

apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



## REVISIÓ

# Miosines i regulació metabòlica, una revisió sistemàtica

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, Chia, Colòmbia*

Rebut el 26 de febrer de 2018; acceptat el 4 de setembre de 2018

### PARAULES CLAU

Miosines;  
Regulació metabòlica;  
Exercici

### KEYWORDS

Myokines;  
Metabolic regulation;  
Exercise

### Resum

Mals hàbits, com el sedentarisme, l'obesitat o la sobrealimentació, es relacionen amb l'evolució d'estats proinflamatoris crònics, factor principal de risc en el desenvolupament de malalties cròniques no transmissibles (MCNT). Tanmateix, modificar únicament el pes corporal no redueix el risc; també cal augmentar la massa muscular, cosa que fa entendre que hi ha una relació beneficiosa associada a aquest teixit que no està totalment dilucidada. Durant els darrers anys les explicacions cel·lulars més interessants s'han enfocat en la producció de citocines musculars denominades miosines, entre les que destaca la interleucina 6, factor inhibidor de la leucèmia, entre altres estudiades recentment, com ara la mionectina i la musclina. Degut als múltiples avenços, es presenta un revisió que pretén presentar les troballes més recents i representatives sobre les miosines, corregir conceptes i demostrar l'aplicabilitat de la prescripció d'exercici físic per a la salut.

© 2018 FC Barcelona. Publicat per Elsevier España, S.L.U. Tots els drets reservats..

### 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 per a la correspondència.

Correu electrònic: daniel.botero@unisabana.edu.co (D.A. Botero-Rosas).

muscline. 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.

## Introducció

Els canvis en l'estil de vida durant els darrers anys involucren àmpliament el sedentarisme, la sobrealimentació, l'obesitat i l'exposició continuada a substàncies tòxiques. Aquests canvis s'associen al desenvolupament d'estats proinflamatoris crònics, fet que constitueix el principal factor de risc per desenvolupar malalties cròniques no transmissibles (MCNT)<sup>1</sup>. Aquest estat proinflamatori causa citosines produïdes principalment pel sistema immune, el teixit adipós o cèl·lules del sistema immune associades al teixit adipós (especialment macròfags); aquestes citosines actualment són conegudes com a adiposines i els seus receptors s'expressen en múltiples òrgans, contribuint al desenvolupament de les MCNT<sup>2</sup>.

A més de l'àmplia evidència que relaciona la presència d'adiposines amb les MCNT, actualment és evident que una reducció de la qualitat i quantitat de massa muscular esquelètica és també un factor de risc en el desenvolupament d'MCNT<sup>3</sup>. Per tant, per mantenir la salut no s'ha de pensar únicament en tenir un pes adequat, sinó que també cal millorar la massa muscular<sup>4</sup>.

A les darreres dècades, diverses recerques han estudiat la relació entre els resultats existents entre les respostes benèfiques sistèmiques i la contracció muscular generada per l'exercici. Se sap que el múscul esquelètic (ME) genera respostes hipoglucèmiques i antioxidants<sup>5</sup>; això no obstant, les explicacions cel·lulars més interessants s'han enfocat en la producció de citocines musculars amb acció tant endocrina com autoparacrina denominades miosines<sup>6</sup>.

Des de l'any 2000, quan s'establí que la interleucina 6 (IL-6) era produïda per l'ME com a resposta a la contracció muscular<sup>7</sup>, s'han realitzat diversos estudis que han permès trobar noves miosines i comprendre'n el paper en el procés de regulació fisiològica de l'exercici físic, tant en persones aparentment sanes com en pacients malalts crònics.

L'any 2012 el nostre grup de treball publicà la revisió «*Papel de la producció de miokinas a través del ejercicio*»<sup>8</sup>, que aplegà aleshores les troballes més rellevants sobre el concepte de miosines i la relació amb l'exercici. Degut a diversos avenços sobre el tema, aquesta revisió pretén presentar les troballes més recents i representatives a l'entorn de les miosines, corregir alguns conceptes i demostrar-ne l'aplicabilitat en la prescripció de l'exercici físic per a la salut.

## Metodologia

Es realitzà una revisió sistemàtica exploratòria (*scoping review*) atesa la dificultat per localitzar estudis clínics con-

trolats, seguint les recomanacions de normalització de revisions PRISMA<sup>9</sup>. S'escolliren articles originals i revisions sistemàtiques que incloguessin el terme de cerca miosines, exercici físic i regulació metabòlica, com a objecte d'estudi, entre gener de 2007 i novembre de 2017, en anglès o en espanyol.

Las bases de dades utilitzades foren: Pubmed, Web of Science, Ovid, Science Direct. La cadena de cerca utilitzà el terme: (Myokines AND exercise), (Interleukin 6 AND exercise), (LIF AND exercise), (Interleukin 15 AND exercise), (BDNF AND exercise), (FGF21 AND exercise). Es localitzaren un total de 3.671 articles, dels quals se'n seleccionaren 75, i s'hi inclogueren 4 articles que per la seva rellevància foren considerats en la revisió. El diagrama de flux de la cerca i la selecció dels articles es representa a la figura 1.

## Resultats

### El múscul esquelètic com a òrgan amb propietats endocrines

Durant molt de temps es considerà que l'ME era un òrgan encarregat únicament de la locomoció, l'emmagatzemament de proteïnes i la generació de calor. Tanmateix, actualment se sap que l'ME té una alta capacitat d'expressió i repressió de gens a través de senyals intracel·lulars que es presenten especialment durant l'exercici. Entre els segons missatgers identificats hi ha: l'augment de calci intracel·lular, la depleció del trifosfat d'adenosina (ATP), nicotinamida adenina dinucleòtid (NAD) i l'augment d'espècies reactives d'oxigen (ROS); a més de senyals extracel·lulars, com la pressió d'oxigen extracel·lular, senyals endocrins i estímuls mecànics, entre altres<sup>10</sup>.

El regulador principal de l'activitat gènica, en relació amb l'exercici, està format pel coactivador 1 $\alpha$  del receptor activador de la proliferació de peroxisomes gamma (PCG-1 $\alpha$ )<sup>11</sup>, una proteïna necessària per a la transcripció de gens, que indueix, entre altres funcions, els processos adaptatius de l'ME. Algunes respostes associades al PCG-1 $\alpha$  són: l'augment de l'expressió de receptors d'insulina, la captació d'àcids grassos i glucosa, l'emmagatzemament de glucogen i la biogènesi mitocondrial<sup>11</sup>.

El PCG-1 $\alpha$  afavoreix també la síntesi de miosines amb efecte endocrí sobre el propi ME i òrgans com el teixit adipós<sup>12</sup>, l'os<sup>13</sup>, el cervell<sup>14</sup>, el pàncrees<sup>15</sup>, l'intestí<sup>16</sup> i el teixit adipós marró<sup>17</sup>, entre altres. El terme «miosines» fou encunyat el 2003 per la Dra. Bente Klarlund Pedersen en el centre d'investigació muscular de Copenhaguen (Dinamarca)<sup>18</sup>, i mitjançant l'estudi del secretoma mus-

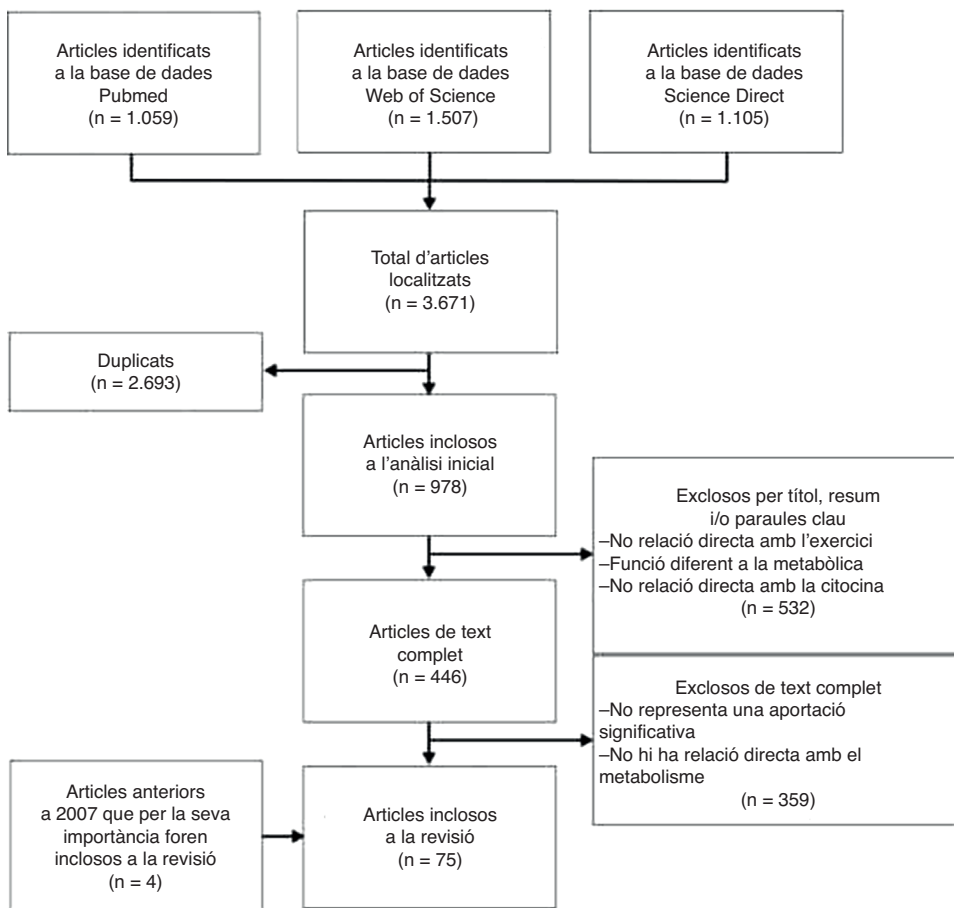


Figura 1 Diagrama de flux de la cerca i selecció d'articles.

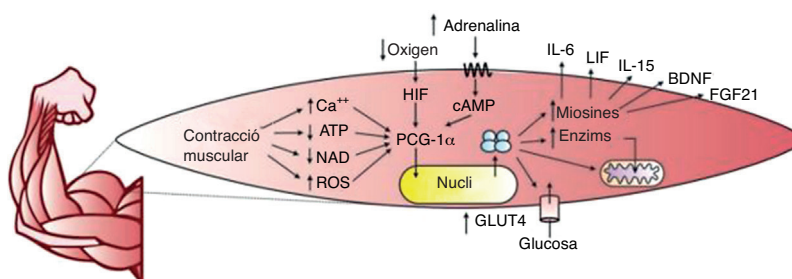


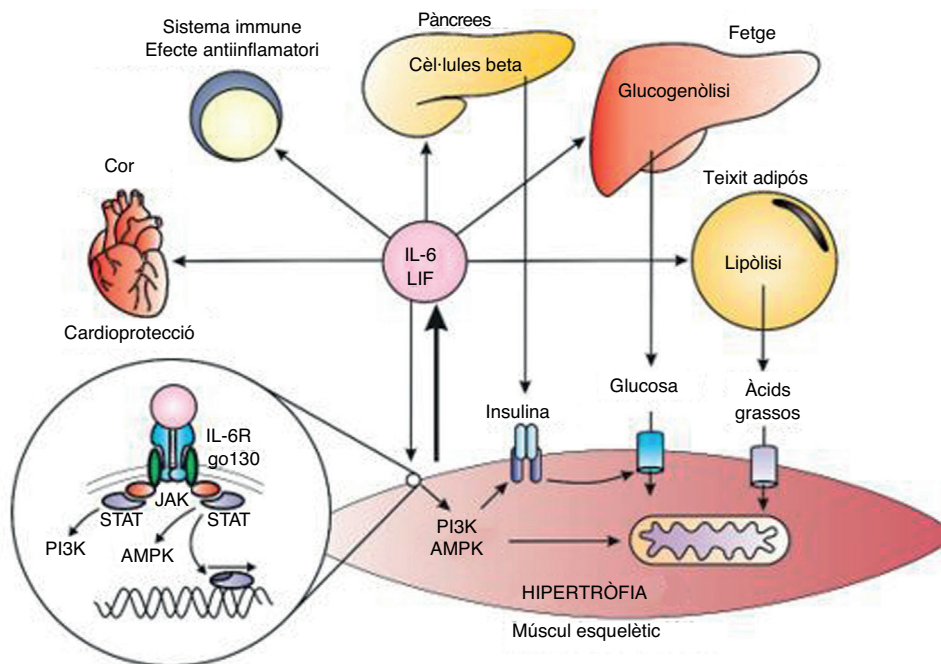
Figura 2 ATP: trifosfat d'adenosina; NAD: nicotinamida adenina dinucleòtid; ROS: espècies reactives d'oxigen; HIF: factor induït per hipòxia; cAMP: AMP cíclic; PCG-1α: coactivador 1α del receptor activador de la proliferació de peroxisomes gamma; GLUT4: transportador de glucosa tipus 4; IL-6: interleucina 6; LIF: factor inhibidor de la leucèmia; IL-15: interleucina 15; BDNF: factor neurotròfic derivat del cervell; FGF21: factor de creixement fibroblàstic 21.

cular s'han trobat centenars de substàncies que s'expressen en resposta a l'exercici<sup>19</sup>. Un resum gràfic de la producció de miosines mitjançant l'exercici es troba a la figura 2.

A continuació es descriuen les principals troballes més recents entorn de les principals miosines i la seva aplicació potencial, tant en la prescripció de l'exercici físic per a la salut, com en l'entrenament esportiu.

### Interleucina 6

L'IL-6 és una proteïna de 212 aminoàcids i un pes de ~26 kDa, produïda pel teixit adipós, l'ME i diverses cèl·lules del sistema immune<sup>20</sup>. Està associada amb l'exercici físic i la seva concentració plasmàtica augmenta diverses vegades després de l'exercici<sup>21</sup> com a resultat de la contracció muscular i els canvis en el comportament energètic intracel·lular<sup>22</sup>.



**Figura 3** Respostes endocrines i autocrines de la interleucina 6 (IL-6) i el factor inhibidor de les leucèmies (LIF). PI3K: fosfoinositol 3-cinasa; AMPK: proteïna cinasa activada per AMP; JAK: cinasa JAK; STAT: transducció de senyals i dels activadors de la transcripció.

El receptor de membrana de l'IL-6 (IL-6R) requereix un parell de glucoproteïnes que actuen com a coreceptors (gp130) per formar el complex IL-6-IL6R-gp130 i exercir l'acció intracel·lular. Com que poques cèl·lules expressen l'IL-6R, a diferència del gp130, present en pràcticament totes les poblacions cel·lulars<sup>23</sup>, l'IL-6 requereix un receptor soluble (sIL-6R)<sup>24</sup> per unir-s'hi.

Quan s'utilitzen receptors solubles la senyalització es denomina «trans», i quan s'utilitzen receptors de membrana la senyalització es denomina «clàssica»<sup>25</sup>, essent la senyalització clàssica antiinflamatòria i la senyalització trans inflammatòria<sup>26</sup>.

Durant l'exercici físic l'ME produeix IL-6, però no sIL-6R, ja que aquest darrer és produït per un clivatge enzimàtic des d'altres cèl·lules en presència de citocines inflammatòries, com el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>27</sup>. Així, l'IL-6 com a miosina només actua en cèl·lules que expressin IL-6R. En unir-se amb el seu receptor, la senyalització intracel·lular involucra la Janus-cinasa (JAK), que fosforila proteïnes responsables dels senyals de transducció i activadores de la transcripció (STAT), que afavoreixen la transcripció de proteïnes en el nucli<sup>28</sup>. Les JAK també fosforilen proteïnes cinases activades per AMP (AMPK) i fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K)<sup>29</sup>, potenciant la captació i la utilització de substrats energètics, l'augment de la sensibilitat a la insulina i l'oxidació d'àcids grassos<sup>30</sup>. A més, l'IL-6 participa en la hipertròfia i la miogènesi per estímuls generats sobre cèl·lules satèl·lits<sup>31</sup>.

A més, l'IL-6 augmenta la lipòlisi i la sensibilitat a la insulina en el teixit adipós<sup>32</sup>, optimitza la producció d'insulina en el pàncrees<sup>33</sup> i en el fetge, i incrementa la glucogenòlisi i la lipòlisi<sup>34</sup>. També s'ha observat que l'elevació aguda d'IL-6 en el cor limita les lesions cardíaques i té un paper cardioprotector, contrari a l'elevació crònica, que té efectes deleteris<sup>35</sup>.

L'elevació aguda de la concentració plasmàtica d'IL-6 genera també un efecte antiinflamatori i regula la resposta inflammatòria aguda. Això s'esdevé quan l'alliberament de citocines antiinflamatòries permet l'IL-1 (IL-1ra) i l'IL10<sup>40</sup>, antagonistes del receptor, i inhibeix la producció del TNF- $\alpha$ <sup>36</sup>.

La creixent evidència dels efectes benèfics de l'IL-6 contrasta amb la visió clàssica del seu efecte inflamatori. Durant l'exercici l'IL-6 pot augmentar fins a 100 vegades la concentració basal, essent un augment agut amb una vida mitjana breu, diferent a la inflamació en què l'IL-6 augmenta en companyia d'altres citocines inflammatòries com el TNF- $\alpha$ <sup>37</sup> (fig. 3).

### Factor inhibidor de la leucèmia

El factor inhibidor de la leucèmia (LIF) és una proteïna de 19,7 kDa formada per 181 aminoàcids associada a la diferenciació de cèl·lules mieloides leucèmiques i a l'estímul per formar cèl·lules hematopoietiques<sup>38</sup>. L'LIF comparteix el coreceptor gp130 amb l'IL-6, i per tant té una bona part dels seus efectes inflamatoris i antiinflamatoris. En relació a l'exercici, l'LIF s'associa a la hipertròfia del múscul<sup>39</sup> i a la hiperplàsia muscular<sup>40</sup> degut a l'acció paracrina sobre les cèl·lules satèl·lits. A més, també s'ha suggerit recentment que l'LIF incrementa la captació de glucosa per part de l'ME<sup>41</sup> en ratolins (fig. 3).

### Interleucina 15

La interleucina 15 (IL-15) és una citocina de 12,9 kDa; descoberta el 1994 en limfòcits T, usualment s'ha relacionat amb processos inflamatoris<sup>42</sup>. Tanmateix, l'IL-15 també és

produïda per l'ME com a resposta a l'exercici (especialment en l'entrenament de força)<sup>43</sup>, i s'han trobat receptors d'IL-15 (IL15R $\alpha$ ) a les cèl·lules responsables del control energètic: els rhabdomiòcits, els adipòcits i els hepatòcits<sup>44</sup>.

La senyalització intracel·lular de l'IL-15R $\alpha$  també està associada al sistema JAK/STAT, la qual cosa explica la similitud que existeix en les respostes metabòliques amb l'IL-6 i l'LIF<sup>45</sup>. Una expressió major d'IL-15 en l'ME produeix una captació major de glucosa (pel que sembla per l'expressió de receptors GLUT4)<sup>46</sup>, captació major d'àcids grassos i augment de l'expressió de gens que afavoreix els processos oxidatius<sup>47</sup> i genera un efecte antioxidant addicional<sup>48</sup>. En un principi es presentà l'IL-15 com a activador de la síntesi proteica; tanmateix, l'evidència recent s'ha centrat no sols en la seva acció anabòlica, sinó en l'efecte a nivell de regulació del metabolisme dels rhabdomiòcits<sup>49</sup>.

En el teixit adipós l'IL-15 afavoreix la lipòlisi en produir una activitat mitocondrial major<sup>50</sup> i inhibir la diferenciació del preadipòcits<sup>51</sup>. Hi ha, per tant, una relació inversament proporcional entre la concentració d'IL-15 en el plasma i el teixit adipós, especialment visceral<sup>52</sup>. En l'adipós marró, l'IL-15 augmenta l'expressió de proteïnes desacobladores, el transport d'àcids grassos i l'efecte termogènic<sup>53</sup>, cosa que indica que l'IL-15 podria generar canvis interessants en la composició corporal. Això no obstant, els efectes descrits anteriorment són el resultat de l'experimentació amb ratolins, i falta, per tant, estudiar la resposta fisiològica amb éssers humans<sup>54</sup>.

Recentment, l'IL-15 ha estat descrita com un modulador important del sistema immune amb efecte antiinflamatori, en reduir l'expressió de TNF- $\alpha$ <sup>55</sup>, amb un potencial efecte beneficiós en malalties com la obesitat i la diabetis mellitus tipus 2 (DM2)<sup>56</sup>.

### Factor neurotròfic derivat del cervell

El factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) és una proteïna d'un pes de 27 kDa que produeix especialment el sistema nerviós central, amb un paper important en el desenvolupament neuronal i en els processos de memòria i aprenentatge<sup>57</sup>. S'han trobat nivells baixos de BDNF en malalties neurodegeneratives i metabòliques, com obesitat, DM2 i malaltia cardiovascular<sup>58</sup>.

El BDNF s'uneix a un receptor cinasa B relacionat amb la tropomiosina (TrkB), en què té interacció amb diversos segons missatgers que inclouen el PI3K, que explica en gran mesura les seves funcions metabòliques i mitogèniques<sup>59</sup>. Actualment el BDNF és considerat una miosina produïda durant l'exercici físic, especialment aeròbic, i en condicions d'estrès energètic<sup>60,61</sup>.

Per una acció autocrina, el BDNF té un paper important en la regeneració i, probablement, l'adaptació muscular secundària a l'exercici<sup>62</sup>. Per una acció endocrina, canvis en el BDNF plasmàtic causats per l'exercici físic es relacionen amb efectes de l'escorça cerebral i optimitzen l'execució de funcions mentals superiors, especialment en adults majors<sup>63</sup>. A més a més, el BDNF genera una oxidació dels greixos major, una disminució de la mida del teixit adipós, una major sensibilitat a la insulina i una reducció de la gana per una interacció directa a nivell hipotalàmic<sup>64</sup>.

### Factor de creixement fibroblàstic 21

El factor de creixement fibroblàstic 21 (FGF-21) pertany a una família de factors de creixement produïts per diverses cèl·lules i amb efectes fisiològics discutibles<sup>65</sup>. Forma part d'una superfamília de factors de creixement i té un pes molecular que oscil·la entre 17 i 26 kDa<sup>64</sup>. L'FGF-21 s'uneix a un receptor de membrana (FGFR1) i requereix un cofactor enzimàtic denominat  $\beta$ -Klotho. El complex FGFR1/ $\beta$ -Klotho es troba en el teixit adipós i l'ME, i està relacionat intracel·lularment amb la fosforilació d'STAT i altres reguladors de l'expressió proteica, com ara les proteïnes cinasa activades per mitògens (MAPK)<sup>66</sup>.

L'FGF-21 és produït per l'ME durant l'exercici físic<sup>67</sup> i produeix una activitat metabòlica muscular incrementada, amb una capacitat oxidativa de glucosa i d'àcids grassos major<sup>68</sup>, a més d'un efecte antioxidant important<sup>69</sup>. Això no obstant, el seu efecte com a miosina és controvertit, ja que en condicions de no exercici o fins i tot en diverses patologies és possible trobar-lo augmentat.

### Altres miosines amb efecte metabòlic

Actualment hi ha altres miosines que són objecte d'investigació pel seu potencial efecte metabòlic. La mionectina, que relaciona l'exercici amb el metabòlic d'àcids grassos<sup>70</sup>; la fibronectina tipus III (irisina), que té un potencial efecte en la formació del greix beix a partir del greix blanc<sup>71</sup>; l'àcid beta-aminoisobutíric (BAIBA), que és capaç de reduir el teixit adipós<sup>72</sup>; la proteïna secretada àcida i rica en cisteïna (SPARC o osteonectina), que té efecte en el metabolisme dels carbohidrats<sup>73</sup>, i la musclina, que indueix biogènesi mitocondrial<sup>74</sup>.

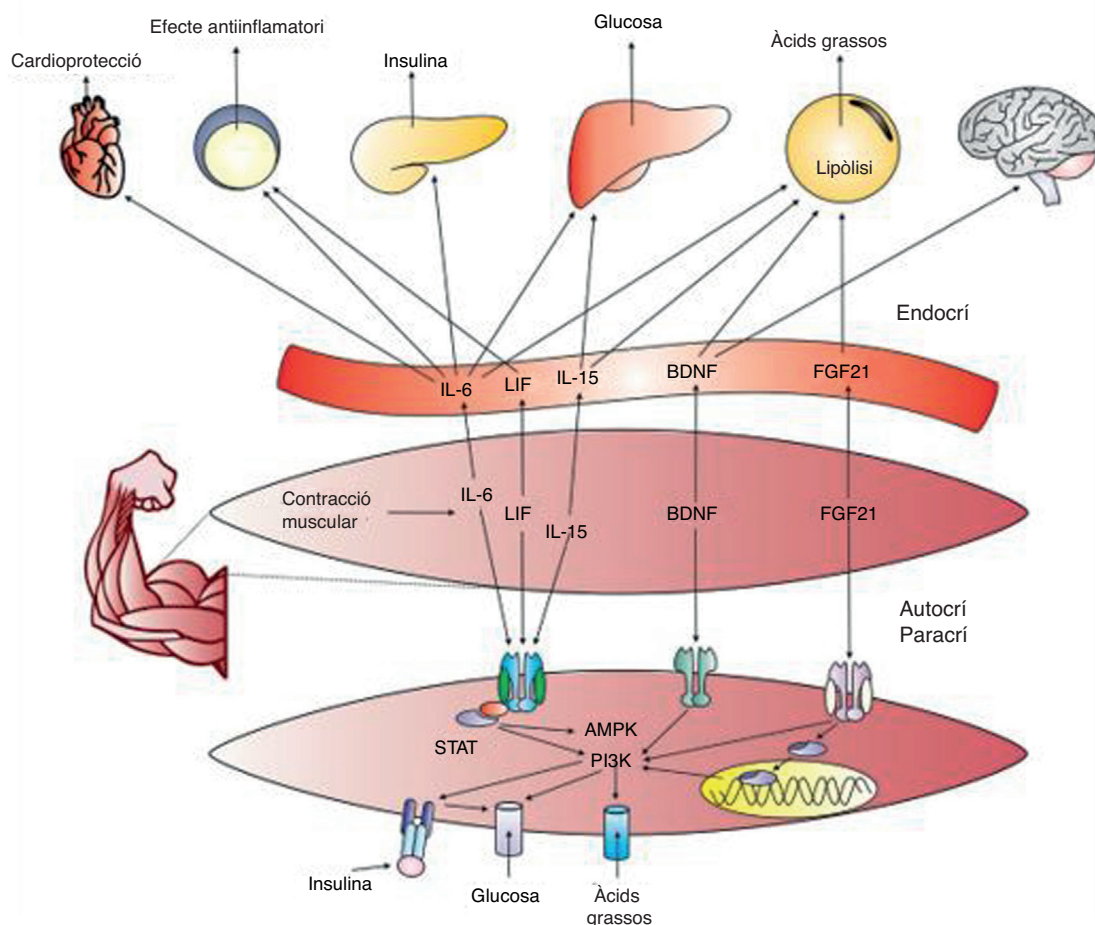
### Discussió

#### Miosines, entrenament i salut

Per tal de garantir una aportació contínua i suficient de substrats amb què reemplaçar les reserves energètiques i assegurar la reparació tissular, l'ME genera miosines que afavoreixen la hidròlisi de triglicèrids en el teixit adipós i una major captació d'àcids grassos per part de l'ME, entre els quals hi ha IL-6, IL-15, BDNF, FGF-21 i BAIBA. Al seu torn, aquestes miosines generen una reducció de la mida dels adipòcits (especialment viscerals), la qual cosa té un efecte interessant en relació amb els efectes de l'exercici físic en les malalties com l'obesitat<sup>75</sup>.

Com que l'ME també utilitza carbohidrats durant l'exercici, algunes miosines (IL-6, LIF, IL-15, FGF-21, FNDC5, SPARC) també afavoreixen l'expressió de GLUT4 en l'ME a través de mecanismes independents de la insulina, la qual cosa redueix les concentracions plasmàtiques de glucosa durant l'exercici i fins a les 24 h posteriors. Aquests efectes reforcen l'impacte, ja ben conegut, de l'exercici físic sobre la prevenció i el maneig de diverses formes de diabetis mellitus<sup>75</sup>.

Donat que la inflamació, com l'exercici, requereix de substrats metabòlics, és possible entendre com diverses miosines estan relacionades amb el sistema immune i estan involucrades en processos inflamatoris.



**Figura 4** IL-6: interleucina 6; LIF: factor inhibidor de leucèmies; IL-15: interleucina 15; PI3K: fosfatidil inositol 3-cinasa; BDNF: factor neurotròfic derivat del cervell; FGF21: factor de creixement fibroblàstic 21; AMPK: proteïna cinasa activada per AMP; STAT: transducció de senyals i dels activadors de la transcripció.

## Consideracions finals

Fins ara les troballes relacionades amb la comprensió de les miosines han permès iniciar un camp d'investigació prometedora sobre la comunicació química entre el múscul i altres òrgans, cosa que ha de permetre el desenvolupament de fàrmacs que actuïn com a agonistes dels efectes beneficiosos de l'exercici, i probablement encara és més important, la recerca sobre la optimització i individualització de programes d'entrenament i exercici físic per a la salut. La figura 4 conté un resum general de les miosines i els seus efectes sobre el cos.

## Conflicte d'interessos

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos.

## Agraïments

Al grup de recerca en processament de senyals biològics en medicina (PROSEIM) i a la Facultat de Medicina de la Universitat de La Sabana pel seu suport al llarg del temps al desenvolupament d'aquesta revisió.

## Bibliografia

- 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>
- 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>
- 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.
- 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>
- Hoppeler H. Molecular networks in skeletal muscle plasticity. *J Exp Biol.* 2016;219:205-13, <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.128207>
- 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>
- 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 in-

- crease 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, Ramirez Villada JF. Papel de la producción de miokinas a través del ejercicio. *J Sport Heal Res.* 2012;4:157-66, <http://www.journalshr.com/papers/Vol4 N2/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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ -controlled transcriptional network in skeletal muscle. *Front Physiol.* 2015:325, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00325>
  12. Gamas L, Matafome P, Seiça 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.0b013e3282f94ac>
  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  $\beta$ -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](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 interleu-

- kin-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-15Ra 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 pro-oxidative 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-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-15Ra 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- $\alpha$  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, Takanami 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- $\alpha$ -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>