

ALTERACIONES METABÓLICAS Y FUNCIONALES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y CARDÍACO EN EL SÍNDROME METABÓLICO Y SU PAPEL REGULADOR DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA*

Eduardo Rodríguez-Correa¹, Carolina B. Gómez^{1,2}, Pedro Isauro Clavel-Pérez¹, Yolanda Contreras-Vargas¹, Karla Carvajal¹

¹Laboratorio de Nutrición Experimental, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

²Departamento de Farmacobiología, Cinvestav- Unidad Coapa. Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia Karla Carvajal, correo E: karla_ca@yahoo.com

RESUMEN

En México existe una alta prevalencia de síndrome metabólico entre la población adulta, el mismo porcentaje se asocia a la población sedentaria del país. Una de las alteraciones que acompaña al síndrome metabólico es la resistencia a la insulina, la cual afecta en gran medida al tejido muscular. Ya que el músculo esquelético y cardíaco abarcan el 40.5% del peso corporal y representan un papel importante en el metabolismo energético corporal, son de mayor interés en esta situación. En esta revisión se exploran las alteraciones en el funcionamiento, metabolismo y función endocrina de este tejido derivadas del desarrollo del síndrome metabólico. Se señalan también las aportaciones del ejercicio para el mantenimiento de un estado saludable y el efecto que tiene sobre el tejido muscular esquelético y cardíaco en el control del síndrome metabólico. Por lo tanto, el objetivo de la revisión es presentar información que describa las alteraciones metabólicas y funcionales que sufren los tejidos musculares durante el síndrome metabólico, el papel que tienen como reguladores de la sensibilidad a la insulina, así como las modificaciones consecuentes al ejercicio.

ABSTRACT

In México, there is a high prevalence of metabolic syndrome among adult population, the same percentage is associated with the sedentary population of the country. One of the main alterations that accompany this syndrome is the insulin resistance, which greatly affects the muscles, and thus makes them of great interest. Since the skeletal and cardiac muscles cover the 40.5% of the body, and play an important role in the control of energetic metabolism in the body, are of great interest when studying metabolic abnormalities. In this review, muscle function, metabolism and endocrine alterations derived from the development of metabolic syndrome are explored. Also the contributions of the exercise to the maintenance of a healthy state and the effect it has on the skeletal and cardiac muscle tissue over the control of the metabolic syndrome are highlighted.

Therefore, the objective of this review is to gather enough information to describe the metabolic and functional alterations suffered by muscle tissues during the metabolic syndrome, their role as insulin sensitivity regulators, as well as the consequent modifications under exercise.

PALABRAS

CLAVE:

Músculo esquelético, Músculo cardíaco, Síndrome metabólico, Metabolismo energético.

KEY WORDS:

Skeletal muscle, Cardiac muscle, Metabolic syndrome, Energetic metabolism.

Introducción

En épocas recientes los padecimientos como obesidad, diabetes e hipertensión, componentes de una enfermedad más compleja conocida como síndrome metabólico (SM) han alcanzado niveles alarmantes entre la población mundial y están relacionados con un desbalance energético que afecta a varios órganos, dentro de los que destaca el tejido muscular. El tejido muscular se compone de músculo esquelético (ME), músculo cardíaco (MC) y músculo liso. En esta revisión nos enfocaremos en el ME y el MC, los cuales se encargan del movimiento del cuerpo y del bombeo de la sangre a todos los órganos y tejidos, respectivamente. Debido a la gran demanda energética asociada a su función, ambos contribuyen de forma importante a la regulación del metabolismo sistémico de la glucosa y de los lípidos, principales sustratos energéticos de estos tejidos. La función y metabolismo del ME y el MC se encuentran alterados en las enfermedades antes mencionadas por ello, entender las alteraciones metabólicas y funcionales que sufren estos tejidos puede ayudar a elaborar tratamientos coadyuvantes que mejoren el control metabólico, como el ejercicio. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es describir las alteraciones metabólicas y funcionales de los músculos cardíaco y esquelético como reguladores de la sensibilidad a la insulina, ya que durante esta condición los tejidos pierden la capacidad de responder ante esta hormona, es decir desarrollan resistencia a la insulina (RI).

Síndrome metabólico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al SM como una condición patológica caracteri-

zada por: obesidad abdominal, RI, hipertensión e hiperlipidemia (1). Este síndrome se relaciona con una mayor probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y algunos tipos de cáncer. Además, se ha estimado que el SM afecta a más de mil millones de personas a nivel mundial (1). En el año 2018, Gutiérrez-Solís y colaboradores, estimaron mediante revisión sistemática con meta-análisis, que la prevalencia de SM en adultos mexicanos fue del 41% (2). Adicionalmente, factores de riesgo como el sobrepeso y la obesidad, están presentes en el 71% de la población adulta (3).

El desbalance energético que existe durante este padecimiento afecta a diversos tejidos y órganos del cuerpo, en particular a los que tienen una demanda energética elevada como lo son el ME y el MC. Entre ambos representan el 31% del consumo basal de energía del organismo, esto se debe a que el corazón consume 400 kcal/Kg por día, que representa el 9% de la tasa metabólica del organismo. Este valor es alto si consideramos que este órgano pesa aproximadamente 300 g lo que equivale solamente al 0.5% del peso corporal (en un individuo de 70 Kg). Por otra parte, el ME contribuye con un 22% de la tasa metabólica total, definido por su consumo energético: 13 kcal/Kg por día. En un individuo con normopeso, (70 Kg) este tejido pesa 28 Kg, y equivale al 40% de su peso corporal (Cuadro 1). Estos órganos junto con hígado, riñones y cerebro, producen el mayor gasto energético del organismo y es por esto que tienen un importante papel en el metabolismo energético (4). En cuanto al metabolismo de la glucosa, la mayor captación la realiza el ME convirtiéndolo en el principal responsable de mantener los niveles plasmáticos de glucosa, el MC también juega un

CUADRO 1.
Metabolismo energético del ME y el MC.

Órgano o tejido	Tasa metabólica del órgano (kcal/Kg/día)	% del total de la tasa metabólica corporal	Peso (Kg)	% del peso absoluto	Captación de glucosa del órgano (µmol/Kg)	Captación de glucosa corporal (µmol/Kg músculo *min*% peso absoluto)
Sujeto en normopeso						
ME	13	22	28	40	95	3800
MC	400	9	0.3	0.5	950	475
Sujeto en condiciones de Obesidad						
ME	12.7	21	47	35	48	1920
MC	431	9.6	0.5	0.4	450	225

Los valores mostrados para el sujeto en normopeso son de una persona que pesa aproximadamente 70Kg (4,5), en cuanto al sujeto en condiciones de obesidad son de una persona que pesa 135 kg (Obesidad tipo III según IMC) (6,7) ambos se encuentran en reposo

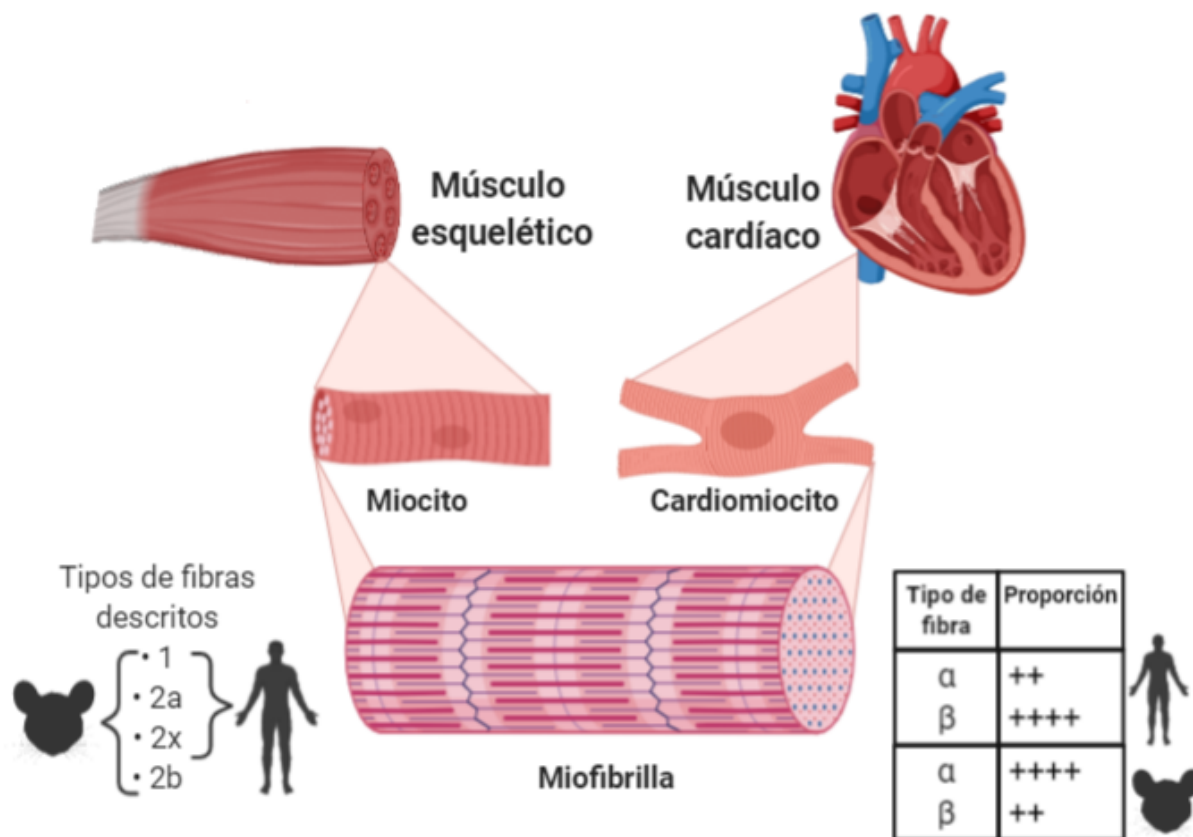


Figura 1. Composición del tejido muscular esquelético y cardíaco.

papel importante ya que la cantidad de glucosa que capta por gramo de tejido es 10 veces mayor a la del ME (Cuadro 1). La captación de glucosa ineficiente que sucede durante la RI representa problemas importantes para las personas con SM y otras alteraciones relacionadas.

Características metabólicas y funcionales de los tejidos musculares

Las características fisiológicas de estos tejidos definen su importancia metabólica antes mencionada. Las células de ambos tejidos se conocen como fibras ya que tienen formas alargadas que les permiten realizar su función, éstas varían en sus características funcionales y metabólicas de acuerdo a la función que deben desempeñar, y al músculo en el que se encuentren. Las células musculares se forman durante el desarrollo embrionario mediante la fusión de miocitos que dan lugar a una célula alargada multinucleada conocida como fibra muscular. Estas fibras en su interior contienen una estructura de filamentos de actina y miosina conocidas como miofibrillas y que representan la mayoría de la masa de dichas células (Fig. 1).

Características de las fibras del ME

En el ME las fibras son alargadas y se agrupan en conjuntos rodeados por tejido conectivo, los cuales, a su vez, se unen para dar lugar a los músculos completos (Fig. 1) (8).

Se han descrito diferentes características de las fibras que componen al ME, por una parte, de acuerdo a la velocidad de contracción, existen fibras lentas que tienen un metabolismo oxidativo y se denominan tipo 1 o β, éstas se encuentran codificadas por el gen MYHC7. Por otro lado, las fibras rápidas, que poseen un metabolismo mayormente anaerobio y glucolítico, conocidas como fibras tipo 2. Las características de las fibras se describen con mayor detalle en el Cuadro 2. Se ha considerado que la proporción de tipos de fibras en los músculos parece estar relacionada con la función que desempeñan. Aquellos músculos que requieren mantener una contracción prolongada (como es el caso de los posturales) se componen predominantemente de fibras lentas, mientras que aquéllos que requieren generar una gran cantidad de fuerza en tiempos cortos se componen de una mayoritaria proporción de fibras rápidas.

CUADRO 2
Características metabólicas y funcionales de los tipos de fibras musculares

Propiedad/ característica	Oxidativa lenta	Oxidativa len- ta	Oxidativa rápida	Intermedia rápida	Glucolítica rápida
<i>Isoforma de la cadena pesada de la miosina</i>	<i>1/β</i>	<i>α</i>	<i>2α</i>	<i>2x</i>	<i>2b</i>
<i>Actividad ATPasa de la miosina</i>	<i>Baja</i>	<i>Alta</i>	<i>Alta</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Alta</i>
<i>Fuerza por área transversal</i>	<i>Baja</i>	<i>Baja</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Intermedia alta</i>	<i>Alta</i>
<i>Velocidad de contracción (V máx.)</i>	<i>Lenta</i>	<i>Rápida</i>	<i>Rápida</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Rápida</i>
<i>Diámetro de la fibra</i>	<i>Pequeño</i>	<i>Pequeño</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Intermedia alta</i>	<i>Grande</i>
Capacidad de fosforilación oxidativa	Alta	Alta	Alta	Intermedia alta	Baja
Enzimas para la glucólisis anaeróbica	Baja	Baja	Intermedia	Intermedia	Alta
Número de mitocondrias	Muchas	Muchas	Muchas	Medio	Poca
Resistencia a la fatiga	Alta	Alta	Intermedia alta	Intermedia	Baja
Recuperación de la fuerza	Alta	Alta	Alta	Intermedia	Baja
Tejido en el que se expresa	ME y MC	MC	ME	ME	ME

(9, 10, 11).

En cuanto a las fibras rápidas del ME, éstas tienen predominantemente un metabolismo que depende del catabolismo anaeróbico de carbohidratos, permitiéndoles producir grandes cantidades de ATP en periodos cortos de tiempo, pero su capacidad de mantener esta producción por periodos largos de tiempo es limitada, por lo cual no son capaces de mantener su contracción por tiempos prolongados (es decir son poco resistentes a la fatiga). La mayoría de la energía que utilizan estas fibras durante ejercicios de resistencia proviene del sistema de la fosfocreatina (12). Debido a que estas fibras son capaces de alcanzar su fuerza máxima casi inmediatamente se les conoce como fibras rápidas. Actualmente, las fibras rápidas se clasifican de acuerdo a las isoformas de la cadena pesada de la miosina (ICPM) que poseen, como fibras tipo 2a, 2x y 2b codificadas respectivamente por los genes *MYH2*, *MYH1* y *MYH4*. Las fibras de tipo 2a se conocen como fibras intermedias debido a que tienen

características tanto de fibras lentas como rápidas. Su velocidad de contracción es rápida, pero tienen una resistencia a la fatiga intermedia, tienen muchas mitocondrias y presentan tanto metabolismo aerobio oxidativo como anaerobio fermentativo en proporciones similares. Por otra parte, están las fibras tipo 2x, descubiertas después de las anteriores, que cuentan con un perfil metabólico y mecánico intermedio entre las fibras 2b y 2a. Por último, las fibras 2b tienen un metabolismo casi exclusivamente dependiente de la fermentación láctica, son capaces de producir rápidamente ATP y generar una gran fuerza de contracción, aunque son poco resistentes a la fatiga. Cabe resaltar que aunque el gen *MYH4* existe, la isoforma de esta proteína no se ha encontrado en humanos, por lo que las isoforma de la ICPM 2x serían las más rápidas que se expresan en el humano.

Aunque esta es la clasificación actual más utilizada para estudiar a las fibras musculares y su

metabolismo, al examinar a las fibras aisladas se ha podido identificar una variación en las actividades de enzimas del metabolismo energético aerobio y anaerobio, dentro de la misma población de fibras musculares, indicando que esta clasificación no es absoluta, sino que el tejido tiene un perfil metabólico y contráctil variable que es consecuencia de su función mecánica y las condiciones metabólicas en las que se encuentra (8). La expresión de una isoforma específica perteneciente a la ICPM es el mayor determinante del rendimiento contráctil del tejido muscular y del consumo de ATP, además, la contracción se regula mediante modificaciones postranscripcionales a dicha proteína como fosforilación y glicosilación (13, 14, 15).

Las fibras musculares esqueléticas son altamente plásticas ya que pueden cambiar su composición y propiedades en respuesta a cambios metabólicos determinados por el estado nutricional, desarrollo de ejercicio, enfermedades, entre otros. Por ejemplo, ejercicios de rendimiento de intensidad moderada promueven una transformación de fibras rápidas (tipo 2b) hacia un fenotipo intermedio (tipo 2x o 2a), y de un fenotipo intermedio (tipo 2x o 2a) hacia un fenotipo lento (tipo 1); mientras que ejercicios de fuerza máxima y resistencia normalmente ejercen una transformación de fibras intermedias a fibras 2b (16). En particular, el SM parece inducir en el músculo lento una transformación de fibras mayoritariamente de tipo 1 hacia un fenotipo intermedio-rápido (2a, 2b) que se relaciona con una disminución del metabolismo aeróbico que puede ser reversible con el ejercicio. Por otra parte, se ha reportado que el músculo rápido es menos sensible a estos cambios metabólicos (17).

Características de las fibras del MC

Las fibras cardíacas son más cortas que las esqueléticas (18) y establecen una fuerte unión entre ellas manteniendo la cohesión entre células, propiciando que el impulso contráctil de una célula sea transmitido fácilmente a la siguiente. Además, las membranas celulares de las fibras adyacentes se fusionan por segmentos formando uniones comunicantes, estas proporcionan puentes de baja resistencia para diseminar la excitación de una fibra hacia otra. Este fenómeno permite que el MC funcione como un sincitio conocido como cardiomiocito (Fig. 1) (19).

Las fibras cardíacas están constituidas principalmente por fibras lentas de dos tipos; las fibras tipo 1 o β (también se encuentran en el ME) y las fibras α . Las fibras β se presentan principalmente en los ventrículos, mientras que las α predominan en las aurículas. En cuanto a la proporción de las fibras α en corazón, se ha determinado que cons-

tituyen un 20-30% del RNA total de miosina (9), siendo de un 70-80% la proporción de fibras β .

Son dos las isoformas de miosina cardíacas identificadas en los humanos. *MYH6* es el gen que codifica para la isoforma α o aMyHC y *MYH7*, el gen que codifica para la isoforma bMyHC. (9). La similitud entre estas isoformas es aproximadamente de un 93%, las diferencias se encuentran en agrupaciones de residuos de aminoácidos ubicados en dominios funcionalmente importantes (11). Ambas se encuentran expresadas en diferentes cantidades en el corazón de mamíferos, siendo predominante la isoforma bMyHC en el corazón humano (9).

La isoforma bMyHC es más eficaz en el feto, dándole ventajas bioquímicas y mecánicas al miocardio fetal, debido a que utiliza menos oxígeno y ATP que la isoforma aMyHC adulta, al generar la misma cantidad de fuerza (20).

La aMyHC se caracteriza por una actividad de ATPasa y una contracción más rápida que la bMyHC (9). Se cree que esta isoforma es crítica para el funcionamiento normal del miocardio, debido a la evidencia que se encuentra disminuida en patologías cardíacas (9).

En humanos, las isoformas aMyHC y bMyHC se organizan como homodímeros (V1 y V3, respectivamente). Estos homodímeros presentan diferentes actividades de ATPasa intrínsecas, V1 es la más activa. Ambas isoformas se presentan en cantidades variables, siendo V3 la más abundante en el ventrículo humano, mientras que el ventrículo de ratón contiene más V1, que alcanza frecuencias de 500-800 latidos/minuto (21).

La isoforma bMyHC, es la unidad motora del músculo y tiene una cabeza globular que contiene los dominios de unión a la actina y ATP. Cientos de moléculas (>400) de miosina se juntan para formar los filamentos gruesos del sarcómero (22).

Las fibras lentas del MC (tipo 1/ β y α) tienen principalmente un metabolismo energético dependiente de la oxidación aerobia de carbohidratos y lípidos, por lo tanto, tienen un gran número de mitocondrias. Esto les permite producir ATP durante periodos prolongados de tiempo y de esta manera pueden mantener su contracción durante un tiempo más extenso (es decir que son altamente *resistentes* a la fatiga). Además, tienen una mejor recuperación de su fuerza después de haberse fatigado, sin embargo, el tiempo que les toma llegar a su fuerza máxima es prolongado. Esto permite que la contracción del órgano sea constante en tiempo e intensidad, prácticamente de forma indefinida.

En las fibras lentas, la mayor parte del ATP celular se produce en la mitocondria, a partir

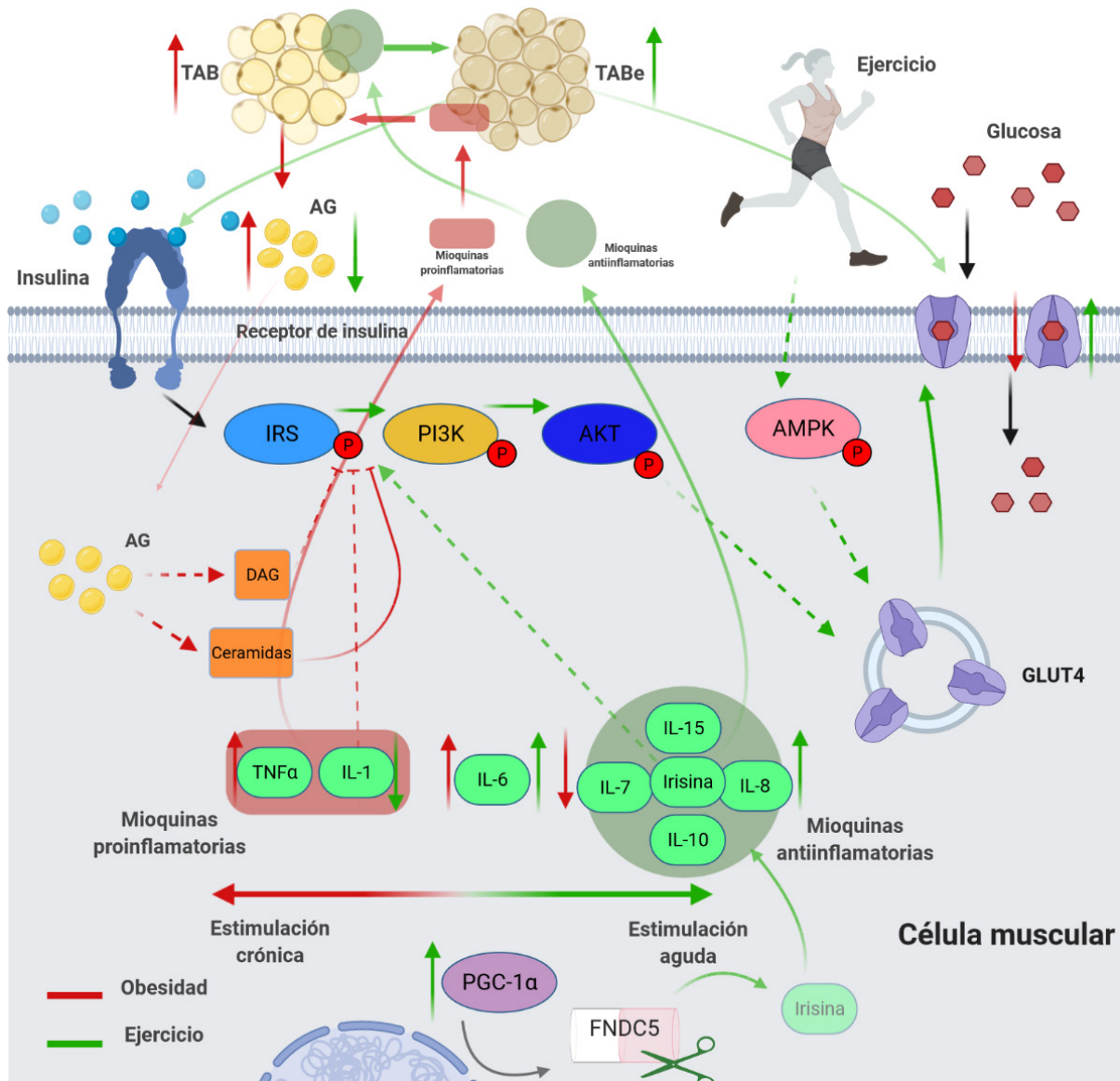


Figura 2. Representación de captura de la glucosa por el músculo a través de la activación de la vía de la insulina. En rojo se presentan las alteraciones por las que el SM genera RI. En verde se presenta la restauración propiciada por el ejercicio sobre las alteraciones de esta vía. TAB: Tejido adiposo blanco; TABe: Tejido adiposo beige; AG: Ácidos grasos; DAG: Diacilglicerol.

de diferentes sustratos como lípidos, carbohidratos, aminoácidos y cuerpos cetónicos, los cardiomiocitos tienen la capacidad de adaptarse a cualquier condición metabólica con base en la demanda energética o el sustrato disponible (23) o el suministro de oxígeno. Bajo condiciones de oxigenación fisiológica y en reposo, entre el 60-70% de la energía total es producida a partir de la oxidación de ácidos grasos, el cual consume la mayor cantidad de oxígeno, por lo que el cambio metabólico hacia la oxidación de glucosa, mejora la eficiencia en la producción de la energía y trae consigo beneficios metabólicos (24).

Acción de la insulina sobre los tejidos musculares

La insulina es responsable de promover la captación de glucosa en los tejidos musculares después de la ingesta de alimentos. Al unirse a los receptores de insulina de las células musculares, esta hormona desencadena una cascada de señalización intracelular que permite la translocación y fusión de los transportadores de glucosa (GLUT4) a la membrana plasmática (Fig. 2). Aproximadamente un 75% de la captación de la glucosa por el ME es utilizada para la síntesis de glucógeno, un polisacárido de

reserva. La enzima glucógeno sintasa cinasa 3, una proteína río abajo de la vía de señalización de la insulina, está involucrada en la síntesis de glucógeno (25). Otro efecto de la insulina sobre el tejido muscular es la síntesis de proteínas y la disminución en la degradación de proteínas, sin embargo, este efecto depende también de la disponibilidad de aminoácidos (26).

Los efectos de la insulina sobre el MC han sido menos estudiados, a pesar de haber una gran concentración de receptores de insulina (de 10.000 a 100.000 receptores) sobre la superficie de cada cardiomiocito. El suministro de ATP proveniente de la glucólisis es pequeño en el corazón de un adulto (27), del 10 al 40% de la energía proviene de la oxidación de glucosa a lactato, además los ácidos grasos son el sustrato energético preferido por el MC, esto hace que el aporte energético proveniente de la glucosa dependa de la disponibilidad de estos lípidos. Aunque la glucosa tiene un papel más importante durante el período postprandial cuando se incrementan los niveles séricos de insulina, como consecuencia de una regulación a la alta del GLUT4 en la membrana de los cardiomiocitos (24).

Otros efectos de la insulina sobre el MC son: el aumento de la contracción de cardiomiocitos, incremento de biogénesis ribosomal y síntesis de proteínas, promueve la supervivencia celular suprimiendo vías de apoptosis y ejerce propiedades anti-inflamatorias y anti-trombóticas (28).

RI en tejidos musculares

Una de las alteraciones más importantes del SM es la RI, ya que la vía de señalización de esta hormona juega un papel muy importante en infinidad de procesos celulares. La RI se define como la incapacidad de los tejidos que son sensibles a la insulina a responder normalmente a esta hormona. Cada tejido responde de manera específica ante la señalización de la insulina (25). Por su alto porcentaje de la masa corporal total de un organismo y su alto consumo metabólico basal y en actividad, el ME es de particular importancia en el desarrollo de la RI.

Dentro de los mecanismos propuestos que dan origen a la RI se encuentran el estrés oxidante (EO), que consiste en un desbalance entre la producción de moléculas oxidantes y de los sistemas antioxidantes en la célula. Un incremento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas en el EO genera una regulación a la alta de la transcripción de los genes de las moléculas proinflamatorias y de la activación de vías de señalización involucradas a la apoptosis (29). Otro mecanismo que promueve la RI es la acumulación de ácidos grasos saturados

dentro del ME, lo que promueve un estado proinflamatorio e inhibe la captación y fosforilación de la glucosa dentro del ME (30).

Función endocrina del ME y su papel en la RI y el SM

El ME es capaz de secretar una serie de moléculas que sirven como señales para la regulación de varios procesos celulares en otros tipos celulares como el tejido adiposo, cerebro y células inflamatorias, estas moléculas se conocen como mioquinas, entre las que se encuentran algunas interleucinas, la irisina, musculina, miostatina y apelina.

El incremento de citocinas proinflamatorias que provienen del músculo, desencadenado por una inactividad física y una ingesta hipercalórica, está asociado al desarrollo de la RI e incidencia de DM2. Las mioquinas proinflamatorias generan alteraciones en las proteínas involucradas en la señalización de insulina a través de diversos mecanismos: por medio de su degradación proteosomal, por una disminución en su activación (Fig. 2) o por la inhibición de la transcripción de sus genes (Cuadro 3).

Sin embargo, existen mioquinas que tienen un efecto benéfico sobre las alteraciones provocadas por el SM cuando son producidas ante la respuesta de una estimulación física (36). Un ejemplo de estas moléculas es la irisina, que es secretada en respuesta a la contracción muscular durante el ejercicio físico (31), aunque existen reportes que indican que es secretada también por otros tejidos (37, 38, 39, 40). Se ha demostrado una correlación positiva entre la concentración de irisina con la pérdida de peso, a expensas de tejido adiposo y la mejora de la sensibilidad a la insulina (Fig. 2) (41, 42).

Se ha postulado que la irisina funciona como mediadora en la transformación del tejido adiposo blanco (TAB) a tejido adiposo beige (TABe) (Fig. 2) (31). La capacidad termogénica del TABe es regulada por la presencia de la proteína mitocondrial desacoplante I (43), que al aumentar su expresión entre sus efectos induce el pardeamiento del TAB a TABe (44).

La presencia del TABe es de alta relevancia ante los individuos con SM, puesto que contiene un gran número de partículas lipídicas, un mayor número de mitocondrias (45) y es termogénicamente más activo que el TAB, lo que genera un aumento del gasto energético total traducándose en la pérdida de peso corporal (44). En el año 2007 Nedergaard J y colaboradores, reportaron que la concentración de irisina en el TABe presente en adultos está relacionada con la cantidad de tejido magro del sujeto y que su liberación está mediada por la contracción muscular (46).

CUADRO 3
Ejemplo de mioquinas y su efecto sobre alteraciones metabólicas y ejercicio.

Mioquina	SM / RI / Obesidad	Efecto del ejercicio en SM
IL-1	↑ Disminución de captura de glucosa	Mioquina antiinflamatoria aparece en presencia de la IL-6 secretada por ME
IL-6	↑ Aumento crónico: induce RI; promueve inflamación	↑ Aumento agudo en ejercicio; como sustancia antiinflamatoria
IL-7	Disminuida	↑ Mioquina antiinflamatoria Regula hipertrofia muscular
IL-8	Disminuida	↑ Mioquina facilitadora de angiogénesis
IL-10	Disminuida	↑ Mejora sensibilidad a insulina y metabolismo de glucosa
IL-15	Disminuida	↑ Promueve la captación de glucosa. Incremento de expresión de GLUT4
Irisina	Disminuida	↑ Incremento de expresión de GLUT4 Promueve la transformación TAB a TABe
TNF- α	↑ Crónico: Inhibe la sensibilidad y la captación de la glucosa. Promueve la RI	Es inhibida por IL-1 α y IL-10 inducidas por la IL-6 secretada por el ME

Las flechas indican un aumento en la expresión de la mioquina descrita (29, 31, 32, 33, 34, 35).

Se ha encontrado que las mioquinas producidas ante la respuesta del ejercicio físico no son precedidas por un aumento plasmático del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (47) lo que podría explicar los efectos antiinflamatorios y su beneficio ante las alteraciones del SM. Un resumen de algunas mioquinas pro- y anti- inflamatorias se presenta en el Cuadro 3. Se describe el vínculo entre aquéllas que están alteradas en el SM y las que son inducidas por el ejercicio físico y pueden tener un efecto benéfico sobre las alteraciones del SM. Diferentes investigaciones han postulado otras mioquinas benéficas para la salud como: musculina, miostatina y apelina. Sin embargo, sus resultados no son concluyentes y los mecanismos relacionados no se comprenden en su totalidad (32).

Participación del MC en la RI

El SM representa una gran cantidad de factores de riesgo cardiovasculares para quienes lo padecen, como es la presión arterial elevada, RI, dislipidemias y obesidad, que están altamente relacionadas con la falla cardíaca y predisponen al padecimiento de enfermedades cardiovasculares (48). En el caso de la RI y la DM2, ambas son responsables de muchas alteraciones metabólicas, funcionales y estructurales que finalmente causarán daño al miocardio (49). Algunos de los mecanismos que producen estas alteraciones son: anormalidades en las proteínas contráctiles y daño en la relajación,

cambios en la utilización de sustratos, disfunción microvascular, daño celular y activación de sistema neurohormonal y nervioso simpático. La RI y la DM2 a su vez, también pueden causar disfunción endotelial, lo cual incrementa el riesgo de enfermedad micro y macrovascular (50).

De acuerdo a lo anterior, estudios en roedores que tienen suprimidos el receptor a insulina, el sustrato de receptor a insulina (IRS-1) y GLUT4, se encontró que presentan alteraciones en la función contráctil y una disminución en la captura de glucosa por parte del MC (51), por lo que se demuestra que existe una relación entre la vía de la insulina y el funcionamiento adecuado del MC.

A través de la vía de PI3K-AKT se promueve la captura de glucosa por los cardiomiocitos (Fig. 2), vasodilatación coronaria mediada por el óxido nítrico, flexibilidad metabólica y homeostasis energética. La vía encargada de provocar respuestas de factores de crecimiento es mediante la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno y su proteína blanco, la cinasa regulada por señalización extracelular. Ambas vías contribuyen a promover la expresión de factores de crecimiento y remodelación, hipertrofia y fibrosis cardíaca y muerte de células del miocardio y células endoteliales (51).

Además de la RI, se ha encontrado que otras alteraciones presentes en el SM están implicadas en la falla de la función cardíaca. Las dislipidemias llevan a un incremento del EO e inflamación, así como lipotoxicidad; además la hipertensión está

relacionada con una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ambas condiciones llevan a la falla cardíaca (49). Los ácidos grasos son la principal fuente de acetyl-CoA para el Ciclo de Krebs en el corazón; por lo tanto, las alteraciones en la oxidación de ácidos grasos podrían presentar un mayor efecto en la función cardíaca, comparado con otras vías (27). En la obesidad se produce un incremento de ácidos grasos, lo cual produce un incremento en la expresión de sus transportadores, por lo tanto, en la captura de ácidos grasos hacia el miocito. Si bien hay un aumento en la utilización de ácidos grasos, la eficiencia es menor. Dicho incremento, produce desacoplamiento mitocondrial y pérdida de energía; además, de que el cambio de sustrato de ácidos grasos a glucosa disminuye debido a la RI (23). Aunado a esto, la acumulación de triglicéridos, diacilglicerol y ceramidas activan cinasas que regulan a la baja la señalización de la insulina, a través de la fosforilación de serinas del IRS-1 (Fig. 2). Un incremento de ceramidas en el miocardio está asociado con un aumento de los índices de apoptosis (52). La fosforilación de las serinas del IRS-1 también participa en la desregulación de la homeostasis del calcio (Ca^{2+}) intracelular, el cual regula la función contráctil cardíaca (53).

Finalmente, se tiene conocimiento de que la expresión y actividad de la lipoproteína lipasa, es sensible a la insulina. Esto trae como consecuencia que la actividad de esta enzima disminuya y afecte el suministro de ácidos grasos a tejidos como el corazón, en condiciones de RI (54).

Efecto del ejercicio sobre los tejidos musculares

Cuando una persona realiza movimientos con cualquier objetivo se conoce como actividad física, mientras que, si esta actividad física se realiza de manera intencional con el objetivo de inducir una fatiga muscular para mejorar la condición física y la salud, se conoce como ejercicio. Ambas condiciones son benéficas para tratar el SM, ya que promueven cambios metabólicos y funcionales en dichos tejidos que repercuten sobre el estado energético del organismo. En cuanto al SM, es de particular interés que los tejidos musculares son capaces de modificar su metabolismo y sus propiedades contráctiles de acuerdo al estrés metabólico inducido por actividad física o por alteraciones del metabolismo energético como las que suceden durante el SM. En particular, cuando se incrementa el movimiento de una persona se incrementa la demanda energética en ambos tejidos musculares, ME y MC, lo cual a la larga induce adaptaciones en ellos que

le permiten responder de mejor manera ante una posterior demanda energética.

ME

Una de las adaptaciones que puede realizar el ME ante el estrés físico es modificar las características de sus fibras. En particular para el entrenamiento deportivo se refiere que un entrenamiento de rendimiento de intensidad moderada (como el que induce una carrera larga de varios kilómetros) induce el cambio de fibras de tipo 2x hacia 2a y 1, además de que incrementa las capacidades oxidativas de las mismas, es decir que induce un cambio de metabolismo desde el fermentativo hacia el aerobio. Por su parte uno de resistencia o de fuerza máxima (como el levantamiento de pesas) induce el cambio opuesto, desde fibras de tipo 1 hacia fibras de tipo 2a y 2x y consecuentemente un cambio de metabolismo desde el oxidativo hacia el anaerobio (55).

MC

Cuando se realiza ejercicio de rendimiento, el corazón se somete a un mayor estrés relacionado con aumento en la presión y volumen del flujo sanguíneo. Para adaptarse a ello, el corazón sufre alteraciones morfológicas, principalmente aumento de la masa ventricular preservando o aumentando la función contráctil. También ocurren cambios metabólicos, como aumento de la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial. (56)

En modelos animales se ha observado que el ejercicio de resistencia promueve mayor velocidad de contracción-relajación y fuerza en cardiomiocitos. Este efecto podría deberse a un incremento en la expresión de proteínas que intervienen en la homeostasis iónica y mayor eficiencia de los canales iónicos, que contribuyen a optimizar la actividad cardíaca. (56).

Efecto del SM sobre el tejido muscular

Cambios en las propiedades contráctiles del ME

El tejido muscular de personas con obesidad tiene una acumulación intramiocelular de lípidos y triglicéridos, lo cual se correlaciona con el grado de RI del individuo y con la incapacidad de catabolizar estos lípidos (57). La incapacidad de catabolizar los lípidos en el ME persiste incluso después de perder peso y sólo se revierte con programas de entrenamiento (58). Las fibras musculares lentas o los músculos sóleos de los animales o individuos obesos tienen una transformación del tipo de metabolismo desde el oxidativo aerobio hacia el fermentativo usualmente debido a la transformación de fibras tipo 1 hacia 2a y además tienen una reducción del tamaño y la función mitocondrial. Aunque la literatura aún no es

concluyente al respecto, en algunos casos se han observado cambios de tipo de fibra de los músculos rápidos hacia un fenotipo más lento (desde la 2b hacia 2x o 2a) y esto parece deberse a la incapacidad del tejido de captar glucosa debido a la RI, además la acumulación de lípidos intramiocelulares permite que este músculo pueda utilizarlos como sustrato energético, lo que influye en este fenotipo (59). Hasta el momento sigue siendo poco claro si el cambio de tipo de fibras es un mecanismo de respuesta ante la incapacidad de catabolizar lípidos o primero sucede el cambio de tipo de fibra y esto es la causa de la incapacidad de catabolizar los lípidos, además de que los resultados en los músculos rápidos son controversiales o no presentan cambios (17, 60).

En cuanto a las propiedades mecánicas de los músculos de individuos y animales con obesidad, se ha observado de manera general un deterioro en la capacidad contráctil de los músculos tanto en modelos animales como en individuos con obesidad, aunque la fuerza máxima de los músculos lentos posturales suele estar incrementada en animales e individuos obesos. En estudios en modelos de obesidad inducida por dieta alta en grasas se ha observado que los músculos lentos tienen una reducción de su resistencia a la fatiga y los músculos rápidos se ven afectados en mucha menor medida (17).

MC

Durante la obesidad, el MC sufre de alteraciones en su metabolismo, la presencia de niveles altos de leptina circulantes (hiperleptinemia) promueve diversas alteraciones en el miocardio como el aumento del metabolismo de triglicéridos y una subsecuente acumulación de ceramidas, promoviendo procesos apoptóticos que pueden atenuar la contractibilidad del órgano. La hiperleptinemia promueve también la generación de ERO en el miocardio, así como procesos inflamatorios. La hiperinsulinemia presente en obesidad y SM está asociada con un incremento de la masa del ventrículo izquierdo y una disminución de la función cardíaca asociada a un incremento en la captura, utilización y oxidación de ácidos grasos en el corazón, lo que puede dar lugar a una lipotoxicidad cardíaca. (61).

Se sabe que los individuos con obesidad sufren de fibrosis cardíaca lo cual genera disfunción diastólica, y dentro de los mecanismos que participan se encuentran alteraciones el sistema renina-angiotensina-aldosterona, exceso de ERO, hiperleptinemia, entre otros (62). La presencia de macrófagos proinflamatorios pueden contribuir a la generación de arritmias cardíacas, mediante la producción de IL-1 β , ya que genera una mala

conducción eléctrica del nodo AV, por tanto, los cardiomiocitos sufren de una pérdida de la función contráctil a través de un daño de las corrientes de calcio relativo a un incremento del tamaño de cardiomiocito (63).

Efecto del ejercicio en tejidos musculares con SM

ME

El entrenamiento físico sin pérdida de peso puede aumentar la captación de glucosa estimulada por insulina (Fig. 2). Sin embargo, este efecto se pierde 24 a 72 horas después de la última sesión de entrenamiento. A pesar de haber resultados mixtos, en general, el ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa promueve una reducción del tejido adiposo visceral, una disminución de los niveles de glucosa circulante, reducción de ácidos grasos libres y contenido de triglicéridos hepáticos. Intervenciones que combinan ejercicio con una reducción de la ingesta de alimentos mejoran el metabolismo del músculo y reducen la adiposidad (64).

El incremento en la perfusión microvascular, en respuesta a la insulina, permite un aumento de la disponibilidad de glucosa al músculo; y una mayor fosforilación de la proteína encargada de translocar al receptor GLUT4 a la membrana plasmática de los miocitos (Fig. 2), este es uno de los mecanismos propuestos por el cual el ejercicio promueve una mayor captación de glucosa en el músculo esquelético (65). Por otro lado, se ha demostrado que los entrenamientos de rendimiento de intensidad moderada inducen un cambio de tipo de fibras desde las fermentativas hacia las aerobias oxidativas, tanto en humanos como en animales (66, 67). Por este motivo se piensa que este tipo de ejercicio es el mejor para reducir y tratar las alteraciones inducidas por el SM, aunque el efecto de diferentes tipos de ejercicio sobre los padecimientos del SM se sigue investigando.

Se ha reportado una acción ambivalente de las ERO sobre la captación de glucosa por el ME. La administración de antioxidantes naturales después del ejercicio disminuyó la captación de glucosa (68). Se conoce también que el ejercicio promueve la producción de ERO en el ME (69). Esta dualidad de las ERO puede ser explicada por las diferencias por el patrón de producción y temporalidad de estas moléculas: en un entrenamiento aeróbico gradual, la producción moderada e intermitente de las ERO pueden activar vías de señalización que adapten y protejan al ME contra estrés futuro. Por el contrario, la producción moderada de ERO por períodos prolongados de tiempo puede llevar a alteraciones y daños en el ME (70).

MC

Durante el SM, se ha observado que el ejercicio agudo tiene beneficios sobre la remodelación cardíaca y expresión de genes metabólicos como *INSG1* (metabolismo de lípidos) y *FBP2* (actividad gluconeogénica), entre otros. (71),

Es conocido que durante el SM existe un incremento en la actividad apoptótica en diversos tejidos. Esto es de particular importancia en el MC, debido a que se han reportado elevaciones agudas de apoptosis durante la isquemia en el miocardio. A su vez, la hipertrofia cardíaca ocurre acompañada de apoptosis en el miocardio, lo que conlleva a una falla cardíaca. En este sentido, una intervención de ejercicio aeróbico redujo la señalización de apoptosis en el MC en un modelo de SM (72). La delección del gen *ATG7*, el cual participa en la modulación de la autofagia, causa hipertrofia patológica, un incremento de fibrosis, reducción de la disponibilidad de ATP y expresión aberrante de proteínas mitocondriales en el MC en un modelo de obesidad y prediabetes tras haber recibido entrenamiento de ejercicio de resistencia (73).

Otro de los mecanismos que facilita el proceso de apoptosis es un estado prolongado de estrés del retículo endoplásmico (RE). Esto ocurre cuando hay un desbalance en el plegamiento de proteínas que se da dentro de este organelo. El estrés del RE está asociado con diversas alteraciones como diabetes, enfermedades neurodegenerativas e isquemia. La intervención de un ejercicio intermitente en un modelo de obesidad en ratas produjo una reducción de enzimas relacionadas al estrés del RE y, en consecuencia, promovió la biogénesis mitocondrial en el MC. Este efecto se debió también a una disminución de las ERO en MC promovido por el ejercicio (74).

El SM promueve resistencia a la insulina en el MC afectando no solo la captura de glucosa, sino también el crecimiento de este tejido a través de múltiples rutas: a través de vías inflamatorias, por un aumento de degradación de proteínas y por una inactivación de la proliferación celular. La intervención de ejercicio aeróbico en un modelo de obesidad inducido por una dieta alta en grasas en ratas mejoró la señalización de la insulina, redujo la activación de las vías implicadas en procesos inflamatorios, aumentó la activación de mTOR y de sus efectores relacionados en la traducción y

síntesis de proteínas y redujo la actividad del sistema ubiquitina proteosoma en el MC, inhibiendo la degradación de proteínas (75).

Conclusiones

El tejido ME y MC, considerado anteriormente solo como un andamio de soporte y de función mecánica, juega un papel importante en la regulación de la homeostasis energética de todo el organismo. La capacidad de responder a demandas energéticas fluctuantes, cambios en la disponibilidad de sustratos como la actividad física y el ejercicio, así como su habilidad para participar en la regulación del metabolismo de la glucosa, lo posicionan en un lugar esencial en vías de señalización de control metabólico como la insulina. Por ello, su participación y compromiso funcional durante el desarrollo de enfermedades crónico-metabólicas como la obesidad y DM2, toma relevancia al punto de considerar que estas alteraciones constituyen en sí una enfermedad muscular, dentro del conglomerado que constituye el SM. De hecho, el principal desenlace de los pacientes que cursan con SM es frecuentemente una afección cardíaca caracterizada por disminución de la fuerza contráctil y déficit energético severo, esta deficiencia se extiende frecuentemente al músculo esquelético.

Evidencia reciente devela al ME como un órgano endócrino, participando así también en la regulación de procesos celulares importantes como inflamación y control metabólico de tejidos periféricos como el TAB, el cual es a su vez un órgano blanco en el desarrollo de SM.

El conocimiento profundo de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen las alteraciones que los músculos esquelético y cardíaco sufren durante el desarrollo del SM, contribuirá al aprovechamiento de sus capacidades para responder a estímulos como el ejercicio en el desarrollo de terapias que coadyuven a la restauración de la homeostasis energética en pacientes con SM.

Agradecimientos

ERC Recibió una beca de CONACYT número 619938. CBG Recibió una beca de CONACYT número 614040. Este trabajo es resultado de los proyectos INP 021/2016 e INP 038/2018.

REFERENCIAS

1. Sacklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 02 26;20(2):12.
2. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16(8):395-405.
3. Brenes-Monge A, Saavedra-Avendaño B, Alcalde-Rabanal J, Darney BG. Are overweight and obesity associated with increased risk of cesarean delivery in Mexico? A cross-sectional study from the National Survey of Health and Nutrition. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1):239.
4. McClave SA, Snider HL. Dissecting the energy needs of the body. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4(2):143-7
5. Nuutila P, Maki M, Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Luotolahti M, Haaparanta M, Solin O, Jula A, Koivisto VA. Insulin action on heart and skeletal muscle glucose uptake in essential hypertension. *J Clin Invest* 1995; 96(2): 1003-1009.
6. Heymsfield SB, Thomas DM, Bosy-Westphal A, Müller MJ. The anatomy of resting energy expenditure: body composition mechanisms. *Eur J Clin Nutr* 2019;73(2):166-171.
7. Brodsky SV, Gruszecki AC, Fallon K, Pasquale-Styles MA, Shaddy S, Yildiz V, Long SK, MacDonell M, Brideau RL, Keane J, Allenby P, Ivanov I, Moore S, Smith SM, Sachak T, Ball M, Yao K, James I, Muni N, Barth RF. Morphometric data on severely and morbidly obese deceased, established on forensic and non-forensic autopsies. *Virchows Arch* 2016;469(4):451-8.
8. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 2011;91(4):1447-531.
9. Carniel E, Taylor MR, Sinagra G, Di Lenarda A, Ku L, Fain PR, Boucek MM, Cavanaugh J, Miodic S, Slavov D, Graw SL, Feiger J, Zhu XZ, Dao D, Ferguson DA, Bristow MR, Mestroni L. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(1):54-9.
10. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems.* 2nd. ed. West Publishing Company, Canadá, 1993.
11. Malmqvist UP, Aronshtam A, Lowey S. Cardiac myosin isoforms from different species have unique enzymatic and mechanical properties. *Biochemistry* 2004;43(47):15058-65.
12. Baker JS, McCormick MC, Robergs RA. Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *J Nutr Metab* 2010;2010:905612.
13. Kirkeby S. A monoclonal anticarbohydrate antibody detecting superfast myosin in the masseter muscle. *Cell Tissue Res* 1996;283(1):85-92
14. Ramamurthy B, Höök P, Larsson L. An overview of carbohydrate-protein interactions with specific reference to myosin and ageing. *Acta Physiol Scand* 1999;167(4):327-9.
15. Sweeney HL, Bowman BF, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation in vertebrate striated muscle: regulation and function. *Am J Physiol* 1993;264(5 Pt 1):C1085-95
16. Harridge SD. Plasticity of human skeletal muscle: gene expression to in vivo function. *Exp Physiol* 2007;92(5):783-97.
17. Tallis J, Hill C, James RS, Cox VM, Seebacher F. The effect of obesity on the contractile performance of isolated mouse soleus, EDL, and diaphragm muscles. *J Appl Physiol* 2017;122(1):170-181.
18. Marín-García J, Goldenthal JM. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(12):1293-310.
19. Barrett KE, Susan M. Barman SM, Scott B, Brooks HL, Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón. En Barrett KE, Susan M. Barman SM, Scott B, Brooks HL. Autores. Ganong. Fisiología médica. 24th. ed. McGraw-Hill, México, 2013 p 521-538.
20. Gardiener HM. Physiology of the Developing Heart. En: Anderson RH, Bakel EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML y Wernorsky G. Editors. Paediatric Cardiology. 3rd Edición. Churchill Livingstone. Elsevier. 2009. pag. 73-90.
21. Ramírez CD, Padrón R. Cardiomiopatía Hipertrófica familiar: Genes, mutaciones y

- modelos animales. *Invest Clín* 2004 ;45(1): 69-100.
22. Marian AJ, Roberts R. Molecular Pathophysiology of Cardiomyopathies. En: Sperelakis N, Terzic A, Kurachi Y, Cohen MV. Editors. *Heart Physiology and Pathophysiology*. USA. Elsevier. 2001. pag. 1045-1063.
 23. Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res* 2013;113(5):603-16.
 24. Gandoy-Fieiras N, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2641.
 25. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev* 2018;98(4):2133-2223
 26. Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016;59(1):44-55.
 27. Carvajal K, Moreno-Sánchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Arch Med Res* 2003;34(2):89-99.
 28. Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(1):S86-91.
 29. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, Stump CS, Ibdah JA, Sowers JR. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(3):R673-80
 30. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH, Cury-Boaventura MF, Silveira LR, Curi R, Hirabara SM. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. *Lipids Health Dis* 2012;23;11:30.
 31. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463-878.
 32. Tencio JAA, Alpizar RD, Camacho SV, Muñoz JPM, Morales GS. Myokines: mediators of the effects of physical exercise in health. *Rev Med UCRR* 2016;10:32-43.
 33. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017;127(1):43-54.
 34. Ahn N, Kim K. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Myokines in High Fat Diet-Induced Middle-Aged Obese Rats. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(8):2685.
 35. Yang H, Chang J, Chen W, Zhao L, Qu B, Tang C, Qi Y, Zhang J. Treadmill exercise promotes interleukin 15 expression in skeletal muscle and interleukin 15 receptor alpha expression in adipose tissue of high-fat diet rats. *Endocrine* 2013;43(3):579-85.
 36. Castro-Sepúlveda M., Monsalves-Alvarez M. Irisina, Obesidad y Ejercicio: Una Breve Revisión. *Rev Horiz* 2013;4(2):43-47.
 37. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, Seoane LM, Casanueva FF, Pardo M. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013;8(4):e60563.
 38. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):E769-78.
 39. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC 1 alpha in inflammation and chronic disease *Nature* 2008;454(7203):463-9.
 40. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014;56:94-110.
 41. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27(4):365-9
 42. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, Kim JG, Lee IK, Park KG. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100(1):96-101.
 43. Trujillo LMG, Daniela García LD, Von GAO. Irisin updates: the new myokine. *Rev Chil Nutr* 2016;43(3):308-314.
 44. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, Yang LJ, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein

- kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014;63(2):514-25.
45. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue - a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(6):319-25.
 46. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:444 -52.
 47. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(8):457-65.
 48. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38(1):64-80.
 49. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *Eur Heart J* 2015;36(39):2630-4.
 50. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome - an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):218-32.
 51. Heck PM, Dutka DP. Insulin resistance and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(2):89-94.
 52. Du Toit E, Donner D. Myocardial Insulin Resistance: An Overview of Its Causes, Effects, and Potential Therapy. En: Arora S. Editor. *Insulin Resistance*. InTech. Rijeka, Croatia 2012 p189-225.
 53. Palee S, Minta W, Mantor D, Sutham W, Jaiwongkam T, Kerdphoo S, Pratchayasakul W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Combination of exercise and calorie restriction exerts greater efficacy on cardioprotection than monotherapy in obese-insulin resistant rats through the improvement of cardiac calcium regulation. *Metabolism* 2019;94:77-87.
 54. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;180(1-2):53-7.
 55. Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, Lira VA. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2011;110(1):264-74
 56. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:135.
 57. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46(6):983-8
 58. Berggren JR, Boyle KE, Chapman WH, Houmard JA. Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weight loss and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(4):E726-32.
 59. Eshima H, Tamura Y, Takechi S, Kurebayashi N, Murayama T, Nakamura K, Kakigi R, Okada T, Sakurai T, Kawamori R, Watada H. Long-term, but not short-term high-fat diet induces fiber composition changes and impaired contractile force in mouse fast-twitch skeletal muscle. *Physiol Rep* 2017;5(7):e13250.
 60. Hyatt JP, Nguyen L, Hall AE, Huber AM, Kocan JC, Mattison JA, de Cabo R, LaRocque JR, Talmadge RJ. Muscle-Specific Myosin Heavy Chain Shifts in Response to a Long-Term High Fat/High Sugar Diet and Resveratrol Treatment in Nonhuman Primates. *Front Physiol* 2016;7:77.
 61. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):114-23
 62. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction and cardiac fibrosis: pathophysiologic pathways, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Transl Res* 2014;164(4):323-35.
 63. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circ Res* 2020;789-806
 64. Keshel TE, Coker RH. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. *J Obes Weight Loss Ther* 2015;5(5):S5-003.
 65. Sjøberg KA, Frøsig C, Kjøbsted R, Sylow L, Kleinert M, Betik AC, Shaw CS, Kiens B, Wojtaszewski JFP, Rattigan S, Richter EA, McConell GK. Exercise Increases Human Skeletal Muscle Insulin Sensitivity via Coordinated Increases in Microvascular Perfusion and Molecular Signaling. *Diabetes* 2017;66(6):1501-1510.
 66. Wilson JM, Loenneke JP, Jo E, Wilson GJ, Zourdos MC, Kim JS. The effects of endurance, strength, and power training on muscle fiber type shifting. *J Strength Cond Res* 2012;26(6):1724-9.
 67. Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Crettenand A, Gobelet C, Meier CA, Bell DR, Kralli A, Giacobino JP, Dériaz O. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-

- activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes* 2003;52(12):2874-81.
68. Merry TL, McConell GK. Do reactive oxygen species regulate skeletal muscle glucose uptake during contraction? *Exerc Sport Sci Rev* 2012;40(2):102-5.
69. Pereira RM, Moura LP, Muñoz VR, Da Silva AS, Gaspar RS, Ropelle ER, Pauli JR. Molecular mechanisms of glucose uptake in skeletal muscle at rest and in response to exercise. *Motriz* 2017;23:e101609.
70. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *J Endocrinol* 2017;234(3):R159-R181.
71. Gibb AA, Epstein PN, Uchida S, Zheng Y, McNally LA, Obal D, Katragadda K, Trainor P, Conklin DJ, Brittian KR, Tseng MT, Wang J, Jones SP, Bhatnagar A, Hill BG. Exercise-Induced Changes in Glucose Metabolism Promote Physiological Cardiac Growth. *Circulation* 2017 ;136(22):2144-2157.
72. Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *J Appl Physiol* 2008;105(6):1934-43.
73. Yan Z, Kronemberger A, Blomme J, Call JA, Caster HM, Pereira RO, Zhao H, de Melo VU, Laker RC, Zhang M, Lira VA. Exercise leads to unfavourable cardiac remodelling and enhanced metabolic homeostasis in obese mice with cardiac and skeletal muscle autophagy deficiency. *Sci Rep* 2017;7(1):7894.
74. Kim K, Ahn N, Jung S, Park S. Effects of intermittent ladder-climbing exercise training on mitochondrial biogenesis and endoplasmic reticulum stress of the cardiac muscle in obese middle-aged rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2017;21(6):633-41.
75. Medeiros C, Frederico MJ, Da Luz G, Pauli JR, Silva ASR, Pinho RA, et al. Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet-induced obesity rats. *J Cell Physiol* 2011;226(3):666-74.