

## EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

# MIOQUINAS: MEDIADORAS DE LOS EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA SALUD

Tencio Araya, José Alfredo<sup>1</sup>; Alpízar Rodríguez, David<sup>1</sup>; Camacho Vargas, Shirley<sup>1</sup>; Muñoz Murillo, Juan Pablo<sup>1</sup> y Morales Scholz, Gabriela<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Escuela de Ciencias del Movimiento Humano, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

<sup>3</sup> Institute for Physical Activity and Nutrition (IPAN), School of Exercise and Nutrition Sciences, Deakin University, Australia.

**Resumen:** Las mioquinas son moléculas secretadas por las células musculares esqueléticas y recientemente se han relacionado con beneficios en la salud, producto del ejercicio y/o la actividad física. La interleuquina-6 (IL-6), la musculina, la miostatina, la folistatina, la proteína 1 similar a la folistatina, y la apelina constituyen ejemplos de mioquinas identificadas, que se asocian, principalmente, con una disminución en la resistencia a la insulina, así como con propiedades antiinflamatorias. A pesar de que la relación causal entre la actividad física y los beneficios en la salud es clara, poco se conoce acerca de los mecanismos que median estos procesos. El objetivo de la presente revisión es exponer los mecanismos, hasta ahora descritos, que fundamentan la asociación entre la actividad física o el ejercicio, las mioquinas y la salud.

**Palabras clave:** Ejercicio, interleuquina-6, miostatina, resistencia a la insulina, inflamación.

Fuente: MeSH.

Recibido: 18 Junio 2016. Aceptado: 29 Agosto 2016. Publicado: 14 Octubre 2016.

# MIOKINES: MEDIATORS OF THE EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE IN HEALTH

**Abstract:** Myokines are molecules secreted by skeletal muscle cells that have been recently linked with some well-known health benefits from exercise and physical activity, such as reduction in insulin resistance and inflammation. Examples of these molecules are interleukin-6 (IL-6), myostatin, follistatin, follistatin like protein 1 and apelin. Although there is a clear causal relationship between health and physical activity or exercise, little is known about the actual mechanisms behind it. The fundamental aim of this review is to present the current knowledge that justifies this positive association between physical activity or exercise, myokines and health.

**Key words:** Exercise, interleukin-6, myostatin, insulin resistance, inflammation.

Source: MeSH.

## INTRODUCCIÓN

¿Se ha preguntado cómo es que el ejercicio ejerce efectos positivos sobre la salud? Este es un cuestionamiento que los científicos se han realizado desde hace mucho tiempo y es hasta en los últimos años que se empezaron a dilucidar los posibles mecanismos involucrados. Como parte de los beneficios del ejercicio sobre la salud se encuentran los siguientes [1]:

1. Aumento de la oxidación de tejido graso.
2. Incremento de la sensibilidad a la insulina.
3. Aumento de la actividad antiinflamatoria.
4. Hipertrofia muscular.
5. Apardamiento de tejido graso.

Las mioquinas son consideradas actualmente como un elemento fundamental que media en las acciones del ejercicio sobre la salud [1]. El músculo es un tejido constituido por células musculares y otras células de tejido conectivo, sin embargo, el término mioquina hace referencia a una proteína sintetizada y secretada por una célula muscular esquelética. Puede ejercer su acción por vía autocrina, paracrina o endocrina [2]. Se han descrito múltiples mioquinas, y día a día son descubiertas aún más utilizando distintos protocolos y evaluando el efecto que pueda tener la contracción muscular sobre su secreción [3].

Dentro de las principales mioquinas conocidas actualmente se encuentran: IL-6, miostatina, follistatina, proteína 1 similar a la follistatina (Fstl 1), apelina e irisina [1], sin embargo, el papel de la irisina en humanos no es claro [4,5]. Las características bioquímicas de estas mioquinas se detallan en la tabla 1.

**Tabla No. 1. Características bioquímicas de las principales mioquinas [1].**

Mioquina	Número de Aminoácidos	Peso Molecular (kDa)
IL-6	212	22-27
Musclina	130	11
Miostatina	109	52

Como parte de los hallazgos más sobresalientes del músculo esquelético, como órgano secretor de mioquinas, se encuentra su relación con el síndrome metabólico (SM). Este reúne condiciones de riesgo cardiovascular, como: obesidad, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, lo que representa un alto costo de inversión en salud pública [6]. Desde hace poco más de una década, se incrementó la investigación que pretende aclarar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la clínica



desarrollada en el SM, las variaciones en los factores genéticos y ambientales que convergen en él, los marcadores sistémicos que mejorarían el diagnóstico de pacientes y las dianas terapéuticas que cambiarían su pronóstico [6,7]. Dado que la contracción del músculo esquelético, estimula el transporte de glucosa hacia el interior de las células, el ejercicio físico tiene un efecto beneficioso sobre el SM, lo que es dependiente de la intensidad y frecuencia de la actividad física [8,9].

Este artículo tiene como propósito sintetizar las principales mioquinas descritas y sus principales mecanismos fisiológicos relacionados con la actividad física regular.

## MÉTODOS

Para abordar el tema planteado y completar este trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva, utilizando fuentes primarias como libros (monografías) o revistas convencionales (publicaciones periódicas o seriadas) con información novedosa en referencia a la temática que rige esta investigación. Con la excepción de algunas referencias, que aún se consideran paradigmáticas en el tema, se procuró consultar fuentes bibliográficas de menos de 7 años de antigüedad. Para la obtención de la información, se indagó bibliografía de catálogos, bases de datos (Pubmed, Scielo), buscadores y webs en internet, que constituyen fuentes secundarias. Con el programa Power Point® de Office 365, se elaboraron las figuras que se incluyen en esta revisión.

## INTERLEUQUINA 6

La IL-6 es producida por diferentes tejidos y fue la primera mioquina que se descubrió secretada al torrente sanguíneo debido a la contracción muscular [1]. Así, además de ser sintetizada por células del sistema inmune y adipocitos, también lo es por mioblastos, cultivos de miotúbulos humanos y células madres musculares asociadas. En la actualidad, la isoforma muscular de la IL-6 es considerada una sustancia antiinflamatoria y reguladora de la respuesta inflamatoria aguda,

dado que facilita la liberación del antagonista de la IL-1R y también de la IL-10, ambas antiinflamatorias; al mismo tiempo inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en humanos [10].

La IL-6 se descubrió por casualidad como una mioquina debido a la observación de que se incrementaba de manera exponencial y proporcional al tiempo e intensidad del ejercicio y a la cantidad de masa muscular de los sujetos [11,12]. Se ha demostrado consistentemente en humanos el aumento en la concentración plasmática de IL-6 durante el ejercicio hasta niveles de 100 veces su concentración basal en plasma, aunque incrementos menos dramáticos son más frecuentes [2]. Asimismo, a diferencia de como sucede en la sepsis, la respuesta de citoquinas para el ejercicio no es precedida por un aumento en plasma del TNF- $\alpha$ , lo que sugiere que un aumento aislado de la IL-6 se relaciona más con el metabolismo y un efecto antiinflamatorio que con un proceso inflamatorio [13].

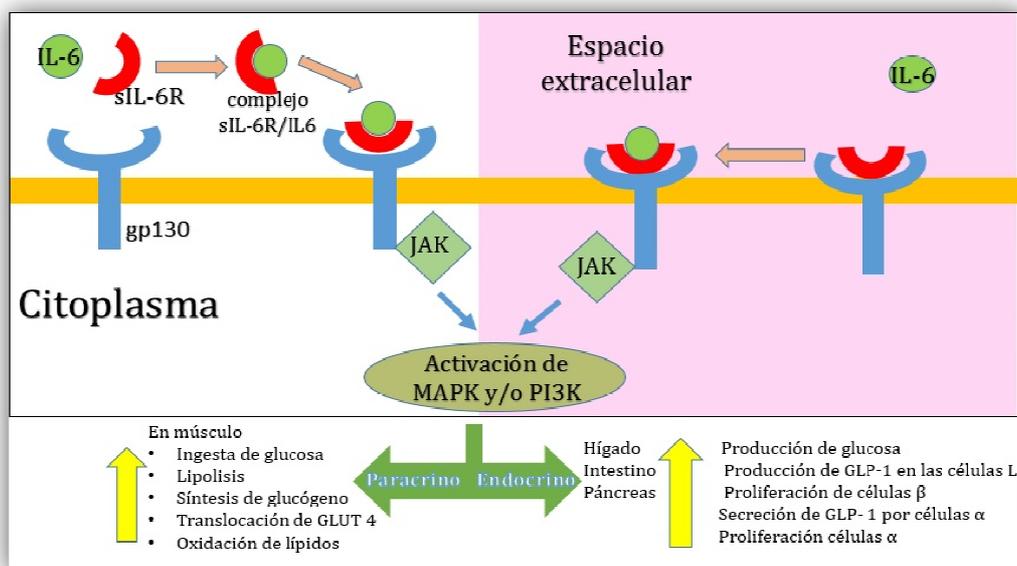
La IL-6 se une a su receptor (IL-6R) y este a su vez al transductor de señal gp 130 ubicado en la membrana celular. Existen IL-6R mayoritariamente en el tejido adiposo, el músculo esquelético e hígado. El IL-6R puede ser un receptor de membrana o encontrarse en forma soluble en el líquido extracelular, siendo el efecto de la IL-6 dependiente de la disponibilidad de ambas formas. La vía de señalización (Fig. 1) asociada al receptor soluble se relaciona predominantemente con efectos inflamatorios, mientras que la asociada con el receptor de membrana con antiinflamatorios [14,15].

Al contrario de lo que se consideró al principio, el incremento en los niveles de IL-6 durante el ejercicio no es consecuencia de una respuesta inmunológica debido a la lesión en los músculos que se contraen [16]. Trabajos posteriores demostraron que los niveles de ARNm de la IL-6 en monocitos, no aumentan como resultado del ejercicio; hoy se sabe que las células musculares, son la fuente principal de la producción de la IL-6

durante el ejercicio [17]. Sin embargo, se ha documentado un papel de la IL-6 en la regeneración de las fibras musculares dañadas, al promover la activación de células satélite, las que incrementan la regeneración de los miotúbulos durante el ejercicio extenuante y prolongado [18].

Se ha observado que durante el ejercicio aumenta la síntesis de óxido nítrico (NO), el cual incrementa la transcripción del gen de IL-6 en el músculo activo, por medio de modificaciones de óxido-reducción o por nitrosación de proteínas nucleares

o citoplasmáticas [19]. En un estudio se demostró que la inhibición farmacológica de la producción de NO durante el ejercicio, atenuó el aumento de los niveles de ARNm de IL-6 en el músculo esquelético humano. Además, se evidenció que la infusión intra arterial prolongada de NO exógeno fue acompañada por aumentos en el ARNm de IL-6 contenido en el músculo esquelético en reposo [19].



**Figura No. 1.** Vía de señalización y acciones de la IL-6. La señalización inicia al unirse la IL-6 a su receptor y al gp130, esto desencadena la fosforilación de la subunidad de tirosina de este receptor, activando la JAK-quinasa en su dominio intracelular [18], lo que provoca, a su vez, la activación de AMP-quinasa y/o PI3-quinasa iniciando vías de señalización que median los efectos fisiológicos de la mioquina. Elaboración propia, basado en [2,11,13,20].

Como respuesta al entrenamiento físico, los niveles de IL-6 plasmática, en reposo, están regulados a la baja, mientras que la expresión de IL-6R está regulada al alza [21]. En respuesta al entrenamiento, el contenido basal de ARNm de IL-6R en el músculo aumenta aproximadamente un 100%. De este modo, con el entrenamiento, la regulación a la baja de IL-6 está parcialmente contrarrestada por el incremento en la expresión de IL-6R, con lo que se consigue aumentar la sensibilidad a la IL-6. La inactividad física llevará al

músculo esquelético a desarrollar resistencia a IL-6 y a presentar niveles circulantes basales elevados de esta, lo que podría estar relacionado con el desarrollo de la resistencia a la insulina [1,21].

Existen indicios de que la IL-6 es capaz de modular en el sistema nervioso central el apetito y la ingesta, lo que especialmente relevante en la regulación a corto plazo de la ingesta post -ejercicio [14]. Asimismo, actúa “sensor de energía”, tanto la expresión de ARNm de IL-6

intramuscular como la liberación de la proteína, están exacerbados cuando el glucógeno intramuscular está comprometido, sugiriendo que la IL-6 está relacionada con el contenido de glucógeno. Numerosos estudios muestran que el incremento plasmático de IL-6, causado por el ejercicio, es atenuado por la ingesta de glucosa [22].

Otra acción de la IL-6 se encuentra relacionada con la grasa parda. Esta ha sido descrita no solo en neonatos sino también en humanos adultos [23], y se asocia con la termogénesis y un aumento del metabolismo [24]. El aumento de la IL-6 producto del ejercicio activa la grasa parda y provoca el apardamiento de la grasa blanca [11], generando un aumento del gasto energético.

La circulación hepato esplénica remueve la IL-6 durante el ejercicio, este podría constituir el mecanismo que limita los efectos negativos de una elevación crónica de la misma [25].

## MUSCLINA

La musculina es una hormona peptídica que se produce en respuesta a la actividad física en el músculo esquelético, secretándose a la circulación sistémica. Presenta similitud con la familia de péptidos natriuréticos (NP). Sus principales acciones se han detectado en el propio músculo e hígado [26,27], por lo que su secreción está involucrada con un aumento en la sensibilidad a la insulina y del metabolismo hepático y graso [8].

En condiciones *in vitro* e *in vivo*, se ha demostrado que disminuye la resistencia a la insulina al alterar la fosforilación de la proteína quinasa B (Akt) [26]. En modelos animales se determinaron los niveles de musculina en el músculo esquelético, en ayunas y tras alimentarse, registrándose un aumento en su concentración tras la alimentación. Al inducir diabetes en ratones por medio de estreptozotocina se observó una disminución en la expresión de ARNm de musculina [27]. *In vivo* una sobreexpresión de ARNm de musculina, se asocia con insulinoresistencia y obesidad, lo cual no se ha comprobado en humanos [8].

Además, es de interés particular la posible determinación de la musculina como factor influyente en la resistencia al ejercicio. En ratones a los que se les inhibió la secreción de musculina se demostró una reducción de la tolerancia frente al ejercicio. Tras administrar musculina exógena mejoró el rendimiento del animal [28,29]. Este efecto sobre la mejora en la resistencia física mediada por la musculina, sugiere su participación en el incremento de la biogénesis mitocondrial y otros semejantes a una potenciación de la acción de los NP cardíacos (Fig 2.), como la angiogénesis, la lipólisis y el apardamiento de grasas [29]. No obstante, el papel de la musculina en el metabolismo de la glucosa aún es un terreno de poca exploración, y es necesario esclarecer si es posible o no un traslado de las situaciones descritas al ser humano.

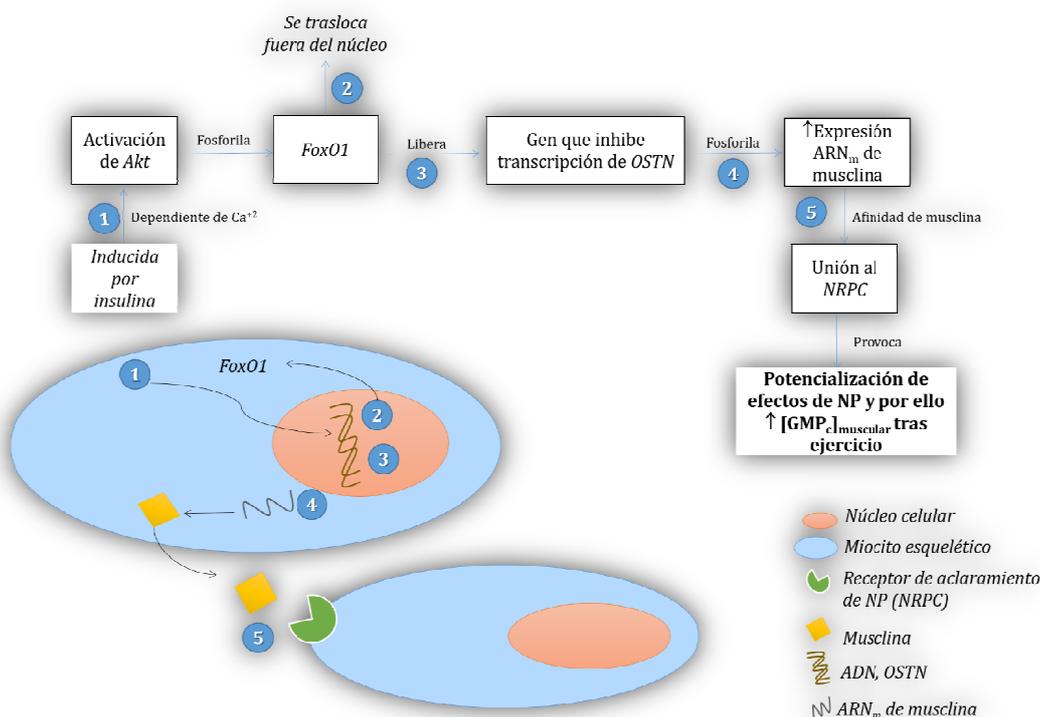
Además, deben aclararse los efectos que la dieta, el segmento corporal activado, y los planes de ejercicio, continuo o en intervalos, ejercen sobre la regulación de la musculina [8,27].

## MIOSTATINA

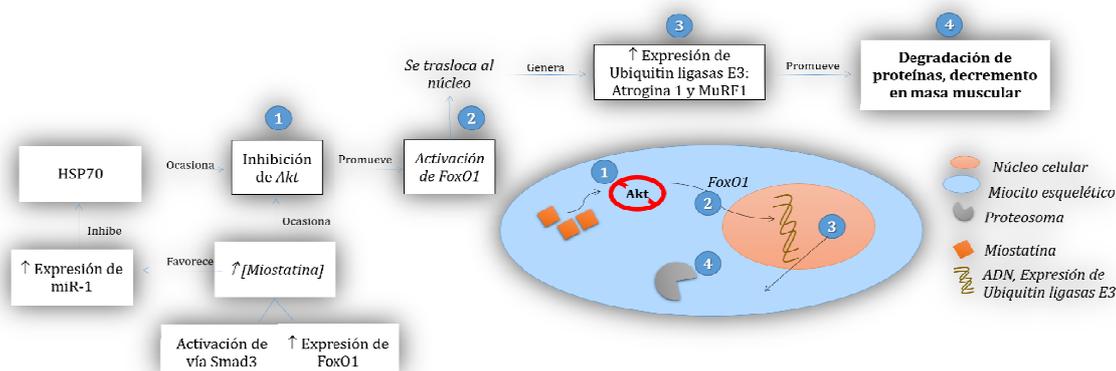
La miostatina se sintetiza como una proteína inmadura, por reducción proteolítica mediada por la furina, se separa en un péptido latente asociado (LAP) cuya secreción tiene efectos auto y paracrinos y un péptido maduro de secreción endocrina. A pesar de que ambas formas se liberan a la circulación, únicamente el segundo péptido interactúa con receptores de actina tipo IIB (ActRIIB) y el receptor de TGF- $\beta$  tipo I (ALK5), relacionándose con un papel en la regulación de la masa muscular [30].

En el cromosoma 2, se encuentra el gen encargado de la síntesis de la miostatina, al aumentar la concentración de la glucosa y del palmitato, se activa la transcripción de este gen dando lugar a cascadas intracelulares que reprimen la vía de señalización que regula el metabolismo glucosídico mediado por insulina. Por otro lado, cada vez es más claro, que un aumento en la miostatina está implicado en los mecanismos genéticos y

epigenéticos que disminuyen la masa muscular (Fig. 3) [30-32].



**Figura No. 2.** Vía de señalización y acciones de la musculina. La expresión de ARNm de la musculina se relaciona con la activación/fosforilación de Akt inducida por insulina y dependiente de  $Ca^{2+}$ . Cuando se activa, la fosforilación nuclear de FoxO1 lo trasloca al citoplasma, permitiendo la liberación del gen que inhibe la transcripción de musculina (OSTN). La musculina se une a receptores de aclaramiento del NP (NRPC), disminuyendo la eliminación de NPA y NPB, éstos aumentan la concentración de GMPc, por lo tanto, la musculina potencia los efectos del NP y la concentración muscular de GMPc. Sus efectos incluyen aumento en las vías de señalización del NO y del PGC1-alfa dependiente de la biogénesis mitocondrial. La actividad física favorece la fosforilación de la Akt. Elaboración propia, basado en [28,29].



**Figura No. 3.** Vía señalización y acciones de la miostatina. El aumento de la miostatina debido a la activación de ChREBP y SREBP1c, o bien, al incremento de miR-1, inhibe Akt. Esta inhibición activa a FoxO1, desfosforilándolo, de manera que se desplaza hacia el núcleo. En el núcleo celular, FoxO1 favorece la expresión de ARNm de las ligasas de ubiquitina E3, las cuales activan la vía de degradación proteica proteosomal, disminuyendo la masa muscular. Otras vías descritas de esta señalización no indicadas en la figura, incluyen el efecto inhibitorio de la miostatina sobre la hormona de crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), también mediadas por la inhibición de Akt. Elaboración propia, basado en [30,31].



Se ha determinado que hay un incremento de miostatina favorecido por el entrenamiento de resistencia y que su decremento, aumenta la masa magra y la formación ósea [31]. Esta mioquina, antes conocida como factor de crecimiento y diferenciación 8 (GDF-8), es altamente versátil y está implicada en patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes tipo II. Específicamente, es fundamental en el control del crecimiento y desarrollo del músculo esquelético; alteraciones genéticas que la sobreexpresan se ligan a resistencia a la insulina, así como la pérdida de masa muscular [32]. Por el contrario, ante inhibiciones hay un aumento dramático en la masa del músculo esquelético por hipertrofia e hiperplasia muscular [33].

Recientemente, las investigaciones se dirigen a esclarecer el papel que tiene en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, y por tanto su relación con el SM [34], así como a su acción en otros tejidos donde se secreta como el músculo cardíaco y el tejido adiposo [20]. En pacientes obesos se ha registrado una mayor expresión de miostatina en el tejido adiposo y en el músculo esquelético, además de un aumento en la resistencia a la insulina, proporcional a la concentración de la mioquina. Se ha planteado la posibilidad del uso de miostatina como diana terapéutica en el tratamiento de enfermedades que generan hipertrofia e hiperplasia muscular, sarcopenia o pérdida de la densidad ósea [35].

## APELINA

En el 2014, se describió por primera vez a la apelina como una mioquina, demostrando un aumento de la síntesis de esta proteína en el músculo esquelético durante el ejercicio [36].

Anteriormente se había identificado en tejido adiposo y cardíaco, así como en cerebro y pulmón [36]. La apelina es secretada al plasma como preproapelina, una proteína de 77 aminoácidos, que posee diversos sitios de corte. La isoforma que se encuentra en mayor cantidad en plasma corresponde a la piroglutamato de apelina. Esta es

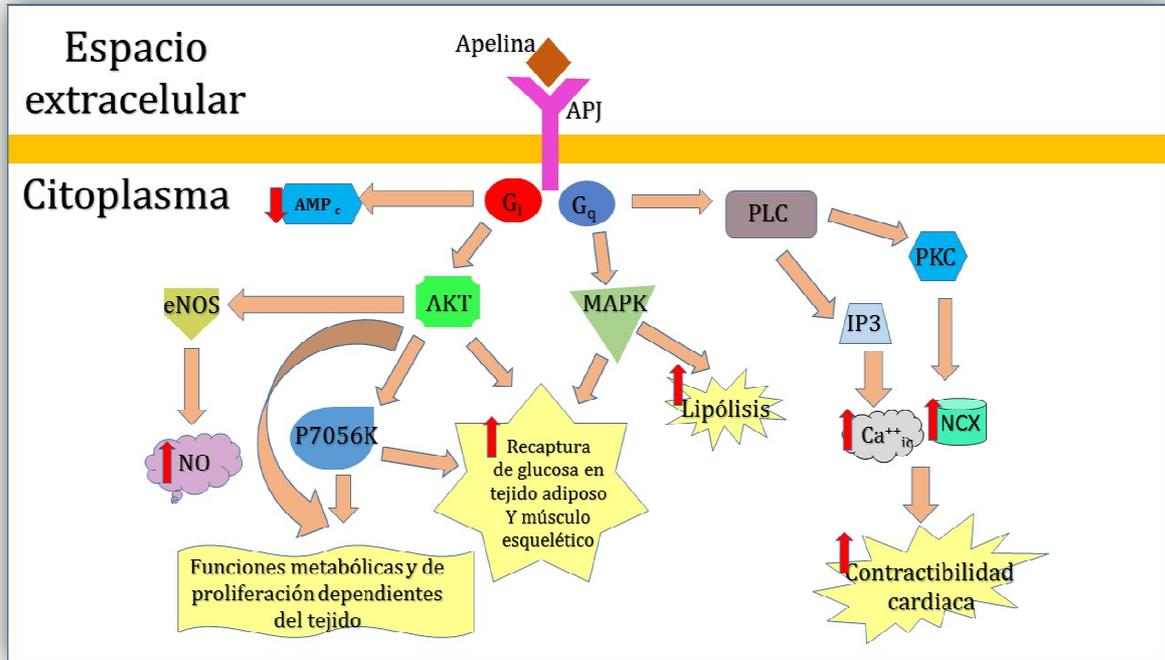
el ligando endógeno de los receptores de apelina (APJ) asociados a proteínas  $G_q$  y  $G_i$  (Fig 4.) [37,38].

Antes se consideraba a la apelina como una adipoquina. Se había establecido que al realizar ejercicio disminuían los niveles séricos de apelina, y se reconocía como un factor a favor de la obesidad [39]. Sin embargo, actualmente se cree que a nivel de músculo aumenta la sensibilidad a la insulina. En un estudio realizado en ratas se indujo resistencia a la insulina con una dieta alta en grasas, y se observó un aumento tanto en los niveles séricos de apelina, como en tejido adiposo, y en algunos grupos musculares. Estos niveles se redujeron al someter a las ratas a ejercicio, con lo que disminuyó la resistencia a la insulina, además se registró un aumento en la síntesis muscular de apelina. En el estudio concluyen que el ejercicio tiene un efecto tejido dependiente, y que a nivel de músculo esquelético disminuye la resistencia a la insulina [40].

Estos efectos tejido específicos han sido bien documentados respecto a la fibrosis en diferentes órganos. A nivel renal se observa que disminuye la fibrosis, por medio de inhibición de receptores del factor de crecimiento transformante Beta ( $TGF-\beta$ ). Por una vía similar, junto con un aumento en la producción de NO, se ha observado reversión de la fibrosis en el miocardio. Por otro lado, a nivel hepático se ha observado como la endotelina y la angiotensina II aumentan la síntesis de la apelina en hepatocitos humanos, promoviendo la síntesis de colágeno y por ende fibrosis [41].

En otro estudio con tres grupos de ratas, sanas (control), hipertensas sedentarias, e hipertensas sometidas a ejercicio, se evidenció que la hipertensión arterial disminuye los niveles séricos y cardíacos basales de apelina. En el grupo de ejercicio aumentaron los niveles cardíacos y séricos de apelina, con respecto a las ratas hipertensas sedentarias, sin embargo, al comparar contra los controles, los niveles cardíacos fueron menores. Además, se demuestra como los niveles de ARNm de APJ en tejido miocárdico eran mayores en las ratas hipertensas sometidas a

ejercicio, con respecto a las ratas control, lo que indica un aumento en la sensibilidad a la apelina producto del ejercicio [42].



**Figura No. 4.** Vía de señalización y acciones de la apelina. La señalización inicia al unirse la apelina a su receptor, esto desencadena la activación de proteínas  $G_i$  y  $G_q$ , lo cual activa vías de señalización secundarias. Asimismo se muestran efectos fisiológicos secundarios a la activación del receptor de apelina. Elaboración propia, basado en [37,38].

Como ya se ha evidenciado, la apelina y sus receptores poseen un papel importante en la homeostasis corporal. Al describir esta mioquina, como inducida por ejercicio, se abren nuevas posibilidades terapéuticas, enfocadas a los beneficios en el sistema cardiovascular [43].

### Folistatina y Fstl1

La folistatina y el Fstl1 tienen su origen en la familia de genes de la folistatina. Estos péptidos son inhibidores endógenos de la familia del TGF- $\beta$ . Específicamente la folistatina fue descrita por primera vez en 1987 como una molécula de 228 aminoácidos, producida en los folículos ováricos que inhibe a la activina [44]. Se expresa además en

diversos tejidos glandulares y en músculo esquelético [45]. También se ha descrito como un inhibidor de la miostatina, cuyo mecanismo ya fue explicado en esta revisión [46].

Se ha evidenciado cómo el ejercicio aeróbico aumenta los niveles séricos de folistatina, y cómo el aumento de esta es dependiente de la intensidad del ejercicio y la contracción muscular. A pesar de esto, se documentó que el órgano responsable de la elevación sérica de folistatina, durante y posterior al ejercicio, es el hígado y no el músculo activo [47]. Con base en este hallazgo, y a pesar de considerarse a la folistatina como una hepatoquina, se pone en evidencia la comunicación



cruzada entre el músculo esquelético y el hígado durante el ejercicio, además de abrir nuevas líneas de investigación, para explicar al ejercicio como tratamiento del SM [48].

La Fstl1 presenta una estructura similar a la folistatina, con los mismos sitios de unión a TGF- $\beta$ ; sin embargo, son diferentes funcionalmente [44]. Se ha descrito su producción en músculo esquelético y cardiaco. En músculo cardiaco se ha evidenciado aumento en las concentraciones de Fstl 1 como contraparte reguladora de procesos isquémicos e inflamatorios [49]. Una explicación más detallada de la acción de Fstl1 en miocardio escapa del objetivo de esta revisión.

El ejercicio aeróbico incrementa la síntesis de Fstl1 en músculo esquelético. En seres humanos, se observó producto del ejercicio, un incremento sérico de hasta 1.2 veces en los niveles de Fstl1 con respecto al basal; estas elevaciones se mantuvieron hasta por dos horas. Los principales estímulos sobre el músculo esquelético que promueven la síntesis de esta proteína son el IFN $\alpha$  y la IL-1, lo que sugiere un origen inflamatorio de la elevación de la misma, sin embargo, esto no puede ser asegurado y requiere más estudios. No se observó aumento en las síntesis de Fstl 1, al estimular eléctricamente la contracción de los miocitos [50]. A pesar de que se ha encontrado elevación sérica de Fstl1 en algunos procesos inflamatorios, el concepto actual, es de ser reguladora de la inflamación [51].

Se ha observado como la Fstl1 disminuye el remodelado miocárdico y la hipertrofia ante la sobrecarga de volumen, lo que representa una diana terapéutica del ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca en estadios tempranos [52]. Otros procesos en los que la Fstl1 se ha visto implicada se resumen en la tabla No. 2. Aunque las acciones que se indican en la tabla No. 1 por parte de la Fstl1 no se han relacionado a la actividad física, se continúan demostrando los efectos positivos de esta molécula en el mantenimiento de la homeostasis corporal ante eventos adversos, y se perfila al ejercicio como mediador de la producción de esta molécula.

## Tabla No. 2

### Acciones de la Fstl1 [43,53-55]

Protección contra ruptura del miocardio post infarto

Promueve formación de osteoclastos

Promueve la condrogénesis

Disminuye apoptosis ante isquemia cerebral

Disminuye apoptosis ante isquemia cardiaca

## CONCLUSIONES

Pese a que el músculo esquelético es el órgano más grande del cuerpo humano, su función como órgano endocrino no había sido descrita hasta hace poco y sigue siendo blanco de continua investigación. La relación causal entre la contracción muscular, producto del ejercicio, y el impacto positivo sobre la condición de salud de un determinado individuo es clara, no obstante, los mecanismos que justifican dicha observación no se comprenden aún en su totalidad.

El descubrimiento de las mioquinas, así como sus acciones y beneficios han confirmado que existe una estrecha interdependencia entre la actividad del músculo esquelético y el funcionamiento de órganos como el tejido adiposo, el hígado, así como el cerebro, todos encargados de numerosas funciones metabólicas que garantizan una adecuada homeostasis corporal. Lo anterior ensancha la comprensión con respecto a los mecanismos responsables de los beneficios del ejercicio, pero incrementa, a su vez, la cantidad de incógnitas por resolver, las cuales van desde los diseños experimentales, por medio de los cuales se han obtenido los resultados anteriormente mencionados, hasta la misma definición de mioquina, la cual se ha tomado por sentado en numerosas ocasiones, sin tomar en cuenta que el músculo esquelético, *in vivo* incluye a otras células con capacidad de secretar estas sustancias, en cuyo

caso el origen de una determinada mioquina podría no ser el miocito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles , exercise and obesity : skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(8):457-465.
2. Raschke S, Eckel J. Adipo-Myokines : Two Sides of the Same Coin — Mediators of Inflammation and Mediators of Exercise. *Mediators Inflamm* 2013.
3. Raschke S, Eckardt K, Bjorklund K, Jensen J, Eckel J. Identification and Validation of Novel Contraction-Regulated Myokines Released from Primary Human Skeletal Muscle Cells. *PLoS One* 2013; 8(4).
4. Albrecht E, Norheim F, Thiede B, Holen T, Ohashi T, Schering L, et al. Irisin – a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Nat Sci Reports* 2015.
5. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene?. *Nature* 2012; 488(7413):E9-E10.
6. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, Mccrindle B, et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis , Hypertension , and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2009; 119(4):628-47.
7. Gotthelf SJ. Prevalencia de síndrome metabólico según definición de la International Diabetes Federation (IDF) en adolescentes escolarizados de la provincia de Salta, Argentina” *Rev Fed Arg Cardiol* 2013; 42(2):119-126.
8. Londoño FJ, Calderón C, Gallo J. Association between Thigh Muscle Development and the Metabolic Syndrome in Adults. *Ann Nutr Metab* 2012;61(1):41-46.
9. Sabán J. Control global del riesgo cardiometabólico: La disfunción endotelial como diana preferencial. En: *Bases fisiopatológicas, clínicas y diagnósticas de los factores de riesgo cardiovascular*. Ediciones Díaz de Santos. 1ra Edición 2009.
10. Leon H, Melo C, Ramírez J. Role of the myokines production through the exercise. *J Sport Heal. Res* 2012; 4(2):157-166.
11. Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Olza J, Aguilera CM, Gil A, Ruiz JR. Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. *Ann Nutr Metab* 2015; 67(1):21-32.
12. Prestes J, Donatto F, Dias R, Frollini A, Cavaglieri C. Papel de la interleucina-6 como señalizador en diferentes tejidos durante el ejercicio físico. *Fit Perform J* 2006; 5(6):348-353.
13. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun* 2011; 25(5):811-816.
14. Santos J, Almada C, Smalley S. Interleucina-6 en la regulación de la ingesta energética post-ejercicio físico. *Rev Chil Nutr* 2013; 40(2):174-180.
15. Reihmane D, Dela F. Interleukin-6 : Possible biological roles during exercise. *Eur J Sport Sc* 2014; 14(3):242-50.
16. Lamy VM, Duchateau J. Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production. *Muscle Nerve* 1999; 4598(1):208-212.
17. Pedersen BK, Febbraio M. Muscle-derived interleukin - 6 — A possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. *Brain Behav Immun* 2005 Sep;19(5):371-6.
18. Belizário JE, Fontes-Oliveira C, Padua J, Akemi J, Vannier E. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL - 6. *Springerplus* 2016; 5(619).
19. Steensberg A, Keller C, Hillig T, Frøsig C, Wojtaszewski JF, Pedersen BK, et al. Nitric oxide production is a proximal signaling event controlling exercise-induced mRNA expression in human skeletal muscle. *FASEB J* 2007; 21(11):2683-2694.
20. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014 Jun;57(6):1087-99.
21. Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK, et al. Effect of exercise , training , and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005; 99(8):2075-2079.
22. Pedersen BK. Muscle as a Secretory Organ. *Compr Physiol* 2013; 3(7):1337-1362.



23. Taittonen M, Laine J, Savisto N. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N Engl J Med* 2009; 360(15):1518-1525.
24. Harms M, Seale P, Brown and beige fat : development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013; 19(10):1252-1263.
25. Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krstrup P, et al. Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 Aug;285(2):E397-402.
26. Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, Kawai K. Musclin, a Novel Skeletal Muscle-derived Secretory Factor. *J Biol Chem* 2004 May; 279(19):19391-19395.
27. Subbotina E, Sierra A, Zhu Z, Gao Z, Rama S, Koganti K, et al. Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112(52): 16042-7.
28. Subbotina E, Sierra A, Zhu Z, Gao Z, Rama S, Koganti K, et al. Musclin -a novel exercise factor. *FASEB J* 2016; 30(1).
29. Yasui A, Nishizawa H, Okuno Y, Morita K, Kobayashi H, Kawai K, et al. Foxo1 represses expression of musclin , a skeletal muscle-derived secretory factor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 Dec; 364(2):358-365.
30. Lee S, Mcpherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(16):2-7.
31. Buehring B, Binkley N. Myostatin – The Holy Grail for Muscle , Bone , and Fat ?. *Curr Osteoporos Rep* 2013 Dec; 11(4):407-414.
32. Durieux AC, Amirouche A, Banzet S, Koulmann N, Bonnefoy R, Padeloup M, et al. Ectopic expression of myostatin induces atrophy of adult skeletal muscle by decreasing muscle gene expression. *Endocrinology* 2007; 148(7):3140-3147.
33. Sharma M, Mcfarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: Expanding Horizons. *Int Union Biochem Mol Biol* 2015; 67(8):589-600.
34. Elliott B, Renshaw D, Getting S, Mackenzie R. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. *Acta Physiol* 2012 Jul; 205(3):324-340.
35. White TA, Lebrasseur K. Myostatin and Sarcopenia: Opportunities and Challenges – A Mini-Review. *Gerontology* 2014 Jan; 60(4):289-293.
36. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell C, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men identification of apelin as a novel miokine. *Int J Obes* 2014 May;38(5):707-13.
37. Ladeiras-lobes R, Ferreira-martins J, Leite-moreira AF. The Apelinergic System: The Role Played in Human Physiology and Pathology and Potential Therapeutic Applications. *Arq Bras Cardiol* 2007; 90(5):343-349.
38. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Valet P, Masri B. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol* 2015 Sep; 763(Pt B):149-59.
39. Sheiban S, Hanachi P, Refahiat M. Effect of Aerobic Exercise on Serum Concentration of Apelin, TNF  $\alpha$  and Insulin in Obese Women. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(6):1196-1201.
40. Yang H, Zhao L, Zhang J, Zhang J. Effect of Treadmill Running on Apelin and APJ Expression in Adipose Tissue and Skeletal Muscle in Rats Fed a High-fat Diet. *Int J Sport Med* 2015 Jun; 36(7):535-41.
41. Huang S, Chen L, Lu L, Li L. The apelin – APJ axis: A novel potential therapeutic target for organ fibrosis. *Clin Chim Acta* 2016 May; 456(1):81-88.
42. Zhang J, Xia C, Fen Y, Xia L, Chen L, Ke L. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2006 Aug; 79(12):1153-1159.
43. Huang F, Zhu P, Huang Q, Yuan Y, Lin F, Li Q. Associations between gene polymorphisms of the apelin – APJ system and the risk of hypertension. *Blood Press* 2016 Aug;25(4):257-62.
44. Schneyer A, Tortoriello D, Sidis Y, Keutmann H, Matsuzaki T, Holmes W. Follistatin-related protein (FSRP): a new member of the follistatin gene family. *Mol Cell Endocrinol* 2001 Jun; 180(1):33-38.
45. Phillips DJ, De Kretser DM. Follistatin: A Multifunctional Regulatory Protein. *Front.*



Neuroendocrinol 1998; 322(19):287-322.

from rupture. EMBO Mol Med 2016 Aug 1; 8(8):949-66.

46. Hansen JS, Plomgaard P. Circulating follistatin in relation to energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2016 Sep; 433:87-93.
47. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio MA, et al. Exercise Induces a Marked Increase in Plasma Follistatin: Evidence That Follistatin Is a Contraction-Induced Hepatokine. *Endocrinology* 2011; 152(1):164-171.
48. Hansen JS, Rutti S, Arous C, Clemmesen JO, Secher NH, Drescher A, et al. Circulating Follistatin Is Liver-Derived and Regulated by the Glucagon-to-Insulin Ratio. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2):550-560.
49. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y, et al. Follistatin-like 1, a Secreted Muscle Protein, Promotes Endothelial Cell Function and Revascularization in Ischemic Tissue through a Nitric-oxide Synthase-dependent Mechanism. *J Biol Chem* 2008; 283(47):32802-32811.
50. Görgens S, Raschke S, Holven KB, Jensen J, Eckardt K. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. *Arch Physiol Biochem* 2013; 119(2):75-80.
51. Chaly Y, Hostager B, Smith S, Hirsch R. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases. *Immunol Res* 2014 Aug; 59(1-3):266-72.
52. Shimano M, Ouchi N, Nakamura K, Van Wijk B, Ohashi K, Asaumi Y. Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108(43):899-906.
53. Liang X, Hu Q, Li B, McBride D, Bian H, Spagnoli P, et al. Follistatin-Like 1 Attenuates Apoptosis via Disco-Interacting Protein 2 Homolog AAkt Pathway After Middle cerebral Artery Occlusion in rats. *Stroke* 2014; 45(11):3048-3054.
54. Kim H, Youl W, Jin S, Kim S, Lim M, Yoon Y. Follistatin-like 1 promotes osteoclast formation via RANKL-mediated NF- $\kappa$ B activation and M-CSF-induced precursor proliferation. *Cell Signal* 2016; 28(9):1137-1144.
55. Maruyama S, Nakamura K, Papanicolaou KN, Sano S, Shimizu I, Asaumi Y, et al. Follistatin-like 1 promotes cardiac fibroblast activation and protects the heart

## INFORMACIÓN DEL AUTOR

Tencio Araya, José Alfredo  
Jtencio90@gmail.com

