

Implicación de las mioquinas como blanco terapéutico en la diabetes

Ángeles Muñoz Guevara¹, Margarita Muñoz Guevara², Megan Alejandra Contreras Paredes³, Leticia Gabriela Marmolejo Murillo⁴, Elizabeth Sánchez Duarte⁵

¹Licenciatura en Terapia Física y Rehabilitación, Universidad de Guanajuato.

²Licenciatura en Ciencias de la Actividad Física y Salud, Universidad de Guanajuato.

³Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato.

⁴Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato.

⁵Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, Universidad de Guanajuato.

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica multifactorial, caracterizada por el incremento de glucosa en sangre, que repercute considerablemente en diferentes tejidos. Recientemente, las mioquinas, moléculas de naturaleza peptídica, han ganado atención en la comprensión de las alteraciones metabólicas que subyacen durante la DM. Estas son producidas y secretadas por el músculo esquelético, lo que le ha conferido a este tejido una función endocrina. Pese a que la función principal reconocida en este tejido es el movimiento, este tiene un rol importante en la regulación de funciones metabólicas, incluido el control glucémico, por lo que resulta de especial interés en la fisiopatología de la diabetes. Además, actualmente las mioquinas representan un campo nuevo de investigación en las ciencias de la salud que podrían aportar descubrimientos y aplicaciones en enfermedades asociadas con alteraciones metabólicas, tal como ocurre en la DM. En el presente artículo se expone a las diferentes mioquinas que se han destacado como blanco terapéutico en la DM, a través de sus efectos endocrinos en el mantenimiento de la homeostasis metabólica.

Palabras clave: mioquinas, diabetes mellitus, insulina.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica, caracterizada por un exceso de glucosa en sangre (hiperglucemia) que puede ser el resultado de una disfunción pancreática por una deficiencia en la secreción de insulina, o bien, de la incapacidad de los diferentes tejidos para responder eficazmente a la insulina (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). Existen tres tipos principales de DM según las posibles causas que originan esta enfermedad: la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la diabetes gestacional. La DM1 generalmente se diagnostica a una edad temprana, y se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas y la dependencia de por vida de insulina exógena; su causa aun es desconocida (Desai y Deshmukh, 2020). La DMT2 es la que se presenta con mayor frecuencia y está relacionada con la obesidad, el sobrepeso, una mala alimentación y el sedentarismo (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2021). Por último, la diabetes gestacional, se presenta exclusivamente durante el embarazo (OMS, 2021).

En la actualidad, en la DM se utilizan dos principales tipos de tratamientos: los farmacológicos y los no farmacológicos, que en conjunto tienen un efecto sinérgico para mantener un control glucémico (OMS, 2021). En los esfuerzos por buscar estrategias para prevenir complicaciones de la DM, la actividad física (AF) y una dieta balanceada se han identificado dentro de los tratamientos no farmacológicos más importantes en la prevención y tratamiento de esta enfermedad (Carson, 2017) y otras patologías asociadas con alteraciones metabólicas (Diaz et al., 2018).

Durante la AF, el músculo esquelético funciona como un órgano endocrino, al sintetizar y secretar citocinas, péptidos y proteínas llamadas mioquinas. Estas moléculas son liberadas por las fibras musculares en respuesta a la contracción muscular y ejercen efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos (Eckel, 2019; Severinsen y Pedersen, 2020). A través de las mioquinas se establece una comunicación entre el músculo esquelético con otros órganos y tejidos distantes a fin de llevar a cabo diversos procesos metabólicos y fisiológicos de nuestro organismo (Eckel, 2019).

A pesar de la diversidad de mioquinas que hoy en día son conocidas, poco se sabe sobre sus funciones específicas, sin embargo, la importancia de estas y sus efectos benéficos para la salud cada vez más se hacen notar y están vinculados con la actividad física y el ejercicio (Díaz et al., 2018; Severinsen y Pedersen, 2020). En este sentido, la contracción muscular es el factor regulador primordial para la expresión y secreción de la mayoría de las mioquinas que se conocen actualmente (Piccirillo, 2019).

Entre las funciones biológicas de las mioquinas se incluyen efectos sobre, por ejemplo, la cognición, el metabolismo de los lípidos y la glucosa, el pardeamiento de la grasa blanca, la formación de huesos, la función de las células endoteliales, regulación del crecimiento muscular, mecanismos de defensa antitumoral, la regulación de la expresión de genes involucrados en la termogénesis, la secreción de la insulina y la sensibilidad celular a esta hormona (Khan, 2019; Santos et al., 2021). Por lo tanto, sus efectos con respecto a la regulación metabólica son un foco importante de investigación, y se cree que pueden ejercer un efecto importante en los factores que influyen en el desarrollo de la DM, así como en su tratamiento (Carson, 2017; Eckel, 2019). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es mostrar el papel de algunas mioquinas conocidas en el mantenimiento de la homeostasis cuyas funciones específicas determinadas actualmente las posicionan como posibles blancos terapéuticos en la diabetes.

Mioquinas en la diabetes mellitus

La DM tiene una fisiopatología compleja que involucra a varios órganos que pueden resultar afectados ante la elevación crónica de los niveles de glucosa, como lo es el hígado, el corazón, el tejido adiposo, el páncreas y el músculo esquelético (Rutti et al., 2018). Este último es de especial interés, ya que el músculo esquelético siendo uno de los órganos más grandes en el organismo de personas no obesas es también uno de los principales implicados en la captación de glucosa y por lo tanto de gran importancia en enfermedades como la DM (Garneau y Aguer, 2019).

Un tratamiento bien establecido para mitigar los defectos metabólicos musculares que ocurren en la diabetes es el ejercicio físico. Durante el ejercicio, los músculos se contraen y secretan factores llamados mioquinas que ejercen funciones biológicas en el propio músculo (efecto autocrino) o en órganos a corta o larga distancia (endocrinos) que controlan procesos como el metabolismo energético, la angiogénesis y la inflamación (Piccirillo, 2019). La mayoría de los estudios han demostrado el impacto de las mioquinas sobre el control en la secreción de insulina y el aumento en la sensibilidad de la insulina (Khan, 2019; Santos et al., 2021).

Las mioquinas más estudiadas por sus efectos en el metabolismo son la interleucina 6 (IL-6), interleucina 13 (IL13), interleucina 15 (IL15), irisina, el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), mionectina, musculina (Díaz et al., 2019; Eckel, 2019). Un aspecto acerca de las mioquinas que ha llamado la atención, es el hecho de que los niveles de estas resultan alterados en el organismo de individuos con DM comparado a individuos sanos, lo que se ha vinculado con la falta de AF en las personas con DM, además se sugiere que la alteración en la concentración de estas moléculas puede estar asociada con las complicaciones de la enfermedad (Garneau y Aguer, 2019).

En este sentido, conocer la intercomunicación entre los diferentes tejidos con el músculo esquelético mediada por las mioquinas con potencial terapéutico en la DM está emergiendo a fin de lograr obtener una mayor comprensión acerca de la coordinación de los diferentes órganos implicados en la homeostasis de la glucosa a través de estas moléculas.

Acción de las mioquinas en el tejido adiposo

Cada vez son más los antecedentes que destacan los efectos de algunas mioquinas al promover el llamado pardeamiento del tejido adiposo blanco (TAB) y los beneficios que esta acción tiene sobre la homeostasis metabólica. En este sentido, la irisina es una de las mioquinas que participa en la conversión de tejido adiposo blanco (TAB) a tejido adiposo marrón (TAM), lo que conlleva a un aumento de la termogénesis (Pesce et al., 2020). Dicho efecto repercute en la disminución de la resistencia a la insulina y consecuentemente en una reducción de la inflamación sistémica inducida por la alteración del metabolismo de lípidos que se suscita durante la DM (Eckel, 2019).

Además, estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que la irisina, y otras mioquinas como la proteína similar a la meteorina (METRNL) y la IL-6 mejoran la oxidación de ácidos grasos, el aumento de la lipólisis involucrando la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), así como la termogénesis (Miranda et al., 2007).

Por otra parte, el ácido β -aminoisobutírico (BAIBA) es una mioquina secretada por el músculo esquelético que se induce por el ejercicio, su expresión es controlada por el coactivador de receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PGC) 1 alpha (PGC-1 α), la cual provoca un incremento del pardeamiento del TAB, biogénesis mitocondrial y β -oxidación de ácidos grasos en DMT2 (Das et al., 2019). Además, estudios realizados en adipocitos de ratones con resistencia a la insulina demostraron que la mioquina BAIBA tiene efectos antiinflamatorios y reduce la resistencia a insulina en los adipositos, mediante un mecanismo que involucra la vía de activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFkB), el cual controla las respuestas inmunitarias e inflamatorias en las células, dicho antecedente propone que BAIBA podría usarse como tratamiento para mejorar la sensibilidad a la insulina en los adipocitos (Jung et al., 2018).

También se encuentran otras mioquinas que actualmente se investigan a profundidad por sus efectos beneficios en el metabolismo de la glucosa, como es el caso de la METRNL. La METRNL también llamada subfatina, cometin o IL-39, es secretada por distintos tejidos como el TA, el hepático y el cardiaco (Lee et al., 2020). Durante el ejercicio esta mioquina también ha sido relacionada con efectos benéficos, como el pardeamiento del TAB, la termogénesis, la función antiinflamatoria, incremento de la β -oxidación de ácidos grasos, a través del involucramiento de las vías de señalización mediadas por AMPK y el receptor δ activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- δ) (Jung et al., 2018a).

Otra mioquina con efectos en el tejido adiposo es la IL-15, que el incremento de su liberación ocurre en respuesta al ejercicio de resistencia y el aeróbico. Esta mioquina puede ejercer efectos benéficos en el metabolismo de personas con obesidad y DMT2. Algunas de las funciones que se le han atribuido son la inhibición de la lipogénesis, el aumento del gasto energético, la mejora en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, así como la inducción de la oxidación de grasas (Eckel, 2019; Choi et al., 2020).

Acción de las mioquinas en el cerebro

En la DM se presenta un riesgo mayor de deterioro de la función cerebral y de desarrollar trastornos psiquiátricos. El BDNF se ha relacionado con diversos beneficios no solo protegiendo las células nerviosas a nivel cerebral sino también a nivel metabólico. Diversos estudios han demostrado que este factor también se expresa en el músculo esquelético, incluso se ha reportado que las personas con DM tienen una alteración en la secreción de esta mioquina (Rozanska et al., 2020).

El BDNF interactúa con los receptores de neurotrofina p75 y con los de tirosina quinasa B (TrkB) presentes en el hipocampo, teniendo un papel importante en los procesos de la memoria y el aprendizaje, además de la interacción directa músculo-cerebro (Santos et al., 2021). Por otro lado, se ha propuesto que la catepsina-B y la irisina son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y estimular el proceso de la neurogénesis mediante la activación del BDNF (Santos et al., 2021).

La irisina es otra mioquina propuesta como blanco terapéutico en el cerebro and la DM, que puede actuar mejorando la memoria y la función cognitiva al disminuir la inflamación y la activación de astrocitos posiblemente inducidas por la presencia de las citoquinas IL-1 β e IL-6, lo cual fue observado en ratones diabéticos inducidos con estreptozotocina (STZ) (Wang et al., 2019).

Acción de las mioquinas en el sistema cardiovascular

El sistema circulatorio permite el transporte de diversas mioquinas a distintas partes del cuerpo, una de las más estudiadas ha sido el BDNF, el cual interactúa con el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) encontrado en los vasos sanguíneos de la retina (Afarid et al., 2020). La disminución del nivel del BDNF en la DM se ha relacionado con complicaciones microvasculares, como lo es la retinopatía diabética (Ola et al., 2013). Por su parte Seki et al. (2004) expusieron que las inyecciones intraoculares de BDNF exógeno en modelos murinos posterga la neurodegeneración y contrarresta la baja expresión de tirosina hidrolasa, contribuyendo así a prevenir la retinopatía. Por lo tanto, la administración de BDNF se muestra como una atractiva alternativa de tratamiento; no obstante, aún no hay estudios contundentes para su implementación a corto plazo en humanos, por ello la actividad física sigue siendo una opción adecuada que estimula la expresión y liberación de esta mioquina (Seki et al. 2004; Rosanska et al., 2020).

Por otra parte, diversos reportes indican que la mionectina tiene una relación estrecha con enfermedades microvasculares. En el estudio desarrollado por Sun et al. (2021) se demostró que la disminución en suero de la mionectina tiene una correlación negativa con la retinopatía diabética.

Por su parte, la apelina es otra mioquina que se caracteriza como un ligando endógeno para la proteína receptora de angiotensina I, también conocido como receptor de apelina, el cual es un receptor acoplado a proteínas G. Esta mioquina está presente principalmente al realizar ejercicio, de esta manera ejerce efectos antiinflamatorios en el músculo cardíaco, además regula la presión sanguínea, promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos (Santos et al., 2021).

En otro estudio sobre la acción de la irisina en el tejido cardíaco de ratones diabéticos, se llegó a la conclusión de que en la miocardiopatía diabética esta mioquina puede mediar la cardioprotección al inhibir la fibrosis miocárdica, la hipertrofia cardíaca y la apoptosis miocárdica (Lin et al., 2021). Mientras tanto en lo reportado por Xin et al. (2020), se demostró que en ratones diabéticos con lesión cardíaca por isquemia o reperfusión cardíaca la irisina mejoró el funcionamiento mitocondrial, suprimió la apoptosis mitocondrial, redujo el tamaño del infarto y mejoró la función ventricular (Xin et al., 2020). Otro antecedente en el cual se investigó el efecto de irisina sobre la lesión de cardiomiocitos inducida por la hiperglucemia, esta mioquina redujo la apoptosis, la inflamación y el estrés oxidativo en los cardiomiocitos (Deng et al., 2020).

Acción de las mioquinas en los riñones

Las mioquinas también han brindado funciones transcendentales en los riñones, que dependiendo de sus niveles de concentración pueden afectar positivamente. En el estudio de Salama et al. (2021), los niveles de concentración sérica de irisina presentan una correlación positiva en la valoración de filtración glomerular además de usarse como un indicador de pronóstico independiente para la nefropatía diabética (Salama et al., 2021). Por otro lado, Aktaş et al. (2021) demostraron que las mioquinas timoquinona (TQ) y BAIBA contrarrestan la nefropatía diabética en ratones diabéticos inducidos por STZ. Ambas mioquinas tuvieron un fuerte efecto sinérgico en la efectividad de la prevención de cambios histopatológicos en el tejido renal.

Asimismo, se ha investigado sobre la relación de la concentración sérica de la mioquina adiponina y el desarrollo de nefropatía diabética. En estos estudios se encontró que esta mioquina está significativamente disminuida en personas con DM2 en comparación con personas no diabéticas, demostrando que la disminución de las concentraciones séricas de adiponina están correlacionadas con el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética (Hu y Chen, 2016; Li et al., 2020).

Acción de las mioquinas en el páncreas

Se ha descrito que la relación entre el músculo y las células β del páncreas está influenciado por el estado de resistencia a la insulina del músculo (Severinsen y Pedersen, 2020).

Una de las mioquinas que han sido identificadas por actuar en las células β pancreáticas es la fractalquina (Riopel et al., 2018). La fractalquina forma parte de la familia de quimiocinas CX3C que interactúan con el receptor de fractalquina (CX3CR1) con efectos paracrinos y endocrinos en distintos tejidos. Esta mioquina promueve la inhibición de la apoptosis de células β en islotes pancreáticos humanos inducida por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) así como la disminución en la secreción de glucagón, el cual es una hormona que eleva el nivel de glucosa en la sangre (Rutti et al., 2014).

Como se mencionó anteriormente, la mioquina apelina interactúa con el sistema circulatorio; sin embargo, diversos estudios muestran su comunicación y efectos en el páncreas, lo que fue demostrado por Gao et al (2018) quienes demostraron que la sobreexpresión de esta mioquina revierte la resistencia a la insulina y promueve la proliferación endógena de las células β del páncreas en ratas diabéticas inducidas con STZ. Ante estos resultados, los autores proponen a esta mioquina como una opción terapéutica prometedora para el control clínico de la DMT2 (Gao et al., 2018).

Además, los efectos del BDNF también se han corroborado en células β del páncreas aisladas de ratones, donde al ser reconocido por su receptor específico TrkB.T1 que es expresado en las células β regula la liberación de insulina (Fulgenzi et al., 2020). Este hallazgo también se corroboró en células humanas, donde BDNF indujo la secreción de insulina en islotes humanos a través de TrkB.T1, atribuyendo así una función reguladora del BDNF sobre el metabolismo que es independiente de la actividad del SNC. De esta manera se sugiere que el BDNF derivado de los músculos puede ser un factor clave que medie el aumento del metabolismo de la glucosa con implicaciones para el tratamiento de la diabetes y enfermedades metabólicas relacionadas (Fulgenzi et al., 2020).

Acción de las mioquinas en el sistema óseo

La DM está asociada con un deterioro de la salud ósea y con un mayor riesgo de fracturas. Ante esto, la mioquina irisina ha demostrado tener un efecto anabólico en los huesos, lo cual podría ser de gran utilidad en personas que padecen de enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo, como ocurre en el hiperparatiroidismo y en la DMT1 principalmente (Buccoliero et al., 2021).

En cambio, el ácido β -aminoisobutírico (BAIBA) actúa como un agente protector de osteocitos, lo cual fue corroborado por Kitase et al. (2018), quienes observaron a través de ensayos *in vivo e in vitro* con osteocitos primarios de modelos murinos, que esta mioquina bloquea los efectos de apoptosis celular además de proteger contra la pérdida del músculo y el hueso, sin embargo, esta capacidad protectora disminuye en el envejecimiento (Kitase et al., 2018).

Acción de las mioquinas en el aparato digestivo

Ellingsgaard et al. (2020) reportaron que la IL-6 influye en la regulación del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), el cual es una hormona que se libera en respuesta a los nutrientes que llegan a los intestinos y potencia la liberación de insulina por las células β pancreáticas, mientras que en las células α del páncreas actúa para inhibir la secreción de glucagón (Escalada, 2014). El aumento agudo de la IL-6 sistémica (administrada) en ratones y humanos, mejoró la tolerancia a la glucosa a través de la estimulación de la secreción de insulina dependiente de GLP-1 (Ellingsgaard et al., 2020).

Acción de mioquinas en el hígado

La mioquina BAIBA se ha visto implicada por sus efectos benéficos en el hígado ante la DM. Esto se demostró luego de la administración de esta mioquina durante 4 semanas en ratones con DMT2, la cual disminuyó el estrés del retículo endoplásmico hepático y la alteración metabólica de glucosa y de los lípidos (Shi et al., 2016). El efecto benéfico de BAIBA es mediado a través de la vía de señalización de AMPK (Shi et al., 2016), la cual es considerado un blanco terapéutico ante la resistencia a la insulina y la DMT2 (Zhang et al., 2009).

Acción de las mioquinas en el músculo esquelético

A pesar de las diferentes mioquinas que se han identificado ser expresadas, sintetizadas y liberadas por el músculo esquelético su estudio en condiciones de DM aún permanece poco explorado. En su mayoría, las investigaciones se han enfocado en la DMT2.

Los efectos autocrinos de las mioquinas en el músculo esquelético son evidenciados por regular la masa muscular, el metabolismo, procesos antiinflamatorios y el crecimiento muscular (Severinsen y Pedersen, 2020). Una de las mioquinas mayormente estudiadas es la irisina, que tiene un papel importante como biomarcador de sarcopenia, así como en la intervención temprana en los individuos que la padecen, tal como ocurre durante la DM (Chang et al., 2017).

Por otro lado, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es secretado durante el ejercicio físico y se expresa por la contracción muscular y por el aumento de la oxidación de ácidos grasos. Aunado a ello se sugiere que la BDNF mantiene la función y la fuerza muscular, además de regular la regeneración del músculo después de alguna lesión muscular. Por ello, se ha propuesto como una mioquina con potencial terapéutico en la diabetes, que podría implementarse como un tratamiento para la prevención de atrofia muscular (Lee y Jun, 2019). Por su parte, la mioquina METRN en las fibras musculares aumenta la captación de glucosa y disminuye los niveles de glucosa en sangre en modelos de obesidad y DMT2 (Lee et al., 2020).

La interleucina 15 (IL-15) promueve la miogénesis, así como el incremento de la masa muscular. Además, en estudios realizados por Tamura et al. (2011) se dedujo que esta mioquina aumenta su secreción durante la contracción muscular durante el ejercicio, lo que más tarde también fue confirmado por Lee y Jun, (2019). Además, se observó que la sobreexpresión e implementación de IL-15 exógena promueve el incremento de la captación de glucosa mediante vías que involucran a AMPK (Lee y Jun, 2019).

En resumen, a pesar de las diferentes mioquinas que se han identificado ser expresadas, sintetizadas y liberadas por el músculo esquelético es claro que su estudio en condiciones de DM aún permanece poco explorado. En su mayoría, las investigaciones se han enfocado en la DMT2, por lo que aún existe un campo abierto para determinar sus acciones metabólicas. El presente trabajo expone a las diferentes mioquinas que han sido vinculadas en condiciones de DM y que mantienen una comunicación entre el músculo esquelético y los diferentes tejidos (Véase figura 1), haciéndose notar sus efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos con respecto a la regulación metabólica, lo que resulta ser un foco importante de investigación, ya que pueden ayudar a superar las deficiencias descritas asociadas con la resistencia a la insulina, además de anticipar que la falta de ejercicio o actividad física puede influir en la secreción de las mismas, lo cual también sigue siendo un tema escasamente explorado.

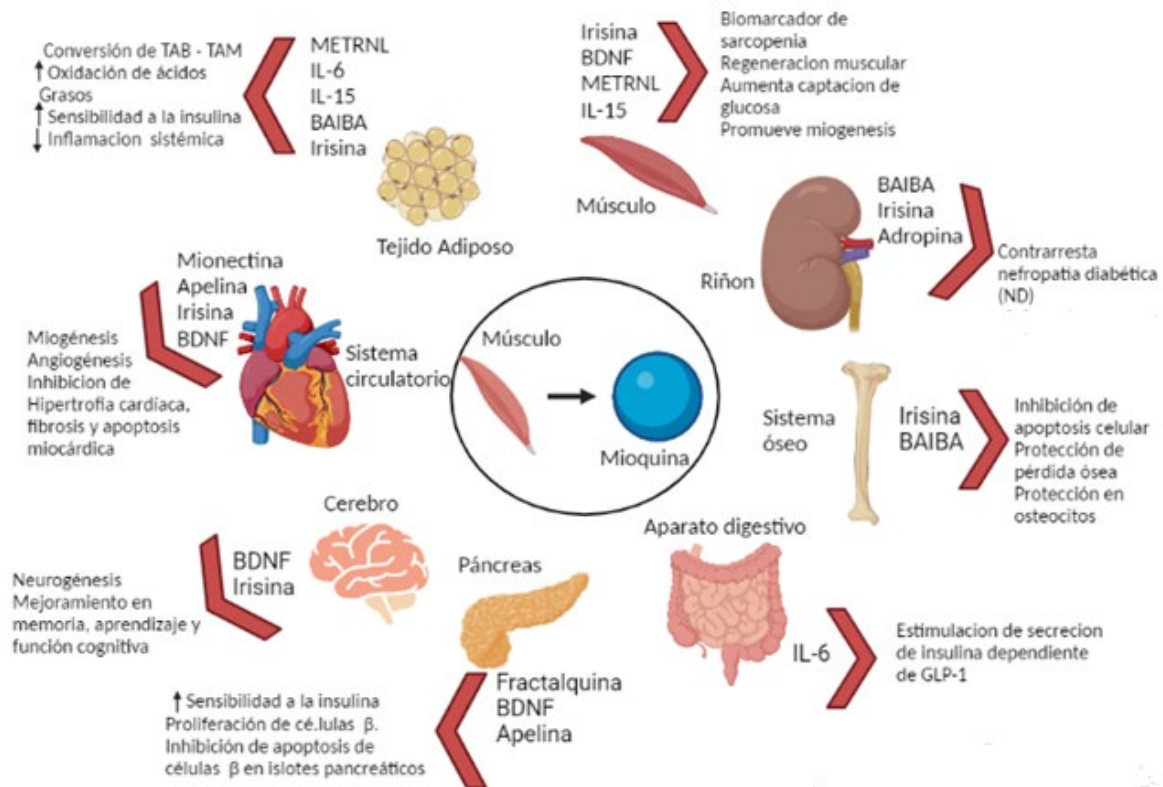


Figura 1. Efectos de las mioquinas entre los diferentes tejidos y órganos con los que interactúan y que tienen potencial terapéutico durante la diabetes. En el músculo esquelético actúan las mioquinas irisina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la proteína similar a la meteorina (METRNL), la Interleucina 15 (IL-15). En el riñón actúan el ácido β-aminoisobutírico (BAIBA), la irisina y la atropina. En el sistema óseo actúan la irisina y el BAIBA. En el aparato digestivo actúa la Interleucina 6 (IL-6) al estimular la secreción del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). En el páncreas actúa la fractalquina, el BDNF y la apelina. En el cerebro actúan el BDNF y la irisina. En el sistema cardiovascular actúan la mionectina, la apelina, la irisina y el BDNF. En el tejido adiposo actúan el METRNL, IL-6, IL-15, BAIBA, Irisina.

Conclusión

El descubrimiento de las mioquinas nos ha conducido a una nueva dirección en el conocimiento de la fisiología del músculo esquelético, develando la capacidad de este tejido para vincularse de forma directa con otros órganos. Sin embargo, pese al gran número de mioquinas que se han identificado, el conocimiento respecto a sus acciones aún sigue siendo limitado.

Estudiar a estas moléculas en la DM es de gran interés, ya que estas pueden desempeñar un papel positivo o negativo en la homeostasis del metabolismo y en las funciones de las diferentes células diana. La implicación de las mioquinas en la DM se ha demostrado en el tejido adiposo, el hígado, músculo cardíaco, músculo liso, el tejido óseo, el cerebro y el páncreas, destacando que la regulación en la producción y secreción de estas moléculas contribuye con la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como en el pardeamiento del tejido adiposo blanco lo que impacta favorablemente en atenuar y prevenir complicaciones en la DM.

En perspectiva, debido a las limitaciones planteadas en varios de los estudios revisados, se espera que los conocimientos en esta área logren ampliarse a fin de dilucidar por completo las acciones específicas que cada una de las mioquinas desempeñan e identificar nuevos blancos potenciales como tratamiento para la DM. En este sentido, las mioquinas representan un nuevo campo de investigación en las ciencias de la salud

que podrían aportar descubrimientos y aplicaciones a nivel fisiológico y bioquímico, sobre todo en enfermedades asociadas con alteraciones metabólicas, tal como ocurre en la diabetes.

Referencias

- Afarid, M., Namvar, E. y Sanie-Jahromi, F. (2020). Retinopatía diabética y BDNF: una revisión sobre sus bases moleculares y aplicaciones clínicas. *Revista de oftalmología*, 2020, 1602739. Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1602739>
- Aktaş, İ., & Gür, F. M. (2021). Investigation of the protective and therapeutic effects of β -aminoisobutyric acid (BAIBA) and Thymoquinone in the diabetic nephropathy. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 20(3). doi: <https://doi.org/10.37360/blacpma.21.20.3.22>
- Buccoliero, C., Oranger, A., Colaiani, G., Pignataro, P., Zerlotin, R., Lover, R., Errede, M., Grano, M. (2021) The effect of Irisin on bone cells in vivo and in vitro. *Biochem Soc Trans*; 49 (1) 477 -484. Doi: <https://doi.org/10.1042/BST20200978>
- Carson B. P. (2017). "The Potential Role of Contraction - Induced Myokines in the Regulation of Metabolic Function for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes". *Frontiers in endocrinology*, 8,97. Doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00097>
- Chang, J. S., Kim, T. H., Nguyen, T. T., Park, K. S., Kim, N., & Kong, I. D. (2017). Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatrics & gerontology international*, 17(11), 2266-2273. Doi: <https://doi.org/10.1111/ggi.13030>
- Choi, KM, Hwang, SY, Han, K., Chung, HS, Kim, NH, Yoo, HJ, Seo, JA, Kim, SG, Kim, NH, Baik, SH, Ebert, T., Fasshauer, M. Y Blüher, M. (2020). Las concentraciones séricas de interleucina-15 e irisina no están relacionadas con factores de riesgo cardiometabólico en pacientes con diabetes tipo 2 de Corea y Alemania. *Acta diabetologica*, 57 (3), 381-384. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01417-3>
- Das, D. K., Graham, Z. A., & Cardozo, C. P. (2020). Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: recent advances and future perspectives. *Acta Physiologica*, 228(2), e13367. Doi: <https://doi.org/10.1111/apha.13367>
- Desai, S., & Deshmukh, A. (2020). Mapping of Type 1 Diabetes Mellitus. *Current diabetes reviews*, 16(5), 438-441. Doi: <https://doi.org/10.2174/1573399815666191004112647>
- Deng, J., Zhang, N., Chen, F., Yang, C., Ning, H., Xiao, C., Sun, K., Liu, Y., Yang, M., Hu, T., Zhang, Z., & Jiang, W. (2020). Irisin ameliorates high glucose-induced cardiomyocytes injury via AMPK/mTOR signal pathway. *Cell biology international*, 44(11), 2315-2325. Doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.11441>
- Díaz, B. B., González, D.A., Gannar, F., Pérez, M., & de León, A.C (2018). "Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases". *Immunology letters*, 203, 1-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.09.002>
- Eckel, J. (2019). "Myokines in metabolic homeostasis and diabetes". *Diabetologia* 62, 1523-1528. Recuperado de <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4927-9>.
- Ellingsgaard, H., Seelig, E., Timper, K., Coslovsky, M., Soederlund, L., Lyngbaek, M. P., ... & Donath, M. Y. (2020). GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*, 63(2), 362-373. doi: 10.1007/s00125-019-05045-y
- Escalada, F. J. (2014). The physiology of glucagon-like peptide-1 and its role in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Medicina clínica*, 143, 2-7. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(14\)70101-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(14)70101-0)
- Fulgenzi, G., Hong, Z., Tomassoni-Ardori, F., Barella, L. F., Becker, J., Barrick, C., Swing, D., Yanpallewar, S., Croix, B. S., Wess, J., Gavrilova, O., & Tessarollo, L. (2020). Novel metabolic role for BDNF in pancreatic β -cell insulin secretion. *Nature communications*, 11(1), 1950. Doi: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15833-5>

- Gao, L. R., Zhang, N. K., Zhang, Y., Chen, Y., Wang, L., Zhu, Y., & Tang, H. H. (2018). Overexpression of apelin in Wharton' jelly mesenchymal stem cell reverses insulin resistance and promotes pancreatic β cell proliferation in type 2 diabetic rats. *Stem cell research & therapy*, 9(1), 339. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1084-x>
- Garneau, L., & Aguer, C. (2019). Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*, 45(6), 505–516. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.006>
- Hu, W., & Chen, L. (2016). Association of Serum Adropin Concentrations with Diabetic Nephropathy. *Mediators of inflammation*, 2016, 6038261. Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6038261>
- Jung, T. W., Lee, S. H., Kim, H. C., Bang, J. S., Abd El-Aty, A. M., Hacimüftüoğlu, A., ... & Jeong, J. H. (2018a). METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Experimental & molecular medicine*, 50(9), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0147-5>
- Jung, T. W., Park, H. S., Choi, G. H., Kim, D., & Lee, T. (2018b). β -aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway. *Journal of Biomedical Science*, 25(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0431-7>
- Khan, S. U., Ghafoor, S. (2019). "Miquinas: descubriendo desafíos e impedimentos terapeuticos". *Journal of the Pakistan Medical Association (JPMA)*. Vol. 69, Número 7. Departamento de Biología Orla, Universidad de Ciencias de la salud, Lahore. Recuperado de https://jpma.org.pk/article-details/9238?article_id=9238
- Kitase, Y., Vallejo, J. A., Gutheil, W., Vemula, H., Jähn, K., Yi, J., Zhou, J., Brotto, M., & Bonewald, L. F. (2018). β -aminoisobutyric Acid, l-BAIBA, Is a Muscle-Derived Osteocyte Survival Factor. *Cell reports*, 22(6), 1531-1544. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.041>
- Langlois, A., Forterre, A., Pinget, M., & Bouzakri, K. (2021). Impact of moderate exercise on fatty acid oxidation in pancreatic β -cells and skeletal muscle. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01551-2>
- Lee, J. H., & Jun, H. S. (2019). Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in physiology*, 10, 42. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>
- Lee, J. O., Byun, W. S., Kang, M. J., Han, J. A., Moon, J., Shin, M. J., ... & Kim, H. S. (2020). The myokine meteorin-like (metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2. *The FEBS journal*, 287(10), 2087-2104. <https://doi.org/10.1111/febs.15301>
- Li, B., Tian, X., Guo, S., Zhang, M., Li, J., Zhai, N., Wang, H., & Zhang, Y. (2020). Pentraxin-3 and adropin as inflammatory markers of early renal damage in type 2 diabetes patients. *International urology and nephrology*, 52(11), 2145-2152. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02568-x>
- Lin, C., Guo, Y., Xia, Y., Li, C., Xu, X., Qi, T., Zhang, F., Fan, M., Hu, G., Zhao, H., Zhao, H., Liu, R., Gao, E., Yan, W., & Tao, L. (2021). FNDC5/Irisin attenuates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes mouse model by activation of integrin α V/ β 5-AKT signaling and reduction of oxidative/nitrosative stress. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 160, 27-41. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.06.013>
- Miranda, N., Tovar, A. R., Palacios, B., & Torres, N. (2007). La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Revista de investigación clínica*, 59(6), 458-469. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40798>
- Ola, M. S., Nawaz, M. I., El-Asrar, A. A., Abouammoh, M., & Alhomida, A. S. (2013). Reduced levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of diabetic retinopathy patients and in the retina of diabetic rats. *Cellular and molecular neurobiology*, 33(3), 359-367. <https://doi.org/10.1007/s10571-012-9901-8>
- Organización mundial de Salud [OMS] (2021). "Diabetes". Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

- Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2021). Diabetes. Recuperado de <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
- Pesce, M., Ballerini, P., Paolucci, T., Puca, I., Farzaei, M. H., & Patrino, A. (2020). Irisin and Autophagy: First Update. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7587. <https://doi.org/10.3390/ijms21207587>
- Riopel, M., Seo, JB, Bandyopadhyay, GK, Li, P., Wollam, J., Chung, H., Jung, SR, Murphy, A., Wilson, M., de Jong, R., Patel, S., Balakrishna, D., Bilakovics, J., Fanjul, A., Plonowski, A., Koh, DS, Larson, CJ, Olefsky, JM y Lee, YS (2018). La administración crónica de fractalquinas mejora la tolerancia a la glucosa y la función endocrina pancreática. *The Journal of Clinical Research*, 128 (4), 1458-1470. <https://doi.org/10.1172/JCI94330>
- Rozanska, O., Uruska, A., & Zozulinska, Ziolkiewicz, D. (2020). Brain - Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 841. <https://doi.org/10.3390/ijms21030841>
- Rutti, S., Arous, C., Schwartz, D., Timper, K., Sanchez, JC, Dermitzakis, E., Donath, MY, Halban, PA y Bouzakri, K. (2014). Fractalkine (CX3CL1), un nuevo factor que protege a las células β contra el TNF α . *Metabolismo molecular*, 3 (7), 731-741. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.07.007>
- Rutti, S., Dusaulcy, R., Hansen, J. S., Howald, C., Dermitzakis, E. T., Pedersen, B. K., Pinget, M., Plomgaard, P., & Bouzakri, K. (2018). Angiogenin and Osteoprotegerin are type II muscle specific myokines protecting pancreatic beta-cells against proinflammatory cytokines. *Scientific reports*, 8(1), 10072. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28117-2>
- Salama, D. M., Hammad, F. K., Mohamed, E. E., & Ahmad, I. H. (2021). Serum irisin level and its relation to diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty, Girls*, 5(2), 347. Doi: 10.4103/sjmf.sjmf_79_21
- Santos, A. R. D. O. D., Zanuso, B. D. O., Miola, V. F. B., Barbalho, S. M., Bueno, P. C. S., Flato, U. A. P., ... & Haber, J. F. (2021). Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2639. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2639/htm>
- Seki M, Tanaka T, Nawa H, Usui T, Fukuchi T, Ikeda K, Abe H, Takei N. (2004). Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. *Diabetes*;53(9):2412-9. doi: 10.2337/diabetes.53.9.2412. PMID: 15331553.
- Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocrine reviews*, 41(4),594-609. Recuperado de <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
- Shi, C. X., Zhao, M. X., Shu, X. D., Xiong, X. Q., Wang, J. J., Gao, X. Y., Chen, Q., Li, Y. H., Kang, Y. M., & Zhu, G. Q. (2016). β -aminoisobutyric acid attenuates hepatic endoplasmic reticulum stress and glucose/lipid metabolic disturbance in mice with type 2 diabetes. *Scientific reports*, 6, 21924. <https://doi.org/10.1038/srep21924>
- Sun, H., Li, Z., Hu, W., & Ma, W. (2021). Association of serum and aqueous humor myonectin concentrations with diabetic retinopathy. *Scientific Reports*, 11(1), 1-7. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/s41598-021-86677-2>
- Tamura, Y., Watanabe, K., Kantani, T., Hayashi, J., Ishida, N., & Kaneki, M. (2011). Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise?. *Endocrine journal*, 58(3), 211-215. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-400>
- Wang, K., Song, F., Xu, K., Liu, Z., Han, S., Li, F., & Sun, Y. (2019). Irisin Attenuates Neuroinflammation and Prevents the Memory and Cognitive Deterioration in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Mediators of inflammation*, 2019, 1567179. <https://doi.org/10.1155/2019/1567179>
- Xin, C., Zhang, Z., Gao, G., Ding, L., Yang, C., Wang, C., Liu, Y., Guo, Y., Yang, X., Zhang, L., Zhang, L., Liu, Y., Jin, Z., & Tao, L. (2020). Irisin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Improves Mitochondrial Function Through AMPK Pathway in Diabetic Mice. *Frontiers in pharmacology*, 11, 565160. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.565160>
- Zhang, B. B., Zhou, G., & Li, C. (2009). AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell metabolism*, 9(5), 407-416. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.03.012>