

Revisión

Fisiopatología y mecanismos de acción del ejercicio en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2

Henry Humberto León-Ariza  ¹, María José Rojas Guardela ¹, Andrés Felipe Coy Barrera ²

¹Departamento de Morfofisiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

²Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia

Cómo citar: León-Ariza HH, Rojas Guardela MJ, Coy Barrera AF. Fisiopatología y mecanismos de acción del ejercicio en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e790. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.790>

Recibido: 08/Noviembre/2022

Aceptado: 16/Enero/2023

Publicado: 19/Mayo/2023

Resumen

Contexto: en la actualidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) constituye una enfermedad de alta prevalencia en el mundo, se caracteriza por una incapacidad para regular la glucosa plasmática e implica para su desarrollo varias fases, las cuales incluyen la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas.

Los mecanismos biológicos que llevan al desarrollo de la enfermedad implican alteraciones intracelulares en órganos como el músculo esquelético, secundarios a lipotoxicidad y glucotoxicidad, los cuales favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina, adicionalmente, la presencia de estas mismas alteraciones en células beta, que da como resultado la reducción en la producción de insulina.

Objetivo: comprender los mecanismos biológicos de cómo el ejercicio influye tanto en la prevención como manejo de la DMT2.

Metodología: se revisaron artículos en bases de datos electrónicas (últimos diez años) y textos guías de Endocrinología y Fisiología del Ejercicio, con relación a la DMT2 y el ejercicio.

Resultados: el ejercicio físico, tanto de fuerza como de resistencia, ha demostrado mejorar la actividad metabólica muscular, reducir la inflamación sistémica, favorecer la función mitocondrial, modificar la composición corporal y contribuir a la función de las células beta. Al parecer, buena parte de estos efectos son secundarios a la acción endocrina del músculo, pero también al impacto metabólico y energético que el ejercicio implica.

Conclusiones: esta revisión demuestra los mecanismos biológicos de cómo el ejercicio es un pilar clave en la prevención y el tratamiento de la DMT2.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, ejercicio físico, glucemia, músculo esquelético, mitocondrias, tejido adiposo, insulina, metabolismo, citocinas, entrenamiento de fuerza.

Destacados

- El desarrollo de la resistencia a la insulina está relacionado con glucotoxicidad y lipotoxicidad en el músculo, el tejido adiposo y el hígado.
- La inflamación crónica está relacionada con la resistencia a la insulina y la disfunción de células beta.
- El ejercicio físico mejora la actividad mitocondrial en múltiples tejidos, lo que reduce los procesos de glucotoxicidad y lipotoxicidad.
- El músculo esquelético produce, durante el ejercicio, citocinas con carácter antiinflamatorio, las cuales contribuyen al manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2.

 **Correspondencia:** Henry León Ariza, Universidad de La Sabana, campus del Puente del Común, kilómetro 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Cundinamarca, Colombia. Correo-e: henrylear@clinicaunisabana.edu.co

Pathophysiology and mechanisms of action of exercise in the management of type 2 diabetes mellitus

Abstract

Background: Currently, the type 2 diabetes mellitus (T2D) is a highly prevalent disease in the world that is characterized by the inability to regulate plasma glucose and involves several phases for its development, including insulin resistance and dysfunction of pancreatic beta cells. The biological mechanisms that lead to the development of the disease involve intracellular alterations in organs such as skeletal muscle, where, triggered by lipotoxicity and glucotoxicity, they condition the development of insulin resistance; and the presence of these same alterations in beta cells that results in reduced insulin production.

Purpose: Understand the biological mechanisms of how exercise prevents aids in the management of type 2 Diabetes Mellitus.

Methodology: Electronic articles from databases from the last ten years as well as Endocrinology and Exercise Physiology text guides in relation to type 2 diabetes mellitus and exercise were reviewed

Results: Both, strength and endurance physical exercise have shown to improve muscle metabolic activity, reduce systemic inflammation, promote mitochondrial function, modify body composition, and contribute to beta cell function. Apparently, part of these effects are secondary to the endocrine action of the muscle, but also to the metabolic and energetic impact that exercise has.

Conclusions: This review demonstrates the biological mechanism in which the exercise is a key pillar for the prevention and treatment of T2DM

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, Insulin Resistance, Obesity, Physical Exercise, Glycemia, Skeletal Muscle, Mitochondria, Adipose Tissue, Insulin, Obesity, Metabolism, Cytokines, Strength Training.

Highlights

- The development of insulin resistance is related to glucotoxicity and lipotoxicity in muscle, adipose tissue, and the liver.
- Chronic inflammation is related to insulin resistance and beta cell dysfunction.
- Physical exercise improves mitochondrial activity in multiple tissues, reducing glucotoxicity and lipotoxicity processes.
- During exercise, the skeletal muscle produces anti-inflammatory cytokines and helps to manage type 2 diabetes mellitus.

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) es una enfermedad caracterizada por una elevación permanente de la glucosa plasmática, se asocia a múltiples complicaciones y requiere de un manejo basado en educación, alimentación, fármacos y un estilo de vida saludable que incluye el ejercicio físico (1). Epidemiológicamente, las cifras de incidencia y prevalencia de la DMT2 son alarmantes, se estima que en 2021 aproximadamente el 10,5% de la población global tenía diabetes (536,6 millones de personas) y que, para 2045, la cifra puede alcanzar el 12,2% (783,2 millones de personas), situación más compleja aún si se tiene en cuenta el alto número de personas diabéticas subdiagnosticadas (2).

Múltiples estudios han demostrado que el ejercicio físico mejora, entre otras, el control

glicémico, el perfil lipídico y la función vascular, además, favorece la sensibilidad a la insulina y, a su vez, reduce la inflamación y los porcentajes de grasa, especialmente visceral (3). Diversos metaanálisis han demostrado que intervenciones centradas en el ejercicio físico son capaces de reducir variables importantes en el seguimiento de la persona con diabetes, como la insulina y la glucemia en ayunas, los índices de resistencia a la insulina y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), entre otros (4).

A pesar de la gran cantidad de evidencia, los mecanismos biológicos que justifican las intervenciones centradas en el ejercicio físico siguen sin ser completamente dilucidados. En este sentido, algunas investigaciones se han centrado en tratar de determinar la mejor intervención en términos de tipo, tiempo e intensidad del ejercicio (5), importantes para la prescripción del ejercicio;

pero en este caso, los objetivos de esta revisión son: actualizar la fisiopatología actual de la resistencia a la insulina y la DMT2 y comprender la fisiología que subyace detrás de las respuestas y las adaptaciones secundarias al ejercicio en la persona diabética. Para el desarrollo de la revisión, se examinaron artículos publicados en los últimos diez años, junto con textos guía de Endocrinología y Fisiología del Ejercicio, donde las bases de datos utilizadas fueron Pubmed, Science Direct y Scopus, y se buscaron las siguientes palabras clave: "diabetes *mellitus* tipo 2", "resistencia a la insulina" y "ejercicio físico", tanto en inglés como en español.

Regulación de la glucosa plasmática

La glucosa plasmática tiene la capacidad de proveer energía a todas las células del cuerpo, además de su importancia en la formación de glicoproteínas y glicolípidos. A pesar de lo anterior, la glucosa plasmática requiere de un control estricto, una disminución aguda de esta puede llevar a la muerte y un aumento crónico es responsable de procesos de glucotoxicidad y producción de productos avanzados de la glicosilación, relacionados en la actualidad con muchas de las complicaciones en la persona diabética (6).

La insulina es una proteína de 5808 Dalton, compuesta por 51 aminoácidos y formada por dos cadenas (alfa y beta), que se produce y se libera en las células beta (β) de los islotes pancreáticos, donde su principal función es la de favorecer el ingreso de glucosa desde el plasma a diversas células, con el objetivo de mantener estables los valores de glicemia (7). La secreción de la insulina está mediada por diversos estímulos que incluyen un aumento en la glicemia, pero también un amplio grupo de señales endocrinas y paracrinas originadas en muchas otras células del cuerpo, incluyendo algunas de los mismos islotes (8).

En la actualidad, se reconoce que la fructosa y los aminoácidos, al tiempo que los estímulos autonómicos de tipo simpático, pero especialmente los parasimpáticos y las hormonas como las incretinas (péptido similar al glucagón (GLP1)

y el polipéptido insulinoatrópico dependiente de glucosa (GIP)) y el glucagón, al parecer favorecen la producción de insulina, al tiempo que otras sustancias, como la leptina y los corticoides, la inhiben (9). Los mecanismos intracelulares que explican el fenómeno de secreción de insulina han sido replanteados recientemente e implican complejas relaciones metabólicas citoplasmáticas y mitocondriales (10).

Luego de recibir múltiples estímulos, la célula beta no solo libera la insulina almacenada en gránulos hacia la circulación portal, sino que también se favorece la transcripción de su gen (INS), ubicado en el cromosoma 11. Algunos factores reguladores de la expresión de dicho gen son: PDX1, MafA y NeuroD1; la traducción da como resultado la pre-proinsulina, que luego de sufrir modificaciones postraduccionales lleva a la forma final de la insulina, además, algunos aspectos propios de la regulación genética son en la actualidad importantes debido al vínculo entre genes y DMT2 (11).

Tras el transporte por el torrente sanguíneo, la insulina se une a los receptores de membranas clásicamente descritas en órganos como el músculo, el hígado y el tejido adiposo, aunque en la actualidad se reconocen los receptores en el endotelio capilar y en múltiples áreas del sistema nervioso, especialmente el hipotálamo (12). El aumento de la insulina plasmática suprime la lipólisis, reduce la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y disminuye la oxidación de lípidos, mientras que en el músculo favorece la captación de glucosa para su almacenamiento u oxidación (13) (figura 1).

Uno de los principales protagonistas en la regulación de la glucosa es el músculo esquelético, el cual tiene la capacidad de cambiar el sustrato energético según esté en estado de ayuno, en estado posprandial o durante el ejercicio, lo que se conoce como flexibilidad metabólica (14). Durante el ayuno, el metabolismo energético muscular utiliza predominantemente grasas, sin embargo, a nivel posprandial, la insulina induce la activación de enzimas que favorecen el metabolismo de la glucosa, aun así, en condiciones fisiológicas en un estado posprandial, hasta un tercio de la glucosa es almacenada en el hígado (15, 16).

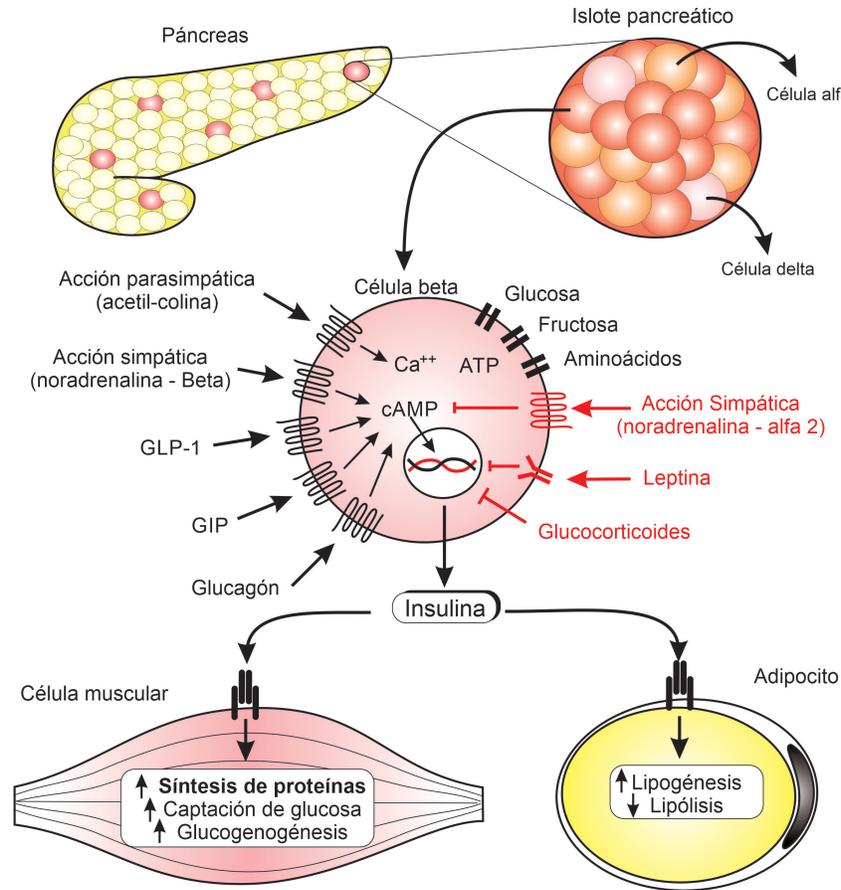


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos que favorecen (en negro) e inhiben (en rojo) la expresión y la liberación de la insulina

Notas aclaratorias: GLP-1: péptido similar al glucagón, GIP: polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa y cAMP: AMP cíclico.

Fuente: elaboración propia.

Resistencia a la insulina y desarrollo de la diabetes

La glucosa es un sustrato energético fundamental para la mayoría de las células en el cuerpo humano. En las células dependientes de insulina, la incapacidad para ingresar glucosa constituye un problema en el contexto metabólico que se acompaña de múltiples efectos (17). La resistencia a la insulina (RI) hace referencia a la incapacidad de las células para ingresar glucosa a su interior, aún en presencia de insulina, y en la actualidad la RI es explicada a partir de alteraciones en la unión de la insulina a su receptor, alteraciones del receptor o alteraciones de las vías de señalización intracelulares (18).

El receptor de insulina es una glicoproteína que cuenta con dos subunidades α (135 kDa) y dos β (95 kDa) unidos por un enlace disulfuro; las subunidades α son extracelulares y contienen el dominio de unión a la insulina, mientras que las subunidades β son transmembranales y tienen actividad quinasa sobre los residuos de tirosina (19). Luego de la unión de la insulina, el receptor se fosforila y, a su vez, el sustrato receptor de la insulina (IRS) que desencadena múltiples cascadas de señalización como fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y, a su vez, la proteína quinasa B (Akt), la cual es la responsable de favorecer la translocación de transportadores GLUT4 y la fosforilación de múltiples factores de transcripción (20).

Condiciones patológicas como la obesidad, se acompañan de una elevación de los niveles de ácidos grasos libres junto a citocinas inflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), las cuales están relacionadas con la resistencia a la insulina a nivel hepático y a nivel del músculo esquelético, al favorecer la fosforilación en serinas y treoninas (Ser/Thr kinasa) y no en tirosinas de proteínas como el IRS (21). Aunque el mecanismo exacto que conduce a RI en el músculo esquelético no se conoce con exactitud, una de las teorías más importantes tiene relación con la elevación de la grasa intramiocelular y los metabolitos de ácidos grasos, fenómeno que se conoce como lipotoxicidad (22).

La lipotoxicidad se origina a partir de los ácidos grasos libres (AGL), donde los AGL se convierten en ceramidas en el interior de las células musculares, un proceso mediado por la dihidroceramida desaturasa 1 (DES1). Las

ceramidas son un conjunto de esfingolípidos que reducen la lipólisis, alteran la función mitocondrial, generan estrés en el retículo sarcoplásmico y favorecen la resistencia a la insulina, esto último al inducir la actividad de Ser/Thr kinasa que fosforila en residuos diferentes a la tirosina al IRS (23) (figura 2).

La insulina en el músculo esquelético es responsable de hasta el 80% del almacenamiento de la glucosa posprandial, la resistencia a la insulina no solo limita la entrada de glucosa al músculo, sino que favorece la gluconeogénesis hepática, contribuyendo aún más a la hiperglicemia (24). Este estado de hiperglicemia favorece la secreción de mayores cantidades de insulina, lo que constituye un estado de hiperinsulinemia; condición que recientemente se ha estudiado en el contexto de la inflamación y el desarrollo de cánceres, probablemente por la unión de la insulina a otros receptores como el de factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1 (25).

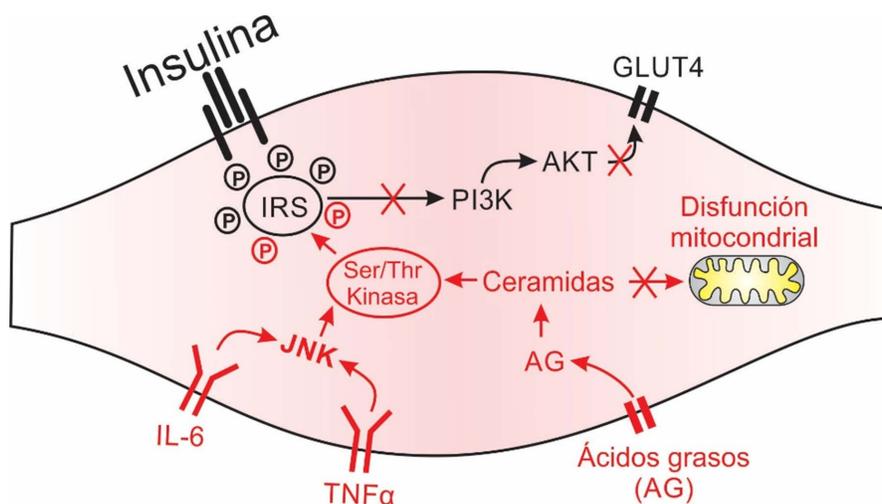


Figura 2. Mecanismos de resistencia a la insulina a nivel muscular, la fosforilación del IRS en residuos de serina/treonina que lleva a una inadecuada translocación de GLUT4
 Notas aclaratorias: JNK: Janus Kinsa, IL-6: interleucina 6, IRS: sustrato receptor de la insulina, PI3K: fosfatidilinositol-3-kinasa y AKT: proteína Kinasa B.

Fuente: elaboración propia.

Disfunción de células beta, papel de la función mitocondrial

Las células beta son responsables de la liberación de la insulina y, como estímulo, la

glucosa al entrar a la célula da paso a la glucólisis, siendo el resultado final: piruvato, dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y adenosín trifosfato (ATP). En la célula beta, el aumento de ATP citoplasmático produce el cierre de canales

de potasio, llevando a la despolarización de membrana, la entrada de calcio y la secreción de la insulina almacenada en gránulos (10).

En la persona con RI, la entrada masiva de glucosa a la célula beta lleva a un estado de glucotoxicidad, caracterizado, entre otras, por una mayor expresión de proteínas de interacción de la tiorredoxina (TXNIP), estas TXNIP llevan a la reducción de tiorredoxinas, las cuales son proteínas antioxidantes; el resultado entonces de la glucotoxicidad es una mayor elevación de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales están relacionadas con efectos antiproliferativos y proapoptóticos en la célula beta (26).

Por otro lado, el aumento de NADH junto con ROS secundarios, en la persona resistente a la insulina y diabética, han sido relacionados con alteraciones en los procesos de expresión de genes nucleares (Pdx1, MafA, Nkx6 y Nkx2.2) (15) y genes mitocondriales, lo que relaciona la disfunción mitocondrial con la patogénesis de la DMT2 (27). Adicional a todo esto, los ácidos grasos no esterificados (malonil-CoA y acil-CoA) que condujeron a la RI, también afectan la función de la célula beta por medio de la apoptosis inducida por ácidos grasos, a la disminución

de la transcripción del gen de la insulina y la formación de ROS (28). Por último, el proceso inflamatorio crónico junto con las citocinas, como la IL-1, también son responsables de favorecer la apoptosis de células beta (29).

Uno de los aspectos más interesantes estudiados en el contexto de la RI y la alteración de células beta es la disfunción mitocondrial, un término amplio que engloba los defectos en la biogénesis, el número, la morfología y la dinámica mitocondrial que conduce a cambios en el metabolismo energético celular (30). En biopsias del músculo esquelético, tomadas de personas con DMT2 y obesos, se encontró que estos tenían mitocondrias de menor tamaño y menor cantidad en comparación con pacientes delgados y sanos (31).

El deterioro mitocondrial conduce a una pobre oxidación de ácidos grasos y, como consecuencia, aumenta el diacilglicerol y acil-CoA graso, relacionados con la RI en células como el rhabdomiocito (16) y, en células beta, la pérdida de la función mitocondrial está asociada a un mayor desarrollo de lipotoxicidad y glucotoxicidad, responsables de la pérdida de funcionalidad (27) (figura 3).

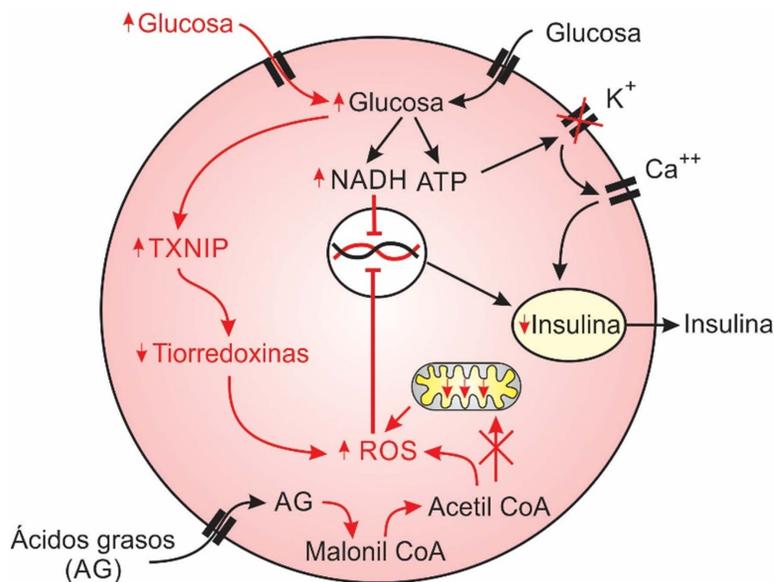


Figura 3. Mecanismos de disfunción de la célula beta pancreática

Notas aclaratorias: en rojo están los mecanismos de glucotoxicidad y lipotoxicidad que llevan a la disfunción de la célula beta, TXNIP: proteínas de interacción de la tiorredoxina y ROS: especies reactivas de oxígeno.

Fuente: elaboración propia.

Ejercicio físico y diabetes

Desde hace mucho tiempo se sabe que el ejercicio físico es fundamental para el control de la glicemia en la persona diabética (32), a pesar de esto, los mecanismos mediante los cuales el ejercicio ejerce su acción parecen aislados y poco relacionados, los cuales convergen en el hecho de que, incluso, una sola sesión de ejercicios produce cambios en la expresión de los genes sin alterar su secuencia y estos cambios son secundarios a la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y la regulación de la expresión vía micro ARN (miRNAs) (33).

La DMT2 se acompaña de un proceso inflamatorio crónico, donde se encuentran elevados de forma patológica las citocinas como: proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina (IL-6), entre otras. El origen de estas son células del sistema inmune, pero también en condiciones como la obesidad, los adipocitos contribuyen de forma significativa en su producción (34).

El ejercicio físico es reconocido por su potencial efecto en la regulación de la inflamación, lo que significa que en condiciones de enfermedad crónica tiene un papel antiinflamatorio (35), el músculo en respuesta al ejercicio lleva a la producción de la interleucina 10 (IL-10) y del antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra), que son citocinas antiinflamatorias que han demostrado limitar el daño de las células beta (36). Buena parte de este efecto está dado por el papel endocrino del músculo esquelético, el cual produce múltiples citocinas llamadas miocinas con papel inmunomodulador (37).

De estas miocinas producidas durante el ejercicio, la IL-6 ha sido ampliamente estudiada, pues se aumenta de forma considerable en actividades de resistencia, desempeñando múltiples funciones en la regulación metabólica e inflamatoria y está asociada al ejercicio (38), la IL-6 requiere, para que exista un proceso inflamatorio, de la presencia de su receptor soluble (sIL-6R), el cual es producido por células activas del sistema inmune (39). La IL-6 podría ser fundamental para procesos fisiológicos, como la reducción de la grasa visceral asociada al ejercicio (40) y la proliferación de las células beta,

previniendo su apoptosis, al tiempo que aumenta la secreción de incretinas como el GLP-1 en células L intestinales (5).

Por otro lado, se ha encontrado que las personas diabéticas almacenan en mayor proporción grasa visceral en comparación con la subcutánea (41) y también poseen una mayor sarcopenia (42), dado lo anterior, miocinas como la irisina, la apelina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la miostatina, el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), la IL-6 y la IL-15, pueden favorecer a la disminución de la grasa visceral (43), asimismo, otras miocinas como la IL-4, la IL6, IL-7 y la IL-15 regulan el crecimiento y el mantenimiento del músculo esquelético (37).

En la actualidad, existe una creciente evidencia del papel de las miocinas y otras citocinas producidas por el hígado (hepatocinas) en la reducción del apetito, el aumento del efecto termogénico de la grasa parda, una mayor liberación de insulina y la regeneración de las células beta (44).

En relación con el tipo de ejercicio, no existe un consenso sobre la mejor estrategia, algunos estudios han demostrado que en personas/pacientes que viven con diabetes tipo 2, el entrenamiento de fuerza reduce aproximadamente el 0,6% de la HbA1c; por otro lado, el ejercicio aeróbico llevó a una reducción de la hemoglobina glicosilada en un 0,32%, pero adicionalmente, una reducción en el índice de masa corporal (IMC), un mayor consumo de oxígeno máximo (VO₂max) y, por lo tanto, una mejor condición física y una reducción del riesgo cardiovascular y la mortalidad (45).

A pesar de que con ejercicios de fuerza y resistencia es posible disminuir los niveles de glucosa plasmática en ayunas hasta en un 9,37 mg/dl, al combinar ambas modalidades de ejercicio se logró una reducción tres veces más en la HbA1c, en comparación con la fuerza o la resistencia solas. Tras 6-8 semanas de entrenamiento de fuerza, se puede evidenciar la mejoría en los valores de glucosa e insulina a través de pruebas de laboratorio. Al continuar con la progresión y la intensidad del ejercicio tras tres meses, se mejora la función de las células beta pancreáticas en

personas con DMT2, incluso tras 12 semanas en personas con diabetes *mellitus* y obesidad, cuyas células beta pancreáticas permanecen con función residual (46, 47).

En resumen, se recomienda que las personas con DMT2 tengan un programa adecuado de entrenamiento que incluya ambas modalidades de entrenamiento, con el objetivo de alcanzar un adecuado control metabólico a largo plazo. Para la prescripción, se debe tener cuenta la frecuencia, la intensidad y la duración adaptada a cada persona según su condición y gustos personales.

Metabolismo muscular de la glucosa

Durante el ejercicio físico, la célula muscular esquelética requiere de cantidades adicionales de sustratos como ácidos grasos y glucosa, los cuales pueden tomar del interior de la célula (glucógeno y triglicéridos intracelulares) o de sustratos almacenados en órganos como el tejido adiposo y el hígado, esto para satisfacer las demandas energéticas que pueden llegar a ser cien veces superiores al reposo (48).

En el caso de la glucosa, el músculo no solo aumenta la sensibilidad a la insulina, sino que además genera una mayor activación de vías como el sustrato de Akt (AS160), que favorece la translocación de GLUT4, una mayor actividad de enzimas como glucógeno sintasa y piruvato

deshidrogenasa (49), adicionalmente, de forma reciente se ha encontrado que el aumento de la temperatura y la deformación mecánica muscular aumentan aún más el transporte de glucosa mediado por GLUT4 (50), esto se traduce en una reducción de la glucosa plasmática que se mantiene en el tiempo y es benéfica para la persona diabética.

En el caso de las grasas como fuente de energía, el ejercicio físico (especialmente de resistencia) aumenta la oxidación de estas y la concentración de perilipinas, proteínas asociadas a los depósitos de grasa, donde hace que estas sean utilizadas como fuente de energía, reduciendo el desarrollo de ceramidas y evitando la resistencia a la insulina, otras adaptaciones incluso incluyen una reducción de los depósitos de grasa y una mayor síntesis de lipasas (51). Algunas intensidades de ejercicio, como el de moderada intensidad, podrían ser mejor que los de alta intensidad, al parecer por el mayor uso de lípidos intracelulares (52).

La irisina es una miocina producida por el ejercicio a partir del clivaje de la fibronectina tipo III con 5 dominios (FNDC5), la cual se ha propuesto como una hormona que favorece la proliferación y la regeneración de la célula beta pancreática, esto a partir de la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK) y la activación de la señal extracelular relacionada con quinasa (ERK), que promueve el incremento de betatrofina (53) (figura 4).

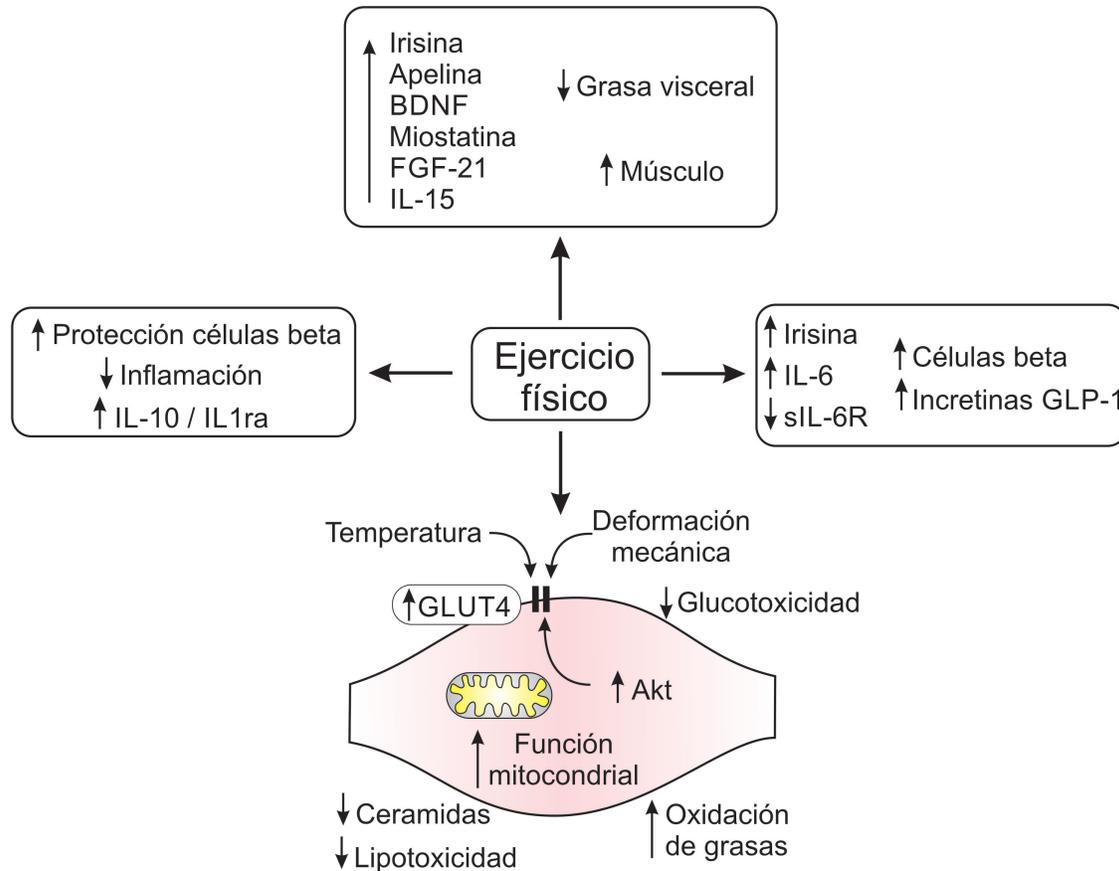


Figura 4. Mecanismos propuestos mediante los cuales el ejercicio físico contribuye al tratamiento de la diabetes

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

La RI y su progresión a DMT2 se presentan como el resultado final de cambios a nivel metabólico en tejidos importantes para la regulación de la glucosa como el músculo, el tejido adiposo y el hígado. En la actualidad, se sabe que los procesos de lipotoxicidad, asociados a obesidad y disfunción del tejido adiposo, junto a la glucotoxicidad originada por una excesiva acumulación en el interior de las células, alteran la actividad mitocondrial. Esta toxicidad lleva a una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y generan cambios en la fosforilación de proteínas en vías de señalización celular clave para el almacenamiento y la utilización de la glucosa como fuente de energía.

Por otro lado, la inflamación crónica de bajo grado que se acompaña de altas cantidades de

citocinas inflamatorias contribuye no solo a la resistencia a la insulina, sino también al desarrollo de la disfunción de la célula beta.

Durante el ejercicio físico, órganos como el músculo esquelético consumen grandes cantidades de glucosa y ácidos grasos para la producción de energía, lo que reduce de forma inicial la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, también el ejercicio es responsable de mejorar la función mitocondrial, no solo en el músculo mismo, sino en células como las células beta pancreáticas.

Finalmente, el ejercicio físico reduce el proceso inflamatorio al favorecer la producción de citocinas (miocinas) con múltiples funciones, que incluyen la reducción de la grasa visceral, la mejora de la masa muscular, la producción de hormonas como el GLP-1 y la mejor función de las células beta.

Declaración de fuentes de financiación

El presente artículo de revisión no recibió financiamiento de ninguna clase.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés referente al presente artículo.

Referencias

- [1] Blonde L, Umpierrez GE, McGill JB, Reddy SS, Berga SL, Bush M, *et al.* American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes *Mellitus* Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract.* 2022 oct;28(10):923–1049. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
- [2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 en.;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [3] Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2017 jul. 1;84(7 supl. 1):S15–21. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s1.03>
- [4] Nery C, De Moraes SR, Novaes KA, Bezerra MA, Silveira PV, Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes *mellitus*: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2017 nov. 1;21(6):400–15. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.06.004>
- [5] Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: Focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2016 febr.;94(2):146–50. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.101>
- [6] Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes *mellitus*: a review. *Mol Med.* 2018 nov. 23;24(1):59. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0060-3>
- [7] Weiss M, Steiner DF, Philipson LH, Feingold K, Anawalt B, Blackman M, *et al.* Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. En: *Endotext.* South Dartmouth, Maryland, Estados Unidos: MDTText.com, Inc.; 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905258/>
- [8] Henquin JC. Paracrine and autocrine control of insulin secretion in human islets: evidence and pending questions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 en. 1;320(1):E78–86. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00485.2020>
- [9] Henquin JC. Non-glucose modulators of insulin secretion in healthy humans: (dis)similarities between islet and in vivo studies. *Metabolism.* 2021 sept.;122:154821. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154821>
- [10] Merrins MJ, Corkey BE, Kibbey RG, Prentki M. Metabolic cycles and signals for insulin secretion. *Cell Metab.* 2022 jul. 5;34(7):947–68. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.06.003>
- [11] Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2018 jul. 1;217(7):2273–89. <https://doi.org/10.1083/jcb.201802095>
- [12] Posner BI. Insulin Signalling: The Inside Story. *Can J Diabetes.* 2017 febr. 1;41(1):108–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.07.002>
- [13] Dimitriadis G, Mitron P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 ag.;93(supl. 1):S52–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70014-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70014-6)
- [14] Smith RL, Soeters MR, Wüst RC, Houtkooper RH. Metabolic Flexibility as an

- Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2018;39(4):489–517. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00211>
- [15] Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(9):81. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4>
- [16] Abdul-Ghani MA, Defronzo RA. Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010;476279. <https://doi.org/10.1155/2010/476279>
- [17] Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019 jun. 1;234(6):8152–61. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [18] Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbato E, Morisco C. Modulation of Insulin Sensitivity by Exercise Training: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021 abr. 1;14(2):256–70. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10057-w>
- [19] Kasuga M. Structure and function of the insulin receptor—a personal perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019;95(10):581–9. <https://doi.org/10.2183/pjab.95.039>
- [20] Akhtar A, Sah SP. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer’s disease. *Neurochem Int.* 2020 my.;135:104707. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104707>
- [21] Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(7):360–9. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2011.05.004>
- [22] Savage DB, Watson L, Carr K, Adams C, Brage S, Chatterjee KK, *et al.* Accumulation of saturated intramyocellular lipid is associated with insulin resistance. *J Lipid Res.* 2019;60(7):1323–32. <https://doi.org/10.1194/jlr.M091942>
- [23] Hammerschmidt P, Brüning JC. Contribution of specific ceramides to obesity-associated metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2022 ag. 5;79(8):395. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04401-3>
- [24] Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake Didactic Synopsis Major teaching points. *Compr Physiol.* 2020;10:785–809. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>
- [25] Zhang AM, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J.* 2021 my. 1;45(3):285–311. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>
- [26] Basnet R, Basnet TB, Basnet BB, Khadka S. Overview on thioredoxin-interacting protein (TXNIP): a potential target for diabetes intervention. *Curr Drug Targets.* 2022 mzo. 4;23(7):761–7. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220303092324>
- [27] Mulder H. Transcribing β -cell mitochondria in health and disease. *Mol Metab.* 2017 my. 31;6(9):1040–51. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.05.014>
- [28] Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2010 febr. 15;12(4):537–77. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2531>
- [29] Usmani-Brown S, Perdigoto AL, Lavoie N, Clark P, Korah M, Rui J, *et al.* β cell responses to inflammation. *Mol Metab.* 2019 sept. 1;27S(supl.):S104–13. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.013>
- [30] Wada J, Nakatsuka A. Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Dysfunction in Diabetes. *Acta Med Okayama.* 2016;70(3):151–8.
- [31] Kwak SH, Park KS, Lee KU, Lee HK. Mitochondrial metabolism and diabetes. *J Diabetes Investig.* 2010 oct. 19;1(5):161–9. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00047.x>

- [32] Creviston T, Quinn L. Exercise and physical activity in the treatment of type 2 diabetes. *Nurs Clin North Am.* 2001 jun.;36(2):243–71. [https://doi.org/10.1016/S0029-6465\(22\)02547-6](https://doi.org/10.1016/S0029-6465(22)02547-6)
- [33] Widmann M, Nieß AM, Munz B. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. *Sports Med.* 2019 abr.;49(4):509–23. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01070-4>
- [34] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes *mellitus* and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013 jun.;13(3):435–44. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>
- [35] Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 oct. 1;1866(10):165823. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
- [36] Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017 ag. 1;47(8):600–11. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>
- [37] León-Ariza HH, Mendoza-Navarrete MP, Maldonado-Arango MI, Botero-Rosas DA. A systematic review of “myokines and metabolic regulation”. *Apunts Medicina de l’Esport.* 2018 oct. 1;53(200):155–62. <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2018.09.003>
- [38] Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6–33.
- [39] León-Ariza HH, Botero-Rosas DA, Ace-ro-Mondragón EJ, Reyes-Cruz D. Soluble interleukin-6 receptor in young adults and its relationship with body composition and autonomic nervous system. *Physiol Rep.* 2019 dic. 1;7(24):e14315. <https://doi.org/10.14814/phy2.14315>
- [40] Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, Legaard GE, Dorph E, Larsen MK, *et al.* Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.* 2019 abr. 2;29(4):844–55.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007-6 p>
- [41] Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, Mahmud M, Kelly C, Sellwood J, *et al.* Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2016 jul. 5;68(1):53–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.597>
- [42] Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes *Mellitus*: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients.* 2021 en. 1;13(1):1–18. <https://doi.org/10.3390/nu13010183>
- [43] Bajer B, Vlcek M, Galusova A, Imrich R, Penesova A. Exercise associated hormonal signals as powerful determinants of an effective fat mass loss. *Endocr Regul.* 2015;49(3):151–63. https://doi.org/10.4149/endo_2015_03_151
- [44] Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients.* 2020 jun. 1;12(6):1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>
- [45] Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J, *et al.* Effect of Long-Term Endurance and Strength Training on Metabolic Control and Arterial Elasticity in Patients With Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Am J Cardiol.* 2009 abr. 1;103(7):972–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.026>
- [46] Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014 abr.;44(4):487–99. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>

- [47] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc.* 2022 feb. 1;54(2):353–68. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>
- [48] Murphy RM, Watt MJ, Febbraio MA. Metabolic communication during exercise. *Nat Metab.* 2020 sept. 1;2(9):805–16. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0258-x>
- [49] Consitt LA, Dudley C, Saxena G. Impact of Endurance and Resistance Training on Skeletal Muscle Glucose Metabolism in Older Adults. *Nutrients.* 2019 nov. 1;11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112636>
- [50] Richter EA. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 febr. 1;320(2):E240–3. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00503.2020>
- [51] Zacharewicz E, Hesselink MK, Schrauwen P. Exercise counteracts lipotoxicity by improving lipid turnover and lipid droplet quality. *J Intern Med.* 2018 nov. 1;284(5):505–18. <https://doi.org/10.1111/joim.12729>
- [52] McGarrah RW, Slentz CA, Kraus WE. The Effect of Vigorous- Versus Moderate-Intensity Aerobic Exercise on Insulin Action. *Curr Cardiol Rep.* 2016 dic.;18(12):117. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0797-7>
- [53] De Sousa RA, Improtá-Caria AC, Cassilhas RC. Effects of physical exercise on memory in type 2 diabetes: a brief review. *Metab Brain Dis.* 2021;36:1559–63. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00752-1>