

## Señalización de las mioquinas en músculo esquelético durante la diabetes

Patricia Lisset Amezola Herrera<sup>1</sup>, Kathia Estrada Pacheco<sup>2</sup>, José María Guerra Rosales<sup>2</sup>, Leticia Gabriela Marmolejo Murillo<sup>3</sup>, Elizabeth Sánchez Duarte<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de Guanajuato.

<sup>2</sup>Licenciatura en Ciencias de la Actividad Física y Salud, Universidad de Guanajuato.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato.

<sup>4</sup>Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, Universidad de Guanajuato.

### Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa que aumenta el riesgo de discapacidad y mortalidad. Se caracteriza por diversas alteraciones metabólicas como hiperglucemia, resistencia a la insulina e inflamación sistémica. El músculo esquelético juega un papel muy importante en esta patología, ya que no solo forma parte del sistema de locomoción por su función contráctil, sino que también se ha descubierto que es capaz de producir citocinas por medio de la contracción muscular llamadas mioquinas, las cuales se relacionan con el desarrollo o prevención de enfermedades metabólicas como la DM. Las mioquinas son péptidos involucrados en el desarrollo de diversos procesos celulares, y sus efectos dependen de la cantidad y duración de su secreción. En esta revisión se realizó una búsqueda de artículos científicos que abordan la importancia de las mioquinas a nivel músculo esquelético en pacientes con diabetes. Se utilizaron bases de datos como PubMed, Mendeley y Embase. Se han descubierto diversas mioquinas producidas por el músculo esquelético que actúan de forma autocrina, paracrina y endocrina, entre las más estudiadas están IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, irisina, musculina y miostatina, factor inhibidor de leucemia (LIF), apelina y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Estas mioquinas muestran efectos benéficos en pacientes sanos, sin embargo, en pacientes con DM se muestra una alteración en la secreción de las mioquinas favoreciendo el desarrollo de esta enfermedad metabólica.

**Palabras clave:** mioquinas; músculo esquelético; metabolismo; diabetes mellitus.

### Introducción

La diabetes es un problema de salud a nivel global, pues constituye una de las primeras causas de muerte e incapacidad en el mundo. La Organización Mundial de la Salud la describe como una enfermedad metabólica crónica degenerativa. Existen diferentes tipos de diabetes. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas, ocasionando una producción deficiente de la insulina. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más común, se asocia con la obesidad y sobrepeso. Su característica principal radica predominante en una resistencia a la insulina. Finalmente, la diabetes gestacional, se presenta con altos niveles de glucosa en la sangre durante el embarazo (Rojas de P et al., 2012). La DM2 tiene una estrecha relación con factores de riesgo como la obesidad, el sobrepeso, las dietas con alto contenido calórico de bajo valor nutricional y la inactividad física (Jameson et al., 2018; American Diabetes Association, 2019).

El ejercicio físico se engloba dentro de los tres aspectos básicos del tratamiento no farmacológico del paciente con DM, esto sumado a un plan de alimentación y la mejora de hábitos saludables (American Diabetes Association, 2019). Si bien, se pueden predecir los beneficios del ejercicio físico de forma general, conocer los efectos del ejercicio en el metabolismo de diversos tejidos especialmente en el músculo esquelético, se ha convertido en un objetivo para muchos investigadores en la búsqueda de tratamientos más eficaces para esta patología.

El músculo esquelético es el órgano más grande en personas no obesas, constituye aproximadamente el 40 % de la masa corporal en los adultos jóvenes. Forma junto con el tejido óseo parte del sistema locomotor del cuerpo humano, permitiendo las funciones naturales del movimiento, indispensables en la actividad física (Gomarasca et al., 2020; Eckardt et al., 2014). Además, desde hace décadas se ha evidenciado que el músculo esquelético posee una función endocrina, ya que secreta moléculas denominadas mioquinas mismas que intervienen en diversas vías de señalización con funciones específicas. Actualmente, se han descubierto más de 3000 mioquinas (Piccirillo, 2019) y su acción puede ejercerse localmente o viajar por torrente sanguíneo y desencadenar respuestas metabólicas en tejidos distantes (Eckardt et al., 2014), que en general se han distinguido por controlar procesos como el metabolismo, la angiogénesis y la inflamación.

## Justificación

El propósito del presente trabajo es exponer la información más relevante acerca de las acciones autocrinas que ejercen las mioquinas secretadas por el músculo esquelético en la diabetes.

## Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica tomando principalmente artículos de los últimos cinco años, con el apoyo de los motores de búsqueda como PubMed, Mendeley y Embase. La investigación abarcó información sobre la secreción y función de las mioquinas a nivel músculo esquelético en pacientes sanos y con DM.

## Función de las mioquinas en músculo esquelético

Las mioquinas juegan un papel fundamental en el organismo y en pacientes con DM no es la excepción. Se ha demostrado la influencia de las mioquinas sobre el metabolismo energético, aunque no siempre de forma positiva, incluso llegando a ser indicadores importantes de alteraciones metabólicas, o bien, mejorando las funciones de algunos tejidos, incluyendo al propio músculo esquelético. A continuación, se enlistan y se describen las funciones de las mioquinas mayormente estudiadas.

**Interleucina 6 (IL-6).** Su expresión en algunos tejidos como el adiposo puede representar un indicador de alteraciones proinflamatorias, sin embargo, su secreción en músculo esquelético suele tener un panorama distinto. Esta mioquina es secretada durante la contracción muscular aumentando su expresión en el torrente sanguíneo intramuscular. En el músculo aumenta la sensibilidad a la insulina y promueve la glucogénesis. En músculos entrenados aumenta el contenido de glucógeno del músculo esquelético antes del ejercicio, mejora la actividad de las enzimas clave involucradas en la  $\beta$ -oxidación, aumenta la sensibilidad del tejido adiposo a la lipólisis estimulada por epinefrina, aumenta la oxidación de los triglicéridos intramusculares y tiene un efecto antiinflamatorio (Pedersen et al., 2012). La vía de señalización de la IL-6 comienza con su unión al receptor IL-6  $\alpha$  y al co-receptor glicoproteína 130 (gp130), lo que conlleva a la activación de la vía de señalización de Erk/MAPK y PI3K, posteriormente se activa la vía de AMPK aumentando la lipólisis y oxidación de ácidos grasos (Gomarasca et al., 2019).

**Interleucina 10 (IL-10).** Su expresión a nivel de músculo esquelético muestra una disminución de la resistencia a la insulina y del estado inflamatorio, mostrando un efecto protector y benéfico para el organismo (Garneau & Aguer, 2019).

**Interleucina 13 (IL-13).** Esta mioquina tiene efecto positivo sobre el metabolismo, variando la relación que hay con su expresión dependiendo las circunstancias, participa en apoyo a las respuestas inflamatorias, y un aumento en su secreción evita la resistencia a la insulina (Garneau & Aguer, 2019). Se ha demostrado que el entrenamiento con ejercicios de resistencia promueve la producción de esta mioquina en las células linfoides innatas del músculo, impulsada por IL-33. Al liberarse en el músculo se acopla a su receptor IL-13Ra1, activando la vía de STAT3 y promoviendo la transcripción de genes mitocondriales.

**Musclina.** Es una mioquina secretada por fibras musculares tipo II o glucolíticas, algunos de los efectos de su secreción es el incremento en la sensibilidad a la insulina y mejora del metabolismo hepático y del tejido adiposo (Tencio et al., 2017). Estudios recientes en ratas obesas han demostrado la regulación negativa de la expresión de musclina al ser inducidas por el entrenamiento aeróbico crónico pese a administrar una dieta alta en grasas (Yu et al., 2016).

**Miostatina.** Funciona como regulador negativo del desarrollo y crecimiento del músculo esquelético, debido a que favorece la supresión de proliferación de mioblastos e hipertrofia de miofibrillas (Das et al., 2019; Garneau & Aguer, 2019). Recientemente se ha descrito la vía de señalización de la miostatina a nivel músculo esquelético, la cual comienza con el péptido de miostatina activado que se une a uno de los receptores de activina tipo II (ActRIIB), posteriormente reclutan, fosforilan y activan a los receptores de activina tipo I (ALK4 y ALK5), éstos se fosforilan y conllevan a la activación de proteínas reguladoras como SMDA3 y SMAD2 (Das et al., 2019). El papel principal de SMDA2/3 es actuar como mediadores para trasladar a la miostatina al núcleo y regular la transcripción de FoxO, Bix3 y Runx1 (Das et al., 2019). Finalmente, al estimular las células por miostatina se inhibe la señalización por SMAD7 el cual interrumpe la formación del complejo SMDA2/3 (Das et al., 2019).

**Interleucina 15 (IL-15).** Tiene efectos autocrinos y paracrinos a nivel del músculo esquelético gracias a la contracción muscular (Das et al., 2019; Garneau & Aguer, 2019). La secreción aguda de IL-15 activa la vía de señalización de AMPK, en consecuencia, mejora la captación de glucosa, las funciones oxidativas de las mitocondrias y disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno a nivel muscular por un mecanismo mediado por Receptores Delta Activados por Proliferadores Peroxisómicos (PPAR $\delta$ ) (Das et al., 2019). En sujetos entrenados la IL-15 tiene una mayor expresión, parece estar involucrada en la regulación a largo plazo para prevenir obesidad abdominal, evitando la acumulación de grasa visceral. También se han evidenciado sus efectos anabólicos al inducir un aumento en la acumulación de la proteína miosina en células musculares diferenciadas, además de estimular la diferenciación miogénica independientemente de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) (Pedersen, 2017).

**Factor inhibidor de la leucemia (LIF).** Se expresa en el músculo esquelético en respuesta al ejercicio de resistencia. Su acción induce la proliferación de células satélite implicadas en el proceso de regeneración e hipertrofia muscular (Kirk et al., 2020). También se le ha relacionado con múltiples funciones biológicas, pues es un estímulo para la formación de plaquetas, la proliferación de células hematopoyéticas, la formación ósea, la supervivencia y formación neural, entre otras (Pedersen & Febbraio, 2012).

**Apelina.** Es una citoquina que se expresa en varios órganos incluidos el corazón, el tejido adiposo y el músculo esquelético, siendo ligada con el receptor APJ acoplado a proteínas (receptor de apelina), además, esta mioquina puede activar a la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) lo que conduce a facilitar el transporte de glucosa en las células endoteliales. También se le reconoce por tener una interacción importante con la insulina, dándose esta interacción a través de la fosforilación de AKT (Son et al., 2017).

**Irisina.** Es una citoquina secretada por diversos tejidos, incluyendo el músculo esquelético. Esta mioquina se ha destacado por cumplir un papel importante en el gasto energético por sus acciones en el metabolismo de las grasas al estimular la termogénesis y el pardeamiento del tejido adiposo blanco. En el músculo su expresión aumenta la sensibilidad a la insulina y la captación de glucosa. Un estudio reportó que el tratamiento con irisina *in vitro* aumenta la capacidad oxidativa en el músculo además de inducir la expresión de genes implicados en la biogénesis mitocondrial sin activar una respuesta inflamatoria (Garneau & Aguer, 2019). Otro estudio en roedores determinó que esta mioquina promueve la hipertrofia del músculo esquelético, ya que provoca la activación de células satélite y la síntesis de proteínas (Reza et al., 2017).

**BDNF.** Es una citoquina expresada principalmente en el cerebro y músculo esquelético, su secreción en músculo esquelético parece no liberarse a la circulación actuando sólo de forma autocrina y paracrina. En el sistema nervioso central (SNC) se asocia positivamente con el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica (Pedersen et al., 2009). En el músculo esquelético la expresión de BDNF ocurre en respuesta al ejercicio, y tiene como efecto un aumento en la oxidación de ácidos grasos a través de la vía AMPK, modula la miogénesis, participa en la activación de células satélite y promueve la regeneración muscular (Delezie et al., 2019).

## Patología del músculo esquelético en DM

Mientras que el desarrollo de cada tipo de diabetes (Tipo 1 o Tipo 2) es diferente, las patologías resultantes a menudo se superponen, y comúnmente se observa un fallo en mantener el músculo esquelético sano; que se denomina miopatía diabética. Dada la importancia vital del músculo esquelético en la homeostasis metabólica, pueden verse afectados diversos tejidos en el organismo de individuos con diabetes, puesto que este funciona como el más grande sitio para la captación de glucosa. Este daño perjudica a la cantidad y función de las células progenitoras, especialmente de las células satélites, las cuales normalmente reaccionan y modulan el daño que se genera en diversas enfermedades que perjudican al músculo esquelético. Además, tanto en la DM1 y DM2 se producen diversos cambios negativos como:

regeneración muscular reducida, retraso en la maduración de miofibrillas, afección miogénica de las células satélites y disminución del recambio de la matriz extracelular (véase Figura 1) (D'Souza et al., 2013).



Figura 1. Impacto de la DM en el músculo esquelético. Modificada de D'Souza et al. (2013).

En metabolismo del músculo esquelético también resulta gravemente afectado, lo que ha sido evidenciado en un incremento en la glucogenólisis, mientras que glucólisis se encuentra disminuida, debido a la oxidación excesiva de ácidos grasos libres, lo cual conlleva a mayores cantidades intracelulares de acetil-CoA, que actúa inhibiendo el piruvato deshidrogenasa (PDH), posteriormente incrementa la relación NADH / NAD, causando desaceleración del ciclo de Krebs, que resulta en un aumento del citrato, inhibiendo la fosfofructoquinasa (PFK). La inhibición de PFK conduce a mayor cantidad de glucosa-6-fosfato (G-6-P). Finalmente lleva a un bloqueo de la fosforilación de la glucosa y disminución del transporte de glucosa por deficiencia de transportadores GLUT4. También se muestran alteraciones como acumulación de lípidos en los miocitos y mayores depósitos de triglicéridos, que alteran la fosforilación oxidativa mitocondrial. Reduce la producción de ATP mitocondrial estimulada por insulina y genera un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que desencadena un estado de lipotoxicidad (Cersosimo et al., 2018).

Cabe resaltar que el daño en el músculo esquelético ha sido mayormente estudiado en la DM2. Este tipo de diabetes está fuertemente relacionado con la obesidad, que es otra enfermedad asociada con alteraciones en el metabolismo, que también favorece la resistencia a la insulina y disminución de la captación de glucosa a nivel músculo esquelético, debido a una mayor masa de adipocitos y concentración de ácidos grasos libres (Cersosimo et al., 2018).

Por otro lado, diversos reportes indican una relación entre biomarcadores de estrés oxidante y el estado hiperglucémico crónico característico de la DM, afectando significativamente la integridad y las funciones de las fibras musculares, esto reflejado en la disminución de la capacidad física, la fuerza y la masa muscular. Por lo tanto, a fin de buscar estrategias para preservar la estructura y función del músculo esquelético y debido a la importancia vital que este representa para nuestro bienestar físico y metabólico es de gran relevancia seguir conociendo más acerca de este tejido con la finalidad de obtener más herramientas que ayuden a atenuar el daño en su metabolismo y fisiología como ocurre durante la DM.

## Mioquinas en pacientes con DM

A pesar de las diferentes mioquinas que se han identificado, su estudio en condiciones de DM aún permanece poco explorado. En su mayoría, las investigaciones se han enfocado en la DMT2. Como resultado, estudios en pacientes con DMT2 demuestran que los niveles plasmáticos y musculares (ARNm y proteína) de algunas mioquinas están regulados al alza, mientras que otros lo están a la baja. Al mismo tiempo, cambios en las concentraciones de estas moléculas durante la patología se ha asociado con alteraciones en las vías de señalización moduladas por las mioquinas.

A continuación, se describen los efectos de cada una de las mioquinas que resultan alteradas durante la DM:

**Interleucina 6 (IL-6).** En personas con DM2 esta interleucina juega un papel muy importante en el músculo esquelético, pues es uno de los órganos más extensos en el cuerpo humano y el mayor consumidor de glucosa. En esta enfermedad, su metabolismo se encuentra afectado por la resistencia a la insulina (RI), provocando que el músculo esquelético, así como otros órganos, no sean capaces de reaccionar de forma correcta ante los estímulos de esta hormona, ocasionando que la glucosa no pueda introducirse adecuadamente a las células musculares. Diversos estudios han demostrado como IL-6 se encuentra elevada en presencia de DM2, concluyendo que está

relacionada con el desarrollo de la obesidad, resistencia a la insulina o alteraciones en la oxidación de lípidos. Esta mioquina también puede tener algunos beneficios para el organismo, sin embargo, los efectos positivos de IL-6 se ven mermados por la cantidad y el tiempo que el organismo se ve expuesto a las altas concentraciones de esta mioquina, provocando que haya un evento similar a RI, generando resistencia, pero a la IL-6 (Garneau & Aguer, 2019).

**Interleucina 10 (IL-10).** La obesidad, es una enfermedad precursora de la diabetes, puesto que promueve la resistencia a la insulina y una alta concentración de ácidos grasos en otros tejidos, elevando los niveles de citoquinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa TNF- $\alpha$  e IL-6, entre otras). Un estudio realizado en ratones demostró los efectos antiinflamatorios de la IL-10 al someter a una dieta alta en grasas a dos grupos de ratones: un grupo control de ratones silvestres y otro grupo de ratones con sobreexpresión muscular específica de interleucina-10 (M IL-10). Después de 16 semanas de dieta alta en grasas, los ratones M IL-10 se encontraron marcadamente obesos, sin embargo, mostraron una mejor acción de insulina en contraste al grupo de ratones control. Esto se correlaciona con el aumento del metabolismo de la glucosa y la reducción de la inflamación en el músculo esquelético (Dagdeviren et al., 2016). Esta mioquina actúa principalmente de forma local y sus efectos protectores dependen de la concentración que pueda secretar el músculo (Hong et al., 2009).

**Interleucina 13 (IL-13).** En personas con DM2, los niveles de IL-13 se encuentran reducidos, lo que representa una alteración en el metabolismo. Un estudio reciente mostró que un grupo de ratones sometidos a entrenamiento de resistencia aumentan la producción de IL-13 circulante secretadas por las células T en el músculo, como resultado se obtuvo un aumento en la expresión de genes que promueven la oxidación de ácidos grasos, y un incremento en las fibras musculares oxidativas, además, no se encontraron estos efectos benéficos en el grupo de ratones carentes de IL-13 (Knudsen et al., 2020). Esta mioquina actúa directamente sobre el músculo esquelético a través de su receptor IL-13R $\alpha$ 1, lo que lleva a la activación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (Stat3) que juega un papel importante en la expresión de diversos genes en respuesta a determinados estímulos.

**Musclina.** Es una mioquina conocida por su contribución en el desarrollo de la resistencia a la insulina. Estudios en humanos y animales muestran que los niveles de musclina en sangre y tejido muscular se asocian positivamente con los niveles de glucosa en sangre en ayuno y el índice de resistencia a la insulina en pacientes con obesidad y DM2 (Shimomura et al., 2021). Se ha demostrado que esta mioquina ha reducido la absorción de glucosa en células musculares de ratas al inhibir la señalización de insulina (Garneau & Aguer, 2019).

**Miostatina.** Los pacientes con resistencia a la insulina y DM2 muestran niveles elevados de miostatina que conllevan a la inhibición de la expresión de ARNm y proteínas de GLUT4, de igual manera se afecta la captación de glucosa en las células C2C12, una línea celular de mioblastos de ratón, debido a la señalización de SMAD2/3 (Das et al., 2019). Otro estudio demostró que esta mioquina tiene control del dominio de interacción de fosfotirosina que contiene 1 proteína (PID1) en células musculares. Esta acción disminuye la tirosina estimulada por insulina IRS, por lo tanto, altera la señalización de IRS1/ PI3k/ AKT/GLUT4 lo que culmina en una reducción de la captación de glucosa por las células musculares (Das et al., 2019). Se sugiere que el ejercicio aeróbico o inhibidores de miostatina disminuyen los niveles de esta mioquina (Das et al., 2019).

**Interleucina 15 (IL-15).** Pacientes con DM2 poseen niveles reducidos de ARNm de IL-15 que se asocian con resistencia a la insulina y obesidad. Se ha observado que posterior a la realización de ejercicio se observa un incremento en los niveles plasmáticos de IL-15 por el aumento de translocación de GLUT4 (Das et al., 2019), lo cual ocurre por la activación del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) en los miotubos de C2C12, en consecuencia, se incrementa la captación de glucosa a nivel músculo esquelético (Das et al., 2019; Garneau & Aguer, 2019).

**Apelina.** Puede actuar tanto de forma autócrina en el músculo, como paracrina en el tejido adiposo de personas con DM2. Se sabe además que tiene una estrecha relación con la insulina, ya que produce un efecto compensatorio de resistencia a la insulina, sin embargo, estos beneficios metabólicos aún no han sido estudiados a fondo por lo que faltan estudios que corroboren esta información para conocer el mecanismo (Son et al., 2017).

**Factor inhibidor de la leucemia (LIF).** Esta mioquina es capaz de inducir la proliferación de células musculares precursoras. Se ha demostrado un incremento de LIF y su receptor LIFR en tejido muscular de pacientes diabéticos. Sin embargo, la señalización de LIF y la proliferación celular estimulada a través de LIF son alteradas en los mioblastos de pacientes diabéticos, lo cual sugiere un mecanismo por el cual la función muscular se encuentra comprometida en esta patología (Broholm et al., 2012).

**Irisina.** Un estudio realizado en sujetos con diagnóstico reciente de DM2 demostró que los niveles séricos de irisina se encontraban disminuidos en comparación a un grupo control, asociando esta disminución a trastornos relacionados con la resistencia a la insulina y obesidad (Yeon-Kyung et al., 2013). Otro estudio reportó que la inyección exógena de irisina disminuye la pérdida de masa muscular después de la denervación en condiciones patológicas (Reza et al., 2017). Pese a estos estudios, se considera de suma importancia realizar más investigaciones sobre el mecanismo de acción de esta mioquina y los posibles efectos en el músculo esquelético en pacientes con DM.

**BDNF.** Esta mioquina se encuentra disminuida en pacientes con obesidad y DM2 (Rozanska et al., 2020). Un estudio en ratas diabéticas demostró que el entrenamiento de resistencia aumentó el nivel de BDNF en el músculo esquelético, además de presentar una mejora en la composición corporal, y en el nivel de glucosa en ayunas, así como incremento en la masa muscular (Kim et al., 2015).

Finalmente, en la Figura 2 se resumen los efectos autocrinos de las principales mioquinas durante la DM.

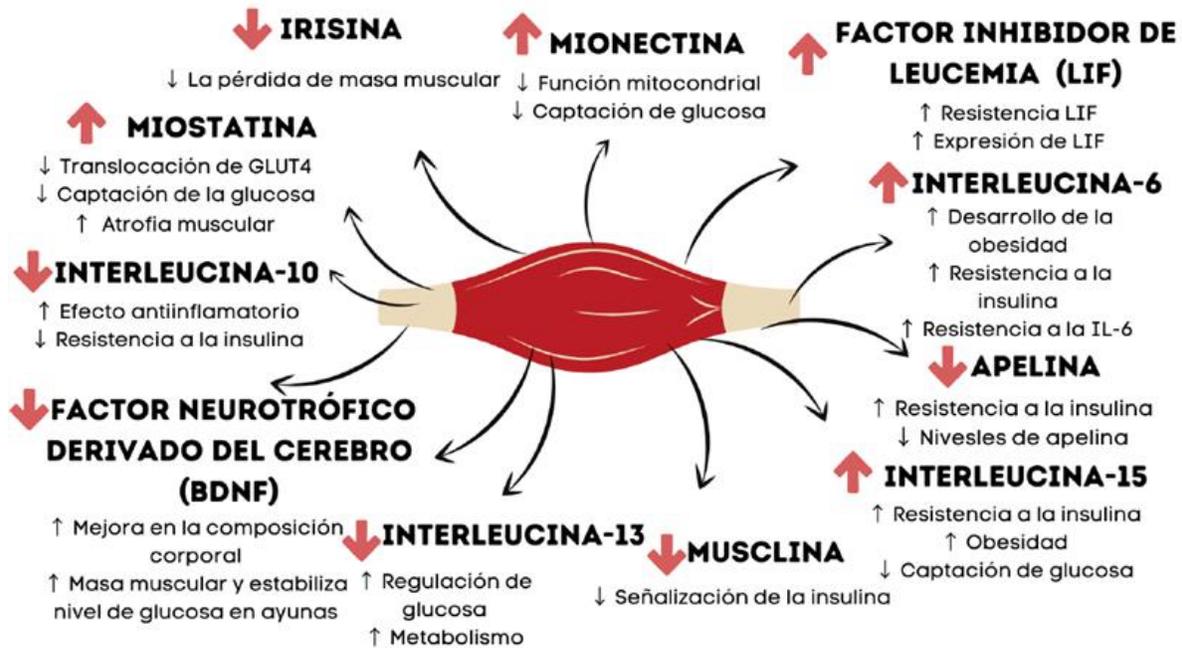


Figura 2. Efecto de las mioquinas en el músculo esquelético con DM.

## Conclusión

Las mioquinas son moléculas secretadas durante la contracción muscular con efectos autocrinos en el músculo esquelético. La función de las mioquinas depende de diversos factores, como el estado metabólico del músculo esquelético, así como la concentración y el tiempo de su secreción. Dado que en pacientes con DM se observa un daño funcional y metabólico del músculo esquelético, se produce una alteración de la secreción y acción de las mioquinas, lo cual se ha vinculado con la resistencia a la insulina, disminución de la captación de glucosa e inflamación sistémica. Interesantemente se ha demostrado que el ejercicio y la actividad física son capaces de modificar y modular la producción y secreción de varias mioquinas que repercuten en mejorar la homeostasis metabólica, por lo que diversos autores coinciden que la regulación de estas es crucial en la prevención de las complicaciones en la DM y dar seguimiento a su estudio puede ayudar a develar las deficiencias asociadas con la resistencia a la insulina. Finalmente, es importante resaltar que entre las mioquinas que han sido más exploradas por sus efectos en músculo esquelético en pacientes con DM destacan, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, BDNF, FGF-21, musclina, irisina y apelina las cuales al regularse en cuanto a su concentración impactan positivamente en la DM, pudiendo ser consideradas como posibles blancos terapéuticos.

## Referencias

- Broholm, C., Brandt, C., Schultz, N. S., Nielsen, A. R., Pedersen, B. K., & Scheele, C. (2012). Deficient leukemia inhibitory factor signaling in muscle precursor cells from patients with type 2 diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 303(2), E283–E292. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00586.2011>
- Cersosimo, E., Triplitt, C., Solis-Herrera, C., Mandarin, L. J., & DeFronzo, R. A. (2018). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc. <https://doi.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
- Ciaraldi, T. P., Ryan, A. J., Mudaliar, S. R., & Henry, R. R. (2016). Altered Myokine Secretion Is an Intrinsic Property of Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes. *PLOS ONE*, 11(7), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158209>
- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. (2019). *Diabetes Care*, 43(Supplement 1). <https://doi.org/10.2337/dc20-s002>
- Dagdeviren S, Jung DY, Lee E, Friedline RH, Noh HL, Kim JH, Patel PR, Tsitsilianos N, Tsitsilianos AV, Tran DA, Tsougranis GH, Kearns CC, Uong CP, Kwon JY, Muller W, Lee KW, Kim JK. Altered Interleukin-10 Signaling in Skeletal Muscle Regulates Obesity-Mediated Inflammation and Insulin Resistance. *Mol Cell Biol*. 2016 Nov 14;36(23):2956–2966. doi: 10.1128/MCB.00181-16. PMID: 27644327; PMCID: PMC5108883.
- Das, D. K., Graham, Z. A., & Cardozo, C. P. (2019). Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. *Acta Physiologica*, 228(2), 1–12. <https://doi.org/10.1111/apha.13367>
- D'Souza, D. M., Al-Sajee, D., & Hawke, T. J. (2013). Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00379>
- Eckardt, K., Görgens, S. W., Raschke, S., & Eckel, J. (2014). Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 57(6), 1087–1099. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3224-x>
- Garneau, L., & Aguer, C. (2019). Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 45(6), 505–516. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.006>
- Hong EG, Ko HJ, Cho YR, Kim HJ, Ma Z, Yu TY, Friedline RH, Kurt-Jones E, Finberg R, Fischer MA, Granger EL, Norbury CC, Hauschka SD, Philbrick WM, Lee CG, Elias JA, Kim JK. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes*. 2009 Nov;58(11):2525–35. doi: 10.2337/db08-1261. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690064; PMCID: PMC2768157.
- Jameson, J. L., Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo, J., & Harrison, T. R. (2018). *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Education.
- Jiang, L. Q., Franck, N., Egan, B., Sjögren, R. J., Katayama, M., Duque-Guimaraes, D., Arner, P., Zierath, J. R., & Krook, A. (2013). Autocrine role of interleukin-13 on skeletal muscle glucose metabolism in type 2 diabetic patients involves microRNA let-7. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 305(11), E1359–E1366. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00236.2013>
- Kim, HJ, So, B., Son, JS, Song, HS, Oh, SL, Seong, JK, Lee, H. y Song, W. (2015). El entrenamiento de resistencia inhibe la elevación del nivel de BDNF derivado del músculo esquelético concomitante con la mejora de la fuerza muscular en ratas diabéticas zucker. *Revista de nutrición y bioquímica del ejercicio*, 19 (4), 281–288. <https://doi.org/10.5717/jenb.2015.15112402>
- Kirk, B., Feehan, J., Lombardi, G. y col. Cruce de músculos, huesos y grasas: el papel biológico de las mioquinas, osteocinas y adipocinas. *Curr Osteoporos Rep* 18, 388–400 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00599>
- Knudsen, N. H., Stanya, K. J., Hyde, A. L., Chalom, M. M., Alexander, R. K., Liou, Y. H., Starost, K. A., Gangl, M. R., Jacobi, D., Liu, S., Sopariwala, D. H., Fonseca-Pereira, D., Li, J., Hu, F. B., Garrett, W. S., Narkar, V. A., Ortlund, E. A., Kim, J. H., Paton, C. M., Cooper, J. A., ... Lee, C. H. (2020). Interleukin-13 drives metabolic conditioning of muscle to endurance exercise. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6490), eaat3987. <https://doi.org/10.1126/science.aat3987>
- Marta Gomasasca, Giuseppe Banfi, Giovanni Lombardi. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Elsevier*. 2019. ISSN 0065-2423. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.010>
- Pedersen, B., Febbraio, M. Músculos, ejercicio y obesidad: músculo esquelético como órgano secretor. *Nat Rev Endocrinol* 8, 457–465 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
- Pedersen, B.K., Pedersen, M., Krabbe, K.S., Bruunsgaard, H., Matthews, V.B., Febbraio, M.A., 2009. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp. Physiol*. 94, 1153–1160.
- Reza, MM, Subramaniyam, N., Sim, CM, Ge, X., Sathiakumar, D., McFarlane, C., et al. (2017). La irisina es un factor pro-miogénico que induce la hipertrofia del músculo esquelético y rescata la atrofia inducida por la denervación. *Nat. Comun.* 8: 1104. doi: 10.1038 / s41467-017-01131-0
- Rosanna Piccirillo. Exercise-induced myokines with therapeutic potential for muscle wasting. *Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*. 2019

- Rojas de P, Elizabeth, Molina, Rusty, & Rodríguez, Cruz. (2012). Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(Supl. 1), 7-12. Recuperado en 15 de julio de 2021, de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102012000400003&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400003&lng=es&tlng=es)
- Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 28;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841. PMID: 32012942; PMCID: PMC7037992.
- Severinsen, M. C., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, 41(4), 594-609. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa016>
- So, B., Kim, H.-J., Kim, J., & Song, W. (2014). Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integrative Medicine Research*, 3(4), 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2014.09.007>
- Tencio JA, Alpízar D, Camacho S, Muñoz JP, Morales G. Mioquinas: mediadoras de los efectos del ejercicio físico en la salud. *Revista médica Universidad de Costa Rica*. 2017; 40 10(2): 32-43
- Yeon-Kyung Choi, Mi-Kyung Kim, Kwi Hyun Bae, Hyun-Ae Seo, Ji-Yun Jeong, Won-Kee Lee, Jung Guk Kim, In-Kyu Lee, Keun-Cyu Park, Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 100, Issue 1, 2013, Pages 96-101, ISSN 0168-8227, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.007>.
- Yu, J., Zheng, J., Liu, XF, Feng, ZL, Zhang, XP, Cao, LL y Zhou, ZP (2016). El ejercicio mejoró el metabolismo de los lípidos y la sensibilidad a la insulina en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas al regular el transportador de glucosa 4 (GLUT4) y la expresión de musculina. *Revista Brasileña de Investigaciones Médicas y Biológicas*, 49 (5), e5129. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165129>