



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Laboratorio de Osteoinmunología e Inmunidad Oral

Tesis

Cambios en el musculo esquelético provocados por  
el ejercicio aeróbico en ratones con diabetes  
mellitus tipo II

Para obtener el título de

**Cirujano Dentista**

Presenta

Barriga Mejía Miguel Ángel

Asesor

Dra. Ana Lilia García Hernández

Los Reyes Iztacala, Estado de México, 2020





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

I.	Agradecimientos	01
II.	Resumen	02
III.	Introducción	03
IV.	Antecedentes	10
V.	Justificación	12
VI.	Pregunta de investigación	12
VII.	Hipótesis	12
VIII.	Objetivos	12
IX.	Esquema de estrategia experimental	13
X.	Material y método	14
XI.	Resultados	19
XII.	Discusión	28
XIII.	Importancia odontológica	30
XIV.	Conclusiones	31
XV.	Bibliografía	32

## Agradecimientos

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (UNAM-DGAPA-PAPIIT) por el financiamiento para la realización de este trabajo con numero de proyecto: IN223619

## RESUMEN

**Introducción.** La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 está aumentando significativamente en todo el mundo como resultado del incremento de la población de adultos mayores, ingesta alta de calorías y estilo de vida sedentario. Si bien las complicaciones vasculares de la diabetes son bien reconocidas y explican la principal mortalidad y morbilidad de la enfermedad, las manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes son comunes y, aunque no amenazan la vida, son una causa importante de morbilidad, dolor y discapacidad. La actividad física aeróbica como estilo de vida no solo tiene notables efectos benéficos en el control metabólico y el ambiente inflamatorio, sino que de igual manera hay una mejora en las capacidades funcionales, tales como la fuerza y la resistencia del músculo esquelético de pacientes con DM2. El objetivo de este estudio fue determinar que intensidad de ejercicio aeróbico tenía mejores efectos en la fuerza y la resistencia muscular de ratones con DM2 o controles.

**Metodología.** Se dividieron 35 ratones en 2 grupos: control y diabético que a su vez se dividieron en 3 subgrupos, sedentarios, baja intensidad y mediana intensidad. Los ratones realizaron ejercicio aeróbico forzado de baja y mediana intensidad en ruedas automatizadas por 2 meses. Se monitoreo el peso, índice de masa corporal (IMC), perfil glucémico, tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. Para evaluar la fuerza y la resistencia muscular se evaluó la fuerza de las extremidades superiores mediante un sistema de presión y una prueba de suspensión, respectivamente. Las pruebas se realizaron antes, al mes y a los dos meses de entrenamiento.

**Resultados.** El grupo DM2 SED tuvo niveles de glucosa mayores a 250mg/dl, presentando resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Los grupos DM2 con régimen de ejercicio aeróbico disminuyeron sus niveles de glucosa tres semanas después de iniciado el entrenamiento, alcanzando niveles de normoglucosa a los dos meses de entrenamiento. Ambas intensidades de ejercicio disminuyeron la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina; al termino de los 2 meses de ejercicio fueron capaces de metabolizar la glucosa y disminuir su resistencia a la insulina de manera similar al grupo CTRL.

El ejercicio aeróbico mostro efectos benéficos en la fuerza y resistencia muscular del grupo DM2 BI y MI, ambos grupos, conforme al tiempo, aumentaron la fuerza y resistencia muscular alcanzando valores muy parecidos a los de los grupos CTRL con ejercicio.

**Conclusiones.** El ejercicio aeróbico de baja y mediana intensidad disminuye la hiperglucemia, el peso, índice de masa corporal, mejoran la fuerza y resistencia muscular.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) a menudo se asocia con la obesidad y se produce como consecuencia de un deterioro combinado de la secreción y acción de la insulina. Esto resulta en resistencia a la insulina y la pérdida de control metabólico, lo que lleva a un aumento de las concentraciones de glucosa y lípidos en la circulación (1).

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones está aumentando en todo el mundo, especialmente como resultado del incremento de la población de adultos mayores, ingesta alta de calorías y estilo de vida sedentario (2). La inactividad física como factor medioambiental para el riesgo para desarrollar diabetes induce la inflamación, estrés oxidativo y cambia el metabolismo normal de los carbohidratos y los lípidos hacia un mayor almacenamiento de triglicéridos que, a su vez, conduce a la resistencia a la insulina; la acumulación de grasa visceral y, en consecuencia, a la activación de una red de vías inflamatorias. De igual manera la inflamación crónica promueve el desarrollo de resistencia a la insulina (3).

Existen dos categorías principales de la enfermedad, los tipos 1 y 2. Los pacientes con diabetes tipo 1 son absolutamente dependientes de la insulina exógena. Esta forma de la enfermedad puede representar del 5% al 10% de todos los casos y se cree que es el resultado de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  productoras de insulina de los islotes de Langerhans. La diabetes tipo 2 es mucho más común, representa del 90 al 95% de los casos y resulta de una combinación de defectos en la secreción y la acción de la insulina (4) (5).

La homeostasis de la glucosa está regulada principalmente por el hígado y el músculo esquelético. El equilibrio entre la utilización y la producción de glucosa se mantiene en equilibrio por dos hormonas opuestas, la insulina y el glucagón. En respuesta a una elevación en la glucosa y los aminoácidos plasmáticos, la insulina se libera de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas, estimulando la captación, la utilización y el almacenamiento de la glucosa. Cuando la glucosa plasmática disminuye, el glucagón es secretado por las células  $\alpha$ , que rodean a las células  $\beta$  en el páncreas promoviendo la liberación de glucosa almacenada y recién sintetizada en el torrente sanguíneo. Tanto las células  $\alpha$  como las  $\beta$  son extremadamente sensibles a las concentraciones de glucosa y pueden regular la síntesis y

liberación de hormonas en respuesta a pequeños cambios en los niveles de glucosa en plasma (6).

En la diabetes mellitus la resistencia a la insulina se ve alterada, debido a las interacciones genéticas, el envejecimiento y los cambios metabólicos producidos por la obesidad. La resistencia a la insulina en la grasa visceral conduce a un aumento en la producción de ácidos grasos, lo que exacerba la resistencia a la insulina en el hígado y los músculos. La célula  $\beta$  compensa la resistencia a la insulina segregando más insulina, pero en última instancia las células  $\beta$  ya no puede compensar, por lo que hay un deterioro de la tolerancia a la glucosa y finalmente el desarrollo de diabetes.

Una variedad de trastornos musculoesqueléticos (ME) se han asociado con la diabetes mellitus y pueden causar una discapacidad significativa (7). Estas condiciones incluyen la amiotrofia diabética (AD), infracción muscular (IM), capsulitis del hombro (SC), movilidad articular limitada (LJM), dedo en gatillo (TF), contractura de Dupuytren (DC), pie de Charcot (CF), síndrome del túnel carpiano (CTS), osteoartritis (OA) y otras complicaciones raras (8). La fisiopatología que conduce a estos trastornos en pacientes con DMT2 no se conoce bien. Se piensa que los niveles altos de glucosa en la diabetes pueden afectar la función celular y alterar los componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo produciendo daño. En el musculo esquelético, las afecciones metabólicas provocadas por la hiperglicemia también puede afectar su función celular o provocar alteraciones en la dinámica micro y macro vascular del musculo (9).

Por lo que, los pacientes diabéticos tienen alteraciones en la movilidad y fuerza muscular que se relaciona directamente con el control de la diabetes. La sarcopenia es una manifestación de las alteraciones musculoesqueléticas de la diabetes y es la reducción de la masa muscular asociada con la disminución de la fuerza muscular y el rendimiento, lo que resulta en un aumento de la morbilidad en la diabetes (10).

La pérdida de fuerza y masa muscular es responsable de la movilidad reducida y el aumento de la incidencia de caídas y fracturas, discapacidad funcional y dependencia (11). En múltiples investigaciones se ha observado que la sarcopenia es eminentemente reversible, y es posible restaurar la capacidad física a través de la rehabilitación musculoesquelética por medio del ejercicio aeróbico (4) (12).

Los déficits musculares pueden afectar la salud metabólica a través de la eliminación alterada de glucosa, ya que el músculo esquelético representa 80% del aclaramiento de glucosa durante condiciones normoglucémicas e hiperinsulinémicas (13). Por lo tanto, menores cantidades de músculo disminuyen la eliminación de glucosa y potencialmente incrementan la aparición de DM2 o incrementan sus complicaciones de forma bidireccional.

La resistencia a la insulina y el estrés oxidativo son componentes de las bases fisiopatológicas de la sarcopenia, que estaría relacionada con componentes característicos de la diabetes, como alteraciones vasculares, inflamación crónica e infiltración de lípidos en los músculos (14)

Alteraciones musculares asociadas a la Diabetes Mellitus tipo II.

#### Niveles elevados de Miostatina.

La miostatina es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  y es un inhibidor del crecimiento del músculo esquelético, aumenta los niveles de triglicéridos y produce inflamación crónica de bajo grado. Los niveles de miostatina aumentan en los músculos de las personas diabéticas tipo 2. (15) Estos hallazgos apoyan un papel para la miostatina en la pérdida de masa muscular observada en individuos diabéticos (16).

Se ha sugerido que la inactivación de la miostatina produce un aumento en la captación de glucosa mediada por la insulina, a través de un incremento de la actividad de la proteína cinasa activada por AMP en el músculo esquelético (8)

#### Expresión de Neurotrofinas (NT-3, NT-4).

La neuropatía diabética puede reducir la fuerza muscular debido a la atrofia muscular progresiva. La reinervación incompleta desempeña un papel en la pérdida de tejido muscular y fuerza (17).

Andreasson et al., en 2014 mostró que la neurotrofina-3 (NT-3) y NT-4 reducen su expresión en el músculo esquelético de pacientes diabéticos y se relaciona con la debilidad muscular debido a la síntesis. La NT-3 y NT-4 ayudan a la supervivencia y la diferenciación de las neuronas existentes, potencializan el crecimiento y la diferenciación de nuevas neuronas y

la sinapsis, por lo que, su disminución en los pacientes diabéticos produce un descenso del apoyo neurotrófico a las motoneuronas y conduce a una reinervación y atrofia insuficientes (10).

#### Productos finales de glucosilación avanzada.

Recientemente, se ha planteado la hipótesis de que los productos finales de la glucosilación avanzada (AGES), que son compuestos bioactivos formados por la glucosilación no enzimática de proteínas, lípidos y ADN, podrían desempeñar un papel en la patogenia de la sarcopenia. (18)

Los AGES aumentan el estrés oxidativo y la inflamación a través de su receptor (RAGE) y podrían aumentar la inflamación y la disfunción endotelial en la microcirculación del músculo esquelético (19).

El aumento de los AGES puede contribuir a aumentar la rigidez en el tejido muscular y reducir las propiedades viscoelásticas del músculo y por lo tanto, perjudicar la función muscular. Los AGES también se acumulan en las células endoteliales, donde contribuyen a la disfunción endotelial y aumentan la inflamación a través del RAGE. Por lo tanto, la inflamación relacionada con los AGES podría contribuir a la pérdida de miocitos y, a través de esta vía, a la pérdida de masa y fuerza muscular (20).

#### Niveles aumentados de citocinas proinflamatorias.

La DMT2 se asocia con un aumento de las citocinas proinflamatorias. La interleucina IL -1 la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), se han relacionado con la pérdida muscular y una disminución de la fuerza y la función muscular (21).

Langen et al., en un estudio *in vitro* demostró que la exposición de los mioblastos a TNF- $\alpha$  produce una disminución en la producción de proteínas de miofilamento y en la regulación de los factores de transcripción claves involucrados en la diferenciación de las células musculares estriadas (22). En los modelos murinos, la inhibición de las vías de inflamación promueve la regeneración muscular (23). Además, la disminución de la contractilidad miofibrilar está mediada en parte por el aumento del estrés oxidativo y la producción de ácido nítrico, los cuales son promovidos por el aumento de los niveles de TNF- $\alpha$ . Por el contrario,

el entrenamiento muscular con ejercicio aeróbico promueve la disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias (24).

### Complicaciones vasculares

Las complicaciones micro y macrovasculares de la DMT2 son el resultado de la hiperglucemia crónica, la acumulación de AGE, la inflamación y el estrés oxidativo y tienen la capacidad, de afectar el músculo esquelético (25). La vasculatura saludable es crucial para la transferencia de nutrientes y la eliminación de productos de desecho y la oxigenación del músculo esquelético.

### Complicaciones microvasculares

Las células nerviosas dañadas que inervan el músculo esquelético pueden afectar la contractilidad muscular, lo que resulta en una reducción de la fuerza muscular. Un estudio reciente informó que en hombres y mujeres de más de 50 años con DMT2, las personas con neuropatía tenían una menor fuerza de extensión de la rodilla en relación con el peso corporal en comparación con las personas sin neuropatía (26). Además de afectar la fuerza muscular, el daño nervioso también causa atrofia muscular (27). Ambas deficiencias musculares contribuyen al bajo rendimiento físico. Por lo tanto, la neuropatía es una de las diversas complicaciones de la DMT2 que contribuye a la mala salud muscular y, en última instancia, a la sarcopenia.

### Complicaciones macrovasculares

Una complicación macrovascular clave en la DMT2 es la aterosclerosis. La aterosclerosis parece progresar más rápido en individuos con DMT2, ya que se ve agravada por la mala salud metabólica (28). Además, la hiperglucemia crónica inhibe la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO) a través del aumento del estrés oxidativo, la acumulación de AGES y las acciones directas sobre la sintetasa de óxido nítrico endotelial (29). Estas complicaciones aumentan el riesgo de hipertensión, lo que puede conducir a daño de órganos terminales (30). Es plausible que la hipertensión pueda dañar los miocitos; Sin embargo, también hay evidencia que sugiere que la masa muscular puede influir en la presión arterial. Un estudio reciente demostró que el aumento de la masa muscular inducida por la eliminación de miostatina conduce a una presión arterial sistólica y diastólica reducida y a una presión arterial media en un modelo de ratón obeso (db / db) independiente de la adiposidad y el peso

corporal (31). Se pensó que la reducción en la presión arterial se debía a la función renal mejorada resultante de la mejoría metabólica atribuida al aumento de la masa muscular. Es posible que una mayor masa muscular confiera beneficios vasculares similares en humanos; sin embargo, esto es difícil de determinar dado que la masa muscular actualmente aumenta en humanos principalmente a través del ejercicio. Por lo tanto, no está claro si los aumentos en la masa muscular u otros efectos benéficos del ejercicio están mejorando la salud vascular, aunque es probable que ambos contribuyan. Sin embargo, las intervenciones dirigidas a la hipertrofia muscular pueden tener el beneficio adicional de mejorar la salud vascular.

#### Tejido adiposo inter- e intra-muscular

La calidad muscular es un componente subestimado de la sarcopenia (31). Paralelamente a la pérdida muscular con el envejecimiento, numerosos cambios neuromusculares contribuyen significativamente a la reducción de la capacidad de producción de fuerza incluido el tejido adiposo inter e intramuscular (TAIM). TAIM es un depósito de grasa ectópico asociado con resultados metabólicos y de salud muscular deficientes (32). Las personas obesas y con DMT2 tienen mayores cantidades de TAIM en el músculo en comparación con los controles delgados, y el TAIM se asocia con sensibilidad a la insulina (33).

Varios estudios han informado que el TAIM es un predictor independiente de la función física (34, 35).

En un estudio transversal (n = 79), los adultos obesos con DMT2 y neuropatía periférica tenían mayores cantidades de TAIM del músculo de la pantorrilla y menor grasa subcutánea en comparación con obesos de la misma edad controles con y sin DMT2(36). Los autores sugirieron que el TAIM puede exacerbar la neuropatía periférica a través del aumento de las concentraciones de citocinas localizadas, incluyendo TNF- $\alpha$  e IL-6, que se han implicado en la homeostasis y la neuropatía alteradas de las células nerviosas (36).

Las altas concentraciones de IL-6 está asociada con una mayor pérdida de masa muscular y fuerza en DMT2 (36) y esto probablemente se deba a efectos directos sobre los miocitos, junto con efectos indirectos sobre las neuronas y la vasculatura. Dado que el TAIM consiste en tejido no contráctil, la infiltración de grasa en el músculo esquelético afecta las propiedades elásticas del músculo esquelético (37). Está claro que el TAIM hace una contribución importante a la relación entre la sarcopenia y la DMT2 en individuos mayores,

y debe considerarse como una medida clave de resultados en futuros estudios intervencionistas.

La función muscular alterada puede contribuir a altos niveles de comportamiento sedentario en pacientes con DM2 y contribuir a un ciclo de retroalimentación positiva donde las deficiencias funcionales conducen a deficiencias metabólicas, y viceversa. Este ciclo de retroalimentación positiva puede romperse mediante intervenciones de estilo de vida con efectividad comprobada para mejorar la salud metabólica y musculoesquelética como la implementación de ejercicio aeróbico o de resistencia.

El entrenamiento físico en pacientes con diabetes tipo 2 mejora el manejo de los niveles de glucosa en sangre, peso corporal, lípidos, presión arterial, enfermedades cardiovasculares, mortalidad y calidad de vida en general (38).

Otro estudio ha demostrado que 6 meses de entrenamiento con ejercicio de intensidad moderada disminuyó la masa grasa visceral y también el contenido de triglicéridos hepáticos en personas con diabetes tipo 2 (39).

Hallazgos recientes han mostrado que la actividad física aeróbica como estilo de vida mejora el rendimiento de extremidades inferiores y una menor probabilidad de tener una velocidad baja en la marcha en individuos con DM2, sin embargo, no mejora la fuerza de agarre de la mano en comparación con los controles (40). Sin embargo, se ha reportado que el ejercicio de resistencia mejora la masa y función muscular en adultos mayores con DM2, pero no tiene efectos en la mejora de la glucemia (41).

## Antecedentes

La inactividad física interrumpe marcadamente las vías metabólicas, induce la inflamación, el estrés oxidativo, y cambia el metabolismo normal de los carbohidratos y los lípidos hacia un mayor almacenamiento de triglicéridos que, a su vez, deteriora las vías de señalización de la insulina normal y conduce a la resistencia a la insulina. El ejercicio, potencialmente puede revertir estos cambios, restablecer los mecanismos moleculares fisiológicos y prevenir la Diabetes Mellitus y sus complicaciones (13).

Si bien la actividad física puede tomar muchas formas, el ejercicio aeróbico se ha considerado el más efectivo para contrarrestar los trastornos metabólicos como la Diabetes Mellitus y sus complicaciones (42).

Los efectos antiinflamatorios del ejercicio pueden estar mediados tanto por una reducción de la masa grasa visceral, con una posterior disminución de la liberación de adipocinas, como por la inducción de un entorno antiinflamatorio en cada sesión de ejercicio (43).

Se sabe desde hace décadas que el ejercicio induce cambios en el sistema inmunológico provocando un aumento en los niveles circulantes de muchas citocinas como IL-6, IL-10, IL-1 (43) (44).

La IL-6 es la primera molécula que se secreta en la sangre en respuesta a la contracción muscular. Inicialmente, se observa que los niveles circulantes de esta citocina aumentan después del ejercicio en humanos y modelos murinos de una manera proporcional a la duración del ejercicio y la cantidad de músculos involucrados (45)

La IL-6 tiene funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas durante el ejercicio, de igual manera promueve la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético, aumenta la producción de glucosa en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo blanco.

El entrenamiento con ejercicio aeróbico moderado continuo puede provocar una serie de adaptaciones benéficas para los pacientes con diabetes tipo 2, incluida la reducción de la grasa corporal (46). Así como también un mayor control glucémico a través del aumento de la sensibilidad a la insulina por un aumento en la expresión de GLUT-4, una mayor actividad de la enzima glucógeno sintasa en el músculo esquelético y un aumento en la expresión y actividad de AMP quinasa (47). De igual manera ocurre un aumento de la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por el cloruro de acetilcolina y un aumento en la expresión de óxido nítrico sintasa en pacientes con diabetes tipo 2 (45) (47).

El entrenamiento físico en pacientes con diabetes tipo 2 mejora el manejo de los niveles de glucosa en sangre, peso corporal, lípidos, presión arterial, enfermedades cardiovasculares, mortalidad y calidad de vida en general (37). Otro estudio ha demostrado que 6 meses de

entrenamiento con ejercicio de intensidad moderada disminuyeron la masa de grasa visceral y disminuyeron el contenido de triglicéridos hepáticos en personas con diabetes tipo 2 (48).

Hallazgos recientes han mostrado que la actividad física aeróbica como estilo de vida mejora el rendimiento de extremidades inferiores y una menor probabilidad de tener una velocidad baja en la marcha en individuos con DMT2, sin embargo, no mejoró la fuerza de agarre de la mano en comparación con los controles (40). De igual manera, se ha reportado que el ejercicio de resistencia mejora la masa y función muscular en adultos mayores con DMT2, pero no tiene efectos en la mejora de la glucemia (41).

En este sentido, se ha demostrado que el entrenamiento aeróbico es tan benéfico como los entrenamientos de resistencia para mantener la calidad muscular y mitigar la disminución de las capacidades funcionales entre los adultos mayores obesos. El entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT) se ha destacado como una intervención aeróbica prometedora en la población de edad avanzada debido a su corta duración. Más importante aún, se ha observado que HIIT mejoró la composición corporal (grasa total o apendicular y masa magra), función muscular (masa y potencia muscular), capacidades aeróbicas ( $VO_2\text{max}$ ) o factores de riesgo cardiometabólico reducidos (circunferencia de la cintura, relación circunferencia cintura-cadera, presión arterial diastólica y niveles de glucosa en ayunas) en adultos mayores obesos. Finalmente, HIIT obtuvo niveles de disfrute y adherencia similares o más altos que el entrenamiento continuo de intensidad moderada (49).

Sin embargo y aunque en distintas investigaciones se han demostrado los efectos benéficos del ejercicio aeróbico en el metabolismo glucémico y reducción de la inflamación crónica de bajo grado en la DMT2, aún no se han caracterizado los cambios de fuerza y resistencia muscular producidos por diferentes intensidades de ejercicio aeróbico en el musculo esquelético en la DMT2 y se desconoce si la mediana intensidad de ejercicio aeróbico pudiera mejorar tanto la progresión de la DMT2, como la fuerza y resistencia muscular. Por lo que esta investigación pretende evaluar los cambios provocados por el ejercicio aeróbico de baja y mediana intensidad en la fuerza y la resistencia del musculo esquelético de ratones con DM2.

## Justificación

La prevalencia de DMT2 así como sus complicaciones a nivel del músculo esquelético causadas por la hiperglicemia y el estado inflamatorio, representan un grave problema de salud en la sociedad actual.

Recientemente se han propuesto los efectos benéficos del ejercicio aeróbico (EA) como terapia no farmacológica mostrando resultados favorables respecto a la regulación de las alteraciones metabólicas y estructurales, aún no se han caracterizado los cambios en la fuerza y resistencia muscular provocados por diferentes intensidades de ejercicio aeróbico en el musculo esquelético en la DMT2.

## Pregunta de investigación

¿El ejercicio aeróbico de mediana intensidad aumenta la fuerza y resistencia muscular en un modelo murino de Diabetes mellitus tipo II?

## Hipótesis

El ejercicio aeróbico de mediana intensidad incrementa la fuerza y resistencia muscular en ratones con Diabetes Mellitus tipo II.

## Objetivo general

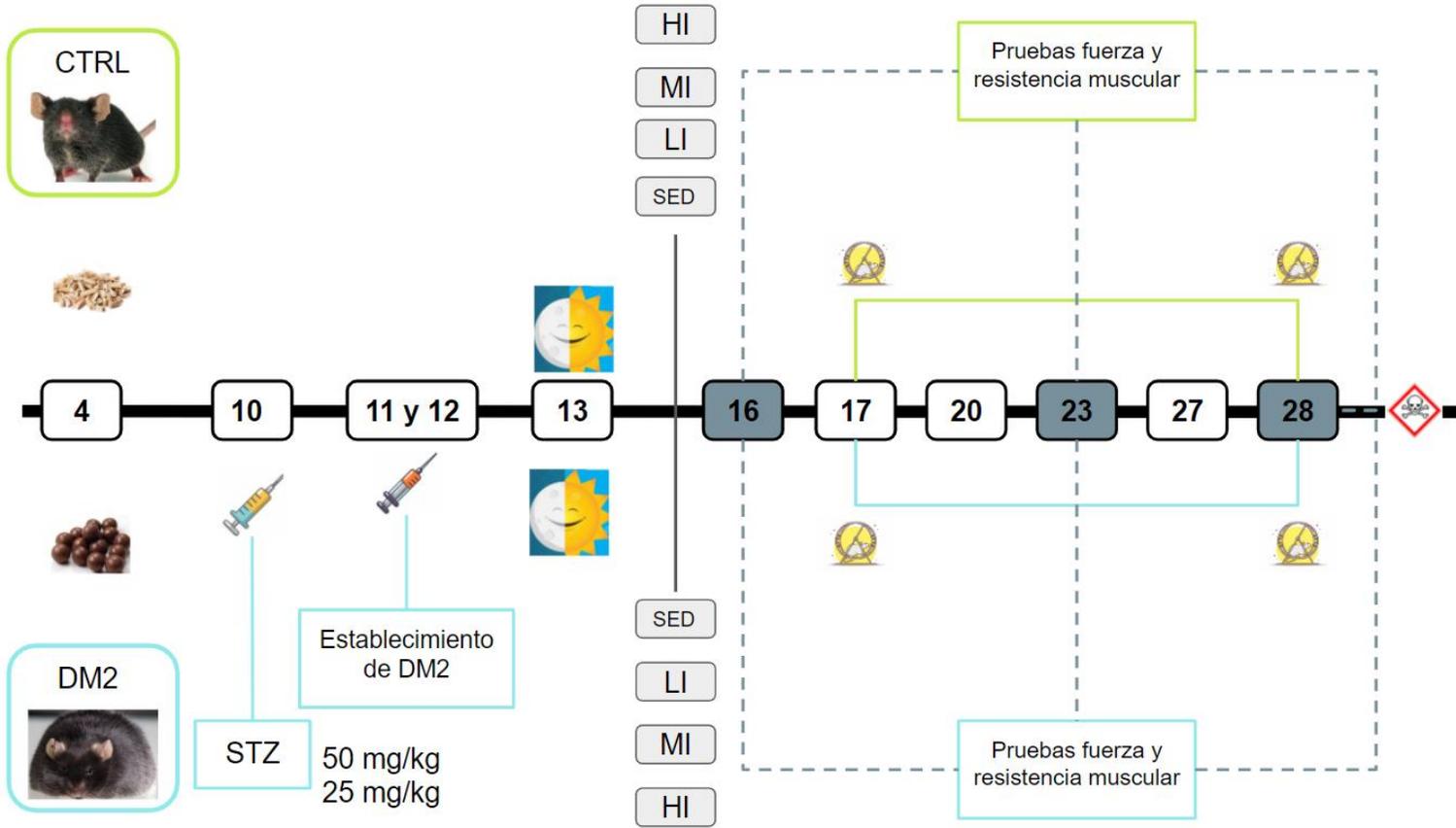
Evaluar los cambios fisiológicos en el músculo esquelético provocados por diferentes intensidades de ejercicio aeróbico en ratones con diabetes mellitus tipo II.

## Objetivos particulares

En ratones con DMT2 o sanos a los que se les mantendrá en condiciones sedentarias o con entrenamiento aeróbico de baja y mediana intensidad:

- Determinar los cambios en los parámetros glucémico y somatométricos (peso, índice de masa muscular y circunferencia abdominal).
- Medir la fuerza muscular a través de un sistema automático de presión.
- Medir la resistencia muscular a través de una prueba de suspensión.

Esquema de estrategia experimental.



## Material y métodos

### Modelo de estudio

Se utilizaron 32 ratones de la cepa C57BL/6 de cuatro semanas de edad, obtenidos del bioterio del Laboratorio de Investigación Odontológica de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Los cuáles fueron divididos en dos grupos: control y DM2, que a su vez se dividieron en cuatro subgrupos: sedentarios, con ejercicio aeróbico de baja intensidad (BI) y mediana intensidad (MI) de tal forma que el número de ratones por grupo serán 4.

### Cuidado de los animales

Los animales serán colocados en cajas de acrílico individuales, con 1 cm de cama sanitaria estéril que será reemplazada diariamente a igual que el agua y el alimento. Se mantendrá a los ratones en condiciones de bioterio a 23° C.

Este estudio será realizado bajo las recomendaciones mencionadas en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999: “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio” publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 28 de junio del 2001 y de acuerdo con las normas de la Comisión de Bioseguridad y de Ética de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México (Oficio: CE/FESI/032019/1291). Teniendo los objetivos claros de este experimento utilizaremos el menor número posible de animales por grupo.

### Inducción de diabetes mellitus tipo 2.

Posterior al destete a las cuatro semanas de edad, los ratones pertenecientes al grupo DMT2 fueron sometidos a una dieta hipercalórica(50) (cuadro 1), con el fin de inducir obesidad y resistencia a la insulina. A las 10 semanas de haber iniciado la dieta hipercalórica, se les administraron dosis intraperitoneales de estreptozotocina durante 7 días; la primera dosis s de 50mg/kg en el día uno, y las siguientes de 25mg/kg. La inducción de DMT2 se hizo según lo reportado por Yu., et al (51). Una semana después de finalizar el tratamiento con estreptozotocina se realizó una curva de tolerancia a la glucosa y dos semanas más tarde, una curva de tolerancia a la insulina. Los ratones que alcanzaron niveles de glicemia >250 mg/dL se consideraron diabéticos.

<b>Dieta Hipercalórica</b> Contenido energético: 5.4 Kcal/g			<b>Dieta estándar</b> Contenido energético: 3.8 Kcal/g
Pellets de LabDiet 5010	37.5%	15% Proteína	20% Proteína
Cacahuates	25%	46.5% Grasa	10% Grasa
Chocolate	25%	38.5% Carbohidratos	70% Carbohidratos
Galletas	12.5%		
Leche condensada	25%		
Dieta Líquida			Dieta líquida
Agua con chocolate (50g/L)			Agua embotellada

Tabla 1. Comparación entre la dieta hipercalórica y dieta estándar administrada a los ratones en experimento.

### Entrenamiento aeróbico

Una vez que los ratones fueron considerados diabéticos tipo II por presentar niveles superiores de 250mg/dl de glucosa sérica en ayunas. Se sometieron al ciclo invertido luz-oscuridad, debido a que los roedores tienen sus picos de actividad por la noche y su respuesta al ejercicio resulta más favorable.

Se utilizaron ruedas automatizadas mediante las cuales se controlaba la velocidad de acuerdo al grupo perteneciente BI o MI. El entrenamiento iniciaba en la semana 17 de vida de cada ratón. Inicialmente, tuvieron una fase de aclimatamiento de tres días en la cual corrieron en las ruedas sin ninguna velocidad durante diez minutos. Posteriormente se inició una segunda fase de entrenamiento de la semana 18 a la 24 en la que los ratones correrían durante 6 días a la semana por 50 minutos. La última fase de entrenamiento constó de la semana 24 a la 27 y la velocidad y el tiempo aumentarían como se muestra en la tabla 2 (52)

	GRUPO		LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO		
PRIMER ENTRENAMIENTO	CTRL/DM2-SED sedentario	SIN ACTIVIDAD FISICA									
	CTRL/DM2-BI 65% VO2max	Velocidad	8m/min	8m/min	8m/min	8m/min	8m/min	8m/min	8m/min	DESCANSO	
		Duración	20 min	20 min	30 min	30 min	40 min	40 min			
	CTRL/DM2-MI 85% VO2max	Velocidad	12m/min	12m/min	15m/min	15m/min	18m/min	18m/min			
		Duración	20 min	20 min	30 min	30 min	40 min	40 min			
SEGUNDO ENTRENAMIENTO	CTRL/DM2-SED sedentario	SIN ACTIVIDAD FISICA									
	CTRL/DM2-BI 65% VO2max	Velocidad	8m/min								DESCANSO
		Duración	50 min								
	CTRL/DM2-MI 85% VO2max	Velocidad	18m/min								
		Duración	50 min								

Tabla 2. Programa de entrenamiento aeróbico.

### Medición de la glucemia

Se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa e insulina al cumplir las 14 semanas de edad, 3 días previos a la inducción de DM2. Una semana después de haber inducido la DM2 a través de la administración intraperitoneal de estreptozotocina, a la mitad del protocolo de entrenamiento y antes del sacrificio. Para la toma de glucosa los ratones se mantuvieron en ayuno durante 4-6 horas previas a la obtención de muestras de sangre, siempre en los mismos horarios: 9:00 a.m. a 15:00 p.m. antes de la inversión del ciclo, y de 23:00 p.m. a 5:00 a.m. una vez que se encuentren en ciclo invertido.

El procedimiento consistió en realizar una pequeña incisión en la vena safena lateral de la cola, para posteriormente medir la glucosa con ayuda de un glucómetro One Touch en los minutos 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 después de que se administró la glucosa (1g/Kg de peso de ratón) o la insulina (0.5 U/ Kg de peso de ratón) según sea el caso. De la sangre restante se obtuvo el suero sanguíneo por medio de centrifugación y se midieron los niveles de insulina, así como los niveles de triglicéridos y hemoglobina glicosilada.

### Medición del peso, circunferencia abdominal e índice de masa corporal

Se pesaron a los ratones diariamente (gramos). Y semanalmente se midió la circunferencia abdominal y la talla bajo los efectos de la anestesia inhalada (isoflurano) obteniendo el índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula peso / talla (gramos/cm<sup>2</sup>)

### Obtención de muestras de sangre y curvas de tolerancia a la glucosa e insulina

Se realizarán curvas de tolerancia a la glucosa e insulina al cumplir las 10 semanas de edad, 3 días previos a la inducción de DM2, 1 semana después de haber inducido la DM2, a la mitad del protocolo de entrenamiento y antes del sacrificio. Para la toma de glucosa, los ratones se mantendrán en ayuno durante 4-6 horas previas a la obtención de muestras de sangre siempre en los mismos horarios: 9:00 a.m. a 15:00 p.m. antes de la inversión del ciclo, y de 23:00 p.m. a 5:00 a.m. una vez que se encuentren en ciclo invertido.

Para determinar los niveles de insulina en suero, se realizaron sangrados por corte en la cola a las 16 semanas de edad y sangrado total por punción cardiaca al momento del sacrificio. Se separó el suero por medio de centrifugación. Los sueros se almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su utilización. Se cuantificaron los niveles de insulina con el kit comercial “Insulin Mouse ELISA Kit” (Thermo Fisher, Waltham, MA, EE. UU).

Se determinó la resistencia a la insulina a través de pruebas de tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en ayuno matutino de 6 h (8:00 am – 14:00 pm) (53), en las semanas 9, 12, 16 y 23 de edad. Para la curva de tolerancia a la glucosa, se inyectaron por vía intraperitoneal D-glucosa a una concentración de 1 g/kg de peso, y se cuantificaron los niveles de glucosa cada 15 minutos durante 90 minutos. Para la prueba de sensibilidad a la insulina, se inyectó por vía intraperitoneal insulina de acción rápida a una concentración de 0.5 U/kg de peso y se midieron los niveles de glucosa cada 15 minutos durante 90 minutos.

El procedimiento consiste en realizar una pequeña incisión en la vena safena lateral de la cola, para posteriormente medir la glucosa con ayuda de un glucómetro One Touch en los minutos 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 después de que se administró la glucosa (1g/Kg de peso de ratón) o la insulina (0.5 U/ Kg de peso de ratón) según sea el caso.

### Inversión del ciclo luz-oscuridad

Como se mencionó inicialmente una vez que los ratones son diagnosticados con DM2 (a las 15 semanas de edad), se les invertirá su ciclo de luz-oscuridad (Luz 20:00hrs a 7:59 hrs, Oscuridad 8:00hrs. a 19:59hrs.), esto debido a que los ratones son animales nocturnos y por lo tanto sus picos de actividad se dan durante la noche. Si los ratones fuesen entrenados durante el día, podría inducirles estrés por la alteración de sus periodos de sueño o podrían no responder al entrenamiento (54).

### Evaluación de la resistencia muscular.

Para la evaluación de la resistencia muscular se realizó una prueba de suspensión descrita por Artsma Rus en 2014 (55). y modificada para esta investigación, que consistió en una rejilla invertida suspendida a una altura de 75 centímetros del piso, sobre la cual el ratón se mantuvo colgado mientras se realizaba un movimiento pendular de la rejilla y se midió el tiempo en segundos que este resistió antes de caer. Para soportar la caída del ratón se colocó una cama elástica debajo de la rejilla.

### Evaluación de la fuerza muscular.

Para la medición de la fuerza muscular se utilizó un sistema de medición de fuerza (25), a través de un sensor de presión en el que, se colocó una rejilla metálica de la cual el ratón se sujetó provocando la activación del sensor y registrando la fuerza muscular de las extremidades anteriores que el ratón tuvo. Se tomó la fuerza máxima y el tiempo de latencia de la fuerza.

## Resultados.

Los ratones DM2-SED y DM2-BI incrementaron su peso y su índice de masa corporal (**fig. 1**) durante el estudio en comparación con los demás grupos, siendo evidente desde la semana 14, aunque significativo hasta la semana 22. Contrario a esto, tanto el peso como el IMC del grupo DM2-MI fueron significativamente menores en comparación con DM2-SED y DM2-BI ya que este grupo mantuvo sus medidas somatométricas similares a las de los grupos controles sanos

## PESO e IMC

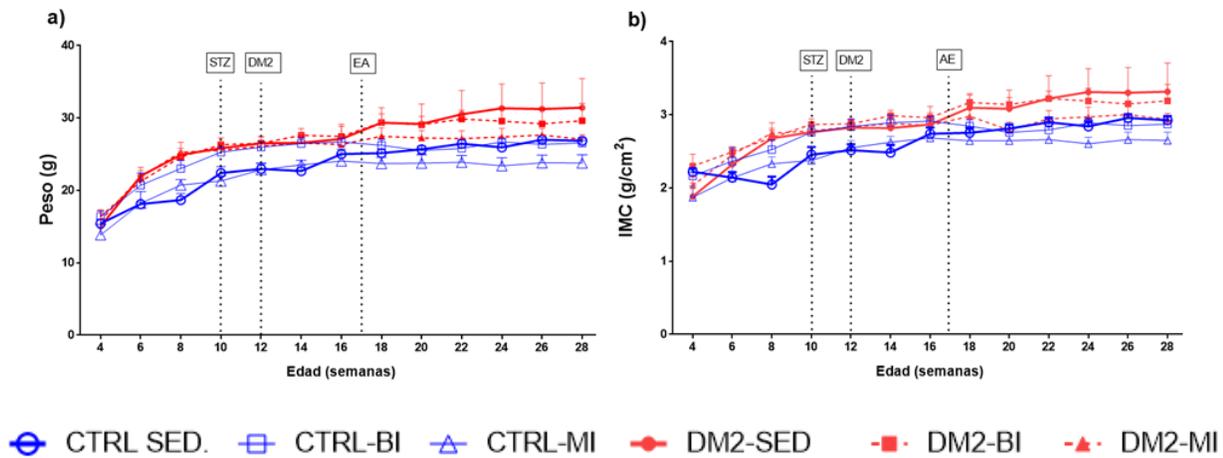


Figura 1. Cambios somatométricos de los ratones diabéticos y controles tanto sedentarios como los sometidos a ejercicio de baja y mediana intensidad a) peso registrado cada semana del experimento b) índice de masa corporal (IMC) registrado cada semana del experimento. CTRL-SED (n=6); DM2-SED (n=5); DM2-BI (n=6); DM2-MI (n=6); CTRL-BI (n=6) CTRL-MI (n=6)

Los ratones controles sometidos o no a entrenamiento aeróbico mantuvieron niveles de glucosa por debajo de los 200mg/dl durante todo el experimento. Los ratones diabéticos después de las 10 semanas de edad en la que se les administro STZ mostraron niveles de glucosa superiores a los 250mg/dL, Mientras que en el grupo DM2-SED incrementaron sus niveles gradual y significativamente hasta la semana 28 en comparación con los grupos control, en el grupo DM2-BI y DM2-MI disminuyeron los niveles de glucosa a partir de la semana 20, 3 semanas después del inicio del entrenamiento aeróbico. No obstante, el grupo DM2-MI alcanzo niveles de normoglucosa de la semana 22 en adelante. (fig. 2)

## PERFIL GLUCEMICO

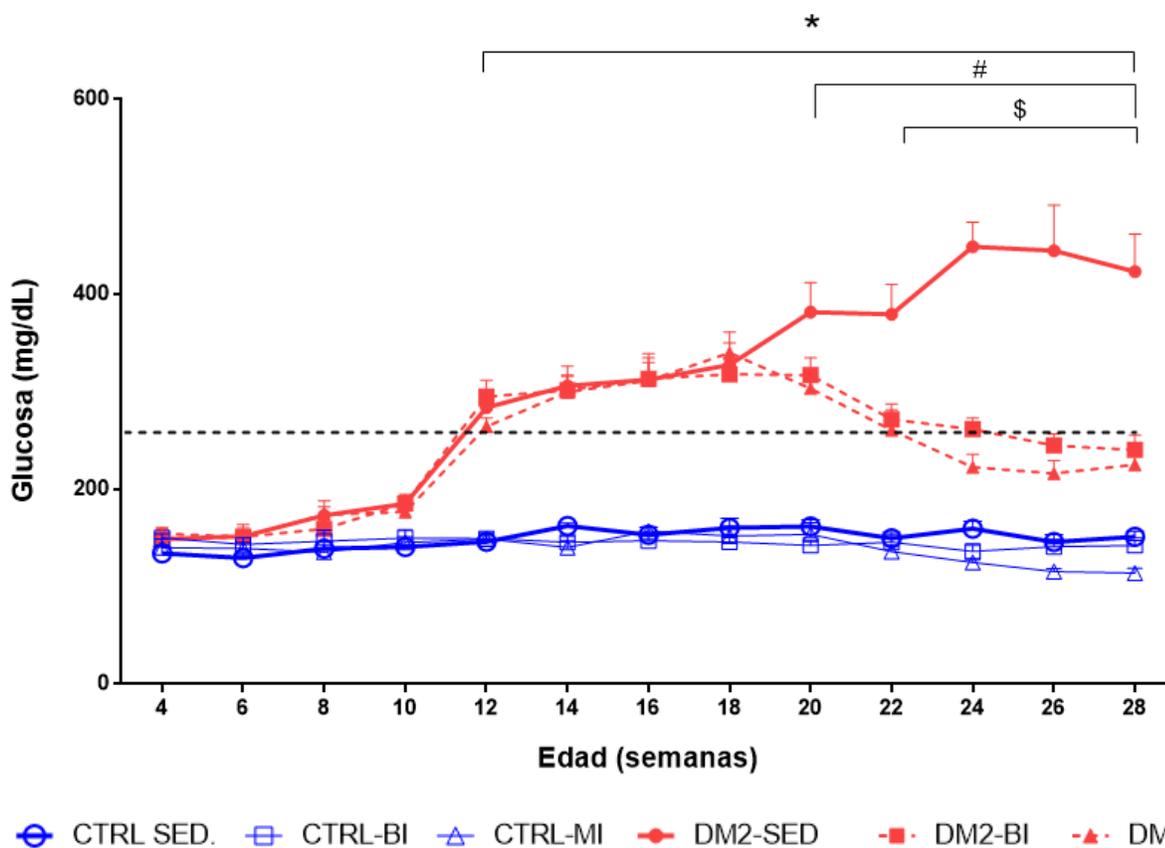


Figura 2. Perfil glucémico de los ratones diabéticos y controles tanto sedentarios como sometidos a ejercicio aeróbico de baja y mediana intensidad registrado quincenalmente. CTRL-SED (n=6); DM2-SED (n=5); DM2-BI (n=6); DM2-MI (n=6); CTRL-BI (n=6) CTRL-MI (n=6) \* p<0.05 vs CTRL-SED; # p<0.05 vs DM2-MI; \$p<0.05 vs DM2-BI; &p<0.05 DM-BI vs DM2-MI, prueba de ANOVA, Tukey post Hoc.

Con el objetivo de determinar el efecto de la intensidad de ejercicio en la captación e ingreso de la glucosa, realizamos una curva de tolerancia a la glucosa previo a la actividad física y a los 2 meses del entrenamiento correspondiente.

Observamos que a la semana 11 previo al entrenamiento, los ratones diabéticos no fueron capaces de internalizar la glucosa administrada, esto evidenciado por la incapacidad de disminuir la glucemia tras 90 minutos en comparación con los ratones controles los cuales disminuyen su glucemia de forma gradual. (Fig 3a)

A la semana 26, 2 meses posteriores al entrenamiento físico observamos que los ratones DM2-BI y DM2-MI fueron capaces de captar e internalizar la glucosa administrada en comparación con los ratones DM2-SED. La glucemia de los ratones DM2-MI en la prueba fue prácticamente igual que los ratones control. Esto refleja que el ejercicio disminuye la intolerancia a la glucosa siendo mejor la intensidad media aeróbica. (Fig 3b)

### TOLERANCIA A LA GLUCOSA

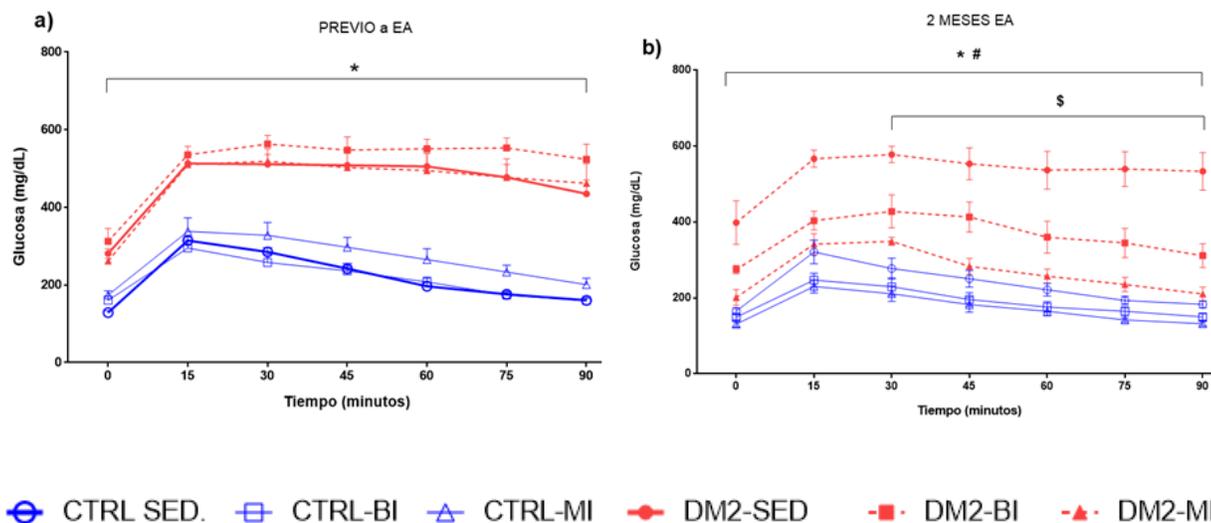


Figura 3. Tolerancia a la glucosa de los ratones diabéticos y controles tanto sedentarios como los sometidos a ejercicio aeróbico de baja y mediana intensidad. a) Previo al entrenamiento aeróbico, semana 11. b) Después de dos meses de entrenamiento, semana 26. CTRL-SED (n=6); DM2-SED (n=5); DM2-BI (n=6); DM2-MI (n=6); CTRL-BI (n=6) CTRL-MI (n=6) \* p<0.05 vs CTRL-SED; # p<0.05 vs DM2-MI; §p<0.05 vs DM2-BI prueba de ANOVA, Tukey post Hoc.

Para conocer si el aumento de la tolerancia a la glucosa provocada por el ejercicio aeróbico se debía a un aumento en la sensibilidad periférica a la insulina, realizamos una curva de

tolerancia a la insulina previo a la actividad física y a los 2 meses del entrenamiento correspondiente. A las 12 semanas, antes de iniciar el ejercicio aeróbico, observamos que los grupos de DM2 presenta resistencia a la insulina, lo que nos habla de una disminución en la sensibilidad a la insulina para la captación de la glucosa, contrario a lo observado en el grupo CTRL, el cual disminuye y mantiene sus niveles de glucosa. (fig.4a)

En la semana 27, después de dos meses de entrenamiento, observamos que tanto el grupo DM2-BI como DM2-MI presentan una disminución en los niveles de glucosa ante el estímulo de insulina, y al finalizar la prueba alcanzan niveles parecidos a los del grupo CTRL, lo que quiere decir que hay una disminución en la resistencia a la insulina contrario a los observado en el grupo DM2-SED, el cual presenta niveles elevados de glucosa incluso después de la administración de insulina. (fig. 4b)

## TOLERANCIA A LA INSULINA

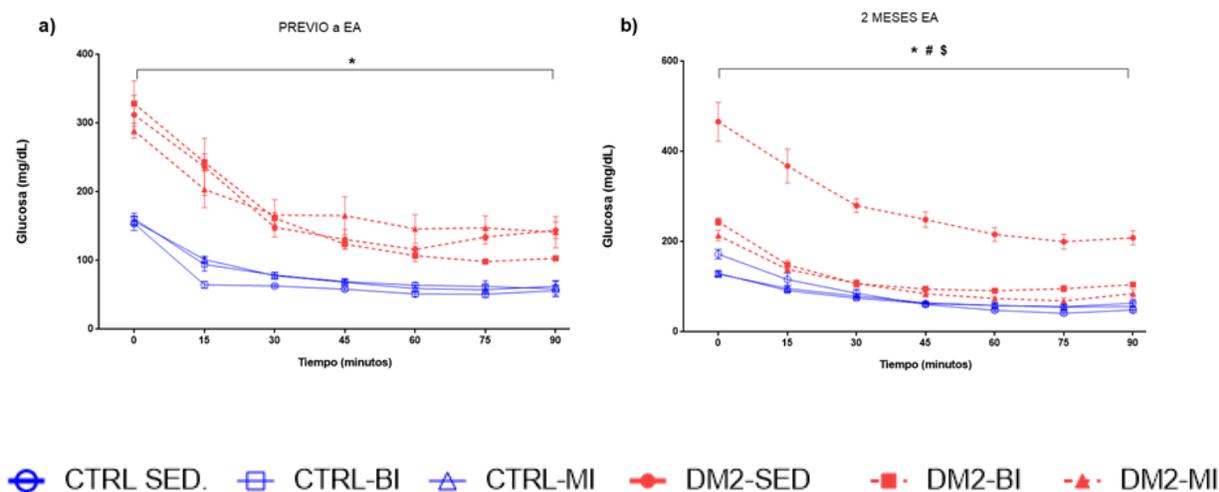


Figura 4. Curva de tolerancia a la insulina de los ratones diabéticos y controles tanto sedentarios como los sometidos a ejercicio. Registrado previo al entrenamiento y a dos meses de entrenamiento. CTRL-SED (n=6); DM2-SED (n=5); DM2-BI (n=6); DM2-MI (n=6); CTRL-BI (n=6) CTRL-MI (n=6) \*  $p < 0.05$  vs CTRL-SED; #  $p < 0.05$  vs DM2-MI; &  $p < 0.05$  vs DM2-BI prueba de ANOVA, Tukey post Hoc.

Los ratones controles que realizaron ejercicio de BI incrementaron su resistencia muscular a los dos meses, mientras que el ejercicio de MI la incremento desde el primer mes y la mantuvo hasta los dos meses. Los ratones DM2 sometidos a ejercicio de BI incrementaron

su resistencia muscular al mes y a los dos meses; el ejercicio de MI solo mostro incrementar la resistencia a los dos meses.

## RESISTENCIA MUSCULAR

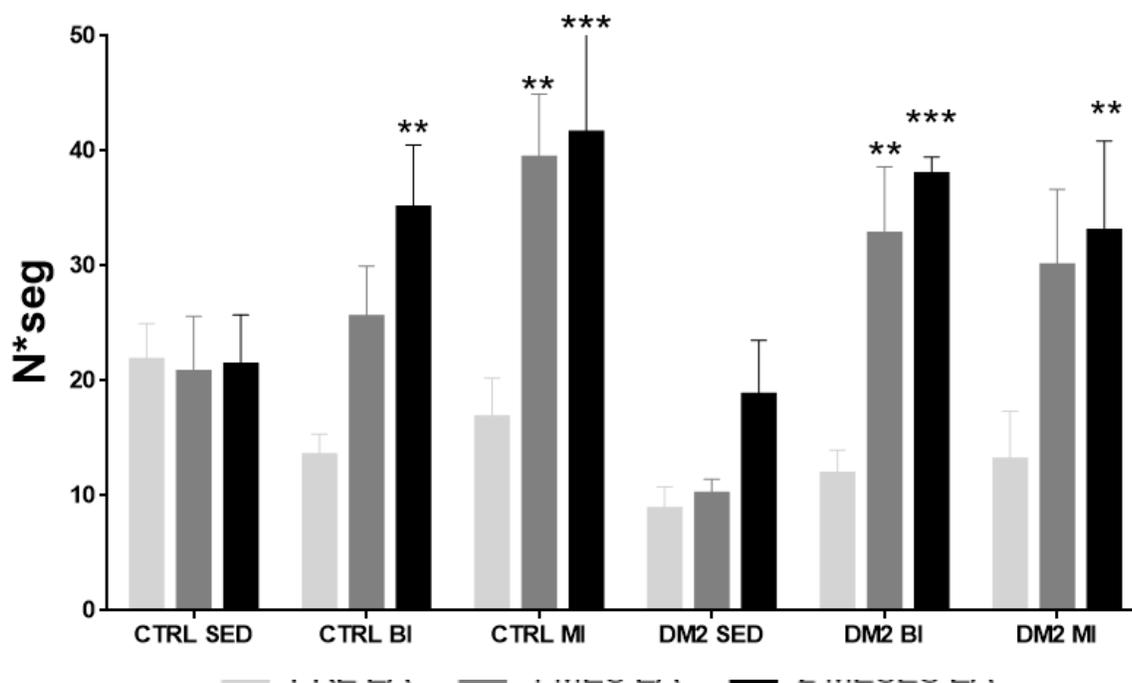


Figura 5. Resistencia muscular (N\*seg) de los ratones diabéticos y controles tanto sedentarios como los sometidos a ejercicio. Registrado previo al entrenamiento, a un mes y a dos meses de entrenamiento. CTRL-SED (n=6); DM2-SED (n=6); DM2-BI (n=5); DM2-MI (n=6); CTRL-BI (n=6) CTRL-MI (n=6) \*\* p<0.05 vs PRE EA de cada grupo prueba de ANOVA, Tukey post Hoc.

Los grupos CTRL y DM2 que realizaron ejercicio aeróbico tuvieron un incremento en la resistencia muscular, Los ratones del grupo CTRL MI tuvieron un incremento significativo al primer mes de entrenamiento, mientras que el grupo DM2 BI presento cambios hasta el

segundo mes de entrenamiento. Observamos que el grupo DM2 SED presento una disminución progresiva de la fuerza muscular en comparación con el grupo CTRL SED.

## FUERZA MUSCULAR

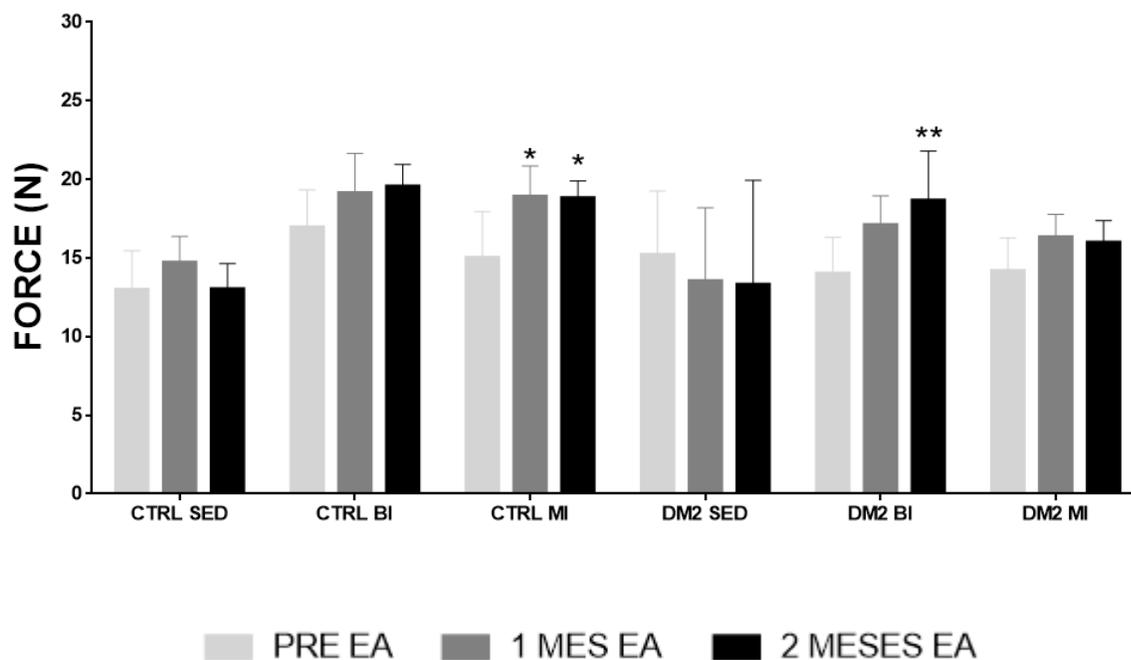


Figura 6. Fuerza muscular (N) de los ratones diabéticos y controles tanto sedentarios como los sometidos a ejercicio. Registrado previo al entrenamiento, a un mes y a dos meses de entrenamiento. CTRL-SED (n=6); DM2-SED (n=6); DM2-BI (n=5); DM2-MI (n=6); CTRL-BI (n=6) CTRL-MI (n=6) \*\*  $p < 0.05$  vs PRE EA de cada grupo prueba de ANOVA, Tukey post Hoc.

## Discusión

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 está aumentando significativamente en todo el mundo como resultado del incremento de la población de adultos mayores, ingesta alta de

calorías y estilo de vida sedentario. Si bien las complicaciones vasculares de la diabetes son bien reconocidas y explican la principal mortalidad y morbilidad de la enfermedad, las manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes son comunes y, aunque no amenazan la vida, son una causa importante de morbilidad, dolor y discapacidad(2) (7).

Hallazgos recientes han mostrado que la actividad física aeróbica como estilo de vida no solo tiene notables efectos benéficos en el control metabólico y el ambiente inflamatorio, sino que de igual manera hay una mejora en las capacidades funcionales, tales como la fuerza y la resistencia del músculo esquelético de pacientes con DM2(40, 46-48). Buckinx et al., en 2019 demostraron óptimos efectos en la adaptación músculo-esquelética de sujetos obesos y pre-diabéticos utilizando ejercicio aeróbico de alta intensidad, donde observaron un aumento en las capacidades funcionales y la fuerza muscular después de un régimen de ejercicio. (49). Sin embargo, Moghetti P. et al., en 2016 comprobaron que el ejercicio aeróbico de alta intensidad aumenta los niveles de glucosa en pacientes con DM2 por un aumento en la liberación de catecolaminas, provocando un estado de hiperglicemia(56). En función de lo planteado, el tipo de actividad física adecuado para las capacidades funcionales de cada individuo, así como los resultados obtenidos de dicha actividad sigue siendo controversial.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los cambios en la fuerza y resistencia muscular provocados por un régimen de ejercicio aeróbico de baja y mediana intensidad en ratones controles y con DM2. Cabe destacar la eficacia del modelo de DM2 utilizado en el estudio, en el sentido de la progresión de la enfermedad y sus complicaciones, observamos que los ratones con DM2 pertenecientes al grupo sedentario aumentaron sus niveles de glucosa en sangre, el peso e índice de masa corporal, y tuvieron una disminución progresiva de la fuerza y la resistencia muscular, en comparación con los grupos control y diabéticos con ejercicio. Tal como lo reportó He Fu en 2014 en donde la masa y fuerza muscular de ratones con DM2 disminuía gradualmente conforme al tiempo asociando dicho efecto a la edad de los ratones por un aumento en los niveles de miostatina, así como a las complicaciones de la enfermedad (57)

De esta manera, los resultados obtenidos en esta investigación demuestran los efectos benéficos en el control de la hiperglicemia a través de un descenso en la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, la disminución del peso e índice de masa corporal y el aumento de la fuerza y resistencia muscular en ratones con DM2 sometidos a un régimen de ejercicio aeróbico de baja o mediana intensidad. En este sentido es de suma importancia exponer la diferencia entre las intensidades de ejercicio, donde observamos que los ratones del grupo DM2 baja intensidad, tuvieron un aumento significativo desde el primer mes de entrenamiento en las pruebas de fuerza y resistencia en comparación con el grupo de mediana intensidad que alcanzo dicha diferencia hasta finalizado el protocolo, sin embargo observamos mejores resultados por parte del grupo DM2 mediana intensidad en el peso, índice de masa corporal, glucosa, y resistencia a la insulina llegando a alcanzar cifras muy parecidas a las de los ratones del grupo control con ejercicio Por otra parte los resultados

obtenidos por los ratones del grupo control con ejercicio aeróbico, demuestran un aumento progresivo de la fuerza y resistencia muscular de acuerdo al tiempo y la intensidad de ejercicio, así como también presentan una constante en los niveles normales del peso, índice de masa corporal y glucosa, siendo más evidente dicho aumento en los ratones pertenecientes al grupo de mediana intensidad. Concordando estos resultados con un informe anterior (57) en el cual reportaron un aumento de la masa magra y la fuerza muscular de ratones con ejercicio respecto a los ratones sedentarios.

En conclusión, los resultados obtenidos en este estudio demuestran los efectos benéficos del ejercicio aeróbico tanto de baja como mediana intensidad como terapia no farmacológica en el control de la DM2 y de las complicaciones a nivel muscular.

## Importancia en Odontología

La DM2 se asocia con una alta morbilidad debido a una amplia gama de complicaciones, como retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular, la prevención y el tratamiento de estas complicaciones se han convertido en el principal objetivo de la atención moderna de la diabetes. Además de estas complicaciones bien conocidas, también se han observado complicaciones orales en la DM2.

Múltiples estudios han documentado una serie de complicaciones a nivel oral entre las que destacan, periodontitis, caries dental, hiposalivación, mayor incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas, cáncer oral, síndrome de boca ardiente, pérdida de piezas dentarias, halitosis y ageusia (58) (59) (60). Sin embargo, las alteraciones a nivel miofacial no han sido descritas y se desconoce si se presente alguna alteración en los músculos de la masticación como consecuencia de las complicaciones de la DM2. No obstante se ha descrito una mayor incidencia de trastornos temporomandibulares (TMD) en pacientes con DM2 (61). En un estudio reciente con ratas, se compararon los cambios morfológicos en la ATM y los capilares del tejido retrodiscal entre ratas diabéticas y ratas normales. En las ratas diabéticas, el disco articular de la ATM era significativamente más delgado en varios sitios, en comparación con las ratas control. Además, los capilares del tejido retrodiscal tenían un diámetro significativamente menor (62), sugiriendo que dichos resultados podrían deberse a una alteración en el sistema neuromuscular, objetivamente en el sistema masticatorio.

En relación a la problemática expuesta, es necesaria la priorización de estudios donde se realicen investigaciones concretas en el sistema muscular orofacial con el fin de observar y descubrir las alteraciones, sus causas y el tratamiento óptimo de dichas complicaciones para así ofrecer un servicio odontológico acertado.

## CONCLUSIONES

- El modelo murino de diabetes tipo 2 usado en este estudio nos sirve para estudiar el desarrollo de complicaciones en la fuerza y resistencia del musculo esquelético.
- El ejercicio aeróbico de baja y mediana intensidad, restablecen los valores normas de glucosa y disminuye la resistencia a la insulina.
- El ejercicio aeróbico de baja y mediana intensidad mejora la fuerza y resistencia muscular.

## Bibliografia.

1. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(3):193-205.
2. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocrine connections*. 2019;8(3):R55-R70.
3. Nature Reviews Immunology Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942-61.
4. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*. 2001;104(4):517-29.
5. Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128 Suppl 2:S37-40.
6. Karsenty G, Mera P. Molecular bases of the crosstalk between bone and muscle. *Bone*. 2018;115:43-9.
7. Merashli M, Chowdhury TA, Jawad AS. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2015;108(11):853-7.
8. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2003;114(9):753-7.
9. Mueller MJ. Musculoskeletal Impairments Are Often Unrecognized and Underappreciated Complications From Diabetes. *Physical therapy*. 2016;96(12):1861-4.
10. Trierweiler H, Kisielwicz G, Hoffmann Jonasson T, Rasmussen Petterle R, Aguiar Moreira C, Zeghibi Cochenski Borba V. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2018;10:25.
11. Fujihara K, Sone H. Cardiovascular Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of vascular diseases*. 2018;11(1):2-14.
12. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Niti M, Tan BY, et al. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of medicine*. 2015;128(11):1225-36 e1.
13. Thiebaud D, Jacot E, DeFronzo RA, Maeder E, Jequier E, Felber JP. The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man. *Diabetes*. 1982;31(11):957-63.
14. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *Journal of bone metabolism*. 2013;20(1):1-10.
15. Brandt C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PloS one*. 2012;7(5):e37236.
16. Wang F, Liao Y, Li X, Ren C, Cheng C, Ren Y. Increased circulating myostatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2012;32(4):534-9.
17. Andreassen CS, Jakobsen J, Flyvbjerg A, Andersen H. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle--relation to neuropathy and muscle strength. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 10):2724-33.
18. Dalal M, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Fried LP, Semba RD. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(1):132-7.

19. Payne GW. Effect of inflammation on the aging microcirculation: impact on skeletal muscle blood flow control. *Microcirculation*. 2006;13(4):343-52.
20. Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, Trappe TA. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2007;103(6):2068-76.
21. Morley JE, Malmstrom TK, Rodriguez-Manas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(12):853-9.
22. Langen RC, Van Der Velden JL, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Tumor necrosis factor-alpha inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18(2):227-37.
23. Mourkioti F, Kratsios P, Luedde T, Song YH, Delafontaine P, Adami R, et al. Targeted ablation of IKK2 improves skeletal muscle strength, maintains mass, and promotes regeneration. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2945-54.
24. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(12):877-82.
25. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;20(4):546-51.
26. Nomura T, Ishiguro T, Ohira M, Ikeda Y. Diabetic polyneuropathy is a risk factor for decline of lower extremity strength in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation*. 2018;9(1):186-92.
27. Andersen H, Gjerstad MD, Jakobsen J. Atrophy of foot muscles: a measure of diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 2004;27(10):2382-5.
28. Martin-Timon I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Canizo-Gomez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World journal of diabetes*. 2014;5(4):444-70.
29. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2003;52(12):2867-73.
30. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circulation research*. 2015;116(6):1022-33.
31. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2019;12:1057-72.
32. Scott D, Shore-Lorenti C, McMillan LB, Mesinovic J, Clark RA, Hayes A, et al. Calf muscle density is independently associated with physical function in overweight and obese older adults. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2018;18(1):9-17.
33. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(4):885-92.
34. Marcus RL, Addison O, Dibble LE, Foreman KB, Morrell G, Lastayo P. Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals. *Journal of aging research*. 2012;2012:629637.
35. Scott D, Johansson J, McMillan LB, Ebeling PR, Nordstrom A, Nordstrom P. Mid-calf skeletal muscle density and its associations with physical activity, bone health and incident 12-month falls in older adults: The Healthy Ageing Initiative. *Bone*. 2019;120:446-51.

36. Bittel DC, Bittel AJ, Tuttle LJ, Hastings MK, Commean PK, Mueller MJ, et al. Adipose tissue content, muscle performance and physical function in obese adults with type 2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*. 2015;29(2):250-7.
37. Csapo R, Malis V, Sinha U, Du J, Sinha S. Age-associated differences in triceps surae muscle composition and strength - an MRI-based cross-sectional comparison of contractile, adipose and connective tissue. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014;15:209.
38. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes care*. 2014;37(9):2548-56.
39. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Advances in physiology education*. 2014;38(4):308-14.
40. Houston DK, Neiberg RH, Miller ME, Hill JO, Jakicic JM, Johnson KC, et al. Physical Function Following a Long-Term Lifestyle Intervention Among Middle Aged and Older Adults With Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2018;73(11):1552-9.
41. Sardeli AV, Komatsu TR, Mori MA, Gaspari AF, Chacon-Mikahil MPT. Resistance Training Prevents Muscle Loss Induced by Caloric Restriction in Obese Elderly Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(4).
42. Yaribeygi H, Butler AE, Sahebkar A. Aerobic exercise can modulate the underlying mechanisms involved in the development of diabetic complications. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(8):12508-15.
43. Sozen T, Basaran NC, Tinazli M, Ozisik L. Musculoskeletal problems in diabetes mellitus. *European journal of rheumatology*. 2018;5(4):258-65.
44. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(11):1335-47.
45. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(9):607-15.
46. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2):e69-76.
47. De Filippis E, Cusi K, Ocampo G, Berria R, Buck S, Consoli A, et al. Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(12):4903-10.
48. Koh HJ, Brandauer J, Goodyear LJ. LKB1 and AMPK and the regulation of skeletal muscle metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008;11(3):227-32.
49. Buckinx F, Gaudreau P, Marcangeli V, Boutros GEH, Dulac MC, Morais JA, et al. Muscle adaptation in response to a high-intensity interval training in obese older adults: effect of daily protein intake distribution. *Aging clinical and experimental research*. 2019;31(6):863-74.
50. do Nascimento CM, Cassol T, da Silva FS, Bonfleur ML, Nassar CA, Nassar PO. Radiographic evaluation of the effect of obesity on alveolar bone in rats with ligature-induced periodontal disease. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2013;6:365-70.
51. Yu T, Sungelo MJ, Goldberg IJ, Wang H, Eckel RH. Streptozotocin-Treated High Fat Fed Mice: A New Type 2 Diabetes Model Used to Study Canagliflozin-Induced Alterations in Lipids and Lipoproteins. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2017;49(5):400-6.

52. Zhang L, Chen X, Wu J, Yuan Y, Guo J, Biswas S, et al. The effects of different intensities of exercise and active vitamin D on mouse bone mass and bone strength. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2017;35(3):265-77.
53. Ayala JE, Samuel VT, Morton GJ, Obici S, Croniger CM, Shulman GI, et al. Standard operating procedures for describing and performing metabolic tests of glucose homeostasis in mice. *Dis Model Mech*. 2010;3(9-10):525-34.
54. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise — re-setting the clock in metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(4):197-206.
55. Aartsma-Rus A, van Putten M. Assessing functional performance in the mdx mouse model. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2014(85).
56. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Dona S, Negri C. Metabolic Effects of Exercise. *Frontiers of hormone research*. 2016;47:44-57.
57. Fu H, Desvergne B, Ferrari S, Bonnet N. Impaired musculoskeletal response to age and exercise in PPARbeta(-/-) diabetic mice. *Endocrinology*. 2014;155(12):4686-96.
58. Bajaj S, Prasad S, Gupta A, Singh VB. Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(5):777-9.
59. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:56.
60. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;137:231-41.
61. Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, Toyry J, Collin P, Koivisto AM, et al. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. A focus on diabetic neuropathy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2000;90(3):299-305.
62. Uemura M, Toda I, Kawashima W, Yoshimoto G, Fang YR, Xu YJ, et al. Morphological Study of the Articular Disc and Capillary of the Retrodiscal Tissue in a Type 2 Spontaneous Diabetes Mellitus Rat Model. *Okajimas folia anatomica Japonica*. 2016;92(3-4):53-9.