

# Miocinas: su rol en la obesidad y en las enfermedades cardiometabólicas

## *Myokines: their role in obesity and cardiometabolic diseases*

Jorge Palacio-Uribe<sup>1</sup>, Carolina Ocampo-Salgado<sup>2</sup>, Pedro Sánchez<sup>1</sup>,  
Juan P. Polanco<sup>1</sup>, Laura Lopera-Mejía<sup>3</sup> y Mauricio Duque-Ramírez<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obesidad, Dismetabolismo y Deporte, Clínica Las Américas; <sup>2</sup>Departamento de Investigación, Servicios en Salud IPS Suramericana; <sup>3</sup>Departamento de Cardiología, CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

## Resumen

**Introducción:** La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Se considera detonante de múltiples enfermedades cardiometabólicas, como el infarto agudo de miocardio, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y el accidente isquémico cerebral. Es interesante conocer diversos factores fisiopatológicos que no dependen solo de la adiposidad, sino también de la masa muscular. Al entender que el músculo como órgano endocrino corresponde al 40% del peso corporal, las miocinas, como sustancias propias de este órgano liberadas desde la contracción, cobran importancia por su efecto antiinflamatorio y cardioprotector, y suponen un esfuerzo mayor para, a partir de su comprensión, realizar una prescripción adecuada del ejercicio. **Objetivo:** Estudiar las funciones de las miocinas como sustancias reguladoras de diversos procesos metabólicos, fundamentales en la homeostasis corporal. **Método:** Se hizo una revisión de tema, resultado de la revisión crítica de la literatura disponible sobre las miocinas, sus funciones y los efectos de la actividad física y el ejercicio en su liberación y acción. **Conclusiones:** El estudio de las miocinas viene en aumento y cobra relevancia clínica. Los efectos antiinflamatorios y cardioprotectores de las miocinas dependen del tipo de entrenamiento y de las cargas aplicadas al músculo una vez ha sido sometido a diferentes tipos de estímulo (aeróbico/anaeróbico, fuerza). Por tanto, la prescripción correcta del ejercicio es crucial en la modulación de estos mediadores: la optimización de su efecto, el acondicionamiento físico y el mantenimiento del peso adecuado.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular. Hormonas. Miocinas. Obesidad.

## Abstract

**Introduction:** Obesity is one of the main public health problems worldwide being considered as a trigger for multiple cardio-metabolic diseases such as acute myocardial infarction, high blood pressure, type 2 diabetes mellitus, cerebral ischemic accident among others. For this reason, it is of interest to know the various pathophysiological factors which depend not only on adiposity but also on muscle mass. Taking into account that the muscle as an endocrine organ corresponds to 40 % of the body weight, the importance that myokines charge as substances of this organ with an anti-inflammatory and cardioprotective character and which are released from muscle contraction is an additional study to perform an adequate Prescription of the exercise. **Objective:** To study the functions of myokines as regulatory substances in various metabolic processes,

## Correspondencia:

\*Mauricio Duque-Ramírez  
E-mail: mduquer@ces.edu.co

Fecha de recepción: 06-07-2020  
Fecha de aceptación: 19-08-2020  
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000121

Disponible en internet: 22-02-2022  
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):77-84  
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*being essential in body homeostasis. Method: It is presented a topic review article, the result of a critical review of the available literature on myokines, their functions and the effects of physical activity and exercise on their release and action. Conclusions: that the study of myokines is increasing and is becoming more important clinical. The anti-inflammatory and cardioprotective effects of myokines depend on the type of training and loads applied to the muscle once subjected to different types of stimulation (aerobic/anaerobic, strength). Therefore, the proper prescription of exercise becomes crucial in the physical conditioning and in the maintenance of the appropriate weight.*

**Keywords:** Cardiovascular disease. Hormones. Myokines. Obesity.

## Introducción

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en un verdadero problema de salud pública, al punto de considerarse como la pandemia del siglo xxi<sup>1</sup>. Esta condición, que tiene sus cimientos desde la resistencia a la insulina, es protagonista de múltiples enfermedades potencialmente prevenibles, que tienen como causa común el daño endotelial; entre estas, las más comunes son la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial y el infarto agudo de miocardio, entre otras<sup>2</sup>.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2018 había más de 1900 millones de adultos (18 o más años) con sobrepeso, de los cuales más de 650 millones eran obesos, lo que equivale al 39% con sobrepeso y al 13% con obesidad en la población general<sup>3</sup>.

En Colombia, y según datos de la encuesta ENSIN 2015, la cual está orientada a estudiar los comportamientos alimentarios y del estilo de vida de los colombianos, se encontró que uno de cada tres jóvenes y adultos presenta sobrepeso (37.7%), mientras que uno de cada cinco es obeso (18.7%), y es más frecuente en población femenina (22.4%) que en población masculina (14.4%)<sup>4</sup>. Curiosamente, a pesar de la caracterización obtenida, la encuesta muestra que uno de cada dos adultos cumple con la recomendación de 150 minutos semanales de actividad física moderada o 75 minutos semanales de actividad vigorosa o fuerte, como recomienda la OMS. Estos datos evidencian la necesidad de fomentar políticas basadas en la promoción de cambios en los hábitos del estilo de vida saludable, partiendo de la buena alimentación y la práctica adecuada de actividad física<sup>3,4</sup>.

El tejido adiposo debe reconocerse como órgano endocrino, capaz de generar disfunción metabólica. La alteración del metabolismo inicia por un proceso inflamatorio crónico leve generado por hipertrofia del adipocito, con posterior lipotoxicidad y desbordamiento de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo para su posterior depósito ectópico en órganos vitales, lo cual

contribuye al hallazgo más importante, que es la resistencia insulínica. Esta última se explica porque los principales órganos que deben responder a la insulina, como el hígado, la grasa y el músculo, fallan y no pueden absorber la glucosa de la sangre fácilmente, lo que hace que el páncreas secrete más insulina para ayudar a mantener la glucosa entre las células.

Sabiendo que el músculo corresponde al 40% del peso corporal, es fácil entender por qué no solo el tejido adiposo tiene un papel central en la fisiopatología de la obesidad y el sobrepeso, sino que los efectos directos del ejercicio, y por ende del músculo, como el aumento de la oxidación del tejido graso o de la actividad antiinflamatoria, la conversión a tejido graso pardo y el incremento de la sensibilidad a la insulina, tienen un rol destacado en el entendimiento y el manejo de los pacientes con alteración metabólica<sup>5,6</sup>.

Las miocinas (citocinas de origen muscular) son péptidos clave que median los efectos anteriormente mencionados en respuesta al ejercicio; su función autocrina, paracrina y endocrina las hacen los agentes responsables de la comunicación intercelular, que induce la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación, regeneración y diferenciación celular, así como efectos quimiotácticos, inducción de la producción de factores de crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas<sup>2,5,6</sup>.

En cuanto al músculo se refiere, se producen aproximadamente 600 clases de citocinas que, al ser liberadas por el miocito, interactúan con células inmunitarias, endoteliales, fibroblastos, osteocitos, hepatocitos y adipocitos<sup>5,6</sup>, con propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Esta liberación, que se ha descrito en el momento de la contracción muscular, se estimula luego de 30 minutos del inicio de ejercicio<sup>5,6</sup>.

Expuesto lo anterior, es importante estudiar qué clase de ejercicio tendría el mejor efecto para la producción de miocinas de tipo antiinflamatorio, para así lograr su máximo provecho en los diferentes tipos de entrenamiento.

## Método

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, como PubMed, Google Scholar, Clinical Key y SciELO, entre otras, utilizando las palabras clave en términos planos y términos MeSH.

## Resultados

A criterio de los autores, se incluyeron 35 referencias bibliográficas y se encontraron múltiples recursos con textos completos, entre los cuales se tomaron de manera preferente las revisiones sistemáticas y las revisiones de tema; sin embargo, se incluyen algunos ensayos clínicos, estudios observacionales y modelos animales. Finalmente, se incluyen dentro de las referencias bibliográficas 16 revisiones sistemáticas, 11 ensayos clínicos, 3 modelos animales, 3 estudios observacionales de corte transversal, 2 estudios observacionales de cohortes y 1 de casos y controles, publicados entre los años 1998 y 2019.

### Las miocinas

El músculo esquelético es un órgano importante y su contracción produce y libera una variedad de miocinas<sup>7</sup>. Existen más de 660 miocinas reconocidas con efectos antiinflamatorios. Se mencionan algunas de las miocinas más estudiadas y su rol en el control y la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y de riesgo cardiovascular, dentro de las cuales se destacan las interleucinas (IL) 6 y 15, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), la folistatina, la irisina y la apelina, en los estudios realizados en el contexto de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria<sup>8-11</sup>.

### FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO

Es una proteína inducida por contracción muscular, que mejora la oxidación lipídica por activación de AMPK. El ejercicio aumenta la expresión de ARNm y la expresión proteica en el hipocampo, por lo cual se ha involucrado en la diferenciación, la plasticidad y la supervivencia neuronal, con mejoría de las funciones cognitivas, como la memoria y el aprendizaje, y estimula el uso de ácidos grasos como fuente energética<sup>12</sup>.

### FOLISTATINA-1

La folistatina-1 (FSTL-1), también llamada osteonectina, tiene un efecto inhibitorio de la activina, la miostatina y la proteína morfogenética del hueso (BMP, *bone morphogenetic protein*), que limitan el crecimiento de la proteína muscular, lo cual lleva a que el músculo pueda tener una buena regeneración (hipertrofia)<sup>13</sup>.

Los organismos que estén bajo estrés, incluyendo el estrés oxidativo, con deficiencia nutricional o hipoxia, entre otros, tienen una capacidad celular de respuesta para mantener una homeostasis; a pesar de estar bajo esta situación y en este equilibrio desempeña un papel principal la folistatina<sup>14</sup>.

### IRISINA

Es codificada por el gen FDNCs, que es un coactivador del PPAR $\gamma$ , y está altamente expresada en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Se secreta durante la contracción muscular y se relaciona con el aumento del gasto energético, por su capacidad de transformar el tejido adiposo blanco en pardo y por aumentar los niveles de la proteína no acopladora 1 (UPC1)<sup>15-17</sup>. Además, aumenta la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo<sup>15</sup>. También se ha encontrado un efecto en el miocardio, que lo protege contra isquemia y daño cardíaco, mejora la función ventricular posisquemia, aumenta el flujo coronario, disminuye el área de infarto, minimiza la caspasa 3 y la anexina V, e incrementa la fosforilación 38 y SUP-1 en el miocardio isquémico<sup>16</sup>.

### INTERLEUCINA 6

Pertenece a la superfamilia que usa el receptor de transducción gp130<sup>17</sup>. La IL-6 es una citocina pleiotrópica innata, producida por el hepatocito, las células T, los macrófagos y las células del músculo estriado y liso, que regula la respuesta de la inflamación aguda y de la hematopoyesis<sup>18</sup>, con un efecto antiinflamatorio mediado por la activación de STAT3<sup>19</sup>.

Desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa, incrementa su síntesis hepática durante la actividad física y genera, además, un aumento de la lipólisis<sup>19,20</sup>.

### INTERLEUCINA 15

Es sintetizada en el músculo esquelético. Se ha demostrado su efecto anabólico y desempeña un papel

crucial en el metabolismo lipídico<sup>21</sup>. Es importante en el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B y T, las células *natural killer*, los macrófagos y los monocitos<sup>22</sup>. Estimula la formación de proteína muscular y la síntesis de fibra muscular, y disminuye la degradación proteica<sup>23</sup>.

## APELINA

Es un péptido vasoactivo de reciente descubrimiento, que ha demostrado ser un ligando endógeno del receptor APJ<sup>24</sup>. La apelina y el receptor APJ fueron encontrados en el sistema nervioso central y en varios órganos periféricos. Entre estos órganos está el sistema cardiovascular, en el que este péptido está presente tanto en el corazón (cardiomiocito) como en el endotelio, y tiene un papel clave en la regulación del tono vascular y la función cardiovascular<sup>24,25</sup>. También se ha encontrado que es secretada por el adipocito y se la ha considerado como una adipocina. Con esto se ha abierto un gran campo de investigación entre la apelina y los trastornos metabólicos<sup>24,25</sup>.

## Efecto metabólico de las miocinas

En el metabolismo de la glucosa, el músculo es responsable del 85% de su captación por los transportadores sensibles a la insulina GLUT-4. En la persona sedentaria aumenta la grasa corporal y visceral, con lo cual se incrementan los niveles de adipocinas proinflamatorias que, desde el punto de vista endocrinológico, generan la resistencia a la insulina, donde participa de manera protagónica la desensibilización de los receptores GLUT-4 a su efecto. La alteración de la sensibilidad a la insulina incrementa la producción de glucosa hepática, disminuye el almacenamiento de glucosa muscular y promueve la acumulación de lípidos en órganos dependientes de insulina, como el músculo, el hígado y el tejido adiposo<sup>9-11</sup>.

Al retomarse la actividad física, las miocinas producidas con el ejercicio contrarrestan el efecto proinflamatorio de las adipocinas, restaurando la sensibilidad de los receptores GLUT-4 a la estimulación por parte de la insulina y reactivando el metabolismo muscular de la glucosa. El mejoramiento del metabolismo de la glucosa por efecto de las miocinas y su rol antiinflamatorio ha demostrado, además, generar beneficios en el corazón y en otros órganos<sup>9-11</sup>.

Este efecto antiinflamatorio se ha encontrado en la mayoría de las miocinas producidas en el músculo y

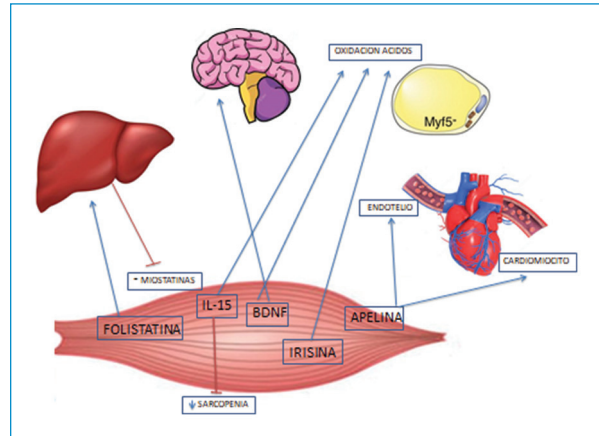


Figura 1. Resumen gráfico de la acción de las miocinas.

en algunas hepatocinas producidas en el hígado, en las cuales se ha estudiado su efecto benéfico cardiovascular en personas físicamente activas<sup>9,10</sup>.

Por el contrario, las personas sedentarias tienen un incremento en la adiposidad que lleva a sobrepeso-obesidad, lo que, a su vez, incrementa las adipocinas proinflamatorias que llevan a desarrollar enfermedades crónicas cardiometabólicas, como la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la enfermedad coronaria<sup>9-11</sup>.

Las miocinas estimulan el crecimiento muscular y habilitan la comunicación con otros órganos, como el tejido adiposo, el hígado y el páncreas<sup>2,5</sup>. También se ha descrito que protegen contra el desarrollo de varias enfermedades, además de las ya mencionadas, y se ha estudiado que previenen el desarrollo de cáncer de mama en la mujer, de cáncer de colon en el hombre y de demencia<sup>6</sup>.

Una vez secretadas las miocinas durante la contracción muscular, se lleva a cabo su actividad, que es autocrina, paracrina y endocrina, todo esto en diferentes vías y órganos lejanos del sitio de producción, que es el músculo. Estos órganos son, entre otros, la grasa visceral, el hueso, el hígado y el sistema nervioso central<sup>5,6</sup> (Fig. 1).

## Actividad física, ejercicio y liberación de miocinas

En los últimos años se ha incrementado el estudio del ejercicio de fortalecimiento como pilar fundamental de producción de miocinas. Cargas constantes de ejercicio de fuerza bien prescrito se han introducido en los programas de rehabilitación cardíaca y metabólica.

Este cambio revolucionario se ha dado porque durante largo tiempo el ejercicio de tipo aeróbico era lo más recomendado en los pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>2,6</sup>.

El ejercicio en circuitos ha demostrado ser efectivo en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, así como en la reducción de la tasa de muerte e inhabilidad. También ha demostrado que reduce la grasa abdominal y el peso<sup>2,6</sup>, y mejora la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina<sup>2,7</sup>.

### **FACTOR NEUROTRÓPICO DERIVADO DEL CEREBRO**

En un programa de ejercicio consistente en cambios del estilo de vida se encontró un aumento en el volumen del hipocampo de un 12% y un 16% en pacientes sanos frente a esquizofrénicos, respectivamente; además, se evidenció una mejoría en los procesos cognitivos y de la memoria. También se ha documentado que niveles bajos de BDNF predisponen a enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Huntington y depresión mayor<sup>12,26</sup>.

La producción de esta miocina se altera con la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 y en el adulto mayor<sup>12</sup>.

### **FOLISTATINA-1**

Los pacientes que se sometieron a trabajos de alta intensidad con cicloergómetro tuvieron un aumento importante en los niveles de FSTL-1<sup>27</sup>. Estos valores altos de FSTL-1 demostraron ser protectores en la enfermedad cardiovascular por una disminución de la disfunción endotelial<sup>13,27</sup>.

### **IRISINA**

Altas concentraciones plasmáticas de irisina llevan a un mejoramiento marcado de la tolerancia a la glucosa y a una disminución del peso corporal. Estos dos resultados se dan porque el aumento en los niveles de irisina induce el cambio del tejido adiposo blanco por pardo, que lleva a un incremento del gasto energético y favorece la utilización de esa grasa parda como fuente energética durante el ejercicio. Queda un largo camino de estudio para la utilización de esta proteína como tratamiento preventivo para el desarrollo de enfermedades asociadas al aumento de peso por incremento en la adiposidad<sup>14,28</sup>.

### **INTERLEUCINA 6**

Otra de sus funciones es estimular el cortisol y la lipólisis. Se detecta después de una carga de ejercicio, como el trote, a un 75% del  $VO_{2\text{máx}}$ <sup>29</sup>. El pico máximo de IL-6 se da al terminar el ejercicio o poco después de este; la duración del ejercicio y la intensidad son factores importantes en la aparición de la IL-6<sup>29-31</sup>. La producción de IL-6 se genera más con la utilización de grandes grupos musculares<sup>29-31</sup>.

### **INTERLEUCINA 15**

En un estudio reciente, en población adulta mayor de 65 años, se encontró una relación directa entre la disminución de IL-15 y la sarcopenia; por primera vez se documentaron bajos niveles de IL-15 sérica en pacientes con sarcopenia, establecida por bioimpedanciometría eléctrica y dinamometría<sup>32</sup>.

Por otra parte, se ha descrito un aumento de los valores de ARNm muscular para IL-15 luego de un ejercicio agudo<sup>33</sup>, con incremento de los niveles proteicos musculares luego de entrenamiento<sup>33</sup>, así como concentraciones mayores en el líquido intersticial<sup>34</sup>.

### **APELINA**

Se han documentado niveles elevados de ARNm muscular<sup>24</sup>. En 12 semanas de entrenamiento aeróbico se logró demostrar una mejoría significativa en el perfil metabólico y la capacidad cardiorrespiratoria en pacientes con sobrepeso y con diabetes *mellitus* tipo 2. Además, se demostraron, de manera concluyente, los efectos positivos del entrenamiento físico sobre las concentraciones séricas de las nuevas adipocinas, apelina y grelina. Los últimos resultados parecen estar mediados por los efectos sensibilizadores a la insulina del ejercicio, esbozando un nuevo mecanismo ateroprotector<sup>35,36</sup> (Tabla 1).

## **Discusión**

En las últimas décadas se ha sugerido el entrenamiento físico como una estrategia preventiva y terapéutica para controlar y tratar varias enfermedades crónicas no transmisibles, incluidas la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial, las enfermedades cardíacas, la obesidad y la sarcopenia. Se sabe que el ejercicio físico mejora la salud metabólica a través de adaptaciones a varios tejidos, incluidos el músculo esquelético y el tejido adiposo.

**Tabla 1.** Resumen de las principales funciones estudiadas de las miocinas

Miocinas	Origen	Estado en ejercicio	Efectos
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hepatocitos</li> <li>– Células T</li> <li>– Macrófagos</li> <li>– Músculo estriado y liso</li> <li>– Músculo estriado esquelético y liso</li> </ul>	Es una de las miocinas que presenta los cambios más notorios en plasma durante el ejercicio, aumentando su concentración entre 2 y 100 veces su nivel basal	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Responsable de la anorexia inducida por ejercicio</li> <li>– Aumenta la lipólisis</li> <li>– Aumenta la síntesis de glucosa</li> </ul>
IL-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Músculo estriado esquelético</li> </ul>	Estimulada especialmente por el ejercicio de fuerza o resistencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhibe la degradación proteica muscular</li> <li>– Aumenta la lipólisis</li> <li>– Disminuye la absorción de grasas a nivel del intestino delgado</li> <li>– Disminuye la lipogénesis hepática</li> <li>– Estimula la angiogénesis</li> </ul>
BDNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Músculo estriado esquelético</li> </ul>	Estimulado especialmente por el ejercicio de fuerza y aeróbico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mejora la plasticidad neuronal</li> <li>– Mejora las funciones cognitivas</li> <li>– Aumenta la sobrevivencia neuronal</li> </ul>
FSTL-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Músculo estriado esquelético</li> </ul>	Estimulada especialmente por el ejercicio de fuerza y aeróbico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Disminuye la disfunción endotelial</li> <li>– Factor protector para enfermedad cardiovascular</li> <li>– Estimula la hipertrofia muscular</li> </ul>
Irisina	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Músculo estriado esquelético</li> <li>– Adipocito</li> </ul>	Estimulada especialmente por el ejercicio de fuerza y aeróbico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mejora el metabolismo de la glucosa</li> <li>– Promueve la disminución de peso a expensas de la pérdida de grasa</li> <li>– Estimula el cambio de grasa blanca a parda</li> <li>– Aumenta la termogénesis y el gasto energético</li> <li>– Factor cardioprotector</li> </ul>
Apelina	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Músculo liso</li> <li>– Adipocito</li> </ul>	El ejercicio aeróbico estimula su producción a nivel cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Factor ateroprotector</li> <li>– Regula el tono vascular y la función cardiovascular</li> </ul>

El miocinas esquelético es el órgano principal que contribuye al metabolismo corporal. La identificación de mioquinas inducidas por el ejercicio establece un nuevo paradigma en la biología del ejercicio, que ayuda a la homeostasis metabólica. La producción de las miocinas por el músculo crea un acoplamiento entre este y otros órganos, como el tejido adiposo, el hueso, el hígado, el riñón y el cerebro, que limita la expresión de sustancias inflamatorias en unos tejidos y estimula su biosíntesis en otros.

Dada la gran diferencia entre los tipos de ejercicio y las respuestas metabólica y molecular, las miocinas que son sensibles al ejercicio podrían servir como biomarcadores pronósticos, que reflejan la mejoría del metabolismo corporal. En el futuro, los perfiles de expresión de las miocinas identificadas podría proporcionar medios para coordinar programas individualizados de ejercicio y como parte del tratamiento de las enfermedades metabólicas.

Mejorar la comprensión del efecto que tienen diferentes tipos de entrenamiento (aeróbico vs. fortalecimiento, intensidad, duración, etc.) en la inducción de estas sustancias para optimizar así su potencial

beneficio en el control de enfermedades crónicas no transmisibles, su efecto antiinflamatorio y cardioprotector, permitirá tener una base más sólida al momento de realizar la prescripción individualizada del ejercicio, así como durante el seguimiento de la respuesta a los planes terapéuticos propuestos, complementada con mediciones antropométricas y bioquímicas.

Es esperanzador saber que, en el mediano plazo, la correlación clínica de estas moléculas con la fisiopatología de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento (uso de las miocinas como biomarcadores, factores diagnósticos y pronósticos) permitirá una mayor utilidad clínica, incluso desde el planteamiento de nuevas hipótesis a partir de las cuales se puedan explorar opciones terapéuticas con estas dianas farmacéuticas, con beneficios como la inducción de grasa parda y la activación de la termogénesis, entre otros. Las miocinas se seguirán estudiando hasta conseguir validar su utilidad para el tratamiento de enfermedades metabólicas, razón por la cual la puerta sigue abierta para profundizar aún más en su comprensión, de alta importancia en el futuro de la medicina.

## Conclusiones

Las miocinas han proporcionado una nueva base para comprender los mecanismos moleculares y los efectos beneficiosos del entrenamiento físico sobre la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad en las enfermedades cardiometabólicas. Estas desempeñan un papel importante en la disminución de procesos inflamatorios producidos por las citocinas que se generan en el tejido adiposo.

Los cambios en los estilos de vida siempre han sido importantes para mejorar la salud; sin embargo, cada vez es más claro, desde la fisiología y la bioquímica, el sustento y las bases moleculares del beneficio del ejercicio en la salud, la modulación de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, y por ende del papel que desempeña el músculo en la homeostasis corporal. La generación de conocimiento en este campo permite dilucidar, por ejemplo, la importancia de proteínas como la follistatina en el restablecimiento de procesos celulares en personas con alta carga de estrés, que previene la degeneración celular y su potencial impacto en la oncogénesis, así como el impacto de la irisina en la inducción del perfil antiinflamatorio de otras interleucinas y su rol modulador del metabolismo de los lípidos y la glucosa, entre otros.

El papel de cada una de estas miocinas será una herramienta clave en el control de la enfermedad cardiovascular, haciendo objetivo y cuantificable el impacto de la actividad física y el ejercicio, así como un reto para la ciencia y arte de su prescripción.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will. *Fertil Steril*. 2017;107:833-9.
- Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7:1-7.
- World Health Organization. Obesity and overweight, key facts. New York: WHO; 16 February 2018. (Consultado 16-02-2018.) Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Minsalud. Encuesta Nacional de Situación Nutricional. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015. (Consultado 12-12-2019.) Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/encuesta-nacional-de-situacion-nutricional-ensin.aspx>.
- Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:383-92.
- Di Raimondo D, Musiari G, Miceli G, Arnao V, Pinto A. Preventive and therapeutic role of muscle contraction against chronic disease. *Curr Pharm Des*. 2016;22:4686-99.
- Brant C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic disease. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:520258.
- Peake JM, Della Gatta P, Susuky K, Nieman D. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanism and exercise effects. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:8-25.
- Di Raimondo D, Miceli G, Musiari G, Tuttolomondo A, Pinto A. New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention. *Ann Transl Med*. 2017;5:300.
- Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:600-11.
- Brant C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7:e37236.
- Krabbe KS, Mortensen EL, Avlund K, Pedersen AN, Pedersen BK, Jørgensen T, et al. Brain derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1447-52.
- Lara-Pezzi E, Felkin LE, Birks EJ, Sarathchandra P, Panse KD, George R, et al. Expression of follistatin-related genes is altered in heart failure. *Endocrinology*. 2008;149:5822-7.
- Zhang L, Liu K, Han B, Xu Z, Gao X. The emerging role of follistatin under stresses and its implications in diseases. *Gene*. 2018;639:111-6.
- Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism*. 2013;62:1070-3.
- Wang H, Zhao YT, Zhang S, Dubielecka PM, Du J, Yano N, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2017;232:3775-85.
- Taguchi Y, Yamamoto M, Yamate T, Lin SC, Mocharja H, DeTogni P, et al. Interleukin-6-type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoblastic lineage. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110:559-74.
- Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity*. 2019;50:812-31.
- Kern L, Mittenbühler M, Vesting A, Ostermann A, Wunderlich C, Wunderlich F. Obesity-induced TNF $\alpha$  and IL-6 signaling: the missing link between obesity and inflammation-driven liver and colorectal cancers. *Cancers*. 2019;11:1-21.
- Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74:62-8.
- Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Stroud AM, Argiles JM. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E191-202.
- Ganjemi S, Basile G, Monti D, Merendino RA, Di Pasquale G, Bisognano U, et al. Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans. *Mediators Inflamm*. 2005;2005:245-7.
- Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speersneider T, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol*. 2007;584:305-12.

24. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neuro-humoral modulator of the vascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Por Cardiol.* 2005;24:1263-76.
25. Cudnoch Jedrzejewska A, Czarzasta K, Gomolka R, Szczepanska Sadowska E. The role of apelin in pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Kardiol Pol.* 2011;69:89-93.
26. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002;9:224-37.
27. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio M, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology.* 2011;152:164-71.
28. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Kaitlyn K, Gerber J, Robinson M, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Elife.* 2015;4:e09734.
29. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans — effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83:512-5.
30. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24:113-9.
31. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund PB. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;529:237-42.
32. Yalcin A, Silay C, Balik AR, Avcioglu G, Aydin AS. The relationship between plasma interleukin-15 levels and sarcopenia in outpatient older people. *Aging Clin Exp Res.* 2017;30:783-90.
33. Rinnov A, Yfanti C, Nielsen S, Akerstrom TC, Peijs L, Zankari A, et al. Endurance training enhances skeletal muscle interleukin-15 in human male subjects. *Endocrine.* 2014;45:271-8.
34. Pierce JR, Maples JM, Hickner RC. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308:E1131-9.
35. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:707-13.
36. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2012;18:CR290-5.