en el músculo esquelético, así como el apardamiento de adipocitos blancos, aumentando el gasto calórico.</li> </ul>   |
| <b>Laurens C., Bergouignan A., Moro C., Exercise-released myokines in the control of energy metabolism</b> <sup>[18]</sup> | 2020 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La IL-6 se eleva de forma aguda durante el ejercicio debido a la depleción del glucógeno muscular. En humanos, es capaz de disminuir la grasa visceral, aunque la relación entre su elevación aguda y la lipólisis todavía es materia de debate. Existe discrepancia en cuanto a la regulación de la insulina, dependiendo en gran medida del contexto fisiológico, pudiendo mejorar la hiperinsulinemia por una interrupción en la producción de la misma en el páncreas, o mejorar la tolerancia a la glucosa induciendo la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) en las células intestinales L.</li> </ul> |

---

- 
- Inicialmente se describió al FGF21 como una hepatoquina, pero recientes estudios han demostrado que es una importante mioquina antidiabética, lipolítica y termogénica, al inducir el *beiging* del tejido adiposo blanco. A largo plazo, el ejercicio físico hace que el FGF21 incremente el gasto energético y la sensibilidad a la insulina. Algunos autores han referido recientemente efectos perjudiciales causados por la elevación crónica de FGF21 en el plasma.
  - El papel de la irisina en el apardamiento de la grasa blanca en humanos es controvertido, y estudios *in vitro* con FGF21 e irisina demostraron producir un *beiging* en el tejido adiposo subcutáneo, pero no en el visceral, y tampoco se determinó si se debía a la acción combinada del FGF21 y la irisina, o sólo a la acción del FGF21. En situación de lipotoxicidad, existe un incremento de irisina, y esta tiene un efecto protector de las células  $\beta$ -pancreáticas.
-

## 4.1 Mioquinas

Hace décadas que se conocen los beneficios de la actividad física. Ya Hipócrates en el 450 d.C había afirmado que *“Cuando hay una afectación en la alimentación y ejercicio, el cuerpo enfermará”*, así como que *“Moverse es la mejor medicina para el hombre”*. La literatura científica ha recogido los beneficios directos de la práctica regular de ejercicio físico, destacando principalmente que:

- Produce cambios positivos en la composición corporal, entre otros, una reducción de la grasa corporal y del peso
- Modifica el perfil lipídico disminuyendo los triglicéridos y el colesterol LDL, al mismo tiempo que incrementa el HDL
- Mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina
- Reduce la presión arterial
- Disminuye la inflamación sistémica
- Mejora la función cardiaca <sup>[15]</sup>

De igual modo, establecer una definición al concepto de mioquina ha permitido redefinir la visión que se tenía del músculo esquelético y así mismo comprender las bases moleculares de la actividad física. El músculo esquelético ha sido identificado como un órgano capaz de sintetizar y liberar una serie de sustancias que constituyen el secretoma muscular. En este aspecto, y por definición, las mioquinas son compuestos peptídicos o proteicos secretados por las células del músculo esquelético, y la mayoría de estas son reguladas por la contracción muscular que tiene lugar durante el ejercicio físico. Las mioquinas actúan en medio de un sistema de señalización que tiene lugar entre el músculo y los diferentes órganos y tejidos implicados en el metabolismo, ejerciendo funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas, regulando, en definitiva, los procesos metabólicos. <sup>[17]</sup>

Comprender el funcionamiento de las mioquinas permite, por tanto, entender los mecanismos fisiológicos a los que se le atribuyen los beneficios de la actividad y el ejercicio físico en la reducción de la morbimortalidad de las complicaciones de la obesidad y el SM. <sup>[15]</sup>

Pese a que se ha observado que el músculo esquelético produce más de 300 mioquinas, únicamente han sido identificadas una parte y estudiadas a fondo un reducido número de las mismas. Además, cabe especificar que no todas las mioquinas son exclusivas del músculo y que la mayoría son citoquinas secretadas también por otros órganos, glándulas y tejidos, como el hígado, el páncreas o el tejido adiposo. [8]

Por este motivo, en la presente revisión se ha pretendido destacar aquellas mioquinas más importantes reguladas por el ejercicio físico y que producen una serie de efectos sobre el metabolismo que guardan una estrecha relación con el manejo terapéutico del SM.

#### 4.1.1 Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 fue la primera mioquina en ser descubierta y de la que se tuvo constancia de que sus concentraciones se incrementaban de manera exponencial en el músculo esquelético durante el ejercicio físico, [11] debido a la depleción del glucógeno muscular. [18] En cuanto a la relación que guarda con el ejercicio físico, una serie de estudios coincidieron en que es liberada en respuesta al entrenamiento de fuerza muscular, en lugar del ejercicio aeróbico, y así es como lo ha reflejado uno de los artículos. [12]

La IL-6 también es secretada por el tejido adiposo, es decir, es una adipoquina caracterizada por regular efectos proinflamatorios, y es por ello que en los estados de inflamación sistémica o inflamación crónica de bajo grado como ocurre en la obesidad, los niveles de IL-6 se encuentran constantemente elevados en el plasma. [11] Sin embargo, su isoforma muscular actúa como un potente antiinflamatorio [12] a causa de la activación de sustancias antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10) o el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra) e inhibiendo la acción del TNF- $\alpha$ . [16] Asimismo, parece mejorar la sensibilidad a la insulina al incrementar el consumo de glucosa en el músculo esquelético por translocación de proteínas transportadoras de glucosa reguladas por la insulina o GLUT4. [11] Por el contrario, como ya se había mencionado, una

elevación crónica de los niveles de IL-6, se relaciona con resistencia a la insulina o hiperinsulinemia. [11,12] Todos los artículos que mencionaban a la IL-6 coincidieron en este aspecto positivo sobre la regulación del metabolismo de la glucosa. A mayores, el artículo con fecha más reciente, señaló que en relación con la regulación de la insulina hay cierta discrepancia entre investigadores en lo que se refiere a su mecanismo fisiológico. Con esto, su efecto en la disminución de la resistencia a la insulina podría deberse a una interrupción de la secreción pancreática de insulina o, por el contrario, podría mejorar la tolerancia a la glucosa induciendo la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) en las células intestinales L, aunque probablemente estas variaciones pudieran deberse al estado fisiológico de partida a la hora de realizar los estudios. [18]

Uno de los artículos destacó a la IL-6 por su capacidad sobre la disminución del riesgo cardiovascular gracias a que también actúa sobre el tejido adiposo incrementando el consumo de glucosa y la lipólisis, esto último mediante la activación de la vía AMPK o la PI3-quinasa. [16] Sin embargo, otro artículo afirma que, en los humanos, únicamente se ha constatado su capacidad para reducir la grasa visceral, aunque aún no hay suficientes evidencias que demuestren que la acción lipolítica de la IL-6 se deba a su elevación exponencial durante el ejercicio físico. [18]

#### 4.1.2 Ácido $\beta$ -aminoisobutírico (BAIBA)

El BAIBA ha sido recientemente identificado como una dinámica mioquina secretada por las células musculares durante la contracción musculoesquelética. A esta molécula se le asigna un efecto termogénico gracias a su papel en el apardamiento del tejido adiposo blanco para formar adipocitos beige (proceso conocido como *beiging*), similares a los presentes en el tejido adiposo marrón, con un mayor porcentaje de mitocondrias en comparación con los adipocitos blancos y, en definitiva, con una mayor capacidad para oxidar los ácidos grasos y generar calor, contribuyendo al gasto calórico. [10] Otros estudios mencionados

en uno de los artículos han puesto de manifiesto un importante efecto sobre la glucemia, disminuyéndola, <sup>[13]</sup> y también sobre su capacidad para reducir la resistencia a la insulina, <sup>[15]</sup> así como una mejora en el perfil lipídico por reducción de TG y colesterol plasmático, <sup>[13]</sup> y una disminución del tejido adiposo y la inflamación sistémica. <sup>[15]</sup> Se debe agregar que hay autores que aluden que entre los efectos producidos por el BAIBA destaca un aumento de la fuerza muscular que pudiera ejercer como factor protector frente al desgaste por desuso o sobreejercitación. <sup>[13]</sup>

Una vez llegados a este punto, los tres artículos que señalan al BAIBA como mioquina, relatan efectos fisiológicamente diferentes, salvo las últimas publicaciones recientes que hacen referencia común a una mejora de la glucemia, ya sea directa o indirectamente por disminución de la resistencia a la insulina. <sup>[13,15]</sup>

#### 4.1.3 Interleucina 15 (IL-15)

La interleucina 15, al igual que la interleucina 6 es una mioquina que se eleva de forma brusca en el plasma cuando se lleva a cabo el entrenamiento de fuerza, y es así como lo han registrado los tres artículos incluidos en la revisión que mencionan entre las mioquinas a la IL-15. <sup>[13,15,16]</sup>

Entre los efectos asociados a la elevación aguda de IL-15 en el ejercicio físico, únicamente un artículo mencionó la mejora de la tolerancia a la glucosa, al incrementar su consumo intramuscular por activación simultánea de GLUT4, <sup>[13]</sup> mientras que todos los artículos relacionaron de alguna manera la IL-15 modulada por el ejercicio y su efecto sobre la mejora de la grasa corporal. <sup>[13,15,16]</sup> Adicionalmente, sólo uno de los artículos agrega que, en humanos, la IL-15 es capaz de reducir la adiposidad a nivel visceral, sin llegarse a observar efectos sobre la grasa subcutánea. <sup>[13]</sup>

Dos de los artículos destacan que, los niveles incrementados de IL-15 tras el ejercicio físico han demostrado disminuir el índice de adiposidad corporal cuando se llega a realizar el ejercicio de manera regular en el tiempo, e incluso mejora

la masa muscular, <sup>[15,16]</sup> y tan solo uno de los artículos ha añadido que la IL-15 también posee un papel mejorando la respuesta inmune innata, gracias a que promueve el desarrollo y función de las células NK y los linfocitos. <sup>[15]</sup>

#### 4.1.4 Factor del crecimiento fibroblástico 21 (FGF21)

Inicialmente se identificó al FGF21 como una hepatoquina, pero estudios posteriores han demostrado que el FGF21 es también una mioquina cuyas concentraciones a nivel muscular se elevan durante el ejercicio físico, produciendo una serie de efectos que la dotan de especial interés. <sup>[13,18]</sup> No obstante, otro artículo plasmó que en la expresión del FGF21 intervienen factores como el estado nutricional del individuo, niveles hormonales y la presencia de determinados factores transcripcionales, insinuando de esta forma posibles fluctuaciones entre los individuos a la hora de determinar esta elevación. A su vez, el mismo artículo añadió que, el FGF21 responde al ejercicio físico incrementando sus niveles en el músculo cuando éste se realiza de forma regular, pero aplicado a los humanos, no hay suficientes estudios que demuestren que el ejercicio incremente las concentraciones de FGF21 en el plasma. <sup>[15]</sup> Se debe mencionar, además, que el artículo más recientemente publicado cita autores que han observado que la elevación crónica del FGF21 en el plasma produce efectos perjudiciales, del mismo modo que ocurría con la IL-6. <sup>[18]</sup>

Por lo que se refiere a nivel funcional, todos los artículos relacionaron de alguna forma el FGF21 con su actuación en el tejido adiposo. La mayoría de los artículos abogaron por su implicación termogénica, al favorecer el *beiging* de la grasa blanca, <sup>[13,16-18]</sup> o también por promover la lipólisis y con ello la reducción de grasa corporal, incrementando nuevamente el gasto energético. <sup>[13,16,18]</sup>

Por lo general, todos los artículos coincidieron en la fundamental representación del FGF21 sobre el consumo de glucosa, sea en el músculo esquelético, en el tejido adiposo, o en ambos de forma sincrónica, lo cual supone una disminución de la glucemia plasmática y una mejora de la sensibilidad a la insulina por parte

de los tejidos. [13,15-18] Relacionado con este tema, un artículo aportó, a mayores, que el FGF21 inhibe la producción de glucosa endógena en el hígado y tiene un efecto protector sobre las células  $\beta$  pancreáticas frente a la glucotoxicidad. [15]

#### 4.1.5 Irisina

La irisina es una de las mioquinas más novedosas, siendo descubierta en 2012 y cuya función, a día de hoy todavía sigue generando dudas entre los investigadores. [18] Hasta hace relativamente poco, los autores que realizaron sus investigaciones sobre la irisina acordaron que su concentración se incrementaba a consecuencia de la contracción muscular que tiene lugar durante el ejercicio físico, [10,13] mientras que estudios que formaron parte de otros artículos mostraron que este incremento únicamente tenía lugar cuando se trataba de un entrenamiento de resistencia, al que se le atribuían sus efectos beneficiosos en el organismo. [15,16] Sin embargo, cada vez se fueron generando más dudas sobre la expresión de la irisina asociada al ejercicio físico, dado que su incremento es secundario a la sobreexpresión de la proteína 1 $\alpha$  coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC1 $\alpha$ ) [13] y este incremento tan solo tiene lugar en el músculo esquelético, sin haberse demostrado en humanos su incremento en la sangre, y concluyendo que la relación entre el ejercicio físico y la producción de irisina es, cuanto menos, cuestionable. [15,16]

La visión original que se tenía acerca de la irisina, y el motivo se la dotaba de importancia, era por su papel primordial en el apardamiento o *beiging* del tejido adiposo blanco y, por tanto, en el aumento del gasto energético (efecto termogénico), siendo así como se ha descrito en los artículos incluidos en la revisión. [10,11,13,14] De igual modo, se empezó a poner en duda el efecto *beiging* que lograba producir la irisina sobre el tejido adiposo blanco [16,17] sobre el cual, uno de los artículos especificó que los estudios que se han realizado en humanos con FGF21 e irisina *in vitro*, demostraron que únicamente se producía un ligero

apardamiento en el tejido adiposo subcutáneo sin determinar si la acción se debía a una combinación de ambas mioquinas o únicamente al FGF21. <sup>[18]</sup>

A pesar de no demostrar con total claridad el efecto *beiging* que produce el aumento de irisina, se le han atribuido otras funciones metabólicas, de las cuales destaca su función sobre la adiposidad y el metabolismo de la glucosa. Uno de los artículos especificó que la acumulación de grasa ectópica, característica de la obesidad y el síndrome metabólico, llegaba a ocultar los receptores de insulina favoreciendo así la hiperinsulinemia, y explicaba que la irisina lograba mejorar la diabetes al reducir la cantidad de tejido adiposo que ocultaba esos receptores de insulina, disminuyendo la resistencia a la insulina, <sup>[14]</sup> aspecto sobre el cual ya se había especulado en una revisión anterior. <sup>[11]</sup>

Finalmente, se terminó por demostrar que el tejido adiposo blanco también era capaz de sintetizar y liberar irisina y que, por esta razón, en individuos obesos existía un incremento de los niveles de la misma. <sup>[13]</sup> No obstante, el último artículo incorporado en la revisión alude a la demostración de que el incremento de irisina que tiene lugar en los estados de obesidad se debe a la existencia de lipotoxicidad y que, en este caso, la irisina ejerce un efecto protector sobre las células  $\beta$  pancreáticas. <sup>[18]</sup>

## **4.2 El ejercicio físico y las mioquinas frente el síndrome metabólico**

En definitiva y prosiguiendo con el análisis, los resultados que se han obtenido en la revisión aluden a los efectos producidos por las mioquinas que son liberadas durante la realización de actividad o ejercicio físico, efectos que guardan una estrecha relación con la patogénesis del SM. Sin embargo, los resultados obtenidos se relacionan fundamentalmente con la mejora de la tolerancia a la glucosa, disminución de la glucemia y de la resistencia a la insulina o de la hiperinsulinemia, disminución de la grasa, disminución de peso y mejora de la obesidad, y en menor medida, efectos que pudieran mejorar la dislipidemia. Por el contrario, no se han encontrado efectos que pudieran aplicarse a la mejora

de la HTA asociada al síndrome metabólico, entre otros motivos, porque se precisan de más estudios al respecto.

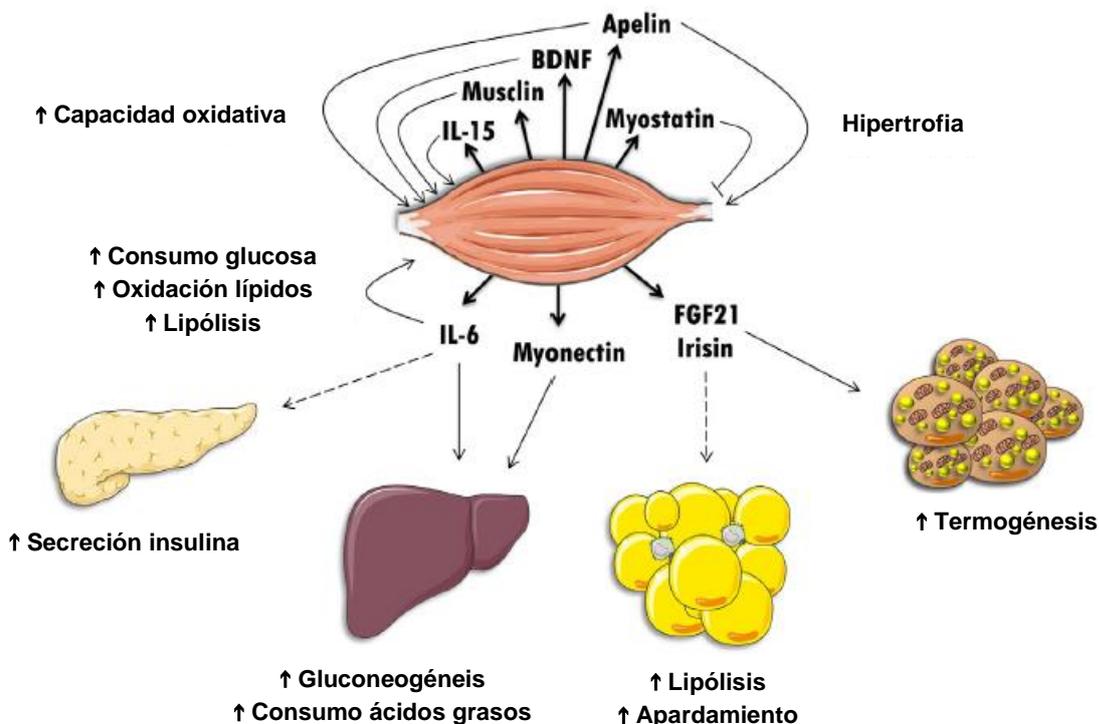
En la *Tabla 2* se ha recopilado de forma resumida, el papel del ejercicio físico sobre la modulación de la IL-6, ácido  $\beta$ -aminoisobutírico, IL-15, FGF21 e irisina.

*Tabla 2.* Resumen de los efectos del ejercicio físico sobre la producción de mioquinas y sus efectos a nivel metabólico. Elaboración propia.

| Mioquina       | Efecto del ejercicio físico en su concentración | Efectos que producen  |
|----------------|---|---|
| <i>IL-6</i>    | ↑ exponencial durante ejercicio de fuerza       | Antiinflamatorio<br>↑ sensibilidad a la insulina<br>↑ lipólisis*  |
| <i>BAIBA</i>   | ↑ durante ejercicio físico                      | Apardamiento del tejido adiposo blanco<br>↓ glucemia y resistencia a la insulina<br>Mejora perfil lipídico<br>↓ adiposidad<br>Antiinflamatorio<br>↑ fuerza muscular     |
| <i>IL-15</i>   | ↑ exponencial durante ejercicio de fuerza       | ↑ sensibilidad a la insulina<br>↓ adiposidad visceral<br>Mejora respuesta inmunitaria   |
| <i>FGF21</i>   | ↑ durante ejercicio físico                      | Apardamiento del tejido adiposo blanco<br>↓ glucemia y resistencia a la insulina<br>Protección de células $\beta$ pancreáticas<br>Inhibe producción de glucosa hepática |
| <i>Irisina</i> | ↑ durante ejercicio de fuerza*                  | Apardamiento del tejido adiposo blanco*<br>↓ resistencia a la insulina<br>↓ adiposidad<br>Protección de células $\beta$ pancreáticas                                    |

(\*) Se precisan más estudios que lo demuestren.

Para simplificarlo aún más, sirva de ejemplo la *Imagen 1*, en la que se muestran de una forma sencilla y visual las mioquinas y sus efectos ligados al ejercicio físico.



*Imagen 1.* Producción de mioquinas en el músculo esquelético y efectos que producen sobre diferentes órganos y tejidos diana. Imagen original de Laurens et al. [18]

Las investigaciones realizadas hasta el momento para identificar nuevas mioquinas o dirigir los esfuerzos a clarificar las funciones de las ya estudiadas, representan potenciales objetivos terapéuticos para aplicar la prescripción de ejercicio físico en el combate frente a la obesidad y los trastornos metabólicos que engloba el SM. [17]

## 5. CONCLUSIONES

La actual visión que ofrece el músculo esquelético como órgano endocrino fuertemente implicado en el mantenimiento del equilibrio homeostático del organismo, ha dado lugar a la necesidad de redirigir las líneas de investigación en el campo de la Biomedicina hacia el mundo de las mioquinas, para entender su mecanismo fisiológico de señalización y los efectos que inducen. De esta

forma, se procura dotar de evidencia científica la recomendación de la práctica regular de ejercicio físico que se realiza en el ámbito clínico, como punto clave de la promoción de la salud y prevención de enfermedades.

Los estudios realizados hasta el momento sobre el ejercicio físico, las mioquinas y sus efectos metabólicos, han permitido establecer una base teórica conceptual que permita desarrollar un nuevo abordaje a la hora de confeccionar nuevos programas de prevención y tratamiento de los estados patológicos y los factores de riesgo asociados al síndrome metabólico, incidiendo en la importancia del entrenamiento de la contracción muscular mediante la práctica de actividad física diaria, independientemente de la intensidad e impacto muscular.

Asimismo, el conocimiento acerca de la regulación de la producción de mioquinas a través del ejercicio, resulta una disciplina novedosa que despierta el interés a impulsar nuevas investigaciones, en las cuales se contrasten aquellos aspectos que aún siguen sin dilucidar, debido principalmente a la falta de estudios al respecto. De esta forma, se puede obtener una base sólida a la hora de elaborar guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica y protocolos de actuación frente el síndrome metabólico y sus complicaciones.

Finalmente, el estudio de los efectos mediados por las mioquinas en respuesta al ejercicio físico, supone un impulso en el desarrollo de nuevos fármacos y tratamientos dirigidos a combatir las enfermedades crónicas y metabólicas, especialmente aquellas que comparten un nexo común ligado a la obesidad y el sobrepeso, así como contribuir a la mejora de la salud y de la calidad de vida en la población, Además, permitirá profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de enfermedades crónicas y neurodegenerativas, sobre todo aquellas que guardan una estrecha relación con el síndrome metabólico, permitiendo, cuanto menos, un abordaje efectivo y óptimo de las mismas.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Corral GM, Solórzano LB, Mendoza KL, Vélez DK. Síndrome metabólico y trastornos nutricionales: un problema de salud pública. *RECIMUNDO*. 2018;2: 631-9.
2. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11(7):1652. doi: 10.3390/nu11071652.
3. Hernández A. Efectos del ejercicio físico en los factores de riesgo cardiovascular que constituyen el síndrome metabólico: una alternativa para reducir su tendencia. *Rev Col Med Fis Rehab*. 2017;27:140-51.
4. Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med Leg Costa Rica*. 2017;34:175-93.
5. Khan SU, Ghafoor S. Myokines: Discovery challenges and therapeutic impediments. *J Pak Med Assoc*. 2019;69:1014-7.
6. León HH, Botero DA, Cea AC. Fisiología del músculo esquelético en el manejo del síndrome metabólico. En: Libro de Memoria en extenso. XII Congreso Internacional de Actividad Física y Ciencias del Deporte - VIII Congreso Euroamericano de Motricidad Humana. 2015; 11-13 de noviembre; Baja California. p. 94-99 Disponible en: <https://bib.irb.hr/datoteka/786626.Memoria2015.pdf>
7. León HH, Melo CA, Ramírez JF. Papel de la producción de miokinas a través del ejercicio. *J Sports Health Res*. 2012;4:157-66.
8. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;34:49-55.
9. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010;520258. doi: 10.1155/2010/520258.
10. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016;5:155-62.
11. Choi KM. The impact of organokines on insulin resistance, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinol Metab*. 2016;31:1-6.

12. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine*. 2016;54:284-305.
13. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):8. doi: 10.3390/ijms18010008.
14. Khan IU. Irisin: as a therapeutic target for metabolic disorders. *J Endocrinol Metab*. 2018;8:87-93.
15. Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Front Physiol*. 2018;9:1307. doi: 10.3389/fphys.2018.01307.
16. Trovato E, Di Felice V, Barone R. Extracellular vesicles: delivery vehicles of myokines. *Front Physiol*. 2019;10:522. doi: 10.3389/fphys.2019.00522.
17. Eckel J. Myokines in metabolic homeostasis and diabetes. *Diabetologia*. 2019;62:1523-8.
18. Laurens C, Bergouignan A, Moro C. Exercise-released myokines in the control of energy metabolism. *Front Physiol*. 2020;11:91. doi: 10.3389/fphys.2020.00091.