

apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



ORIGINAL

Miocinas y regulación metabólica, una revisión sistemática

Henry H. León-Ariza, María P. Mendoza-Navarrete, María I. Maldonado-Arango, Daniel A. Botero-Rosas*

Departamento de Morfofisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

Recibido el 26 de febrero de 2018; aceptado el 4 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Miocinas;
Regulación metabólica;
Ejercicio

KEYWORDS

Myokines;
Metabolic regulation;
Exercise

Resumen

Malos hábitos como el sedentarismo, la obesidad o la sobrealimentación se relacionan con la evolución de estados pro-inflamatorios crónicos, principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Sin embargo, modificar únicamente el peso corporal no reduce el riesgo; es necesario también aumentar la masa muscular, dando a entender que existe una relación benéfica asociada a este tejido que no está totalmente dilucidada. Durante los últimos años las explicaciones celulares más interesantes se han centrado en la producción de citocinas musculares denominadas miocinas, dentro de las que destacan la interleucina 6, el factor inhibidor de la leucemia, entre otras recientemente estudiadas como la mionectina y la musculina. Debido a los múltiples avances, se realiza una revisión que pretende presentar los hallazgos más recientes y representativos acerca de las miocinas, corregir conceptos y demostrar su aplicabilidad en la prescripción del ejercicio físico para la salud.

© 2018 FC Barcelona. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A systematic review of “myokines and metabolic regulation”

Abstract

Bad habits such as sedentary lifestyle, obesity or overfeeding, are related to the production of chronic pro-inflammatory states, the main risk factor for the development of chronic noncommunicable diseases (CNCD). However, modifying only the body weight does not reduce the risk, it is necessary to increase muscle mass, this implies there is a beneficial relationship associated with the muscle tissue that is not fully elucidated. During the last years, the most interesting cellular explanations have focused on the production of muscle cytokines called myokines, among which stand out interleukin 6, the inhibitory factor of leukemia, with others recently studied such as mionectine and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.botero@unisabana.edu.co (D.A. Botero-Rosas).

musline. Due to the multiple advances, this paper intends to present the most recent and representative findings about myokines, correct concepts and demonstrate their applicability in the prescription of physical exercise for health.

© 2018 FC Barcelona. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los cambios en el estilo de vida durante los últimos años involucran ampliamente el sedentarismo, la sobrealimentación, la obesidad y la exposición continua a sustancias tóxicas. Estos cambios se asocian al desarrollo de estados proinflamatorios crónicos, constituyendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT)¹. Este estado pro-inflamatorio se acompaña de citocinas producidas principalmente por el sistema inmune, el tejido adiposo o células del sistema inmune asociadas al tejido adiposo (especialmente macrófagos); estas citocinas se conocen en la actualidad como adipocinas y sus receptores se expresan en múltiples órganos, contribuyendo al desarrollo de las ECNT².

Además de la amplia evidencia que relaciona la presencia de adipocinas con las ECNT, en la actualidad es claro que una reducción de la calidad y la cantidad de masa muscular esquelética es también un factor de riesgo en el desarrollo de ECNT³. Por tanto, para mantener la salud no solo se debe pensar en tener un peso adecuado, sino que es necesario mejorar la masa muscular⁴.

En las últimas décadas, múltiples investigaciones han estudiado la relación que existe entre las respuestas benéficas sistémicas y la contracción muscular generada por el ejercicio; se sabe que el músculo esquelético (ME) genera respuestas hipoglucemiantes y antioxidantes⁵; sin embargo, las explicaciones celulares más interesantes se han enfocado en la producción de citocinas musculares con acción tanto endocrina como autoparacrina denominadas miocinas⁶.

Desde el año 2000, cuando se encontró que la interleucina 6 (IL-6) era producida por el ME como respuesta a la contracción muscular⁷, se han realizado diversos estudios que han permitido descubrir nuevas miocinas y entender el papel de estas en el proceso de regulación fisiológica del ejercicio físico, tanto en personas aparentemente sanas como en pacientes crónicamente enfermos.

En el año 2012 nuestro grupo de trabajo publicó la revisión «Papel de la producción de miocinas a través del ejercicio»⁸, donde se reunieron, en su momento, los hallazgos más relevantes sobre el concepto de miocinas y su relación con el ejercicio. Debido a los múltiples avances respecto al tema, esta revisión pretende presentar los hallazgos más recientes y representativos en torno a las miocinas, corregir algunos conceptos y demostrar su aplicabilidad en la prescripción del ejercicio físico para la salud.

Metodología

Se realizó una revisión sistémica exploratoria (*scoping review*) dada la dificultad para ubicar estudios clínicos con-

trolados, siguiendo las recomendaciones de estandarización de revisiones PRISMA⁹. Se eligieron artículos originales y revisiones sistemáticas que incluyeran los términos de búsqueda miocinas, ejercicio físico y regulación metabólica como objeto de estudio, entre enero de 2007 y noviembre de 2017 en inglés o en español.

Las bases de datos utilizadas fueron: Pubmed, Web of Science, Ovid, Science Direct. La cadena de búsqueda utilizó los términos: (Myokines AND exercise), (Interleukin 6 AND exercise), (LIF AND exercise), (Interleukin 15 AND exercise), (BDNF AND exercise), (FGF21 AND exercise). En total se encontraron 3.671 artículos, de los cuales se seleccionaron 75 artículos, incluyéndose 4 artículos que por su relevancia fueron considerados en la revisión. El flujograma de la búsqueda y selección de los artículos se encuentra en la figura 1.

Resultados

El músculo esquelético como órgano con propiedades endocrinas

El ME fue considerado durante mucho tiempo como un órgano encargado únicamente de la locomoción, el almacenamiento de proteínas y la generación de calor. Sin embargo, en la actualidad se sabe que el ME tiene una alta capacidad de expresión y represión de genes dada por señales intracelulares que se presentan especialmente en el ejercicio. Dentro de los segundos mensajeros identificados están el aumento del calcio intracelular, la depleción del adenosin trifosfato (ATP), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS); además de señales extracelulares como: la presión de oxígeno extracelular, señales endocrinas y estímulos mecánicos, entre otros¹⁰.

El principal regulador de la actividad génica, en relación con el ejercicio, está constituido por el coactivador 1 α del receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma (PCG-1 α)¹¹, una proteína necesaria para la transcripción de genes que induce, entre otras funciones, los procesos adaptativos del ME. Algunas respuestas asociadas al PCG-1 α son: el aumento de la expresión de receptores de insulina, la captación de ácidos grasos y glucosa, el almacenamiento de glucógeno y la biogénesis mitocondrial¹¹.

El PCG-1 α favorece también la síntesis de miocinas con efecto endocrino sobre el mismo ME y órganos como el tejido adiposo¹², el hueso¹³, el cerebro¹⁴, el páncreas¹⁵, el intestino¹⁶ y la grasa parda¹⁷, entre otros. El término miocinas fue acuñado en 2003 por la Dra. Bente Klarlund Pedersen en el centro de investigación muscular en Copenhague (Dinamarca)¹⁸, y mediante el estudio del secretoma

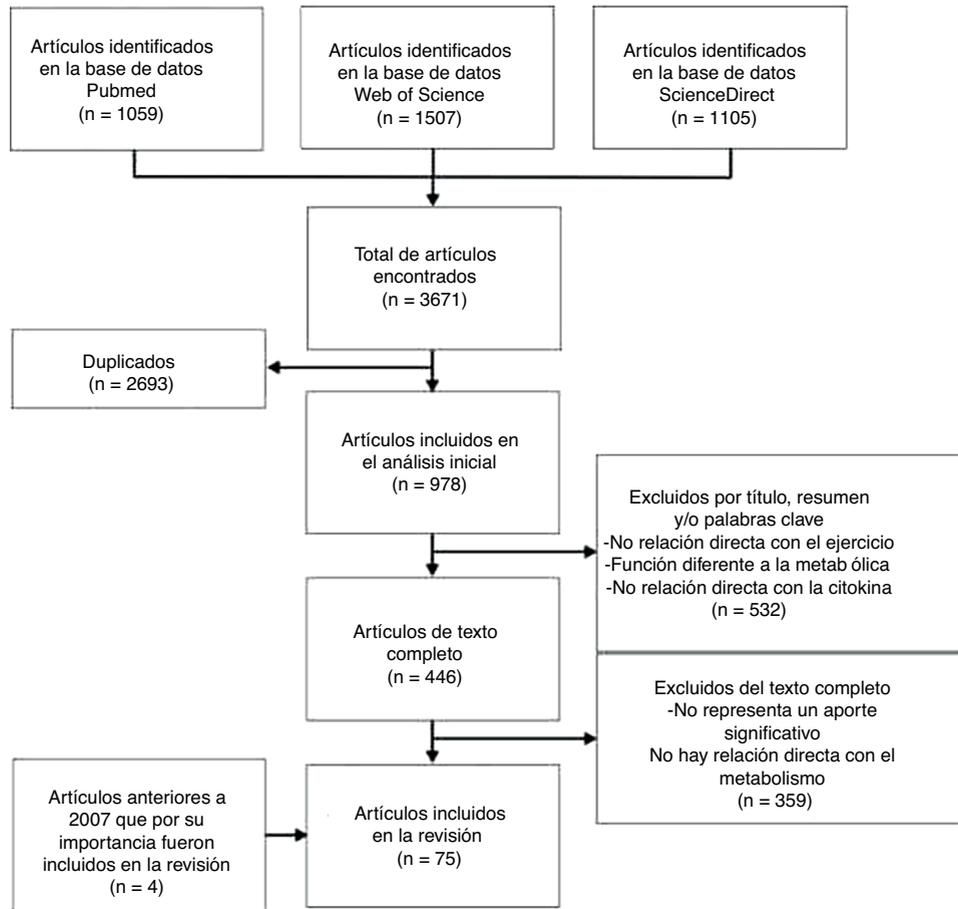


Figura 1 Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos.

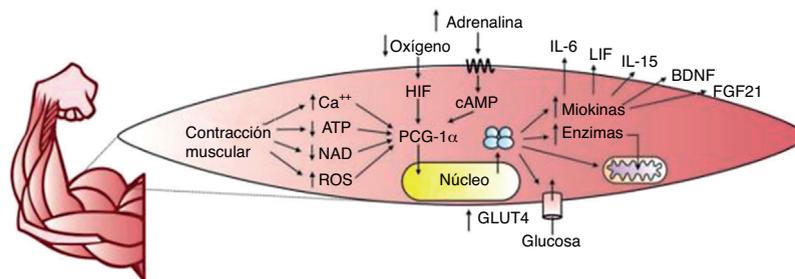


Figura 2 ATP: adenosín trifosfato; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido; ROS: especies reactivas de oxígeno; HIF: factor inducido por hipoxia; cAMP: AMP cíclico; PCG-1α: coactivador 1α del receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma; GLUT4: transportador de glucosa tipo 4; IL-6: interleucina 6; LIF: factor inhibidor de la leucemia; IL-15: interleucina 15; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; FGF21: factor de crecimiento fibroblástico 21.

muscular se han encontrado cientos de sustancias que se expresan en respuesta al ejercicio¹⁹. Un resumen gráfico de la producción de miocinas por el ejercicio se encuentra en la figura 2.

A continuación se describen los hallazgos más recientes en torno de las principales miocinas y su potencial aplicación, tanto en prescripción del ejercicio físico para la salud, como en entrenamiento deportivo.

Interleucina 6

La IL-6 es una proteína de 212 aminoácidos y un peso de ~26 kDa, producida por el tejido adiposo, el ME y diversas células del sistema inmune²⁰. Tiene asociación con el ejercicio físico y su concentración plasmática aumenta varias veces posterior a este²¹ como resultado de la contracción muscular y los cambios en el comportamiento energético intracelular²².

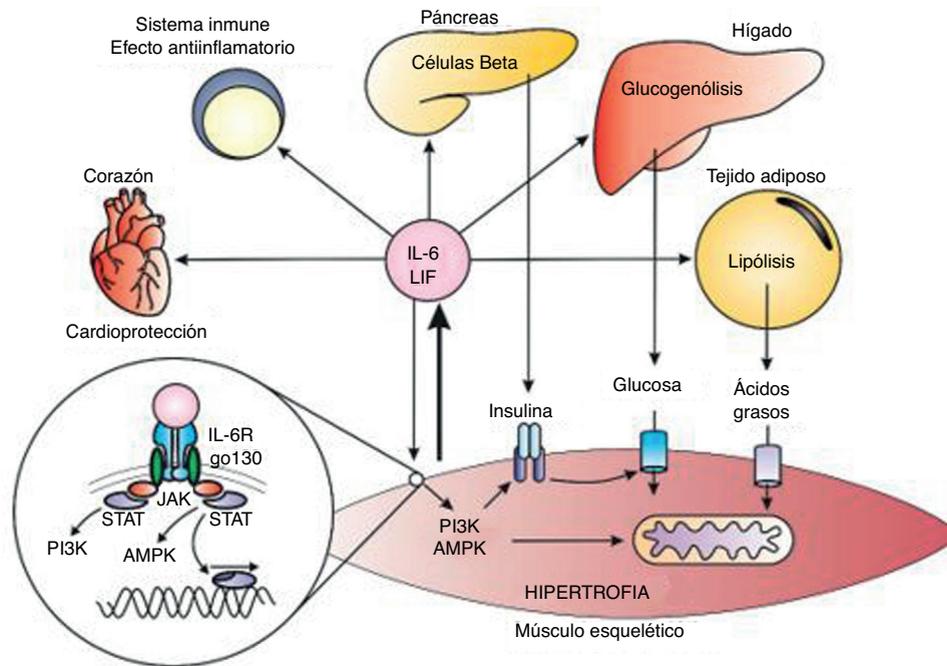


Figura 3 Respuestas endocrinas y autocrinas de la interleucina 6 (IL-6) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF). PI3K: fosfatidil inositol 3 cinasa; AMPK: proteína cinasa activada por AMP; JAK: cinasa JAK; STAT: transducción de señales y de los activadores de la transcripción.

El receptor de membrana de la IL-6 (IL-6R) requiere una pareja de glucoproteínas que actúan como co-receptores (gp130) para formar el complejo IL-6-IL6R-gp130 y ejercer su acción intracelular. Dado que pocas células expresan el IL-6R, a diferencia del gp130, presente en prácticamente todas las poblaciones celulares²³, la IL-6 requiere un receptor soluble (sIL-6R)²⁴ para unirse a todas estas.

Al utilizar receptores solubles la señalización se denomina «trans», y al utilizar receptores de membrana la señalización se denomina «clásica»²⁵; la señalización clásica es antiinflamatoria y la señalización trans, inflamatoria²⁶.

Durante el ejercicio físico el ME produce IL-6, pero no sIL-6R, ya que este último es producido por un clivaje enzimático desde otras células en presencia de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁷. De esta forma, la IL-6 como miocina solo actúa en células que expresen IL-6R. Al unirse a su receptor, la señalización intracelular involucra Janus cinasas (JAK), que fosforilan proteínas responsables de las señales de transducción y activadoras de la transcripción (STAT), que en el núcleo favorecen la transcripción de proteínas²⁸. Las JAK también fosforilan proteínas-quinasas activadas por AMP (AMPK) y fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K)²⁹, potenciando la captación y la utilización de sustratos energéticos, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la oxidación de ácidos grasos³⁰. Además de esto, la IL-6 participa en la hipertrofia y la miogénesis por estímulos generados sobre células satélite³¹.

Además, la IL-6 aumenta la lipólisis y la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo³², optimiza la producción de insulina en el páncreas³³, y en el hígado incrementa la glucogenólisis y lipólisis³⁴. También se ha encontrado que la elevación aguda de IL-6 en el corazón limita las lesiones cardíacas y tiene un papel cardioprotector, contrario a la elevación crónica, que tiene efectos deletéreos³⁵.

La elevación aguda de la concentración plasmática de IL-6 genera también un efecto antiinflamatorio y regula la respuesta inflamatoria aguda. Esto se presenta cuando la liberación de citocinas antiinflamatorias permite la IL-1 (IL-1ra) y la IL10⁴⁰, antagonistas del receptor, e inhibe la producción de TNF- α ³⁶.

La creciente evidencia de los efectos benéficos de la IL-6 contrasta con la visión clásica de su efecto inflamatorio. Durante el ejercicio la IL-6 puede aumentar hasta 100 veces su concentración basal, siendo un aumento agudo con vida media corta, diferente a la inflamación, donde la IL-6 aumenta en compañía de otras citocinas inflamatorias como el TNF- α ³⁷ (fig. 3).

Factor inhibidor de la leucemia

El factor inhibidor de la leucemia (LIF) es una proteína de 19,7 kDa formada por 181 aminoácidos asociada a la diferenciación de células mieloides leucémicas y al estímulo para la formación de células hematopoyéticas³⁸. El LIF comparte el co-receptor gp130 con la IL-6, por lo que tiene buena parte de los efectos inflamatorios y antiinflamatorios. En relación con el ejercicio, el LIF se asocia a hipertrofia muscular³⁹, y por acción paracrina sobre las células satélite, a hiperplasia muscular⁴⁰. Además, se ha planteado recientemente que el LIF incrementa la captación de glucosa por parte del ME⁴¹ en ratones (fig. 3).

Interleucina 15

La interleucina 15 (IL-15) es una citocina de 12,9 kDa; descubierta en 1994 en linfocitos T, usualmente se ha relacionado con procesos inflamatorios⁴². Sin embargo, la IL-15

también es producida por el ME en respuesta al ejercicio (especialmente en entrenamiento de fuerza)⁴³, encontrando receptores de IL-15 (IL15R α) en las células responsables del control energético: los rhabdomiocitos, los adipocitos y los hepatocitos⁴⁴.

La señalización intracelular del IL15R α también se encuentra asociada al sistema JAK/STAT, lo cual explica la similitud que existe en las respuestas metabólicas con la IL-6 y el LIF⁴⁵. Una mayor expresión de IL-15 en el ME lleva a una mayor captación de glucosa (al parecer por la expresión de receptores GLUT4)⁴⁶, mayor captación de ácidos grasos y aumento de la expresión de genes que favorecen los procesos oxidativos⁴⁷ generando un efecto antioxidante adicional⁴⁸. En un principio se expuso la IL-15 como activador de la síntesis proteica; sin embargo, la evidencia reciente se ha centrado no solo en su acción anabólica, sino en su efecto a nivel de la regulación del metabolismo de los rhabdomiocitos⁴⁹.

En el tejido adiposo la IL-15 favorece la lipólisis al producir una mayor actividad mitocondrial⁵⁰ e inhibir la diferenciación de los preadipocitos⁵¹. Se da así una relación inversamente proporcional entre la concentración de IL-15 en plasma y el tejido adiposo, especialmente visceral⁵². En la grasa parda, la IL-15 aumenta la expresión de proteínas desacopladoras, el transporte de ácidos grasos y el efecto termogénico⁵³, lo que indica que la IL-15 podría generar cambios interesantes en la composición corporal. Sin embargo, los efectos descritos anteriormente son resultados de experimentación en ratones, y falta estudiar las respuestas fisiológicas en humanos⁵⁴.

Recientemente, la IL-15 ha sido descrita como un importante modulador del sistema inmune con efecto antiinflamatorio, al reducir la expresión del TNF- α ⁵⁵, con potencial efecto benéfico en enfermedades como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁵⁶.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una proteína con un peso de 27 kDa, producida especialmente por el sistema nervioso central, con un importante papel en el desarrollo neuronal y en los procesos de memoria y aprendizaje⁵⁷. Se han encontrado niveles bajos de BDNF en enfermedades neurodegenerativas y metabólicas como obesidad, DM2 y enfermedad cardiovascular⁵⁸.

El BDNF se une a un receptor quinasa B relacionado con la tropomiosina (TrkB), donde interacciona con diversos segundos mensajeros incluyendo el PI3K, que explica en gran medida sus funciones metabólicas y mitogénicas⁵⁹. En la actualidad el BDNF es considerado una miocina producida durante el ejercicio físico especialmente aeróbico y en condiciones de estrés energético^{60,61}.

Por acción autocrina, el BDNF tiene un papel importante en la regeneración y, probablemente, en la adaptación muscular secundaria al ejercicio⁶². Por acción endocrina, cambios en el BDNF plasmático causados por el ejercicio físico se relacionan con efectos en la corteza cerebral, optimizando la ejecución de funciones mentales superiores, especialmente en adultos mayores⁶³. Adicionalmente, el BDNF genera mayor oxidación de grasas, disminución en el tamaño del tejido adiposo, mayor sensibilidad a la insulina

y una reducción del apetito por interacción directa a nivel hipotalámico⁶⁴.

Factor de crecimiento fibroblástico 21

El factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) pertenece a una familia de factores de crecimiento producidos por varias células y con efectos fisiológicos controvertidos⁶⁵. Forma parte de una superfamilia de factores de crecimiento y su peso molecular oscila entre 17 y 26 kDa⁶⁴. El FGF-21 se une a un receptor de membrana (FGFR1) y requiere un cofactor enzimático denominado β -Klotho. El complejo FGFR1/ β -Klotho se encuentra en el tejido adiposo y el ME, y está relacionado intracelularmente con la fosforilación de STAT y otros reguladores de la expresión proteica, como las proteínas-quinasas activadas por mitógenos (MAPK)⁶⁶.

El FGF-21 es producido por el ME durante el ejercicio físico⁶⁷ y lleva a una actividad metabólica muscular incrementada, con mayor capacidad oxidativa de glucosa y ácidos grasos⁶⁸, además de un importante efecto antioxidante⁶⁹. Sin embargo, su efecto como miocina es controvertido, ya que, en condiciones de no ejercicio e incluso en múltiples patologías, es posible encontrarlo aumentado.

Otras miocinas con efecto metabólico

En la actualidad existen otras miocinas que son objeto de investigación por su potencial efecto metabólico: la miolectina, que relaciona el ejercicio con el metabolismo de ácidos grasos⁷⁰; la fibronectina tipo III (irisina), que tiene un potencial efecto en la formación de grasa beige a partir de grasa blanca⁷¹; el ácido beta-aminoisobutírico (BAIBA), capaz de reducir el tejido adiposo⁷²; la proteína secretada ácida y rica en cisteína (SPARC u osteonectina), que tiene efecto en el metabolismo de los hidratos de carbono⁷³, y la muslina, que induce biogénesis mitocondrial⁷⁴.

Discusión

Miocinas, entrenamiento y salud

Para garantizar un aporte continuo y suficiente de sustratos con los cuales reponer las reservas energéticas y asegurar la reparación tisular, el ME genera miocinas que favorecen la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo y una mayor captación de ácidos grasos por parte del ME, entre las que se encuentran la IL-6, la IL-15, el BDNF, el FGF-21 y el BAIBA. Estas, a su vez, generan una reducción del tamaño de los adipocitos (especialmente viscerales), lo que tiene un efecto interesante en relación con los efectos del ejercicio físico sobre enfermedades como la obesidad⁷⁵.

Dado que el ME también utiliza hidratos de carbono durante el ejercicio, algunas miocinas (IL-6, LIF, IL-15, FGF-21, FNDC5, SPARC) también favorecen la expresión de GLUT4 en el ME por mecanismos independientes de la insulina, lo que reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa durante el ejercicio y hasta 24 h posterior a este. Estos efectos refuerzan el impacto, ya bien conocido, que tiene el ejercicio físico sobre la prevención y el manejo de las diversas formas de diabetes mellitus⁷⁵.

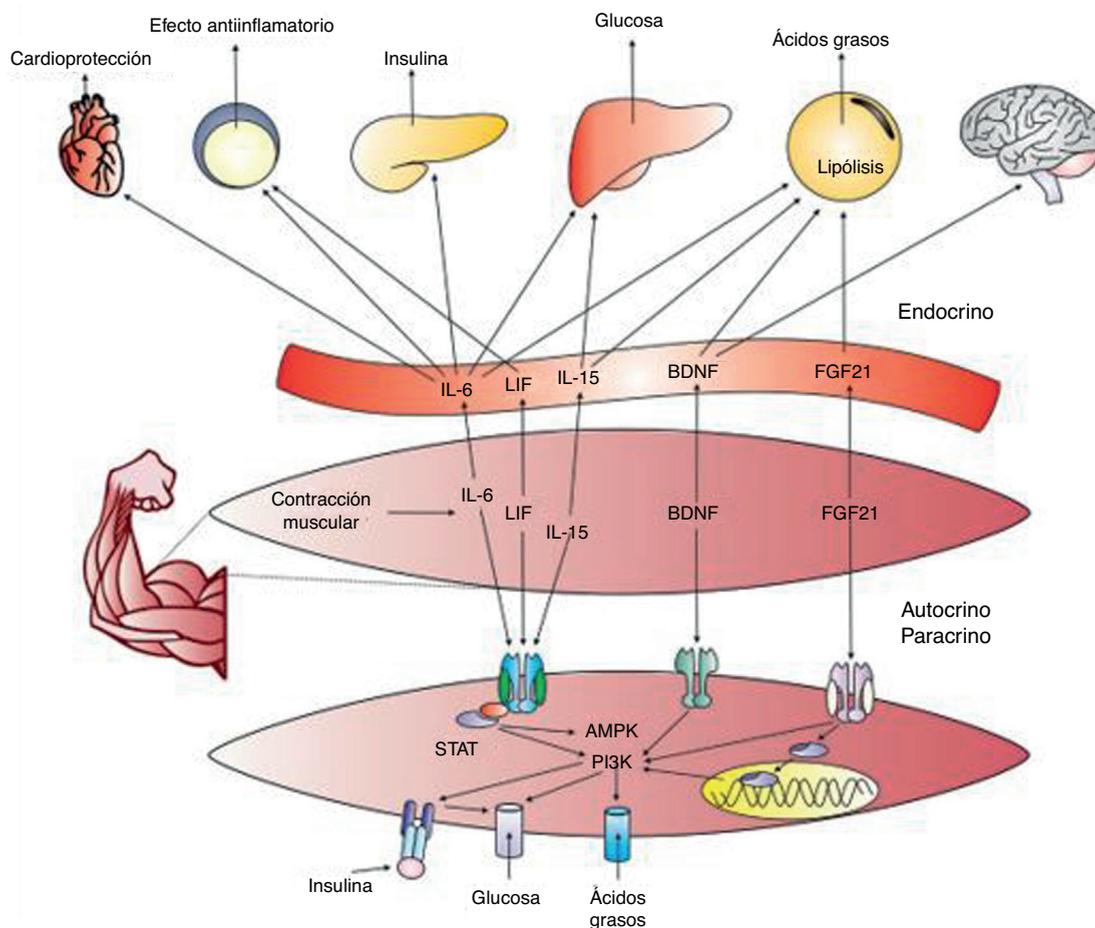


Figura 4 IL-6: interleucina 6; LIF: factor inhibidor de la leucemia; IL-15: interleucina 15; PI3K: fosfatidil inositol 3 cinasa; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; FGF21: factor de crecimiento fibroblástico 21; AMPK: proteína cinasa activada per AMP; STAT: transducción de señales y de los activadores de la transcripción.

Dado que la inflamación, al igual que el ejercicio, requiere sustratos metabólicos, es posible entender cómo varias de las miocinas tienen relación con el sistema inmune y están involucradas en procesos inflamatorios.

Consideraciones finales

Los hallazgos generados hasta el momento en la comprensión de las miocinas permiten abrir un promisorio campo de investigación en torno de la comunicación química entre el músculo y otros órganos, lo que permitirá: el desarrollo de fármacos que actúen como agonistas de los efectos benéficos del ejercicio, siendo probablemente más importante aún la investigación en torno de la optimización e individualización de programas de entrenamiento y ejercicio físico para la salud. Un resumen general de las miocinas descritas y sus efectos en el cuerpo puede verse en la figura 4.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al grupo de investigación en procesamiento de señales biológicas en medicina (PROSEIM) y a la facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana por el apoyo en tiempo para el desarrollo de esta revisión.

Bibliografía

1. Rubio-Ruiz ME, Peredo-Escárcega AE, Cano-Martínez A, Guarnier-Lans V. An evolutionary perspective of nutrition and inflammation as mechanisms of cardiovascular disease. *Int J Evol Biol.* 2015;2015:179791, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/179791>
2. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36:461-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
3. Zea-Robles AC, León-Ariza HH, Botero-Rosas DA, Afanador-Castañeda HD, Pinzón-Bravo LA. University students' cardiovascular risk factors and their relationship with body composition. *Rev Salud Publica.* 2014;16.
4. Wells JCK, Shirley MK. Body composition and the monitoring of non-communicable chronic disease risk. *Glob Heal Epidemiol Genomics.* 2016;1:18-21, <http://dx.doi.org/10.1017/ghg.2016.9>
5. Hoppeler H. Molecular networks in skeletal muscle plasticity. *J Exp Biol.* 2016;219:205-13, <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.128207>

6. Pedersen BK, Brandt C. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:520258, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/520258>
7. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;1(Pt):237-42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x>
8. Leon Ariza HH, Melo Moreno CA, Ramírez Villada JF. Papel de la producción de miocinas a través del ejercicio. *J Sport Heal Res.* 2012;4:157-66, http://www.journalshr.com/papers/Vol4N2/V04_2_5.pdf
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis LPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700, <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.B2700>
10. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone.* 2015;80:115-25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
11. Kupr B, Handschin C. Complex coordination of cell plasticity by a PGC-1 α -controlled transcriptional network in skeletal muscle. *Front Physiol.* 2015;325, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00325>
12. Gamas L, Matafome P, Seica R. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: Implications to adipose tissue: Muscle crosstalk. *J Diabetes Res.* 2015;2015:8, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/359159>. Article ID: 359159.
13. Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone.* 2015;80:109-14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.010>
14. Sakuma K, Yamaguchi A. The recent understanding of the neurotrophin's role in skeletal muscle adaptation. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:201696, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/201696>
15. Mizgier ML, Casas M, Contreras-Ferrat A, Llanos P, Galgani JE. Potential role of skeletal muscle glucose metabolism on the regulation of insulin secretion. *Obes Rev.* 2014;15:587-97, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12166>
16. Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut microbiota modification: Another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? *Front Physiol.* 2016;51, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00051>
17. Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Olza J, Aguilera CM, Gil A, Ruiz JR. Role of exercise in the activation of brown adipose tissue. *Ann Nutr Metab.* 2015;67:21-32, <http://dx.doi.org/10.1159/000437173>
18. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24:113-9, <http://dx.doi.org/10.1023/A:1026070911202>
19. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;34:49-55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.005>
20. Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol.* 2007;192:37-48, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01779.x>
21. Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:265-71, <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280ebb5b3>
22. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44:392-6, <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e31822f94ac>
23. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: A highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70:11-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.024>
24. Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:787-97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.001>
25. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: Recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:75-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2015.02.008>
26. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2011;1813:878-88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
27. Lisi S, d'Amore M, Sisto M. ADAM17 at the interface between inflammation and autoimmunity. *Immunol Lett.* 2014;162:159-69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.008>
28. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signalling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26:475-87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.004>
29. Kelly M, Gauthier MS, Saha AK, Ruderman NB. Activation of AMP-activated protein kinase by interleukin-6 in rat skeletal muscle: Association with changes in cAMP, energy state, and endogenous fuel mobilization. *Diabetes.* 2009;58:1953-60, <http://dx.doi.org/10.2337/db08-1293>
30. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes.* 2006;55:2688-97, <http://dx.doi.org/10.2337/db05-1404>
31. Begue G, Douillard A, Galbes O, Rossano B, Vernus B, Candau R, et al. Early activation of rat skeletal muscle IL-6/STAT1/STAT3 dependent gene expression in resistance exercise linked to hypertrophy. *PLoS ONE.* 2013;8:e57141, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057141>
32. Lutostawska G. Interleukin-6 as an adipokine and myokine: The regulatory role of cytokine in adipose tissue and skeletal muscle metabolism. *Hum Mov.* 2012;13:372-9, <http://dx.doi.org/10.2478/v10038-012-0045-y>
33. Paula FMM, Leite NC, Vanzela EC, Kurauti MA, Freitas-Dias R, Carneiro EM, et al. Exercise increases pancreatic B-cell viability in a model of type 1 diabetes through IL-6 signaling. *FASEB J.* 2015;29:1805-16, <http://dx.doi.org/10.1096/fj.14-264820>
34. Shephard RJ, Johnson N. Effects of physical activity upon the liver. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115:1-46, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-014-3031-6>
35. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine.* 2015;74:62-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.024>
36. Lustosa LP, Máximo Pereira LS, Coelho FM, Pereira DS, Silva JP, Parentoni AN, et al. Impact of an exercise program on muscular and functional performance and plasma levels of interleukin-6 and soluble receptor tumor necrosis factor in pre-frail community-dwelling older women: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:660-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.013>
37. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28:152-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.002>
38. Broholm C, Laye MJ, Brandt C, Vadalasetty R, Pilegaard H, Pedersen BK, et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J Appl Physiol.* 2011;111:251-9, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01399.2010>
39. Hunt LC, White J. The role of leukemia inhibitory factor receptor signaling in skeletal muscle growth, injury and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016;900:45-59, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-27511-6_3
40. Broholm C, Pedersen BK. Leukaemia inhibitory factor - an exercise-induced myokine. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16:77-85.

41. Brandt N, O'Neill HM, Kleinert M, Schjerling P, Vernet E, Steinberg GR, et al. Leukemia inhibitory factor increases glucose uptake in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309:E142-53, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00313.2014>
42. Perera PY, Lichy JH, Waldmann TA, Perera LP. The role of interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection: Implications for its therapeutic use. *Microbes Infect.* 2012;14:247-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2011.10.006>
43. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011;214:337-46, <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.048074>
44. Loro E, Seifert EL, Moffat C, Romero F, Mishra MK, Sun Z, et al. IL-15R α is a determinant of muscle fuel utilization, and its loss protects against obesity. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309:R835-44, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00505.2014>
45. Mishra A, Sullivan L, Caligiuri MA. Molecular pathways: Interleukin-15 signaling in health and in cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20:2044-50, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3603>
46. Kim H-J, Park JY, Oh SL, Kim YA, So B, Seong JK, et al. Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes Metab J.* 2013;37:358-64, <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2013.37.5.358>
47. O'Connell GC, Pistilli EE. Interleukin-15 directly stimulates prooxidative gene expression in skeletal muscle in-vitro via a mechanism that requires interleukin-15 receptor alpha. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;458:614-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.015>
48. Li F, Li Y, Tang Y, Lin B, Kong X, Oladele OA, et al. Protective effect of myokine IL-15 against H₂O₂-mediated oxidative stress in skeletal muscle cells. *Mol Biol Rep.* 2014;41:7715-22, <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-014-3665-9>
49. Pistilli EE, Quinn LS. From anabolic to oxidative: Reconsidering the roles of IL-15 and IL-15R α in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41:100-6, <http://dx.doi.org/10.1097/JES.0b013e318275d230>
50. Barra NG, Palanivel R, Denou E, Chew MV, Gillgrass A, Walker TD, et al. Interleukin-15 modulates adipose tissue by altering mitochondrial mass and activity. *PLOS ONE.* 2014;9:e114799, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114799>
51. Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Stroud AM, Argilés JM. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E191-202, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.90506.2008>
52. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. Association between interleukin-15 and obesity: Interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4486-93, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2561>
53. Almendro V, Fuster G, Busquets SS, Ametller E, Figueras M, Argilés JM, et al. Effects of IL-15 on rat brown adipose tissue: Uncoupling proteins and PPARs. *Obesity.* 2008;16:285-9, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.47>
54. Pierce JR, Maples JM, Hickner RC. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: Local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2015;308:E1131-9, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00575.2014>
55. Sánchez-Jiménez R, Alvarado-Vásquez N. IL-15 that a regulator of TNF- α in patients with diabetes mellitus type 2. *Med Hypotheses.* 2013;80:776-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.03.009>
56. Ye J. Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes. *Front Med.* 2015;9:139-45, <http://dx.doi.org/10.1007/s11684-015-0377-z>
57. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61:533-41, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010>
58. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Arch Med Sci.* 2015;11:1164-78, <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
59. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: A closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:1-16, <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2014.00170>. Article 170.
60. Walsh JJ, Edgett BA, Tschakovsky ME, Gurd BJ. Fasting and exercise differentially regulate BDNF mRNA expression in human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40:96-8, <http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2014-0290>
61. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24:1-10, <http://dx.doi.org/10.1111/sms.12069>
62. Colombo E, Bedogni F, Lorenzetti I, Landsberger N, Previtali SC, Farina C. Autocrine and immune cell-derived BDNF in human skeletal muscle: Implications for myogenesis and tissue regeneration. *J Pathol.* 2013;231:190-8, <http://dx.doi.org/10.1002/path.4228>
63. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:985, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00985>
64. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:89-98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
65. Lenart-Lipińska M, Duma D, Hałabiś M, Dziedzic M, Solski J. Fibroblast growth factor 21 - a key player in cardiovascular disorders? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;1-4, <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2016-0026>
66. Nies VJM, Sancar G, Liu W, van Zutphen T, Struik D, Yu RT, et al. Fibroblast growth factor signaling in metabolic regulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:1-15, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2015.00193>. Article 193.
67. Tanimura Y, Aoi W, Takahashi Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, et al. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep.* 2016;4:426-37, <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.12828>
68. Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Modulation of energy balance by fibroblast growth factor 21. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2016-0023>
69. Gómez-Sámano MA, Grajales-Gómez M, Zuarth-Vázquez JM, Navarro-Flores MF, Martínez-Saavedra M, Juárez-León OA, et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress. *Redox Biol.* 2017;11:335-41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.024>
70. Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ.* 2014;2:e605, <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.605>
71. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481:463-8, <http://dx.doi.org/10.1038/nature10777>
72. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte.* 2016;5:153-62, <http://dx.doi.org/10.1080/21623945.2016.1191307>
73. Song H, Guan Y, Zhang L, Li K, Dong C. SPARC interacts with AMPK and regulates GLUT4 expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396:961-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.05.033>
74. Subbotina E, Sierra A, Zhu Z, Gao Z, Koganti SR, Reyes S, et al. Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112:16042-7, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1514250112>
75. 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;18:8, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18010008>