



TRABAJO FIN DE GRADO. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
DIABETES Y EJERCICIO FÍSICO



Universidad de Sevilla
Facultad de Ciencias de la Educación
Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte
Curso académico 2021/2022

Autora: Laura Flores Lázaro
Tutor: Pablo García-Junco Clemente

AGRADECIMIENTOS

Después de todo el tiempo, trabajo y esfuerzo dedicado a este proyecto, doy por finalizada mi etapa como estudiante del Grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte.

En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento a Pablo, mi tutor, por su gran ayuda y acompañamiento durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

A mis padres y mi hermano, sin vosotros nada de esto habría sido posible. Gracias por vuestro apoyo incondicional y por guiar siempre mi camino.

También a mis compañeros de clase, especialmente a Luis, con quien he compartido tantos momentos a lo largo de estos intensos y maravillosos años de carrera.

Finalmente, agradecer la confianza que han depositado en mí el resto de mi familia y mis amigas.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1 Metabolismo de la glucosa en estado posprandial.....	5
2.2 Metabolismo de la glucosa en estado de ayuno.....	6
2.3 Control endocrino de la homeostasis de la glucosa plasmática.....	7
2.4 Dinámica de la glucosa y control hormonal durante el ejercicio físico.....	9
2.5 Tipos de diabetes.....	10
2.6 Tratamiento para la diabetes	12
3. OBJETIVOS	13
4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	13
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
5.1 Prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 a través del ejercicio físico	15
5.2 Tipos de ejercicio físico y efectos principales.....	19
5.2.1 Ejercicio físico aeróbico.....	20
5.2.2 Ejercicio físico de fuerza.....	22
5.2.3 Ejercicio físico aeróbico vs. Ejercicio físico de fuerza	24
5.2.4 Combinación de ejercicio físico aeróbico y de fuerza.....	25
5.3 Principales mecanismos moleculares reguladores de las adaptaciones inducidas por el ejercicio físico	26
5.3.1 Ejercicio físico aeróbico.....	26
5.3.2 Ejercicio físico de fuerza.....	29
6. CONCLUSIONES.....	33
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. RESUMEN

La glucosa es un monosacárido que constituye una de las principales fuentes de energía utilizadas por el organismo y su control homeostático depende de la óptima interacción entre dos hormonas pancreáticas: la insulina y el glucagón. La insulina estimula el transporte y la absorción celular de glucosa, por lo que defectos en su acción y/o secreción inducen la aparición de un estado de hiperglucemia característico de la diabetes. Aunque existen diferentes tipos, la más común es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo su prevención y tratamiento de gran interés para la comunidad científica. Además de la utilización de fármacos, la práctica regular de ejercicio físico parece ser crucial en el tratamiento de la patología, dirigiéndose actualmente la atención al entrenamiento aeróbico y de fuerza ya que mejoran el control glucémico a través de adaptaciones como: aumentos de la sensibilidad a la insulina o descensos de la glucosa plasmática. Interesantemente, combinar estos tipos de ejercicio físico produce las mayores reducciones de hemoglobina glicosilada, por lo que constituye la medida más efectiva para prevenir y tratar la diabetes.

Abstract:

Glucose is a monosaccharide that is one of the main sources of energy used by the body and its homeostatic control depends on the optimal interaction between two pancreatic hormones: insulin and glucagon. Insulin stimulates the transport and cellular uptake of glucose, so defects in its action and/or secretion produce a hyperglycemic state typical of diabetes. Although there are different types of diabetes, the most common is diabetes mellitus-type 2 (DM2), being its prevention and treatment of great interest to the scientific community. In addition to the use of pharmacological tools, the regular practice of physical exercise seems to be crucial in the treatment of the pathology, with much attention being focused on aerobic and strength training as they improve glycemic control through adaptations such as: increases in insulin sensitivity or decreases in plasma glucose. Interestingly, combining these types of physical exercise results in the greatest reductions in glycosylated hemoglobin, making it the most effective measure to prevent and treat diabetes.

Key words: *diabetes mellitus type 2; insulin; treatment; aerobic and strength training; physiological adaptations.*

2. INTRODUCCIÓN

Según la American Diabetes Association (2012), “La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.”

Así pues, la diabetes es una patología metabólica crónico-degenerativa y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prematura en muchos países, cuya aparición y desarrollo están propiciados tanto por factores genéticos como por ambientales como pueden ser la obesidad y/o el sedentarismo (Codella et al., 2018; Lumb, 2014). Estos factores que causan la diabetes, provocan alteraciones patológicas que afectan al funcionamiento normal de la insulina y por consiguiente, al del metabolismo de la glucosa (American Diabetes Association, 2012).

2.1 Metabolismo de la glucosa en estado posprandial

Tras la ingestión de alimentos, los nutrientes se absorben en el tracto intestinal para pasar posteriormente hasta el torrente sanguíneo; en el caso de la glucosa, un 30% pasa de la sangre al hígado para ser metabolizada, mientras el resto se mantiene en la circulación sanguínea para ser repartida a los músculos y al encéfalo, principalmente (Silverthorn, 2019). Por tanto, la glucosa puede ser metabolizada de forma inmediata para obtener energía, puede utilizarse para sintetizar glucoproteínas en el hígado, o puede ser almacenada en forma de glucógeno en el hígado y en los músculos esqueléticos (en menor medida) para su uso posterior como combustible energético (Silverthorn, 2019). El metabolismo de los carbohidratos comienza por la glucólisis y continúa con la respiración aeróbica o fermentación de ácido láctico, en función de la disponibilidad de oxígeno para la producción de ATP (VanPutte et al., 2015). Mediante la glucólisis de una molécula de glucosa se obtienen 2 moléculas de ATP, 2 de NADH y 2 de ácido pirúvico. En presencia de oxígeno suficiente, cada ácido pirúvico será oxidado mediante metabolismo aeróbico a acetil CoA, el cual entrará en el ciclo de Krebs para ser completamente oxidado y obtener así coenzimas reducidas claves para sintetizar ATP mediante el proceso de fosforilación oxidativa. En ausencia de oxígeno, cada molécula de piruvato pasará a la ruta de fermentación láctica, reduciéndose a lactato (Silverthorn, 2019).

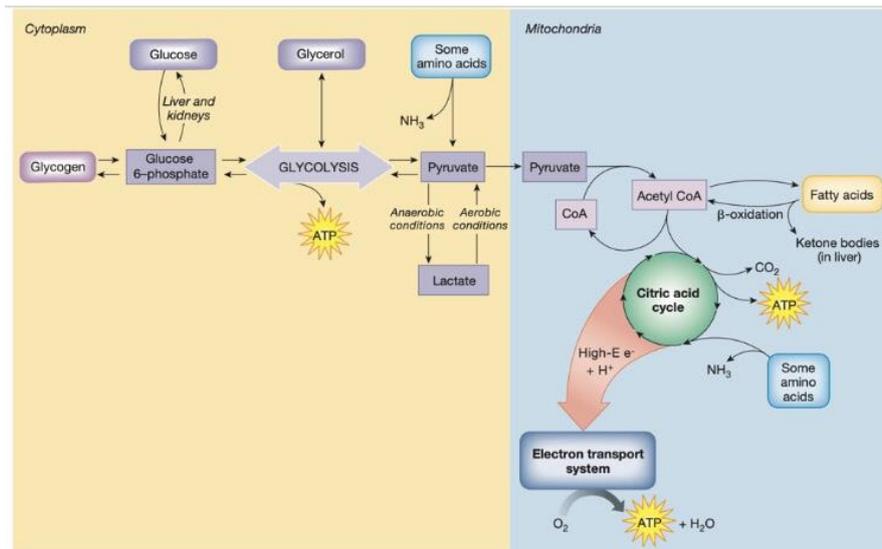


Figura 1: Rutas metabólicas de producción energética (Adaptado de Silverthorn, 8ª ed.).

El rendimiento energético neto del metabolismo de una única molécula de glucosa varía según el tipo de ruta utilizada por la célula. Mediante la respiración aeróbica se obtienen aproximadamente 36 moléculas de ATP; en cambio, solo se consiguen 2 mediante el metabolismo anaeróbico (VanPutte et al., 2015).

2.2 Metabolismo de la glucosa en estado de ayuno

Una vez que los nutrientes han sido digeridos, absorbidos y distribuidos a las células (estado postprandial), las concentraciones de glucosa plasmática descienden progresivamente (fase de ayuno) y es necesario elevarlas para mantener el correcto funcionamiento corporal (Silverthorn, 2019). Para ello se ponen en marcha dos procesos principales: la glucogenólisis y la gluconeogénesis, cuyos mecanismos de acción se basan en la degradación de glucógeno y en la síntesis de glucosa, respectivamente (Constanzo, 2014).

A través de la glucogenólisis, el glucógeno hepático es convertido en glucosa mediante una enzima denominada fosforilasa, cuya activación está regulada por el aumento de la concentración sanguínea de adrenalina y por la bajada en los niveles de ATP (Chicharro & Vaquero, 2006; Silverthorn, 2019). Esta glucosa es liberada al torrente sanguíneo para ser utilizada como sustrato energético por diferentes tejidos y órganos, incluyendo las células musculares. Interesantemente, el glucógeno muscular es un recurso energético exclusivo de la célula muscular, y no puede ser convertido en glucosa para ser liberada al

torrente circulatorio. Esto se debe a que las células musculares carecen de las enzimas que transforman la glucosa 6-fosfato en glucosa (VanPutte et al., 2015). El aumento de la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico inducido por la contracción muscular estimula la glucogenólisis en el músculo esquelético, y la glucosa es metabolizada mediante glucólisis para ser utilizada como fuente de energía (Chicharro & Vaquero, 2006).

La gluconeogénesis consiste en la síntesis de glucosa a partir de sustratos no glucídicos, como son el lactato generado en la glucólisis anaerobia, el glicerol procedente del metabolismo de los triglicéridos y/o los aminoácidos libres que conforman las proteínas no contráctiles (aminoácidos gluconeogénicos, como la alanina) (Silverthorn, 2019). El lactato producido en el músculo esquelético pasa al hígado a través de la sangre donde se convierte en glucosa mediante la gluconeogénesis, pudiendo almacenarse como glucógeno posteriormente (Ciclo de Cori) (Chicharro & Vaquero, 2006). El glicerol formado en el catabolismo de triglicéridos es metabolizado en el hígado a gliceraldehído 3-p y este se utiliza para la síntesis de glucosa; por su parte, el aminoácido alanina se libera al torrente sanguíneo desde el músculo y viaja hasta el hígado, donde es desaminado y posteriormente metabolizado para la síntesis de nueva glucosa (la liberación de alanina es proporcional a la intensidad del esfuerzo llevado a cabo) (Chicharro & Vaquero, 2006).

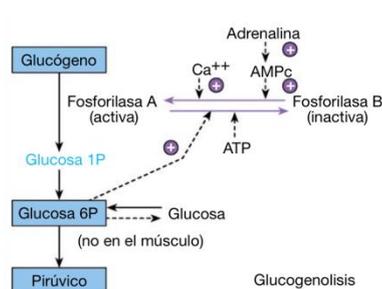


Figura 2: Glucogenólisis (Extraído de Chicharro & Vaquero, 3ª ed.).

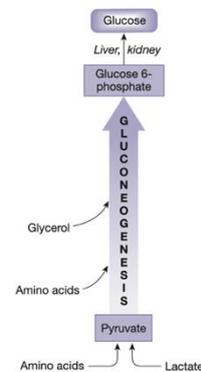


Figura 3: Gluconeogénesis (Extraído de Silverthorn, 8ª ed.).

2.3 Control endocrino de la homeostasis de la glucosa plasmática

En función de las concentraciones plasmáticas de glucosa en el organismo, existen dos hormonas responsables de su control homeostático: la insulina y el glucagón (Silverthorn, 2019). Las unidades funcionales del páncreas son los islotes de Langerhans, que

contienen células relacionadas con la secreción de dichas hormonas; en concreto, las células beta son las encargadas de producir la insulina y las alfa, el glucagón (Silverthorn, 2019).

Cuando el organismo se encuentra en estado postprandial o en estado de hiperglucemia, entra en juego la insulina, que tiene una acción anabólica sobre la glucosa. Un aumento de las concentraciones de glucosa en el organismo y su presencia en los tejidos diana (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo fundamentalmente) hace que la insulina sea secretada por las células beta y posteriormente, se una a sus receptores específicos (denominados tirosina quinasa) presentes en las células de dichos tejidos (Costanzo, 2014). La unión de la insulina a sus receptores específicos promueve la exocitosis de los transportadores de glucosa (GLUT 2 en hepatocitos y GLUT 4 en músculo esquelético y tejido adiposo) y su posterior adherencia a la membrana plasmática permitiendo la entrada de glucosa en la célula (Silverthorn, 2019).

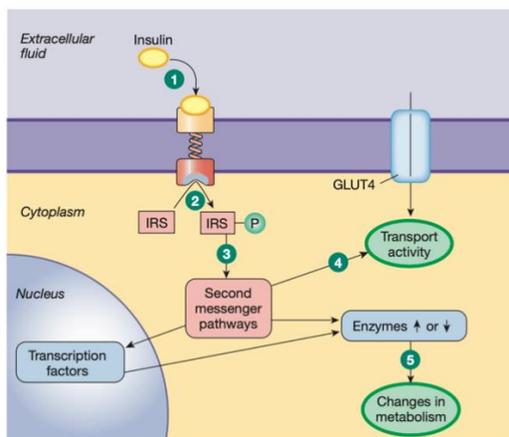


Figura 4: Mecanismo de acción celular de la insulina (Extraído de Silverthorn, 8ª ed.).

De esta forma, la insulina favorece la utilización de glucosa como fuente de energía y evita su acumulación en sangre gracias a la absorción y almacenamiento de dicha biomolécula (Guthrie & Guthrie, 2004). Más concretamente, la insulina reduce la concentración de glucosa en sangre y disminuye los incrementos de glucosa tras la ingestión a través de un aumento del transporte de glucosa a las células diana por el mecanismo explicado previamente. Asimismo, la acción anabólica de la insulina promueve la síntesis de glucógeno (junto a la inhibición de la glucogenólisis y

gluconeogénesis) y la reducción de la concentración de ácidos grasos, cetoácidos y aminoácidos en el torrente sanguíneo (Costanzo, 2014).

De manera antagónica, el glucagón es secretado por las células alfa del páncreas en situaciones de ayuno o en estados de hipoglucemia (Silverthorn, 2019). Cuando los niveles de glucosa están por debajo de los 100 mg/ dL, el glucagón se une a receptores específicos localizados en células diana (principalmente hepáticas) que, mediante un mecanismo dependiente de AMP-cíclico, favorecen la fosforilación de enzimas implicadas en la glucogenólisis y la gluconeogénesis (Costanzo, 2014). Como resultado, se produce un aumento de la concentración de glucosa en sangre, además de aumentar la concentración de ácidos grasos y cetoácidos (Costanzo, 2014).

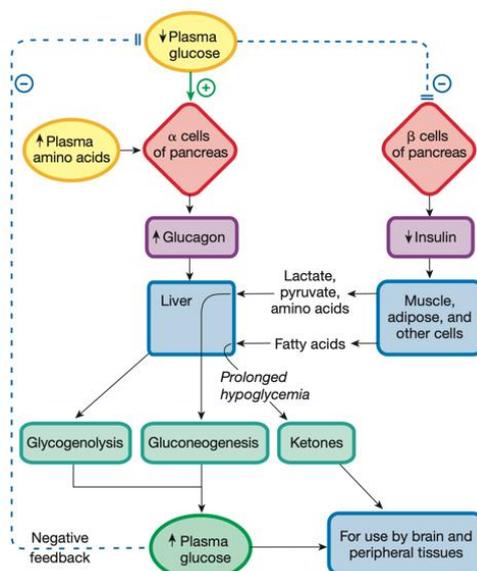


Figura 5: Respuesta endocrina a la hipoglucemia (Extraído de Silverthorn, 8ª ed.).

2.4 Dinámica de la glucosa y control hormonal durante el ejercicio físico

Durante la práctica de ejercicio físico el glucógeno muscular puede ser utilizado fácilmente para cubrir las necesidades energéticas requeridas por el organismo (Luzi, 2012). El uso de las reservas de glucógeno muscular como fuente de energía supone el vaciamiento de éstas en función de la intensidad y la duración del esfuerzo, aconteciendo de manera general al cabo de unas dos horas a una intensidad del 85% del VO₂ max (consumo máximo de oxígeno) (a una intensidad menor dichas reservas se agotan más tarde) (Chicharro & Vaquero, 2006). Además del glucógeno muscular, la glucosa circulante liberada por el hígado también constituye un sustrato energético importante para los músculos durante la realización de ejercicio físico y más aún cuando la intensidad

del mismo se eleva (Chicharro & Vaquero, 2006). La práctica de ejercicio físico de alta intensidad estimula en el organismo un aumento en la liberación de adrenalina, noradrenalina y glucagón y una disminución en la secreción de insulina, fomentándose la liberación de glucosa mencionada anteriormente a partir del glucógeno hepático y reduciendo la captación de glucosa estimulada por la insulina (Chicharro & Vaquero, 2006). La utilización de glucosa como fuente de energía produce que los niveles plasmáticos se vean disminuidos de 6 a 15 horas después de cesar la práctica de actividad física y pudiendo extenderse este descenso hasta las 48 horas posteriores, siendo de vital importancia la reposición de los depósitos de glucógeno que comienza inmediatamente después de la finalización de la práctica de actividad física (Colberg et al., 2016).

2.5 Tipos de diabetes

La diabetes es una enfermedad cuyo desarrollo está propiciado por varios procesos anómalos del organismo relacionados con la resistencia a la insulina, la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina en la que esta resulta (American Diabetes Association, 2012). Estas alteraciones suelen converger en una hiperglucemia referida en pacientes a través de síntomas como el exceso de orina (poliuria), de sed (polidipsia) o de hambre (polifagia), así como la pérdida de peso y en casos extremos o no controlados, la cetoacidosis. Además, a largo plazo los diabéticos también pueden padecer otros trastornos asociados como la retinopatía, nefropatía o neuropatía (American Diabetes Association, 2012; Guthrie & Guthrie, 2004). En función de los procesos patogénicos que dan lugar a la diabetes, existen varios tipos de dicha enfermedad, siendo la más común la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y a continuación la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), seguidas de la diabetes mellitus gestacional y de otros tipos específicos de diabetes relacionados con defectos genéticos o infecciones (entre otros).

Según la American Diabetes Association (2012), “La diabetes tipo 1 consiste en la destrucción de células beta, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina y que representa solo del 5 al 10% de las personas con diabetes”. La DM1 es una enfermedad genética; es decir, aparece como consecuencia de defectos en los genes de la banda DQ del cromosoma 6 (Guthrie & Guthrie, 2004). Cuando el funcionamiento de estos genes se ve alterado, los linfocitos T del sistema inmunitario provocan la destrucción de las células beta haciendo que aparezca una deficiencia de insulina absoluta

y que los niveles de glucosa se vean incrementados (Silverthorn, 2019). Sin embargo, aunque esta diabetes es una patología predominantemente genética, existen algunos factores ambientales que pueden inducirla, como por ejemplo el virus coxsackie (Guthrie & Guthrie, 2004). Se clasifican tres formas principales de DM1 cuyas alteraciones en el organismo son equivalentes: 1. Diabetes de aparición en adolescencia temprana, 2. Diabetes de aparición en edad escolar (niños más jóvenes) y 3. Diabetes mellitus autoinmune latente, que se da en adultos fundamentalmente (Guthrie & Guthrie, 2004).

La DM2 es la más frecuente entre la población y se caracteriza por la presencia de resistencia a insulina junto con la deficiencia en la secreción de dicha hormona (Constanzo, 2014). Hasta lo que se conoce, la resistencia a la insulina es la primera afectación que aparece en la DM2 y es causada tanto por factores genéticos como por factores ambientales (VanPutte et al., 2015). A medida que aparece la resistencia a insulina, las células beta incrementan la secreción de dicha hormona para evitar alteraciones en los niveles plasmáticos de glucosa; pero si la resistencia a insulina se mantiene, las células beta acabarán por funcionar incorrectamente disminuyendo su producción y apareciendo finalmente la diabetes (Guthrie & Guthrie, 2004). Así, la deficiencia de esta hormona es otra de las alteraciones que acontecen en la DM2 y se produce como consecuencia de la unión de factores genéticos y el agotamiento o toxicidad de las células beta del páncreas (Constanzo, 2014). A pesar de que la mayoría de la población obesa presenta cierto grado de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (mayores concentraciones de insulina), una mayor distribución del tejido graso en la zona abdominal unida a la alteración genética de las células beta propician la aparición de esta patología (Guthrie & Guthrie, 2004). Por otro lado, la deficiencia de insulina también puede desarrollarse por el agotamiento de las células beta respecto a la producción de esta hormona y por la toxicidad que la glucosa y los triglicéridos causan en ellas cuando se acumulan y sus niveles son más altos de lo normal, haciendo que las células mencionadas no funcionen bien y no puedan compensar la resistencia a la insulina presente en el organismo (American Diabetes Association, 2012; Guthrie & Guthrie, 2004).

Además de la DM2 y DM1, existe la diabetes mellitus gestacional, que consiste en la aparición de resistencia a la insulina durante el embarazo y que normalmente es una patología que desaparece una vez se produce el nacimiento del niño; y finalmente, existen otros tipos específicos de diabetes menos frecuentes entre la población que se deben a defectos genéticos de la función de las células beta, de la acción de la insulina, a drogas

o químicos, a infecciones y a enfermedades del páncreas exocrinos, así como a endocrinopatías (American Diabetes Association, 2012).

2.6 Tratamiento para la diabetes

El tratamiento utilizado en pacientes diabéticos puede ser farmacológico y/o no farmacológico. Los medicamentos aprobados para reducir los niveles de glucosa plasmática en pacientes con DM2 son: biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinedionas (TZD), DPP4is, SGLT2is, GLP1RA, insulinas, inhibidores de la glucosidasa α , antagonistas dopaminérgicos, secuestradores de ácidos biliares, meglitinidas y amyliño – miméticos (Taylor et al., 2021). Los primeros siete compuestos mencionados son los más usados entre la población, a pesar de que las tiazolidinedionas cada vez se emplean menos por las posibles complicaciones cardiovasculares y óseas en las que puede derivar su consumo (Taylor et al., 2021). La administración de dichos fármacos, ya sea a través de monoterapia o terapia combinada, pretende conseguir que los niveles de glucosa en ayuno sean igual a 120 mg/dl, que los de colesterol sean menor o igual a 200 mg/dl, los de triglicéridos menor o igual a 150 mg/dl y los de HbA1c menor o igual al 7% (Mateos et al., 2002).

Por su parte, los diabéticos tipo 1 o insulino dependientes utilizan otro tipo de terapia farmacológica, siendo sometidos a la administración diaria de dosis de insulina que reemplazan las cantidades que deberían secretarse en condiciones normales (Xiao, 2020). Otras terapias empleadas en este tipo de diabetes son: 1. El trasplante de páncreas e islotes de Langerhans, que pueden causar en el organismo la recuperación parcial o total de la secreción de insulina por parte de las células beta; 2. La terapia con células madre y, por último, 3. La administración de agentes hipoglucemiantes orales (no recomendados en la actualidad) (Xiao, 2020).

Además del tratamiento farmacológico, el tratamiento no farmacológico (la dieta y el ejercicio físico) es esencial como terapia que contribuye a lograr y mantener los niveles metabólicos de los parámetros fisiológicos mencionados, además de ayudar a prevenir la aparición de diabetes en sujetos cuya predisposición a padecerla es alta. A grandes rasgos, la realización de ejercicio físico aeróbico, ejercicios de fuerza y un método de entrenamiento de resistencia conocido como *high-intensity interval training*, tienen numerosos beneficios en el tratamiento de la diabetes (Lumb, 2014). Estos beneficios se

centran en mejoras de la sensibilidad a la insulina, incrementos en la capacidad funcional del organismo, reducción de la hemoglobina glicosilada, descenso de la glucosa en sangre y mejoras en el perfil lipídico y en la función endotelial (Lumb, 2014). Las aportaciones de la realización de ejercicio físico en presencia de diabetes, como se verá en profundidad más adelante, ayudan a modificar los factores de riesgo cardiovascular y por lo tanto contrarrestan la aparición de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por diferentes causas (Lumb, 2014; Mateos et al., 2002).

3. OBJETIVOS

El presente trabajo de investigación se centra en la búsqueda y discusión, a través de la bibliografía científica seleccionada, de los efectos más relevantes del ejercicio físico sobre la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, se describirán los principales mecanismos moleculares responsables de dichas adaptaciones. Estos objetivos generales se discuten dentro de los siguientes subobjetivos:

- Determinar en qué medida la práctica de ejercicio físico reduce la incidencia de la DM2 y el riesgo cardiovascular asociado a la misma.
- Conocer los tipos de ejercicio físico más utilizados en la prevención y el tratamiento de la enfermedad.
- Estudiar los efectos agudos y crónicos de los diferentes tipos de ejercicio físico en pacientes diabéticos no insulino dependientes.
- Comprender los principales mecanismos moleculares responsables de las adaptaciones inducidas por diferentes tipos de ejercicio físico.

4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

En este apartado se describen los procedimientos empleados en la recopilación de información para el desarrollo de la presente revisión sistemática sobre la práctica de ejercicio físico como medio para la prevención y el tratamiento de la DM2.

Debido a la amplia gama de conceptos que giran en torno al tema de investigación seleccionado, en primer lugar, se ha procedido al repaso de aspectos básicos sobre fisiología general, fisiología del ejercicio, bioquímica y diabetes. Para ello se ha realizado una lectura de manuales elaborados por diferentes profesores de la Universidad de Sevilla

que imparten docencia en el grado de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte y una lectura parcial de libros y bibliografía de las áreas científicas mencionadas previamente (Chicharro & Vaquero, 2006) (Silverthorn, 2019) (VanPutte et al., 2015) (American Diabetes Association, 2012), muy útiles para un mejor entendimiento y comprensión de la información a tratar y para la elaboración del apartado de introducción. Los conceptos más relevantes a tener en cuenta para desarrollar esta revisión sistemática son por un lado los mecanismos involucrados en el metabolismo de la glucosa en estado posprandial y en estado de ayuno, el control y la regulación hormonal de la glucosa durante la práctica de ejercicio físico y, finalmente, las alteraciones producidas en presencia de los diferentes tipos de diabetes existentes.

Sobre esta base de información, se ha revisado la bibliografía actual del trabajo. Una revisión sistemática depende, en gran medida, de la calidad y la actualidad de los artículos científicos encontrados y seleccionados. En consecuencia, para la búsqueda de información relevante se han utilizado dos bases de datos importantes en nuestro ámbito científico, tales como PubMed y Web of Science. En ellas se han introducido distintos términos de búsqueda como “type 2 diabetes mellitus”, “prevention”, “treatment”, “aerobic exercise”, “resistance exercise”, “combined exercise”, “metabolism”, “insulin resistance”, etc. Con el objetivo de optimizar la búsqueda, se emplearon operadores lógicos como AND, OR y NOT. Finalmente, a través de la lectura de los títulos y resúmenes, se seleccionaron aquellos artículos que se ajustaban a los objetivos de esta revisión, los cuales van acompañados de más bibliografía encontrada del ámbito de la diabetes y el ejercicio físico principalmente.

Como se puede observar, por el gran compendio de artículos científicos que sustentan este trabajo, el estudio de la prevención y el tratamiento de la DM2 ha sido siempre de interés para la comunidad científica. En el siglo XVI se llevaron a cabo los primeros estudios en grupos de pacientes diabéticos sobre las alteraciones metabólicas producidas por esta enfermedad, y en años posteriores se profundizó en el papel del ejercicio físico y en sus adaptaciones como medio para prevenir y tratar la diabetes. Sin embargo, ha sido reciente el interés sobre la importancia de los efectos de un tipo de ejercicio físico u otro (en función de la frecuencia, duración e intensidad) en la reducción del riesgo del desarrollo de diabetes y en su tratamiento. Por todo ello, se ha realizado una exhaustiva búsqueda de información, que incluye los siguientes criterios de inclusión:

1. Publicaciones desde principios de los años 60 hasta el año 1999 (1 publicación). Aunque no se ha realizado una lectura en profundidad de estos artículos (exceptuando el del autor Pan y colaboradores, 1997), se ha considerado necesario incluirlos al ser pioneros en el estudio de la utilización del ejercicio físico en la prevención y el tratamiento de la diabetes. La información obtenida ha servido para sentar las bases de este trabajo.
2. Publicaciones desde el año 2000 hasta la actualidad (36 publicaciones). Estos artículos de más reciente publicación han sido utilizados para desarrollar los objetivos de este TFG, incluyéndose los avances más recientes sobre los diferentes efectos que provocan los diversos tipos de entrenamiento en pacientes diabéticos.
3. Idioma. Estudios publicados en inglés excepto una publicación (Röckl et al., 2008).
4. Todas las publicaciones expuestas son artículos originales, libros y revisiones bibliográficas y sistemáticas.
5. Todos los estudios han sido publicados en revistas recogidas en JCR (*Journal Citations Reports*).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la búsqueda, selección y análisis de los diferentes artículos científicos expuestos previamente, se procede a detallar los resultados obtenidos en relación con la diabetes mellitus tipo 2 y la práctica de ejercicio físico como medio para prevenir y tratar dicha patología.

5.1 Prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 a través del ejercicio físico

La intolerancia a la glucosa es un término que describe una condición metabólica en la que los niveles de glucosa en sangre son muy elevados. Dentro de la intolerancia a la glucosa se engloba la prediabetes y la DM2. La aparición y el desarrollo de la DM2 en el organismo puede estar propiciada no solo por alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia a la insulina, sino por factores de riesgo genéticos y ambientales (Fletcher et al., 2002). La prediabetes se define como una elevación anormalmente alta de los niveles de glucosa plasmática que se diagnostica cuando al realizar la prueba de tolerancia oral a glucosa durante un período de dos horas, los valores obtenidos en sangre se sitúan entre

140 y 199 mg/dl (American Diabetes Association, 2012). Los prediabéticos poseen cierto grado de resistencia a la insulina y por lo tanto, un riesgo más elevado de progresar a DM2, concretamente entre el 2,3% y el 11% al año entre la población (Fletcher et al., 2002). Según varios estudios epidemiológicos, la práctica de ejercicio físico en personas con intolerancia a la glucosa resulta una herramienta efectiva en la reducción de dicho riesgo y en la prevención del desarrollo de la diabetes, ya que se ha demostrado la relación inversa existente entre la actividad física y la incidencia de dicha enfermedad (Dela et al., 2014).

Este hecho se pone de manifiesto en el estudio *Da Quing*, dónde una gran muestra de participantes con intolerancia a la glucosa fue intervenida a través de uno de los tres programas propuestos: dieta, ejercicio físico o dieta más ejercicio físico. Los sujetos fueron alentados a realizar al menos una unidad de ejercicio al día (definida por ejemplo como 30 minutos de caminata lenta o 10 minutos de trote) y la prescripción dietética se centró en la reducción de la ingesta de ácidos grasos y en la pérdida de peso corporal (Pan et al., 1997). Después de la intervención, se observó como la reducción del riesgo de desarrollar DM2 fue del 46% y del 42% en el grupo de ejercicio físico y en el grupo de dieta más ejercicio, respectivamente; una diferencia debida probablemente a que en el grupo de solo ejercicio se obtuvieron mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (Pan et al., 1997). De igual forma, los resultados del *Estudio Finlandés de Prevención de la Diabetes (DPS)* han revelado la importancia de la práctica de actividad física como medio preventivo para evitar la progresión de la prediabetes hacia DM2. En este caso, los sujetos del grupo de intervención fueron sometidos a un programa combinado de dieta y ejercicio físico; específicamente se les prescribió la práctica de ejercicio físico moderado durante 30 minutos al día como mínimo (Tuomilehto et al., 2001). Tras el seguimiento de la intervención, se obtuvo que la reducción del riesgo de diabetes fue del 58% (Tuomilehto et al., 2001). Por último, otro de los estudios que respaldan la relación inversa propuesta entre la actividad física y la incidencia de la diabetes es el *Programa Estadounidense de Prevención de la Diabetes (DPP)*, cuyas indicaciones fueron la realización de actividad física moderada durante al menos 150 minutos a la semana, además de aportar directrices concretas en relación con la dieta a seguir (Knowler et al., 2002). Al igual que el DPS y a pesar de que el seguimiento del DPP fue algo más breve, se observó una reducción del riesgo del progreso a la DM2 del 58% (Knowler et al., 2002).

Como resultado, en sujetos prediabéticos, la combinación de actividad física de intensidad baja con una ingesta calórica regulada es responsable de la prevención y del retraso en la aparición de DM2, asociado a la pérdida de peso que eleva la acción de la insulina y por tanto, mejora la captación de glucosa del organismo (Dela et al., 2014). Se considera que la baja intensidad de ejercicio es insuficiente per se para producir cambios en la señalización de la insulina del músculo esquelético (Dela et al., 2014). En resumen, un cambio en el estilo de vida mediante la introducción de hábitos saludables en sujetos prediabéticos reduce notablemente la incidencia de la DM2.

Tabla 1

Artículos revisados de la prevención de DM2

Estudio, Año	Número de sujetos	Duración media del seguimiento	Objetivos relacionados con la práctica de AF	Reducción del riesgo de DM2
Pan et al, 1997	577	6 años	Al menos 1 unidad de AF/ día (30 min de caminata o 10 min de trote)	46% (para el grupo de intervención de solo ejercicio)
Tuomilehto et al, 2001	522	3,2 años	Al menos 30 min de AF moderada/ día	58%
Knowler et al, 2002	3224	2,8 años	Al menos 150 min de AF moderada/ sem	58%

Abreviaturas: AF= actividad física; min= minutos; sem= semana

Además de que el ejercicio físico supone un recurso útil y efectivo en la prevención de la diabetes no insulino dependiente, también es parte muy importante del tratamiento no terapéutico de los pacientes diabéticos para la reducción de la tasa de mortalidad y la mejora de la calidad de vida de los mismos. De hecho, las alteraciones provocadas por esta patología aumentan el riesgo de padecer cualquier tipo de enfermedad cardiovascular, siendo la mortalidad por dicha causa de 2 a 4 veces mayor en personas diabéticas que en sujetos aparentemente sanos (Dela et al., 2014). El sedentarismo y una baja aptitud cardiorrespiratoria están directamente relacionados con las enfermedades cardiovasculares y muerte por diferentes causas, por lo que se hace necesario,

especialmente en diabéticos, la utilización del ejercicio físico y el aumento de la aptitud cardiorrespiratoria para la disminución de dichos riesgos (Wei et al., 2000).

En un metaanálisis reciente llevado a cabo por *Zaccardi y colaboradores*, se concluyó que el aumento de una unidad metabólica o MET (unidad de medida del índice metabólico) en la aptitud cardiorrespiratoria a través del ejercicio físico redujo entre un 5% y un 15% el riesgo de DM2 y de enfermedad cardiovascular, respectivamente (Zaccardi et al., 2015). Además, según los resultados obtenidos en el *Estudio Longitudinal del Aerobic Center* en el que se realizó un seguimiento de 12 años a una muestra compuesta por 1263 hombres con DM2, los pacientes con una aptitud cardiorrespiratoria baja e inactivos físicamente presentaron un riesgo de mortalidad 2,3 veces mayor que los pacientes en forma (con una buena aptitud cardiorrespiratoria) y que informaron ser físicamente activos (caminar, trotar o participar en programas de entrenamiento aeróbico) (Wei et al., 2000). Por último, en un estudio realizado por Myers y colaboradores se obtuvo que una mayor capacidad de ejercicio físico calculada en unidades metabólicas se correlacionaban con una mortalidad menor por enfermedad cardiovascular en pacientes DM2; concretamente, el riesgo relativo de muerte en pacientes cuya capacidad física se situaba entre 5 y 8 MET variaba entre 0,9 y 1,9, mientras que los que poseían menos de 5 MET tenían un riesgo relativo de entre 1,5 y 3,5 (Myers et al. 2002).

Finalmente, es importante mencionar el gran papel antiinflamatorio que posee la práctica regular de ejercicio físico en combinación con la reducción de la ingesta calórica, sobre todo en sujetos con resistencia a la insulina o con diagnóstico confirmado de DM2 (Petersen & Pedersen, 2005). La inflamación crónica asociada al aumento de citoquinas en el organismo genera una respuesta inmune que incrementa, entre otros aspectos, el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y la resistencia a insulina (Pedersen, 2017). A pesar de que los efectos agudos de la práctica de ejercicio físico están mediados principalmente por aumentos en las concentraciones de interleucina-6 (IL-6), que es considerada como una citoquina proinflamatoria, ha sido evidenciado como actúa inversamente cuando deriva del músculo esquelético (Karstoft & Pedersen, 2016). Esto se debe a que la IL-6 inhibe la producción del factor de necrosis tumoral (TNF- α), que limita la captación de glucosa y la oxidación de grasas e interviene en procesos inflamatorios (Pedersen, 2017). A largo plazo el ejercicio físico también parecer reducir

la inflamación presente en DM2 por la reducción de la acumulación de grasa abdominal que favorece su práctica (Karstoft & Pedersen, 2016).

De esta forma, la práctica de actividad física regular se hace esencial tanto en la prevención como en el tratamiento de la diabetes tipo 2 por los numerosos beneficios que aporta, entre ellos la mejora de la aptitud cardiorrespiratoria, la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, la mejora del control glucémico, la posible pérdida de peso a la que puede conllevar y la mejora de la calidad de vida (Duclos et al., 2011).

5.2 Tipos de ejercicio físico y efectos principales

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el ejercicio físico se clasifica en dos grandes vertientes: aeróbico y de resistencia o de fuerza (Duclos et al., 2011). El ejercicio físico aeróbico se caracteriza por la mejora del sistema cardiorrespiratorio a través de la realización de movimientos corporales o acciones que involucran a grandes grupos musculares, tales como caminar rápido, correr, nadar o montar en bicicleta; y, por su parte, el ejercicio físico de resistencia (mayormente conocido como entrenamiento de fuerza), consiste en la mejora de la capacidad de los músculos para aplicar fuerza mediante la ejecución de movimientos en los que haya una carga o resistencia a vencer (Duclos et al., 2011).

Ambos tipos de ejercicios físicos pueden ser utilizados en la prevención y el tratamiento de la diabetes, pero siempre teniendo en cuenta los efectos colaterales o secundarios que pueden derivar de la práctica de actividad física en estos pacientes (la hipoglucemia e hiperglucemia, principalmente). La prescripción de tareas enfocadas a la mejora de la amplitud de movimiento (ADM), como pueden ser estiramientos que generen el alargamiento del músculo trabajado o ejercicios de movilidad articular, pueden incrementar el grado de movimiento permitido por una o varias articulaciones, sin embargo, no afectan al control glucémico, a la composición corporal ni a la acción de la insulina del organismo (Colberg et al., 2016). Por ello, este tipo de ejercicio puede incluirse en la terapia de diabéticos para contrarrestar la limitada movilidad articular que frecuentemente presentan, pero no debe sustituir al entrenamiento aeróbico o de fuerza que, a diferencia del ejercicio físico dirigido a la mejora de la ADM, sí tienen efectos positivos sobre el control glucémico de estos pacientes (Colberg et al., 2010). Así pues,

los resultados expuestos a continuación se centrarán en el ejercicio físico aeróbico y de fuerza.

5.2.1 Ejercicio físico aeróbico

- Efectos agudos

La realización de un trabajo aeróbico moderado (en cuanto a intensidad y duración) en pacientes DM2 hace que las reservas energéticas de glucosa plasmática se reduzcan en comparación con sujetos sanos, debido a que los aumentos que se producen en la captación y utilización de glucosa son superiores a los de la producción hepática de glucosa, lo cual está propiciado entre otros aspectos por la hiperglucemia característica de la DM2 (Colberg et al., 2010). El resultado de estas modificaciones en el organismo es una disminución de los niveles de glucosa en sangre, pero debido a la reducción de la secreción de la insulina y, por lo tanto, la reducción de su acción en relación con la captación de glucosa, el riesgo de que los niveles plasmáticos generen una hipoglucemia es muy pequeño (Colberg et al., 2010).

De manera inversa, la realización de un trabajo aeróbico de alta intensidad y corta duración hace que la utilización de glucosa muscular sea menor que la producción hepática de dicha biomolécula (Marliss & Vranic, 2002). Las demandas fisiológicas solicitadas por este tipo de esfuerzo se centran, entre otros aspectos, en la estimulación de la glucogenólisis muscular por el aumento en la secreción de catecolaminas, que produce consecuentemente la reducción de la utilización de glucosa por parte del músculo esquelético mencionada previamente (Marliss & Vranic, 2002). Así, el organismo puede entrar en un estado de hiperglucemia que no vuelve a sus niveles plasmáticos de reposo hasta la primera o segunda hora tras la finalización del ejercicio. Esto se debe a que los niveles de producción de glucosa y de catecolaminas en sangre no vuelven inmediatamente a la normalidad tras la finalización de la actividad (Colberg et al., 2010).

- Efectos crónicos

La adaptación fisiológica más relevante que se produce a largo plazo como consecuencia de la práctica de ejercicio físico aeróbico moderado e intenso es principalmente la mejora de la sensibilidad de la insulina. Este tipo de ejercicio promueve entre otros aspectos la pérdida de peso, el aumento de la expresión de proteínas involucradas en la señalización de la insulina y la disminución de la producción de glucosa hepática, que conllevan a un

aumento y mejora de la capacidad de respuesta a la insulina (Duclos et al., 2011). Más concretamente la acción de la insulina se ve mejorada con el entrenamiento aeróbico en virtud del aumento de la capacidad de oxidación de grasas, del aumento de la actividad de la glucógeno sintasa y de la expresión del transportador de glucosa GLUT 4, y finalmente, por una reducción menor de la glucosa plasmática durante la realización de ejercicio físico (Colberg et al., 2010).

- *Frecuencia, intensidad y duración recomendadas*

La prescripción de ejercicio físico aeróbico debe considerar diferentes variables para producir las adaptaciones fisiológicas y metabólicas mencionadas anteriormente, siempre teniendo en cuenta las características y complicaciones individuales del paciente a tratar.

Según la ACSM y la ADA (*American College of Sports Medicine y American Diabetes Association*), la frecuencia recomendada para practicar este tipo de ejercicio físico es de al menos 3 días a la semana sin que acontezcan 2 días consecutivos de inactividad física para que los efectos agudos producidos en la acción de la insulina no reviertan al estado inicial (Colberg et al., 2010). De hecho, varias investigaciones muestran cómo las mejoras agudas en la captación de glucosa mediada por insulina se mantienen hasta 48 horas después de la práctica de este tipo de ejercicio físico, por lo que es necesario no sobrepasar este periodo de tiempo para así favorecer la continuación de dichas adaptaciones (Bacchi et al., 2012). Por su parte, la intensidad de estas actividades puede ser moderada o fuerte. Los estímulos de media intensidad deben girar en torno al 40 y 59% del VO_2 max y los de alta intensidad en torno al 60 y 89% del VO_2 max (American College of Sports Medicine, 2013). Finalmente, la duración a la que los sujetos se exponen a las tareas aeróbicas propuestas depende en gran medida de la intensidad de las mismas; cuanto mayor es la intensidad menor es el tiempo que puede mantenerse el estímulo y viceversa (Codella et al., 2018). Así pues, se recomienda la realización de al menos 150 minutos a la semana de actividad física de moderada a intensa (American College of Sports Medicine, 2013).

A pesar de estas recomendaciones, muchos de los pacientes con diabetes presentan una edad avanzada, son sedentarios y tienen trastornos asociados como obesidad, osteoartritis o alteraciones cardiovasculares que condicionan la práctica de actividad física. En muchos casos, el simple hecho de caminar o realizar esfuerzos leves son acciones

incapacitantes para ellos (Codella et al., 2018; Duclos et al., 2011). Como alternativa a este tipo de ejercicio físico el entrenamiento de fuerza con pequeñas cargas también puede ser una opción en la prevención y en el tratamiento de la DM2 como se verá a continuación.

5.2.2 Ejercicio físico de fuerza

- Efectos agudos

Las adaptaciones fisiológicas a corto plazo del entrenamiento de fuerza en diabéticos no insulino dependientes no han sido estudiadas en profundidad, pero existe evidencia científica disponible en relación con los efectos agudos de una sesión de entrenamiento en sujetos con alteración de la glucosa en ayunas (niveles plasmáticos de glucosa entre 100 y 125 mg/dl) (Colberg et al., 2010).

En el estudio realizado por *Black y colaboradores*, se observa cómo el ejercicio físico enfocado a la mejora de fuerza muscular incrementa la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa en ayunas (Black et al., 2010). La repetición máxima (RM) se define como la mayor carga con la que puede realizarse una repetición con una correcta técnica de ejecución, pudiendo establecerse la intensidad de las tareas de fuerza en base a la relación existente entre el porcentaje de dicha RM y el número de repeticiones (por ejemplo, el 95% RM equivale a 2 repeticiones) (Suchomel et al., 2021). De esta forma, el grupo de intervención del estudio fue sometido a ejercicios de media intensidad (65% 1RM) y a ejercicios de alta intensidad (85% 1RM), llegando a la conclusión tras el análisis de las mediciones que el ejercicio intenso de fuerza produce una mayor mejora en la sensibilidad de la insulina que el ejercicio de fuerza moderado tras 24 horas desde su finalización, debido a las mayores reducciones de glucosa en sangre (Black et al., 2010). Independientemente de la intensidad de ejecución, este hecho también ocurre con mayores volúmenes de entrenamiento por la mayor demanda de glucosa y como consecuencia, el vaciamiento más rápido de estas reservas energéticas (Black et al., 2010).

No obstante, en el estudio de *Bacchi y colaboradores* en el que se investigó los efectos agudos de una sesión de entrenamiento aeróbico y de fuerza, se concluyó que las tareas de fuerza redujeron las concentraciones de glucosa en sangre, pero no significativamente (en comparación con el ejercicio aeróbico) (Bacchi et al., 2012).

- *Efectos crónicos*

La práctica regular de ejercicio físico de resistencia o fuerza es un trabajo importante a realizar por pacientes con diabetes debido a los numerosos beneficios fisiológicos que reportan. Del estudio realizado por *Ibáñez y colaboradores*, se extrajeron datos que confirman que el entrenamiento de fuerza realizado dos veces a la semana, mejora significativamente la acción de la insulina y reduce la concentración de glucosa plasmática en ayunas en un 46,3% y en un 7,1% respectivamente (Ibáñez et al., 2005). Dicha mejoría en la actividad de la insulina se asocia normalmente con el aumento de la masa muscular al que el entrenamiento de fuerza conlleva (Codella et al., 2018).

A largo plazo, este tipo de ejercicio físico produce en diabéticos no insulino dependientes la mejora de la sensibilidad de la insulina, del control de la glucosa sanguínea y de la oxidación de grasas (al igual que el entrenamiento aeróbico); además de generar beneficios a nivel cardíaco y óseo (Codella et al., 2018; Colberg et al., 2010).

- *Frecuencia, intensidad y duración recomendadas*

Según la American College of Sports Medicine (2013), se recomienda la realización de ejercicios enfocados a la mejora de la fuerza muscular un mínimo de 2 días a la semana no consecutivos, aunque es preferible elevar esta cifra a 3 días. En cuanto a la intensidad de las tareas a realizar, estas pueden ejecutarse a una intensidad moderada que oscile entre el 50 y 69% de 1RM (repetición máxima), o a una intensidad fuerte, entre el 70 y 85% de 1RM, con el objetivo de producir aumentos de la masa muscular y mejoras en la acción de la insulina (American College of Sports Medicine, 2013; Colberg et al., 2010). La duración de los estímulos propuestos, al igual que en los ejercicios aeróbicos, depende en gran medida de la intensidad de estos. Por este motivo las indicaciones para un óptimo resultado fisiológico y metabólico en relación con el entrenamiento de fuerza son la realización de al menos 8 a 10 ejercicios, de 1 a 3 series por cada ejercicio y de 10 a 15 repeticiones; intentando progresar a ejercicios más intensos en los que se ejecuten de 1 a 3 series de 8 a 10 repeticiones (American College of Sports Medicine, 2013). Cabe destacar que las sesiones deberían de ir precedidas por un calentamiento de al menos 5 minutos para la elevación de la temperatura muscular y la activación y movilización de los músculos y articulaciones para un mejor rendimiento (Codella et al., 2018).

Tabla 2

Ejercicio físico recomendado para sujetos con diabetes tipo 2

	Frecuencia	Intensidad	Duración
Aeróbico	Al menos 3 días/ sem	-Moderada: 40-59% del VO2 máx. -Vigorosa: 60-89 % del VO2 máx.	Al menos 150 min/ sem de intensidad moderada a intensa
Fuerza	Al menos 2 días/ sem no consecutivos (preferiblemente 3 días/ sem)	-Moderada: 50-69% de 1RM -Vigorosa: 70-85% de 1RM	Al menos de 8 a 10 ejercicios -De 1 a 3 series/ ejercicio de 10 a 15 rep/ serie (intensidad menor) -De 1 a 3 series/ ejercicio de 8 a 10 rep/ serie (intensidad mayor)

Abreviaturas: min=minutos; sem=semana; rep=repeticiones; VO2 máx= consumo máximo de oxígeno; RM= repetición máxima

5.2.3 Ejercicio físico aeróbico vs. Ejercicio físico de fuerza

Como ha podido comprobarse a lo largo de los apartados anteriormente expuestos, el ejercicio físico aeróbico y de fuerza atribuyen numerosos beneficios a los mecanismos fisiológicos que regulan el control de la glucosa plasmática en pacientes con DM2. Aun así, cada tipo de ejercicio tiene connotaciones diferentes en relación con dichos mecanismos y los más relevantes se presentan a continuación:

- o A corto plazo, las sesiones de entrenamiento aeróbicas producen una reducción significativa en la concentración de glucosa plasmática no observada en las dirigidas a la mejora de la fuerza muscular (Bacchi et al., 2012).
- o A largo plazo, las actividades aeróbicas reducen en mayor medida la HbA1c (hemoglobina glucosilada) en comparación con las tareas de fuerza, lo que indica una mejora en el control glucémico en pacientes diabéticos (Yang et al., 2014).
- o El ejercicio físico aeróbico utiliza la grasa almacenada como fuente de energía y, por lo tanto, genera una pérdida de peso mayor que el ejercicio físico de fuerza favoreciendo la reducción de la resistencia a la insulina (Yang et al., 2014).

- o Las mayores ganancias de masa muscular se observan con el entrenamiento de fuerza (en comparación con el aeróbico). Este hecho produce en el organismo un efecto insulínico relacionado con una mejora en la producción y en la acción de la insulina, debido principalmente a la hipertrofia muscular y al aclaramiento de la glucosa que genera a largo plazo este tipo de ejercicio físico (Codella et al., 2018).

5.2.4 Combinación de ejercicio físico aeróbico y de fuerza

La utilización aislada de programas de entrenamiento aeróbico o de entrenamiento de fuerza en diabéticos, como se ha visto y discutido previamente, aportan numerosos beneficios, pero la práctica de ejercicio físico combinado (aeróbico y de fuerza) parece estar relacionada con efectos más significativos a nivel fisiológico y metabólico en la prevención y en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Zanuso et al., 2017). El empleo de estrategias que unen estímulos dirigidos a la mejora de la fuerza muscular y del sistema cardiorrespiratorio provocan en el organismo un aumento en la captación y utilización de glucosa por las ganancias de masa muscular que el entrenamiento de fuerza genera y por la mejora de la acción de la insulina que dan como resultado los esfuerzos aeróbicos (Cuff et al., 2003). Por tanto, los efectos de estos ejercicios de manera combinada repercuten a largo plazo en la mejora del control glucémico, en el aumento de la acción y tolerancia de la insulina y en la capacidad muscular (Codella et al., 2018).

El principal efecto queda reflejado en las mayores reducciones de HbA_{1c} provocado por el ejercicio físico combinado (Lumb, 2014). El ensayo realizado por *Sigal y colaboradores*, muestra que, de los tres grupos de intervención propuestos (ejercicio aeróbico aislado, ejercicio de fuerza aislado y ejercicio combinado aeróbico y de fuerza), las mayores reducciones de HbA_{1c} fueron obtenidas por el grupo de intervención de ejercicio combinado, concretamente disminuciones que se corresponden con un 0,97% en comparación con el grupo de control (Sigal et al., 2007). En el estudio llevado a cabo por *Church y colaboradores*, en el que se diseñaron programas de entrenamiento similares (en relación con el volumen y gasto calórico) para los mismos tres grupos de intervención que el estudio anterior, se obtuvo que la reducción absoluta de la HbA_{1c} para el grupo de ejercicio combinado fue de 0,34% (Church et al., 2010). Así pues, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la práctica conjunta de ejercicio físico aeróbico y de fuerza suponen un mayor control de la glucosa plasmática en pacientes no

insulinodependientes que con la utilización de programas de entrenamiento independientes (Colberg et al., 2010).

5.3 Principales mecanismos moleculares reguladores de las adaptaciones inducidas por el ejercicio físico

Las adaptaciones fisiológicas y metabólicas del músculo esquelético a los diferentes tipos de ejercicio físico son el resultado de cambios moleculares específicos. En pacientes con patología de DM2, dichas adaptaciones se centran en contrarrestar la hiperglucemia resultante de la disminución de la secreción de la insulina, del aumento de la síntesis de glucosa hepática y de la reducción de la captación de glucosa muscular, mejorando, por tanto, el control glucémico en estos pacientes (Jakovljevic et al., 2021). A continuación se describen los mecanismos moleculares que contribuyen a la mejora de la sensibilidad de la insulina del organismo tras la realización de ejercicios de fuerza y/o aeróbicos (Zanuso et al., 2017).

5.3.1 Ejercicio físico aeróbico

Dos de las principales adaptaciones moleculares asociadas al ejercicio físico aeróbico son:

1. La mejora de la captación de glucosa por el músculo esquelético, asociado al aumento de la translocación de transportadores GLUT 4 (Borghouts & Keizer, 2000).
2. El incremento de la biogénesis mitocondrial, que se caracteriza por la mejora de la capacidad oxidativa de grasas del músculo esquelético (Zanuso et al., 2017). Esto ocurre como resultado de la realización de un programa de entrenamiento aeróbico.

1. Sistema de transporte de glucosa en el músculo esquelético

La óptima utilización y captación de glucosa por parte del músculo esquelético depende en gran medida de la capacidad del organismo para su transporte, que, a su vez, está regulada por la concentración de sus proteínas transportadoras (GLUT 4) presentes en la membrana plasmática para facilitar su entrada a la célula (Joseph et al., 2021). En estado de reposo, dichos transportadores poseen una localización intracelular mediante su almacén en vesículas. Durante la contracción muscular, asociada fundamentalmente al ejercicio físico, se activan determinadas vías de señalización que favorecen la translocación de los receptores a la membrana plasmática, las cuales se describen a continuación (Joseph et al., 2021; Röckl et al., 2008).

a. Protein-kinasa activada por AMP (AMPK)

La AMPK es una proteína que interviene de manera aguda en el metabolismo celular mediante la fosforilación enzimática; en concreto, regula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos (Egan & Zierath, 2013; Röckl et al., 2008). La práctica de ejercicio físico (sobre todo de alta intensidad) produce un aumento del cociente AMP/ATP como consecuencia de la depleción de sustratos energéticos celulares, provocando la activación de la AMPK (Röckl et al., 2008). Esto favorece la translocación de transportadores GLUT4 a la membrana plasmática de las fibras musculares y, por lo tanto, la entrada de glucosa. Interessantemente, MAPK es además responsable de suprimir la gluconeogénesis y la síntesis proteica durante la realización de ejercicio (Egan & Zierath, 2013; Zanuso et al., 2017).

b. Protein-kinasa dependiente de Ca^{2+} / calmodulina (CaMKII)

La CaMKII es una proteína implicada en la regulación del transporte de glucosa, de la captación y oxidación de lípidos y de la plasticidad del músculo esquelético (Joseph et al., 2021). Durante la práctica de ejercicio físico se produce la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico al citoplasma de la fibra muscular, lo que activa los mecanismos moleculares implicados en la contracción muscular (deslizamiento de las cabezas de las miofibrillas de miosina sobre las de actina) (Egan & Zierath, 2013). Este aumento de calcio citosólico y su unión a la calmodulina (conformando el complejo Ca^{2+} /calmodulina), produce la activación de CaMKII y ésta posteriormente, la fosforilación y la exportación de la histona desacetilasa (HDAC), un factor del ADN inhibidor de la transcripción genética (Joseph et al., 2021). Gracias a esta exportación, la actividad del complejo histona acetiltransferasa (HAT) y del factor 2 potenciador de miocitos (MEF2) se ven incrementadas, favoreciendo la expresión génica de GLUT 4 (Joseph et al., 2021).

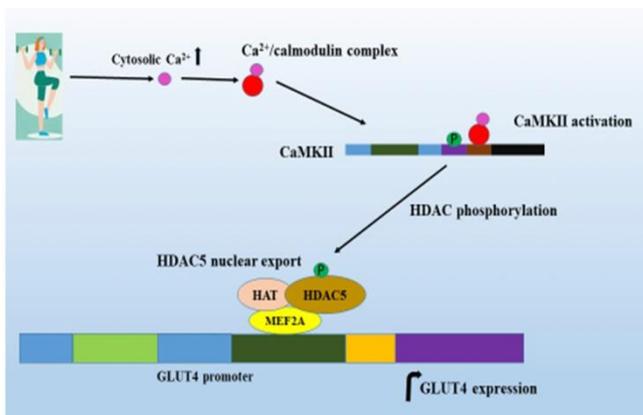


Figura 6: Incremento de la expresión del transportador de glucosa (GLUT 4) en la célula muscular a través de la acción de CAMKII (Extraído de Joseph et al., 2021).

c. Proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)

Otro de los mecanismos básicos que regula la captación de glucosa en el organismo es el que se produce con la activación de la MAPK, una proteína que interviene en procesos fisiológicos tales como la diferenciación celular, la hipertrofia o la expresión génica (Egan & Zierath, 2013; Zanuso et al., 2017). Con la práctica de ejercicio físico y/o con la contracción muscular, se produce la activación y la consecuente cascada de señalización de esta proteína, provocando la activación de MEF2 y de PGC-1 α (coactivador 1 alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) y favoreciendo así la transcripción y la expresión génica de GLUT 4 para su posterior exocitosis y unión al sarcolema de la fibra muscular (Wright, 2007).

2. Biogénesis mitocondrial

La resistencia a la insulina existente en pacientes diabéticos está asociada con un decremento en la capacidad muscular para transportar y captar glucosa, así como con una disfunción muscular mitocondrial bastante notable (Wright, 2007). Se ha demostrado en pacientes con DM2 que el contenido de mitocondrias es menor, además de observarse una reducción de la capacidad mitocondrial para el transporte de electrones (Toledo et al., 2007). Estas alteraciones dan lugar a un metabolismo mitocondrial de oxidación de ácidos grasos defectuoso, produciéndose la acumulación de grasa intramuscular y de productos lipídicos que contribuyen a la aparición de la resistencia a la insulina y a la posterior diabetes tipo 2 (Jakovljevic et al., 2021). Sin embargo, se ha propuesto que la concentración deficiente de oxígeno que llega a los músculos esqueléticos de estos pacientes también puede ser el detonante de la disfunción mitocondrial descrita (Cree-Green et al., 2018). Por tanto, el entrenamiento aeróbico regular tiene efectos positivos sobre la aptitud cardiorrespiratoria y el VO₂ max, pero también interviene en la biogénesis mitocondrial o en la mejora de la funcionalidad y de la eficacia energética de las mitocondrias a través de vías de señalización que activan a las proteínas reguladoras de este proceso (PGC-1 α) y las del metabolismo energético (AMPK) (Jakovljevic et al., 2021).

a. Calcineurina

Se trata de una proteína fosfatasa dependiente de Ca²⁺ que, según varios estudios, interviene en la biogénesis mitocondrial y en la mejora de la capacidad oxidativa del músculo esquelético (Wright, 2007). El calcio liberado al sarcoplasma durante las

contracciones musculares activa a la calcineurina, que, a su vez, ayuda a la expresión de PGC-1 α (Garcia-Roves et al., 2006). Dicha expresión, además de verse favorecida por la activación de la calcineurina, está regulada y mediada parcialmente por la activación de MEF2, un factor transcripcional que activa el promotor de PGC-1 α para su posterior expresión (Garcia-Roves et al., 2006). El aumento de la expresión de PGC-1 α favorece la transcripción de varias enzimas mitocondriales como son NRF-1 y NRF2 e incrementando así la actividad y el contenido de proteínas mitocondriales para la biogénesis mitocondrial (Röckl et al., 2008; Zanuso et al., 2017).

b. Protein-kinasa dependiente de Ca²⁺/ calmodulina (CaMK)

La activación de CaMK debido a la liberación de calcio citosólico durante la contracción muscular hace que se produzca la fosforilación de MAPK y se fomente de esta manera la biogénesis mitocondrial (Egan & Zierath, 2013). En primer lugar, el aumento de la actividad de MAPK hace que PGC-1 α sea fosforilada, promoviendo la exportación de la proteína p160 MBP (que inhibe la acción de PGC-1 α) y favoreciendo de esta forma el aumento de la transcripción de PGC-1 α (Wright, 2007). Gracias a esta regulación y al aumento de la expresión de PGC-1 α por la activación del factor de transcripción activador 2 (ATF-2) llevada a cabo por MAPK, se estimula la biogénesis mitocondrial (Wright, 2007).

c. Protein-kinasa activada por AMP (AMPK)

Como se ha comentado anteriormente, el ejercicio físico aeróbico genera en el organismo el agotamiento de las reservas energéticas y, por tanto, una disminución del ratio AMP/ATP y la consecuente activación de la AMPK. La activación crónica de esta proteína da lugar a una mayor activación del factor de transcripción NRF-1, que estimula el incremento de la actividad y el aumento de ciertas proteínas mitocondriales, favoreciendo por tanto una mejor capacidad mitocondrial para la oxidación de grasas del músculo esquelético (Bergeron et al., 2001).

5.3.2 Ejercicio físico de fuerza

A diferencia del ejercicio físico aeróbico, los mecanismos moleculares que regulan las adaptaciones fisiológicas agudas de las tareas enfocadas a la mejora de la fuerza muscular están menos claras (Roden, 2012). Los principales efectos crónicos del entrenamiento de fuerza se resumen en tres puntos:

1. Una mejora del sistema de transporte de glucosa en el músculo esquelético a través de la cascada de señales intracelulares estimuladas por la insulina.
2. Un aumento de la masa muscular o hipertrofia.
3. Un aumento del aclaramiento de glucosa.

1. Sistema de transporte de glucosa en el músculo esquelético

Una de las adaptaciones que produce el entrenamiento de fuerza en relación con la mejora de la captación y transporte de glucosa por el músculo esquelético es el aumento de la concentración de GLUT 4 y la mayor estimulación de las vías de señalización de la insulina para un aumento en la translocación de GLUT 4 (Yaspelkis III, 2006).

Las bases moleculares de la translocación de la proteína GLUT 4 estimulada por la insulina son las siguientes: en primer lugar, dicha hormona se une a su receptor, a continuación, el receptor se autofosforila y los sustratos del receptor de insulina (IRS) se unen a fosfatidilinositol 3-quinasa (PI 3-Kinasa) formada por una subunidad reguladora (p85) y por una subunidad catalítica (p110) (Yaspelkis III, 2006). La activación de PI-3 kinasa produce la activación de la proteína dependiente de fosfatidilinositol quinasa, que finalmente fosforila y activa a la serina/ treonina kinasa de AKT y a la proteína kinasa C atípica (aPKC) para la posterior translocación de los transportadores GLUT 4 a la membrana plasmática de la célula en cuestión (Yaspelkis III, 2006).

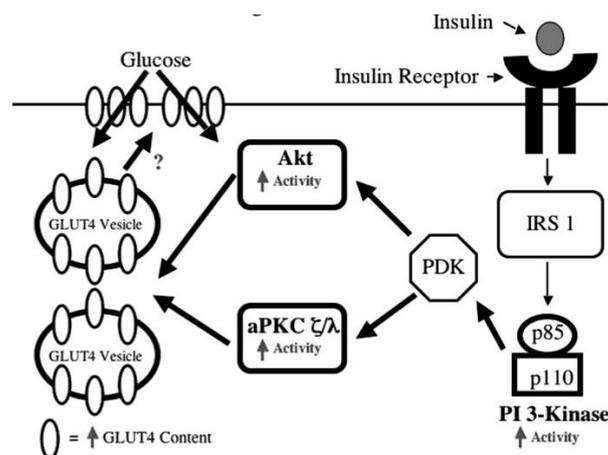


Figura 7: Cascada de señales intracelulares estimuladas por la insulina (Extraído de Yaspelkis III, 2006).

Según un estudio realizado por *Krisan y colaboradores*, un programa de entrenamiento de fuerza llevado a cabo en roedores no modificó las concentraciones de los componentes de la cascada de señalización de insulina, pero si propiciaron el aumento de la actividad de algunas de ellas (concretamente de PI 3-kinasa y de aPKC) (Krisan et al., 2004).

Al igual que los resultados obtenidos en este estudio, pero a través de una intervención conformada por un programa de entrenamiento aeróbico, *Bernard y colaboradores* mostraron como los efectos crónicos de este tipo de ejercicio físico en roedores generaron una mayor actividad de todos los componentes que intervienen en el transporte de GLUT 4 estimulado por insulina (PI 3-kinasa, AKT y aPKC) (Bernard et al., 2005).

2. Hipertrofia

La presencia de DM2 al igual que el envejecimiento, provoca en el organismo la pérdida progresiva de masa muscular o lo que comúnmente se conoce como sarcopenia (Park et al., 2009). Esta pérdida de masa muscular implica una capacidad reducida para la captación de glucosa por parte del músculo esquelético y para la oxidación de grasas, lo que da como resultado un aumento de la resistencia a la insulina (Strasser & Pesta, 2013). El entrenamiento de fuerza, entre otros aspectos, contribuye a la ganancia de masa muscular y por lo tanto a la mejora de la sensibilidad de la insulina, por lo que se hace necesario su utilización en la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2, a pesar de que ha sido demostrado cómo las mejoras de la sensibilidad de la insulina con el entrenamiento de fuerza pueden darse independientemente de las ganancias o incrementos en la masa muscular (Zanuso et al., 2017).

Según *Strasser & Pesta (2013)*, una de las principales vías responsables de la hipertrofia muscular a través del aumento de la síntesis de proteínas es la vía IGF-1/PI3K/AKT. La práctica de ejercicio físico de fuerza produce un aumento de las concentraciones de la hormona de crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). La unión de IGF-1 a los receptores de insulina hace que las enzimas AKT (proteínas kinasas) se activen debido a la fosforilación de los residuos de treonina (Thr308) (Egan & Zierath, 2013). Esta activación produce la fosforilación del factor de transcripción FOXO y, por tanto, la inhibición de la degradación de proteínas que induce este factor (Strasser & Pesta, 2013). Además de ello, la activación de señales intracelulares mediadas por el complejo formado por fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), AKT y mTOR (diana en

mamíferos de la rapamicina), estimula la síntesis de proteínas necesarias para el crecimiento y aumento de la masa muscular (Egan & Zierath, 2013).

3. Aclaramiento de glucosa

Otra de las adaptaciones metabólicas que acontece con el entrenamiento de fuerza regular y que supone un beneficio muy importante en la mejora de la sensibilidad a la insulina para contrarrestar la DM2 es la eliminación no oxidativa de glucosa a partir de la síntesis de glucógeno (Codella et al., 2018). La enzima glucógeno sintasa (GS) es responsable de la formación de enlaces glucosídicos (α 1 \rightarrow 4) entre moléculas de glucosa. La actividad de GS está modulada por la enzima glucógeno sintasa quinasa (GSK3 β), y ésta a su vez, está regulada por la actividad de AKT. El entrenamiento de fuerza activa una maquinaria molecular que produce la expresión de AKT. Esta enzima fosforila a GSK3 β en un residuo de serina, lo que conlleva a que ésta deje de inhibir la actividad de la GS, que comenzará la síntesis de glucógeno (figura 8) (Strasser & Pesta, 2013).

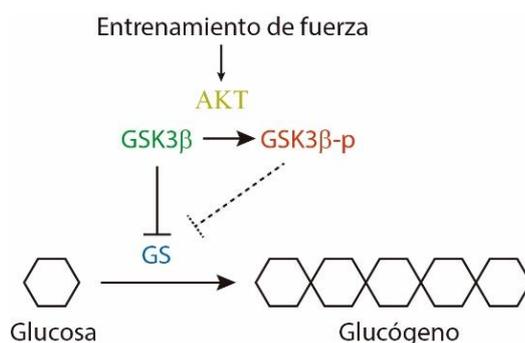


Figura 8: Síntesis de glucógeno a partir de la activación de AKT (Creación propia).

Además de ello, la ejecución de ejercicios de fuerza conlleva a la activación transitoria de AMPK, que produce la inhibición de la síntesis proteica durante la contracción muscular por inhibición de mTOR. Tras el ejercicio, esa inhibición es liberada y comienza la síntesis de proteínas. La activación de AMPK también produce la fosforilación de proteínas específicas reguladoras de ciertas vías metabólicas cuyo objetivo es aumentar los niveles de ATP, como por ejemplo la translocación de receptores GLUT4 a la membrana para captar más glucosa o el aumento de la oxidación de ácidos grasos (Codella et al., 2018).

6. CONCLUSIONES

Los hallazgos más sustanciales que han sido encontrados tras la realización de la presente revisión sistemática son los siguientes:

- I. La práctica regular de ejercicio físico se considera un elemento fundamental en la prevención de DM2, reduciendo la incidencia de esta enfermedad en torno al 55%. Además, gracias a sus efectos antiinflamatorios y a las adaptaciones cardiorrespiratorias que genera, el ejercicio físico ha sido incluido en el tratamiento de la DM2 por la reducción del riesgo cardiovascular y de la tasa de mortalidad que su práctica conlleva.
- II. Los tipos de ejercicio físico más utilizados en la prevención y tratamiento de la diabetes no insulino dependiente son el ejercicio físico aeróbico y el de resistencia o fuerza. El ejercicio enfocado a la mejora de la amplitud de movimiento también puede ser incluido en los programas de entrenamiento para la DM2, teniendo un impacto inferior sobre el control de la glucemia.
- III. Los efectos agudos y crónicos asociados al entrenamiento aeróbico consisten en la mejora del control glucémico por una mayor reducción de la concentración de glucosa plasmática y un aumento en la sensibilidad de la insulina, respectivamente.
- IV. El entrenamiento de fuerza intenso repercute en descensos atenuados (en comparación con el aeróbico) de la concentración de glucosa en sangre y a largo plazo, en mejoras en la acción de la insulina, principalmente por la hipertrofia muscular asociada.
- V. La combinación de ejercicio físico aeróbico y de fuerza produce las mayores reducciones de HbA_{1c} (hemoglobina glicosilada), en contraste con el entrenamiento aeróbico o de fuerza aislados, dando lugar a mejoras más notables de los valores glucémicos del paciente.
- VI. Los principales mecanismos moleculares implicados en las adaptaciones del organismo al ejercicio físico aeróbico consisten en la activación de vías de señalización que regulan al alza el transporte de GLUT 4 y la biogénesis mitocondrial en el músculo esquelético. De igual forma, los mecanismos moleculares asociados al entrenamiento de fuerza promueven una mejora del transporte de GLUT 4, la hipertrofia muscular y un incremento en el aclaramiento de glucosa en el músculo esquelético.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American College of Sports Medicine. (2013). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Lippincott Williams & Wilkins.

American Diabetes Association. (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.2337/dc12-s064>

Bacchi, E., Negri, C., Trombetta, M., Zanolin, M. E., Lanza, M., Bonora, E., & Moghetti, P. (2012). Differences in the acute effects of aerobic and resistance exercise in subjects with type 2 diabetes: results from the RAED2 Randomized Trial. *PLoS One*, 7(12), e49937.

Bernard, J. R., Crain, A. M., Rivas, D. A., Herr, H. J., Reeder, D. W., & Yaspelkis III, B. B. (2005). Chronic aerobic exercise enhances components of the classical and novel insulin signalling cascades in Sprague–Dawley rat skeletal muscle. *Acta physiologica scandinavica*, 183(4), 357-366.

Bergeron, R., Ren, J. M., Cadman, K. S., Moore, I. K., Perret, P., Pypaert, M., ... & Shulman, G. I. (2001). Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 281(6), E1340-E1346.

Black, L. E., Swan, P. D., & Alvar, B. A. (2010). Effects of intensity and volume on insulin sensitivity during acute bouts of resistance training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 24(4), 1109-1116.

Borghouts, L. B., & Keizer, H. A. (2000). Exercise and insulin sensitivity: A review. *International Journal of Sports Medicine*, 21(1), 1–12. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8847>

Church, T. S., Blair, S. N., Cocreham, S., Johannsen, N., Johnson, W., Kramer, K., ... & Earnest, C. P. (2010). Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama*, 304(20), 2253-2262.

Codella, R., Ialacqua, M., Terruzzi, I., & Luzi, L. (2018). May the force be with you: why resistance training is essential for subjects with type 2 diabetes mellitus without complications. *Endocrine*, *62*(1), 14–25. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1603-7>

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., ... & Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*, *33*(12), e147-e167.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Horton, E. S., Castorino, K., & Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, *39*(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>

Costanzo, L. S. (Ed.). (2014). *Fisiología*. Elsevier Health Sciences.

Cree-Green, M., Scalzo, R. L., Harrall, K., Newcomer, B. R., Schauer, I. E., Huebschmann, A. G., ... & Reusch, J. E. (2018). Supplemental oxygen improves in vivo mitochondrial oxidative phosphorylation flux in sedentary obese adults with type 2 diabetes. *Diabetes*, *67*(7), 1369-1379.

Cuff, D. J., Meneilly, G. S., Martin, A., Ignaszewski, A., Tildesley, H. D., & Frohlich, J. J. (2003). Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes care*, *26*(11), 2977-2982.

Dela, F., Prats, C., & Helge, J. W. (2014). Exercise interventions to prevent and manage type 2 diabetes: physiological mechanisms. *Medicine and Sport Science*, *60*, 36–47. <https://doi.org/10.1159/000357334>

Duclos, M., Virally, M. L., & Dejager, S. (2011). Exercise in the management of type 2 diabetes mellitus: What are the benefits and how does it work? *Physician and Sportsmedicine*, *39*(2), 98–106. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.05.1899>

Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*, 17(2), 162–184. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>

Fletcher, B., Gulanick, M., & Lamendola, C. (2002). Risk factors for type 2 diabetes. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 16(2), 17–23.

Garcia-Roves, P. M., Huss, J., & Holloszy, J. O. (2006). Role of calcineurin in exercise-induced mitochondrial biogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(6), E1172-E1179.

Gerich, J. E. (1993). Control of glycaemia. In *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 7, Issue 3). [https://doi.org/10.1016/S0950-351X\(05\)80207-1](https://doi.org/10.1016/S0950-351X(05)80207-1)

Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Critical Care Nursing Quarterly*, 27(2), 113–125. <https://doi.org/10.1097/00002727-200404000-00003>

Ibañez, J., Izquierdo, M., ARGuelles, I., Forga, L., Larrión, J. L., García-Unciti, M., ... & Gorostiaga, E. M. (2005). Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 28(3), 662-667.

Joseph, J. S., Anand, K., Malindisa, S. T., Oladipo, A. O., & Fagbohun, O. F. (2021). Exercise, CaMKII, and type 2 diabetes. *EXCLI journal*, 20, 386–399. <https://doi.org/10.17179/excli2020-3317>

Karstoft, K., & Pedersen, B. K. (2016). Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology and cell biology*, 94(2), 146-150.

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. . (2002). Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 393–403. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000055759.75837.e7>

Krako Jakovljevic, N., Pavlovic, K., Jotic, A., Lalic, K., Stoiljkovic, M., Lukic, L., ... & Lalic, N. M. (2021). Targeting mitochondria in diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6642.

Krisan, A. D., Collins, D. E., Crain, A. M., Kwong, C. C., Singh, M. K., Bernard, J. R., & Yaspelkis III, B. B. (2004). Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, 96(5), 1691-1700.

López Chicharro, J., & Fernández Vaquero, A. (2006). Fisiología del ejercicio.

Lumb, A. (2014). Diabetes and exercise. *Key Topics in Sports Medicine*, 14(6), 54–58. [https://doi.org/10.1016/s1877-573x\(12\)00136-0](https://doi.org/10.1016/s1877-573x(12)00136-0)

Luzi, L. (Ed.). (2012). *Cellular physiology and metabolism of physical exercise*. Springer Milan.

Marliss, E. B., & Vranic, M. (2002). Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*, 51(suppl_1), S271-S283.

Mateos, N., Cruz, S., Castillo, R. Z., Zacarías, R., Rogelio, C., & Castillo, Z. (2002). Tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*, 5, 33–41.

Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, J. E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *New England journal of medicine*, 346(11), 793-801.

Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., ... & Howard, B. V. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*, 20(4), 537-544.

Park, S. W., Goodpaster, B. H., Lee, J. S., Kuller, L. H., Boudreau, R., De Rekeneire, N., ... & Health, Aging, and Body Composition Study. (2009). Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32(11), 1993-1997.

Yaspelkis III, B. B. (2006). Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 34(1), 42-46.

Pedersen, B. K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*, 47(8), 600-611.

Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*, 98(4), 1154-1162.

Röckl, K. S., Witczak, C. A., & Goodyear, L. J. (2008). Diabetes, mitocondrias y ejercicio. *Revista española de cardiología suplementos*, 8(3), 27C-34C.

Roden, M. (2012). Exercise in type 2 diabetes: to resist or to endure?. *Diabetologia*, 55(5), 1235-1239.

Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boulé, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., & Jaffey, J. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 147(6), 357-369.

Silverthorn, D. U. (2019). *Fisiología Humana: Un enfoque integrado*. 960.

Strasser, B., & Pesta, D. (2013). Resistance training for diabetes prevention and therapy: experimental findings and molecular mechanisms. *BioMed research international*, 2013.

Suchomel, T. J., Nimphius, S., Bellon, C. R., Hornsby, W. G., & Stone, M. H. (2021). Training for muscular strength: methods for monitoring and adjusting training intensity. *Sports Medicine*, 51(10), 2051-2066.

Taylor, S. I., Yazdi, Z. S., & Beitelshees, A. L. (2021). Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 131(2). <https://doi.org/10.1172/JCI142243>

Toledo, F. G., Menshikova, E. V., Ritov, V. B., Azuma, K., Radikova, Z., DeLany, J., & Kelley, D. E. (2007). Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes*, *56*(8), 2142-2147.

Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., ... & Uusitupa, M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, *344*(18), 1343-1350.

VanPutte, C. L., Regan, J. L., Russo, A. F., Seeley, R. R., Stephens, T., & Tate, P. (2015). *Seeley's anatomy & physiology*.

Wei, M., Gibbons, L. W., Kampert, J. B., Nichaman, M. Z., & Blair, S. N. (2000). Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*, *132*(8), 605-611.

Wright, D. C. (2007). Mechanisms of calcium-induced mitochondrial biogenesis and GLUT4 synthesis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *32*(5), 840-845.

Xiao, J. (2020). *Physical Exercise for Human Health*. Springer Nature Singapore .

Yang, Z., Scott, C. A., Mao, C., Tang, J., & Farmer, A. J. (2014). Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, *44*(4), 487-499.

Yaspelkis III, B. B. (2006). Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *34*(1), 42-46.

Zaccardi, F., O'Donovan, G., Webb, D. R., Yates, T., Kurl, S., Khunti, K., Davies, M. J., & Laukkanen, J. A. (2015). Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*, *243*(1), 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.016>

Zanuso, S., Sacchetti, M., Sundberg, C. J., Orlando, G., Benvenuti, P., & Balducci, S. (2017). Exercise in type 2 diabetes: Genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. *British Journal of Sports Medicine*, *51*(21), 1533–1538. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096724>