



# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

**Facultad de Enfermería y Fisioterapia**

**Grado en Fisioterapia**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática.

**“ACCIONES METABÓLICAS DE LAS MIOKINAS  
PROVOCADAS POR LA PRÁCTICA DE EJERCICIO  
FÍSICO. PAPEL DE LA IL-6.”**

**Estudiante: Alberto Recio Tovar.**

**Tutor: Ana Isabel Galán Hernández.**

Salamanca, 2 de junio de 2020

## ÍNDICE.

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. El músculo esquelético como órgano endocrino.....	3
2.2. Miokinas.....	3
2.3. Interleucina 6.....	5
3. OBJETIVOS.....	6
4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	6
5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	7
6. DISCUSIÓN.....	14
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	19
9. ANEXO.....	23

## 1. RESUMEN.

**Introducción.** El músculo esquelético se comporta como un órgano endocrino, liberando gracias a la contracción muscular unas sustancias denominadas miokinas, las cuales van a influir en diferentes órganos y tejidos. La primera miokina descrita fue la Il-6 y además es sobre la cual existe más investigación. Esta miokina va a ser importante en patologías como la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.

**Objetivos.** Conocer la acción a nivel metabólico de las miokinas, en especial de la Il-6, sobre diferentes órganos y tejidos; así como la aplicación terapéutica de las mismas.

**Métodos.** Se realiza una revisión sistemática utilizando 12 artículos obtenidos mediante una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos y lecturas complementarias.

**Resultados.** Los artículos analizados corresponden a revisiones sistemáticas y estudios experimentales, tanto en animales como en humanos. Todos ellos están relacionados con la acción de las miokinas en el organismo tras el ejercicio físico. Las muestras analizadas son pequeñas pero nos permiten obtener una serie de conclusiones relacionadas con los objetivos del trabajo.

**Conclusiones.** Las miokinas liberadas por la contracción muscular durante el ejercicio físico van a producir cambios a nivel metabólico en el organismo, lo que será beneficioso en patologías como la obesidad y la diabetes. Debido a esto será muy importante la práctica del ejercicio físico en estos pacientes. Son necesarios más estudios y muestras más grandes para confirmar los resultados de esta revisión sistemática.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

### **2.1.EL MÚSCULO ESQUELÉTICO COMO ÓRGANO ENDOCRINO.**

El músculo esquelético tiene unas funciones fundamentales, tales como el mantenimiento de la postura corporal y la locomoción<sup>1</sup>. Estas funciones se han estudiado desde hace muchos años y son ampliamente conocidas. En la última década ya ha dejado de ser considerado únicamente como un órgano contráctil para ser considerado también un órgano endocrino ya que produce, gracias al ejercicio, unas hormonas denominadas miokinas<sup>1</sup>. Éstas van a actuar a diferentes niveles, influyendo en tejidos y órganos, tanto cercanos como alejados<sup>2,3</sup>.

El músculo esquelético tiene la capacidad de regular el uso de sustratos, en función de las reservas de éstos y de la necesidad de producir energía<sup>4</sup>.

También es conocido que en músculos sedentarios se produce una mayor expresión de proteínas de transporte y una mayor acumulación de lípidos intramusculares que en músculos ejercitados<sup>5</sup>. La acumulación de lípidos intramusculares se relaciona con un aumento de la resistencia a la insulina<sup>6</sup>, como ocurre en la obesidad o en la diabetes tipo 2.

El músculo esquelético tiene una gran capacidad de adaptación, capaz de responder a situaciones de estrés metabólico provocadas por el ejercicio físico. Dependiendo del tipo de ejercicio se producirán unas u otras adaptaciones, siendo probablemente las miokinas las principales responsables de estos efectos<sup>7</sup>.

Estas hormonas se liberan gracias a la contracción muscular; por tanto, a los beneficios del ejercicio físico que ya sabemos, hay que sumarle los efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos de estas hormonas liberadas por el músculo<sup>2,3</sup>.

Esto va a suponer un posible nuevo enfoque farmacológico para el tratamiento de distintas patologías.

### **2.2.MIOKINAS**

Aunque el estudio de las miokinas es relativamente reciente, su descubrimiento no es tan nuevo. En 1961 Goldstein ya hablaba en una revista de unos “factores humorales” o “factores de ejercicio” que eran liberados por el músculo durante el ejercicio físico, con capacidad de regular la glucemia. En la actualidad se sabe que la

glucemia no está regulada por un único factor, por lo que Goldstein no estaba del todo en lo cierto, pero su idea supondría un punto de partida para futuras investigaciones<sup>8</sup>.

Pedersen et al. comenzaron hace una década a estudiar estos factores de ejercicio, gracias a unas investigaciones sobre la interleucina 6 en respuesta al ejercicio. Con estas investigaciones se confirmó la hipótesis del músculo esquelético como órgano endocrino, cambiando el término “factor humoral” por el de “miokina”<sup>3</sup>. Con este término se identificaba a las sustancias liberadas por el músculo en respuesta al ejercicio. Se liberan debido a las contracciones musculares y tienen efectos paracrin, endocrinos y autocrinos<sup>2,3</sup>

Estudios posteriores de Pederson et al.<sup>2,3,9,10</sup> permitieron categorizar las distintas miokinas en función de los diferentes procesos metabólicos en los que intervienen, claves para las distintas adaptaciones al ejercicio que se producen y la comunicación entre los diferentes órganos y sistemas.

En la actualidad se estima que existen unas 3000 miokinas distintas<sup>11,12</sup>. Este número tan elevado indica la complejidad de la red de comunicación entre los diferentes órganos y tejidos, en relación con el ejercicio y las distintas adaptaciones metabólicas. Sabemos que estas hormonas van a influir en: metabolismo de la glucosa, metabolismo lipídico, metabolismo óseo, equilibrio anabólico/catabólico, sistema circulatorio y sistema inmunológico<sup>13</sup>. Esto va a tener importancia en distintas patologías metabólicas e inmunológicas.

La mayoría de las miokinas no están bien caracterizadas y se necesita un estudio mucho más exhaustivo, pero la dificultad que esto conlleva retrasa el proceso de caracterización. Además la mayoría de estudios sobre las miokinas están realizados en animales y se necesitan muchos más estudios en humanos para conocer con más detalles su modo de acción<sup>13</sup>.

Algo que sí es conocido es que los efectos de las miokinas son relevantes incluso cuando se expresan en cantidades relativamente pequeñas<sup>13</sup>.

Todo esto va a hacer que estas hormonas sean objeto de estudio en futuras investigaciones.

### 2.3.INTERLEUCINA 6.

La primera miokina descrita fue la interleucina 6 (Il-6)<sup>14</sup>, en el año 2000, y es sobre la cual se tiene más información en la actualidad.

Es una proteína formada por 212 aminoácidos, producida por el músculo esquelético, el tejido adiposo y algunas células del sistema inmune<sup>15</sup>. Tiene una relación muy estrecha con el ejercicio físico y su concentración plasmática aumenta después del mismo, como resultado de las diversas contracciones musculares<sup>16</sup>.

La Il-6 está considerada una proteína antiinflamatoria que además regula la respuesta inflamatoria aguda, ya que facilita la liberación de sustancias antiinflamatorias<sup>17</sup>.

Los principales receptores de la Il-6 se encuentran en el músculo, en el tejido adiposo y en el hígado<sup>17</sup>. Las acciones que va a realizar en los distintos tejidos son las siguientes<sup>18-21</sup>:

-En el tejido adiposo va a mejorar la sensibilidad a la insulina y promover la lipólisis.

-En el músculo esquelético va a mejorar la sensibilidad a la insulina y va a incrementar la glucogénesis.

-En el hígado aumenta la glucogenólisis.

-A esto hay que sumarle que una elevación aguda de Il-6 tiene un papel cardioprotector, lo que contrasta con la elevación crónica que tiene efectos adversos.

La Il-6 influye en la regulación de la piruvato deshidrogenasa (PDH), por lo que afecta a la utilización de sustratos en el músculo esquelético. La PDH supone el único punto de entrada para la oxidación de combustible en las mitocondrias<sup>4</sup>.

Todas estas acciones van a hacer que la Il-6 sea objeto de estudio para el tratamiento de la obesidad y de la sensibilidad a la insulina<sup>22</sup>. Esto está en discusión y se debe a que las concentraciones altas de Il-6 también están relacionadas con situaciones patológicas como se ha observado en el daño muscular, dado que la Il-6 es una miokina inflamatoria<sup>23</sup>. Sin embargo, el hecho de que cada vez sean más evidentes los efectos beneficiosos de la Il-6, contrasta fuertemente con la visión clásica de su efecto inflamatorio<sup>17</sup>.

### 3. OBJETIVOS.

El objetivo de esta revisión bibliográfica va a ser recopilar la información más reciente de la que se dispone acerca de las miokinas, con especial enfoque en la interleucina-6. Conocer cómo actúa a nivel metabólico y cómo influye en los diferentes órganos y tejidos, sobre todo después de la práctica de ejercicio físico.

Otro objetivo será conocer la evidencia que existe sobre utilizar la Il-6 como tratamiento para distintas patologías, analizando los pros y contras.

### 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

Para la siguiente revisión sistemática se llevó a cabo una búsqueda mediante: PubMed, la Biblioteca Cochrane y la plataforma de investigación EBSCOhost.

#### *Criterios de inclusión.*

- Ensayos clínicos de no más de 20 años de antigüedad.
- Artículos en inglés y en español.
- Artículos relacionados con la Il-6 y el ejercicio.

#### *Criterios de exclusión.*

- Artículos que por su complejidad metodológica excedían los objetivos de este trabajo.
- Artículos cuya información no era trascendente para esta revisión sistemática.

En la base de datos PubMed se introdujeron las siguientes palabras clave: “Il-6”, “Interleukin-6”, “skeletal muscle”. “skeletal muscles”, “hyperinsulinaemia”. (Véanse los resultados en la Tabla 1).

#### **Palabras clave**

#### **Resultados**

<b>Palabras clave</b>	<b>Resultados</b>
(Il-6[Title]) AND (skeletal muscle[Title])	58
(interleukin-6[Title]) AND (skeletal muscles[Title])	3
(Il-6) AND (hyperinsulinaemia[Title])	5

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Para seleccionar los artículos se procedió a la lectura del título y resumen, seleccionando aquellos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, quedándonos al final con 5 artículos.

A continuación se realizó una búsqueda bibliográfica en EBSCOhost. Se utilizó para ello las siguientes palabras claves: “*myokines*”, “*exercise*”, “*IL-6*”. Los filtros utilizados fueron: artículos con texto completo y publicados entre 2015 y 2020. El resultado fueron 9 artículos de los cuales se escogió 1 en función de los criterios de inclusión y exclusión.

Por último se realizó una búsqueda en la base de datos de la Biblioteca Cochrane, con el objetivo de encontrar algún artículo interesante publicado en el último año. Se utilizó el término “*IL-6*” en el título de registro. Los filtros utilizados fueron artículos publicados en el último año, con fecha de registro en la base de datos de ensayos central de los últimos seis meses y cuya fuente es PubMed. El resultado final fueron 6 artículos, de los cuales se seleccionó 1 acorde con los criterios de inclusión y exclusión.

A estos artículos hay que añadir las 5 revisiones utilizadas para la presente revisión sistemática, obtenidas gracias a la lectura de otros trabajos.

El resultado final fue por tanto los 12 artículos utilizados en esta revisión sistemática

## **5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.**

Para comprender mejor los resultados, vamos a estructurar el análisis de los mismos en función de si analizamos revisiones o estudios experimentales. Además los estudios experimentales los vamos a dividir en función de si se realizan en animales o en personas. Todo ordenado por orden cronológico. En el anexo del trabajo se recogen, en las tablas 2 y 3, los resultados de los artículos analizados.

### **REVISIONES**

Se analizan 5 revisiones:

-León-Ariza et al.<sup>7</sup> realizaron una revisión en 2012 en la que se pretendía presentar los descubrimientos más recientes acerca de las miokinas producidas a través del

ejercicio y su influencia en determinadas patologías. Las miokinas analizadas en esta revisión fueron: Il-6, Il-8, Il-15, factor neurotrópico derivado del cerebro, factor de crecimiento fibroblástico 21, factor inhibidor de la leucemia y visfatina. En esta revisión se llega a la conclusión de que las miokinas tienen un papel fundamental en la regulación metabólica y en el control de la inflamación crónica asociada al proceso patogénico de ciertas patologías, tales como la obesidad, la resistencia a la insulina o la aterosclerosis. Por tanto, el ejercicio físico va a ser fundamental en estas afecciones. Además también se sabe que el tejido adiposo influye negativamente en el tejido muscular, debido a que las adipokinas influyen en el comportamiento metabólico del músculo esquelético, provocando una alteración de la función mitocondrial y un aumento de la concentración de lípidos intramusculares. Esto explicaría las dificultades iniciales de las personas obesas al practicar ejercicio.

-En 2014 Iizuka et al.<sup>1</sup> realizaron otra revisión, la cual se centró en la función del músculo esquelético como órgano endocrino, dejando a un lado las funciones más conocidas de mantenimiento de la postura corporal y la locomoción, y en sus posibles nuevos enfoques farmacológicos. Las palabras que utilizaron para realizar esta revisión fueron: células del músculo esquelético, miokinas y ejercicio. En esta publicación se pone de manifiesto la importancia de las miokinas en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2, así como la existencia de estudios sobre su papel en la recuperación de la disfunción cardíaca, debido a la relación que existe entre el músculo esquelético y las enfermedades vasculares. También existe un factor inducido por el ejercicio, perteneciente a la familia de la Il-6, que afecta al crecimiento de células cancerígenas<sup>24</sup>. Todo esto va a mostrar la importancia del ejercicio físico, el cual provoca la liberación de las miokinas gracias a la contracción muscular, en el manejo de estos trastornos clínicos.

-En 2015 Narsale y Carson<sup>25</sup> realizaron una revisión con el objetivo de presentar los avances más recientes que existían acerca del papel de Il-6 como terapia en la caquexia asociada al cáncer, para ello esta revisión analizó la acción de la Il-6 en el músculo, en el hígado y en el intestino. Es importante saber que la caquexia es un estado de desnutrición, atrofia muscular, debilidad y fatiga que se produce en la mayoría de los pacientes con cáncer, siendo causa de muerte en muchos de ellos. Los pacientes con cáncer avanzado muestran niveles elevados de IL-6 en plasma, lo cual está implicado en la anorexia que presentan. La utilización de ciertos fármacos como

puede ser la talidomida, producen una disminución de los niveles de Il.6 plasmático. Esto va a mejorar la sintomatología de los pacientes. Se ha demostrado en varios modelos de cáncer en ratones que el bloqueo de la Il-6 ha atenuado la progresión de la caquexia. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estudios son con animales y el estudio en personas está más atrasado. Además también es necesario analizar de forma más profunda el efecto de la Il-6 en el hígado y en el intestino, ya que están muy relacionados con la caquexia de estos pacientes.

-Ya en 2018, León-Ariza et al.<sup>17</sup> realizan una revisión sistemática sobre miokinas y su papel en la regulación metabólica que pretende recopilar la información más reciente acerca de las miokinas, corregir algunas ideas equivocadas sobre éstas y probar los beneficios derivados de las mismas gracias al ejercicio físico. Para ello se realizó una revisión sistemática exploratoria, en la que se eligieron artículos originales y revisiones sistemáticas que incluyeran los términos “miocinas”, “ejercicio físico” y “regulación metabólica”, entre enero de 2007 y noviembre de 2017 y que estuvieran tanto en inglés como en español. Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed, Web of Science, Ovid y Science Direct. A partir de todos estos criterios se seleccionaron los 4 artículos que más interesaban para la revisión. Se llegó a la conclusión de que el músculo esquelético genera miokinas para garantizar el aporte de sustratos con el objetivo de reponer las reservas de energía y favorecer la reparación tisular. Estas miokinas favorecen la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo y la captación de ácidos grasos por parte del músculo esquelético; también va a producir una reducción del tamaño de los adipocitos, lo que está en relación con los efectos del ejercicio en la obesidad<sup>26</sup>. Determinadas miokinas favorecen la expresión de GLUT4, lo que produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de glucosa durante el ejercicio y las 24 horas posteriores al mismo. Esto va a ser importante en el control de la diabetes mellitus<sup>26</sup>. Los hallazgos obtenidos en esta revisión van a abrir un campo de investigación de fármacos agonistas de los efectos beneficiosos del ejercicio físico.

- Por último utilizamos una revisión de Pérez-López y Gonzalo-Encabo<sup>13</sup> también del 2018. Aquí también se analizan diferentes estudios relacionados con las miokinas y la red de comunicación que establecen entre diferentes órganos y tejidos. Uno de los estudios es el de Catoire et al.<sup>27</sup>, en el que 21 hombres adultos pedalearon con una sola pierna durante 1 hora, mientras la otra pierna permanecía en reposo. En el

análisis posterior de los resultados se observó que en el vasto lateral de ambas piernas se produjo una modificación en la expresión de los genes, aunque es cierto, que en la pierna ejercitada se alteraron más genes que en la pierna en reposo (938 frente a 516). Esto refuerza la idea de la existencia y relevancia de factores circulantes que son capaces de conectar tejidos alejados, regulando las adaptaciones al ejercicio. Otros estudios de Pedersen et al.<sup>2,3,9,10</sup> sobre las funciones de la IL-6 confirmaron la hipótesis del músculo esquelético como órgano endocrino, con capacidad para liberar miokinas durante las distintas contracciones musculares. Además, estos estudios permitieron categorizar muchas de estas miokinas, en función del papel que desempeñan en los distintos procesos metabólicos. Todos estos estudios van a confirmar la existencia de esa red de comunicación producida por las miokinas, las cuales van a ser estudiadas para su utilización en la mejora del rendimiento deportivo, así como para el tratamiento de distintas patologías metabólicas e inmunológica.

En cuanto a los estudios experimentales, se analizan 7. En 3 de ellos se utilizan ratones, mientras que los otros 4 se realizaron en humanos.

Los estudios en ratones son los siguientes:

-El estudio más antiguo analizado en animales es de 2008, de Franckhauser et al.<sup>28</sup> Se realizó con el objetivo de aclarar los efectos que provoca un aumento crónico de IL-6 por parte de los músculos esqueléticos, ya que aunque se han demostrado efectos beneficiosos por parte de la IL-6 en la mejora de la resistencia a la insulina, las personas obesas o con diabetes tipo 2 presentan niveles elevados de IL-6. Para realizar este experimento se utilizaron ratones machos y se dividieron en 2 grupos. A un grupo se le inyectó pCMVo-IL-6, un gen que aumenta la liberación de IL-6; mientras que el otro grupo era el de control y a los ratones se le inyectó una solución salina. Los resultados mostraron que la IL-6 provoca una disminución del peso corporal y de la masa grasa, lo cual es provocado por un aumento en el gasto energético. También se pudo observar que el exceso de IL-6 está asociado con una hipoglucemia, tanto después de las comidas como en ayunas; así como con una hiperinsulinemia. La sobreproducción de IL-6 conduce a una disminución de la absorción de glucosa en el músculo esquelético a pesar de la hiperinsulinemia que se produce. La explicación a esto parece ser una reducción de GLUT-4 en el músculo

en los ratones IL-6. Otro aspecto a tener en cuenta es que la sobreproducción de IL-6 provoca una inflamación sistémica, lo que lleva a una marcada inflamación del hígado sin necesidad de que sea un hígado graso. Toda esta información impide cualquier utilización de IL-6 para el tratamiento de la obesidad a pesar de la disminución del peso corporal que produce, debido a las complicaciones metabólicas. Pero hay que tener en cuenta que en este estudio se elevaron los niveles de IL-6 a la altura de una inflamación crónica en lugar de lo que se observa después del ejercicio normal.

-Lukaszuk et al.<sup>5</sup>, ya en 2012, examinaron la expresión genética de los transportadores de ácidos grasos y de glucosa en ratones salvajes y ratones con deficiencia de Il-6( Il-6 KO), con el objetivo de ver las diferencias entre ambos. También se pretendió observar el contenido de glucógeno y lípidos intramusculares. Para ello se dividieron ambos tipos de ratones en dos grupos de forma aleatoria: sedentarios y ejercitados con natación hasta el agotamiento. En el grupo sedentario se produjo un incremento de los transportadores de ácidos grasos, y en consecuencia, un aumento de lípidos intramusculares en los músculos de los ratones Il-6-KO en comparación con los ratones salvajes. Esta acumulación de lípidos intramusculares también se debe a que existe una relación directa entre la Il-6 y AMPK, la cual estimula la oxidación de ácidos grasos. A pesar de esto no presentaron otras características del fenotipo obeso. Sin embargo, la deficiencia de Il-6 tuvo un efecto menor tanto en la expresión de transportadores de glucosa, como en el contenido de glucógeno en el músculo esquelético en comparación con el grupo control. Los autores concluyen en que los ratones Il-6-KO tienen menor capacidad de resistencia que los ratones control.

-En un estudio de Gudiksen et al.<sup>4</sup> publicado en 2016 se utilizó a unos ratones para probar la hipótesis de que la IL-6 muscular es fundamental en la regulación de la PDH, la cual desempeña un papel esencial en la regulación de la utilización de glucógeno como sustrato muscular esquelético, ya que la PDH es la encargada de transformar el piruvato en Acetil-CoA, que se transformará en energía gracias al ciclo de krebs. Para ello utilizaron ratones control y ratones con deficiencia de IL-6 músculo esquelética. Los ratones tuvieron que correr a 14m/min en una cinta, con una inclinación de 10°, durante 10 min, 60 min o 120 min; la prueba se realizó entre las 8:00 y las 10:30 AM. Los ratones fueron sacrificados a continuación mediante

luxación cervical y se les examinó los músculos cuádriceps. Los hallazgos de este estudio muestran que la falta de IL-6 del músculo esquelético conduce a una actividad elevada de la PDH, tanto en reposo como durante el ejercicio. También prueba que la falta de IL-6 provoca una mayor relación de intercambio respiratorio (RER) durante el ejercicio prolongado, esto sugiere que la IL-6 normalmente disminuye la oxidación de carbohidratos durante el ejercicio a través de los efectos sobre la PDH del músculo esquelético.

Los estudios en hombres son los siguientes:

-Ya en el año 2000 Steensberg et al.<sup>14</sup> realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar si el gran aumento de IL-6 circulante en respuesta al ejercicio se debe a las contracciones musculares, ya que en ese momento solo se había demostrado el aumento local de IL-6 en respuesta a las contracciones musculares e inflamación. Para ello se utilizaron 6 sujetos masculinos. Cada sujeto realizó 5 horas de ejercicio concéntrico con una sola pierna, para tener la otra pierna como referencia y poder comparar. También se quería observar las diferencias arteriovenosas. La concentración plasmática arterial de IL-6 aumentó después de 5 horas de ejercicio con una sola pierna, siendo el aumento más sustancial a las 3 horas. La diferencia arteriovenosa para IL-6 solo fue significativa para la pierna ejercitada. La liberación máxima neta de IL-6 de la pierna en ejercicio fue significativamente mayor que antes de comenzar el ejercicio. Por el contrario, la pierna en reposo tuvo una liberación sin cambios significativos. El presente estudio demuestra que la producción neta de IL-6 durante el ejercicio aumenta considerablemente, lo cual puede explicar la alta concentración plasmática de IL-6 en relación con el ejercicio físico.

-El estudio de Wolsk et al.<sup>29</sup> en 2010 tuvo como objetivo investigar el efecto de la IL-6 en el metabolismo de la glucosa y la grasa humana, in vivo; así como la señalización del tejido adiposo y el músculo esquelético. Para ello se seleccionaron a 16 sujetos varones que cumplieran una serie de requisitos: no fumadores, moderadamente activos físicamente, no medicados, con dieta equilibrada y que no sufrieran enfermedades agudas o crónicas; y se les dividió en dos grupos de ocho personas. Un grupo fue infundido durante 4 horas con IL-6 recombinante humano (rhIL-6) y el otro con suero salino, y se siguieron los cambios durante 2 horas. Las muestras se obtuvieron mediante biopsia con aguja percutánea del músculo vasto

lateral al inicio del estudio, 1 hora después de la infusión y 2 horas después de que concluyera la infusión. También se extrajo sangre cada 30 minutos las 3 primeras horas y cada hora posteriormente. El rhIL-6 aumentó la oxidación de ácidos grasos de todo el cuerpo, seguido de un aumento de la lipólisis. La liberación de ácidos grasos del tejido adiposo no se vio afectada por rhIL-6, ya que aumentó a lo largo del día en ambos grupos. Sin embargo, la liberación de ácidos grasos en el músculo esquelético sí que aumentó, tanto durante como después de la perfusión de rhIL-6. Por otro lado, el metabolismo de la glucosa no se vio afectada por rhIL-6, ya que la concentración sistémica de la misma disminuyó a lo largo del día en ambos grupos. En conclusión, el aumento agudo de IL-6 a niveles normofisiológicos estimula la lipólisis en el músculo esquelético, pero no en el tejido adiposo.

-Más reciente, en 2016, el estudio de Langley et al.<sup>30</sup> tuvo como objetivo investigar el efecto del ejercicio sobre la sensibilidad a la insulina, la composición corporal y los depósitos adiposos en hombres sedentarios; viendo si hay diferencia entre los que presentan sobrepeso y disglucemia, y los que no. Para ello se desarrolló un programa de entrenamiento de resistencia y fuerza durante 12 semanas. Se formaron dos grupos; uno de 11 personas sedentarias con peso normal y metabolismo normal de la glucosa, y otro de 11 personas sedentarias pero con sobrepeso y con disglucemia. Los resultados nos indican que este programa de ejercicio mejoró la sensibilidad a la insulina, la aptitud física y la composición corporal general en ambos grupos, sin diferencias significativas. En cuanto a la IL-6, se produjo un aumento agudo tanto antes como después del entrenamiento en ambos grupos. Su concentración en el plasma no difirió significativamente entre los grupos, y tampoco difirió después de 12 semanas de entrenamiento; su expresión en el tejido adiposo no mostró diferencias entre grupos ni efecto tras el entrenamiento, mientras que la IL-6 en el tejido muscular tendió a expresarse más fuertemente en el grupo disglucémico. Los autores concluyeron que la respuesta relativa al entrenamiento es independiente de la disglucemia entre los hombres sedentarios de la misma edad y que la concentración plasmática de IL-6 no cambió después del entrenamiento a largo plazo, pero sí que respondió al ejercicio agudo.

-El último estudio analizado se realizó en 2019 por parte de Ellingsgaard et al.<sup>31</sup> y tiene como objetivo comprobar la siguiente hipótesis: la IL-6 mejora la función de las células beta del páncreas y la homeostasis de la glucosa, gracias a la regulación del

péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Hay que saber que el GLP-1 actúa sobre las células betas del páncreas estimulando la liberación de insulina. Para ello se incluyeron en el estudio a 52 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 u obesidad, los cuales se dividieron de forma aleatoria en 3 grupos. 19 pacientes fueron tratados con tocilizumab, un antagonista del receptor de Il-6, por vía intravenosa cada 4 semanas. Otros 17 pacientes fueron tratados con sitagliptina, que es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa, por vía oral una vez al día. Los últimos 16 pacientes recibieron placebo, una infusión de placebo cada 4 semanas y una píldora de placebo 1 vez al día. Todos se sometieron a un entrenamiento durante 12 semanas. Sólo 41 pacientes terminaron el estudio. Los resultados demostraron que la Il-6 está implicada en la regulación de GLP-1 ya que el tocilizumab redujo las concentraciones de GLP-1 en respuesta a una comida y al ejercicio; mientras que la sitagliptina aumentó esos niveles, pero solo en respuesta a una comida y no en respuesta al ejercicio, lo que indica que en el contexto agudo los niveles de GLP-1 activos dependen en parte de la IL-6, pero no necesariamente mejorar con el ejercicio. Estos resultados los tenemos en comparación con el grupo placebo. También podemos observar que el tocilizumab puede tener efectos distintos en individuos obesos en comparación con individuos con diabetes tipo 2, ya que los niveles de GLP-1 disminuyeron en los pacientes diabéticos durante el ejercicio, no siendo así en los obesos.

## **6. DISCUSIÓN.**

En la presente revisión se demuestra que aunque las miokinas están siendo en la actualidad un importante objetivo de estudio, suponen un tema relativamente nuevo y sobre el cual queda aún mucho por investigar.

Que el ejercicio sea beneficioso para la salud es algo ya conocido, y el estudio de las miokinas refuerza aún más esta idea. La relación entre ambos es que las miokinas son liberadas por el músculo esquelético durante la contracción, especialmente durante el ejercicio, donde el músculo actúa como un órgano endocrino.<sup>2,3</sup> Además hay que señalar la capacidad de estas hormonas de conectar tejidos aunque estén alejados, como se demuestra en el estudio de Catoire et al.<sup>27</sup>, donde a pesar de sólo ejercitar el vasto lateral de una pierna se produjeron alteraciones en los genes en el vasto lateral de la pierna de reposo, y no solo en la ejercitada.

Las miokinas tienen un papel esencial en la regulación metabólica y en el control de la inflamación crónica que se asocia a patologías como la obesidad o la diabetes mellitus tipo 2, lo que pone de manifiesto la importancia de estas hormonas en dichas patologías.<sup>1,7</sup> La principal miokina involucrada en estos procesos es la IL-6, que además es la miokina sobre la que más información se dispone y sobre la que nos centramos en esta revisión.

La práctica de ejercicio físico va a producir un incremento en la concentración plasmática de IL-6 de forma general, y no solo de forma local en los lugares donde se produce la contracción muscular<sup>14</sup>. Esto es muy importante ya que cualquier ejercicio que realice una persona va a producir este aumento general de IL-6, beneficiándose de sus efectos en todo el cuerpo y no solo en la zona local.

El ejercicio es muy importante en el tratamiento de la obesidad y está íntimamente relacionado con la función de las miokinas, las cuales favorecen la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo y la captación de ácidos grasos por parte del músculo esquelético; produciendo además una reducción del tamaño de los adipocitos.<sup>26</sup>

El estudio de Lukaszuk et al.<sup>5</sup> realizado en ratones prueba que los animales con deficiencia de IL-6 presentan un mayor acumulación de lípidos intramusculares que aquellos que no tienen esa deficiencia. La acumulación se considera que se debe a la relación que existe entre la IL-6 y AMPK, que estimula la oxidación de ácidos grasos. Este estudio probaría la eficacia de la IL-6 frente a la obesidad, puesto que los pacientes obesos presentan una gran acumulación de lípidos intramusculares, pero hay que tener en cuenta que el estudio es en animales y no en personas.

Otro estudio también en ratones, en este caso de Gudixsen et al.<sup>4</sup>, muestra que una falta muscular de IL-6 provoca una actividad elevada de la PDH aumentando la oxidación de carbohidratos. Por tanto, conseguir aumentar los niveles de IL-6 provocaría una disminución de la utilización de los carbohidratos como combustible, permitiendo la utilización de otro combustible como son los lípidos. Esto supondría un gran beneficio en pacientes obesos, puesto que presentan una gran acumulación de grasa en el cuerpo. Hay que tener en cuenta, al igual que en el estudio anterior, que es un estudio sobre animales y las limitaciones que ello conlleva.

Para comprobar el efecto de la IL-6 en humanos obesos tenemos el estudio de Wolsk et al.<sup>29</sup>, donde se demostró que en pacientes infundidos con IL-6 recombinante humano aumentaba la oxidación de ácidos grasos en comparación con otro grupo control. Sin embargo solo aumentó la liberación de ácidos grasos en el músculo esquelético, y no en el tejido adiposo. Esta limitación se puede deber a que los pacientes no realizaron ejercicio, y simplemente fueron infundidos con IL-6. Probablemente si se hubiera combinado con ejercicio físico también hubiera la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo.

También sabemos que las miokinas van a tener un papel importante en el control de la diabetes mellitus debido a que favorecen la expresión de GLUT4, lo que produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de glucosa durante el ejercicio y las 24 horas posteriores al mismo.<sup>26</sup>

Los resultados del estudio de Ellingsgaard et al.<sup>31</sup> realizado en humanos mostró que la IL-6 está implicada en la regulación de GLP-1, la cual estimula la secreción de insulina por parte del páncreas, por lo que será de crucial importancia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hay que tener en cuenta que el estudio muestra que los niveles activos de GLP-1 dependen en parte de la IL-6, pero no necesariamente mejoran con el ejercicio.

El estudio Lukaszuk et al.<sup>5</sup> realizado en ratones donde se compara a ratones normales con ratones con deficiencia de IL-6, muestra que tanto la expresión de transportadores de glucosa como el contenido de glucógeno intramuscular no varió significativamente en ambos grupos tras la práctica de ejercicio.

Por otro lado, el estudio de Langleite et al.<sup>30</sup> quería comprobar si los efectos del ejercicio en hombres sedentarios variaban en función de si presentaban sobrepeso y disglucemia o no. Se compró que el programa de ejercicio realizado por ambos grupos mejoró la sensibilidad a la insulina, la aptitud física y la composición corporal. Además se produjo un aumento de la IL-6 tanto antes como después del ejercicio. Por tanto el ejercicio físico va a ser beneficioso independientemente de presentar obesidad y disglucemia o no, por tanto hay que fomentar su práctica en toda la población.

A pesar de todos estos efectos positivos que estamos viendo sobre las miokinas y la Il-6 no hay que olvidar que en los resultados del estudio de Franckhauser et al.<sup>28</sup> se pudo observar que un exceso de Il-6 conduce a una disminución de la absorción de glucosa en el músculo esquelético a pesar de la hiperinsulinemia que se produce. También se produce una marcada inflamación del hígado, lo que producirá una serie de complicaciones metabólicas. Así, los resultados de este estudio no recomiendan la utilización de Il-6 para el tratamiento de la obesidad o la diabetes, pero hay que tener en cuenta que los niveles de Il-6 se elevaron a la altura de una inflamación crónica en lugar de lo que se observa con el ejercicio normal. Además no hay que olvidar que es un estudio realizado sobre ratones. A pesar de sus limitaciones, este estudio nos sirve para demostrar que hay que tener precaución y controlar muy bien los niveles de Il-6 cuando se quiere utilizar para el tratamiento de patologías.

Los efectos de las miokinas en la obesidad y la diabetes están cada vez más evidenciados, pero además existen estudios sobre el papel de estas en la recuperación de la disfunción cardiaca, debido a la relación que existe entre el músculo esquelético y las enfermedades vasculares<sup>1</sup>. Esto hay que sumar su papel en el cáncer, ya que existe un factor inducido por el ejercicio, perteneciente a la familia de la Il-6 que afecta al crecimiento de células cancerígenas<sup>24</sup>. Por otro lado se ha demostrado en varios modelos de ratones con cáncer que el bloqueo de Il-6 atenúa la progresión de la caquexia que se produce en el cáncer, lo que mejoraría la sintomatología de pacientes que presentan dicha patología. Hay que tener en cuenta que el papel de las miokinas en estas patologías está poco demostrado y necesita más investigación y evidencia.

A pesar de la importancia de la información obtenida en esta revisión es necesario realizar más estudios para dar más evidencia científica a la acción de las miokinas, además, las muestras de los estudios analizados son bajas, por lo que sería interesante hacer estudios con una muestra poblacional más amplia, obteniendo así datos mucho más fiables.

Otra cuestión que considero importante sería incluir en los estudios con humanos a mujeres, para poder comprobar si existe diferencia en la acción de las miokinas entre ambos sexos debido a las diferencias hormonales que existen entre ellos.

## **7. CONCLUSIONES.**

La revisión llevada a cabo en este trabajo ha permitido alcanzar las siguientes conclusiones:

- 1- El ejercicio físico aumenta los niveles circulantes de miokinas debido a la contracción muscular.
- 2- Las miokinas son capaces de conectar tejidos cercanos y alejados provocando diversos efectos en los mismos.
- 3- Las miokinas, en especial la Il-6, favorecen la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo, la reducción del tamaño de los adipocitos y la disminución de la acumulación de lípidos intramusculares. Esto va a hacer que el ejercicio físico sea muy importante en el tratamiento de la obesidad.
- 4- La Il-6 promueve la oxidación muscular de ácidos grasos y el ahorro de carbohidratos debido a su acción sobre la PDH.
- 5- Las miokinas van a tener un papel importante en el control de la diabetes mellitus debido a que favorecen la expresión de GLUT4, lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa. Además la Il-6 está implicada en la regulación de GLP-1, la cual estimula la secreción de insulina.
- 6- Aunque con menos evidencia, existen estudios sobre el papel de las miokinas en la recuperación de la disfunción cardíaca y en el cáncer.

En resumen, los beneficios del ejercicio físico sobre la salud están muy demostrados. Las miokinas liberadas por el músculo durante la contracción muscular van a establecer una red de comunicación dentro del organismo, conectando órganos y tejidos, provocando efectos en los mismos. El papel de la Il-6 en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2 es evidente, pero se necesitan más estudios y muestras más grandes de población para obtener ideas más claras de la utilización terapéutica de esta miokina en dichas patologías. El estudio de las miokinas supone un nuevo enfoque terapéutico muy interesante, en el que el ejercicio físico va a ser el protagonista principal.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Iizuka K, Machida T, Hirafuji M. El músculo esquelético es un órgano endocrino. *J Pharmacol Sci.* 2014; 125: 125-131
- 2- 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(2-3): 113-9.
- 3- Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol (1985).* 2007; 103(3): 1093-1098
- 4- Gudiksen A, Schwartz CL, Bertholdt L, Joensen E, Knudsen JG and Pilegaard H. Lack of skeletal muscle IL-6 affects pyruvate dehydrogenase activity at rest and during prolonged exercise. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156460. doi: [10.1371/journal.pone.0156460](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156460)
- 5- Lukaszuk B, Bialuk I, Górski J, Zajaczkiewicz M, Winnicka MM and Chabowski. A single bout of exercise increases the expression of glucose but not fatty acid transporters in skeletal muscle of IL-6 KO mice. *Lipids.* 2012; 47(8): 763-772.
- 6- Holloway GP. Mitochondrial function and dysfunction in exercise and insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009; 34(3): 440-446.
- 7- León HH, Melo CE and Ramírez JF. Role of the myokines production through the exercise. *Journal of Sport and Health Research.* 2012; 4(2): 157-166.
- 8- Goldstein MS. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes.* 1961; 10(3): 232-234.

- 9- Pedersen BK. The disease of physical inactivity – and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *J Physiol*. 2009; 587(Pt 23): 5559-5568.
- 10- Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem*. 2006 ;42: 105-117.
- 11- Hartwig S, Raschke S, Knebel B, Scheler M, Irmeler M, Passlack W, et al. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1844(5): 1011-1017.
- 12- Raschke S, Eckardt K, Bjorklund Holven 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): e62008. doi: [10.1371/journal.pone.0062008](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062008)
- 13- Pérez A and Gonzalo P. Myokines relevance in exercise adaptations. A world still to be discovered. *Arch Med Deporte*. 2018; 35(4): 214-216.
- 14- Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000; 529(Pt 1): 237-242
- 15- Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008; 192(1): 37-48.
- 16- Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10(3): 265-271.

- 17- León HH, Mendoza MP, Maldonado MI, Botero DA. A systematic review of “myokines and metabolic regulation”. *Apunts Med Esport*. 2018; 53(200): 155-162.
- 18- Lutosławska G. Interleukin-6 as an adipokine and myokine: The regulatory role of cytokine in adipose tissue and skeletal muscle metabolism. *Hum Mov*. 2012; 13(4): 372-379.
- 19- Paula FMM, Leite NC, Vanzela EC, Kurauti MA, Freitas-Dias R, Carneiro EM, et al. Exercise increases pancreatic  $\beta$ -cell viability in a model of type 1 diabetes through IL-6 signaling. *FASEB J*. 2015; 29(5): 1805-1816.
- 20- Shephard RJ, Johnson N. Effects of physical activity upon the liver. *Eur J Appl Physiol*. 2015; 115(1): 1-46.
- 21- Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015; 74(1): 62-68.
- 22- Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev*. 2008; 9(1): 20-29.
- 23- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008; 88(4): 1379-1406.
- 24- Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. citoquinas derivadas de músculo inducidas por el ejercicio inhiben el crecimiento de células de cáncer mamario. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 301(3): E504-E510.
- 25- Narsale AA, Carson JA. Role of IL-6 in Cachexia-Therapeutic Implications. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014; 8(4): 321-327.

- 26- Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci.* 2016; 18(1): 8. doi: [10.3390/ijms18010008](https://doi.org/10.3390/ijms18010008)
- 27- Catoire M, Mensink M, Boekschoten MV, Hangelbroek R, Muller M, Schrauwen P, et al. Pronounced effects of acute endurance exercise on gene expression in resting and exercising human skeletal muscle. *PLoS One.* 2012; 7(11): e51066. doi: [10.1371/journal.pone.0051066](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051066)
- 28- Franckhauser S, Elias I, Rotter V, Ferré T, Nagaev I, Andersson C et al. Overexpression of IL6 leads to hyperinsulinaemia, liver inflammation and reduced body weight in mice. *Diabetologia.* 2008; 51(7): 1306-1316.
- 29- Wolsk E, Mygind H, Grondahl TS, Pedersen BK, Van Hall G. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(5): E832-840.
- 30- Langleite TM, Jensen J, Norheim F, Gulseth HL, Tangen DS, Kolnes KJ. Insulin sensitivity, body composition and adipose depots following 12 w combined endurance and strenght training in dysglycemic and normoglycemic sedentary men. *Arch Physiol Biochem.* 2016; 122(4): 167-179.
- 31- Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, Coslovsky M, Soederlund L, Lyngbaek MP. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetología.* 2020; 63: 362-373.

## 9. ANEXO.

<b>AUTOR, AÑO, REFERENCIA</b>	<b>PALABRAS CLAVE UTILIZADAS</b>	<b>OBJETIVO DEL ESTUDIO</b>	<b>CONCLUSIONES</b>
<i>León-Ariza et al. 2012 (7)</i>	“adipokines”, “exercise”, “chronic inflammation”, “myokines”	Presentar los descubrimientos más recientes acerca de las miokinas producidas a través del ejercicio y su influencia en determinadas patologías.	Las miokinas tienen un papel fundamental en la regulación metabólica y en el control de la inflamación crónica asociada a ciertas patologías como la obesidad, la resistencia a la insulina o la aterosclerosis. El tejido adiposo influye negativamente en el tejido muscular.
<i>Izuka et al. 2014 (1)</i>	“células del músculo esquelético”, “miokinas”, “ejercicio”	Conocer la función del músculo esquelético como órgano endocrino y sus posibles enfoques farmacológicos.	Las miokinas son importantes en la obesidad, en la diabetes mellitus tipo 2, disfunción cardíaca, afectando también a las células cancerígenas.
<i>Narsale y Carson. 2015 (25)</i>	“Il-6 therapies”, “cáncer cachexia”, “skeletal muscle”, “liver”, “gut”	Presentar los avances más recientes acerca del papel de la Il-6 como terapia en la caquexia producida por el cáncer	El bloqueo de la Il-6 atenúa la progresión de la caquexia.
<i>León-Ariza et al. 2018 (17)</i>	“miocinas”, “ejercicio físico”, “regulación metabólica”	Recopilar la información más reciente acerca de las miokinas, corregir ideas equivocadas y probar los beneficios del ejercicio	El músculo esquelético genera miokinas para garantizar el aporte de sustratos. Las miokinas favorecen la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo y reducen el tamaño de los adipocitos.
<i>Pérez-López y Gonzalo-Encabo 2018 (13)</i>		Analizar la red de comunicación que establecen las miokinas entre diferentes órganos y tejidos.	Se confirma la red de comunicación producida por las miokinas.

Tabla 2. Resultados de las revisiones analizadas.

AUTOR, AÑO, REFERENCIA	MUESTRA ANALIZADA	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	PRINCIPALES RESULTADOS
<i>Franckhauser et al.</i> 2008 (28)	2 grupos de ratones. Un grupo control y otro grupo de ratones a los que se le inyectó un gen que aumenta la liberación de Il-6	Aclarar los efectos que provoca un aumento crónico de Il-6 por parte de los músculos esqueléticos.	La Il-6 provocó una disminución del peso corporal y de la masa grasa. El exceso de Il-6 condujo a una disminución de la absorción de glucosa a pesar de la hiperinsulinemia.
<i>Lukasuk et al.</i> 2012 (5)	2 grupos de ratones. Un grupo sedentario y otro ejercitado con natación hasta el agotamiento. En ambos grupos había ratones control y Il-6 KO.	Observar la influencia de la Il-6 en la expresión genética de los transportadores de ácidos grasos y de glucosa. Observar el contenido de glucógeno y lípidos intramusculares.	En el grupo sedentario se produjo un incremento de los transportadores de ácidos grasos y un aumento de lípidos intramusculares en los músculos de los ratones Il-6 KO en comparación con los ratones salvajes. La deficiencia de Il-6 tuvo un efecto menor tanto en la expresión de transportadores de glucosa como en el contenido de glucógeno muscular.
<i>Gudiksen et al.</i> 2016 (4)	2 grupos de ratones. Un grupo con ratones control y otro con ratones con deficiencia Il-6.	Comprobar la hipótesis de que la Il-6 muscular es fundamental en la regulación de la PDH.	La falta de Il-6 del músculo esquelético conduce a una actividad elevada de la PDH, tanto en reposo como durante el ejercicio. La falta de Il-6 provoca una mayor relación de intercambio respiratorio.
<i>Steensberg et al.</i> 2000 (14)	6 sujetos masculinos.	Determinar si el aumento circulante de Il-6 en respuesta al ejercicio se debe a las contracciones musculares.	La concentración plasmática de Il-6 aumentó después de 5 horas de ejercicio con una sola pierna. La diferencia arteriovenosa solo fue significativa para la pierna ejercitada. La liberación de Il-6 de la pierna ejercitada fue mayor que al inicio del ejercicio. La pierna en reposo tuvo una liberación sin cambios significativos.

<i>Wolsk et al.</i> 2010 (29)	16 sujetos varones divididos en 2 grupos. Un grupo infundido con Il-6 recombinante y otro con suero salino.	Investigar el efecto de la Il-6 en el metabolismo de la glucosa y la grasa humana, así como la señalización del tejido adiposo y el músculo esquelético.	El rhIl-6 aumentó la oxidación de ácidos grasos y la lipólisis. La liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo no se vio afectada, pero en el músculo esquelético si aumentó. El metabolismo de la glucosa no se vio afectado por rhIl-6.
<i>Langleite et al.</i> 2016 (30)	22 personas sedentarias divididas en 2 grupos. Un grupo de personas con peso normal y metabolismo normal de la glucosa, y otro grupo de personas con sobrepeso y disglucemia.	Investigar el efecto del ejercicio físico sobre la sensibilidad a la insulina, la composición corporal y los depósitos adiposos en los hombres sedentarios; viendo si hay diferencia entre los que presentan sobrepeso y disglucemia y los que no.	El ejercicio mejoró la sensibilidad a la insulina, la aptitud física y la composición corporal en ambos grupos sin diferencias significativas. Se produjo un aumento de Il-6 antes y después del ejercicio en ambos grupos. La Il-6 tendió a expresarse más fuertemente en el grupo disglucémico.
<i>Ellingsgaard et al.</i> 2019 (31)	52 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 u obesidad. Se dividieron en 3 grupos: 19 fueron tratados con tocilizumab, 17 con sitagliptina y 16 con placebo.	Comprobar si la Il-6 está relacionada con la regulación del GLP-1.	El tocilizumab redujo las concentraciones de GLP-1 en respuesta a una comida y no en respuesta al ejercicio. Los niveles de GLP-1 disminuyeron en los pacientes diabéticos durante el ejercicio, no siendo así en los obesos.

Tabla 3. Resultados de los estudios experimentales.