



León, H.H.; Melo, C.E.; Ramírez, J.F. (2012). Role of the myokines production through the exercise. *Journal of Sport and Health Research*. 4(2):157-166.

Review

PAPEL DE LA PRODUCCIÓN DE MIOKINAS A TRAVÉS DEL EJERCICIO

ROLE OF THE MYOKINES PRODUCTION THROUGH THE EXERCISE

León Ariza, H.H.¹; Melo Moreno, C.A.²; Ramírez Villada, J.F.¹

¹Universidad Santo Tomás – Bogotá, Colombia

²Universidad de la Sabana – Bogotá, Colombia

Correspondence to:
Henry Humberto León Ariza
 Universidad Santo Tomás, Bogotá (Col)
 Carrera 9 N° 51-11
 Tel. (57)(1)5878797
 Email: preparacionfisica2@gmail.com
henryleon@usantotomas.edu.co

*Edited by: D.A.A. Scientific Section
 Martos (Spain)*



Received: 05-09-2011
 Accepted: 24-12-2011



RESUMEN

En la última década el músculo esquelético ha dejado de ser visto únicamente como un órgano contráctil encargado del movimiento, para ser considerado un órgano endocrino altamente activo, productor gracias al ejercicio de múltiples hormonas con acción tanto endocrina como paracrina denominadas Miokinas. Algunas de estas Miokinas participan en la modulación de procesos inflamatorios como lo hace la Interleucina 6 (IL6), otras contribuyen a la regulación del metabolismo, aumentando la lipólisis y mejorando la sensibilidad a la insulina como la IL6, IL15, BDNF, FGF21 y la Visfatina y otras hormonas a través de su acción paracrina participan en la adaptación muscular como la IL8, LIF y la FGF21. Como algunas de las alteraciones sobre el metabolismo muscular vienen de la producción de hormonas por parte del tejido adiposo denominadas Adipokinas, estas son consideradas antagónicas a las Miokinas en su función. Es importante comprender el papel de las Miokinas para intervenir a través del ejercicio físico de una mejor manera en el manejo de las enfermedades de mayor prevalencia en el mundo como la obesidad y la diabetes.

Palabras clave: Adipokinas, Ejercicio, Inflamación crónica, Miokinas.

ABSTRACT

In the last decade skeletal muscle is no longer seen as just a contractile organ for the movement a body, to be considered a highly active endocrine organ, producing by the exercise multiple hormones with endocrine and paracrine action called Myokines. Some of this Myokines are involved in the modulation of inflammatory processes as does Interleukin 6 (IL6), others contribute to the regulation of metabolism, increasing lipolysis and improving insulin sensitivity such as IL6, IL15, BDNF, FGF21 and visfatin and other hormones through its paracrine action contribute in muscular adaptation as IL8, LIF and FGF21. Adipose tissue produce hormones called Adipokines, that change (damage or alter) muscle metabolism, these are considered antagonistic to Myokines in function. It is important to understand the role of Myokines to intervene through the exercise in a better way to manage the most prevalent diseases in the world as obesity and diabetes

Keywords: Adipokines, Exercise, Chronic inflammation, Myokines



INTRODUCCIÓN

En los últimos 100 años nuestro comportamiento alimentario, acompañado de la disminución en la actividad física diaria, ha llevado a una buena proporción de la población a presentar sobrenutrición; el cual se encuentra relacionado con un estado proinflamatorio continuo y a la vez con una mayor susceptibilidad al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (Hotamisligil, 2006; Hevener & Febbraio, 2010). Este estado proinflamatorio, sin embargo, es diferente al producido por otras causas como los agentes infecciosos, y su principal característica es la alteración de las funciones metabólicas e inmunológicas en diferentes órganos (Handschin, 2009). En el caso propio de la obesidad, enfermedad que en la actualidad ha alcanzado características pandémicas, gran parte de sus consecuencias adversas se deben a la producción, por parte del tejido adiposo, de factores de señalización denominados adipokinas, que aceleran el proceso de inflamación sistémica (Walsh, 2009).

Aunque todos los órganos y sistemas biológicos del cuerpo humano participan significativamente durante el ejercicio físico, al músculo esquelético (uno de los tejidos más abundantes) le es conferido un rol preponderante; ya que es un tejido metabólicamente muy activo, responsable del 20 al 30% del consumo de oxígeno en reposo (Stump, Henriksen, Wei, & Sowers, 2006).

De manera muy amplia, han sido reconocidos los beneficios del ejercicio físico para la salud aún sin cambios significativos en el peso corporal (Warburton, Nicol, & Bredin, 2006), y el papel benéfico que juega en la modificación de múltiples patologías (Stump, Henriksen, Wei, & Sowers, 2006), encontrándose entre otras, asociaciones que muestran que el ejercicio lleva a una reducción de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) (Stewart et al., 2007), el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) y la Interleucina 1 β (IL1 β) (Mathur & Pedersen, 2008); sin que hasta ahora sean claros los mecanismos mediante los cuales el músculo contribuye en dichos beneficios.

Durante la última década y especialmente en los últimos años múltiples investigaciones se han centrado en el papel hormonal del músculo durante la

actividad contráctil, llegándose al descubrimiento de múltiples sustancias químicas de acción tanto endocrina como auto/paracrina denominadas en conjunto como miokinas (Brandt & Pedersen, 2010).

El descubrimiento de la Interleucina 6 (IL6) muscular en el año 2000 como la primera miokina inició una serie de trabajos experimentales, que han permitido que continuamente aparezcan publicaciones que describen nuevas miokinas con propiedades y características interesantes en el proceso de autorregulación corporal y control de la enfermedad.

La presente revisión pretende presentar los hallazgos más recientes y representativos en torno a las miokinas y el papel que juegan a través del ejercicio en el manejo de algunas enfermedades.

EL MÚSCULO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

El músculo esquelético es un órgano dinámico, encargado de la locomoción y la generación de calor; además juega un papel fundamental en la homeóstasis metabólica, es el principal órgano receptor de insulina y tiene una gran capacidad para oxidar ácidos grasos; además, en la actualidad es considerado un órgano endocrino muy activo, con una capacidad de producción de cientos de proteínas de las cuales solo algunas hasta ahora se conocen (Henningsen, Rigbolt, Blagoev, Pedersen, & Kratchmarova, 2010), muchas de estas proteínas denominadas miokinas actúan como hormonas y lo más interesante, está en que su liberación está mediada por la contracción muscular (Brandt & Pedersen, 2010); hasta donde se ha podido determinar, la mayoría de estas miokinas relacionan de forma importante al ejercicio con el sistema inmune (Pedersen, Akerström, Nielsen, & Fischer, 2007; Nielsen & Pedersen, 2008), cuando las condiciones del ejercicio físico presentan características adecuadas, en términos de intensidad y duración (Handschin, 2009), dichas condiciones con las que debe cumplir el ejercicio hacen parte de investigaciones futuras.

Entre las miokinas parcialmente comprendidas hasta el momento se encuentra la Interleucina 6 (IL6), la cual además de ser la primera descrita, es sobre la que se ha centrado la mayor parte de la información, seguido por otras como las Interleucina 8 y 15 (IL8 e IL15) (Pedersen & Febbraio, 2008), El Factor



Neurotrópico Derivado del Cerebro (BDNF), el Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF), recientemente el Factor de Crecimiento Fibroblástico 21 (FGF-21) y la Visfatina (Brandt & Pedersen, 2010). A continuación se presenta una visión general y actualizada de las más importantes miokinas descritas hasta el momento y un resumen esquemático de su función se encuentra en el gráfico 1.

Interleucina 6 (IL6):

La IL6, es una proteína de 212 aminoácidos y un peso de ~26 kDa, producida por diferentes tejidos, siendo el tejido adiposo y el músculo esquelético los más importantes (Glund & Krook, 2008), en la actualidad la isoforma muscular de la IL6 secretada es considerada una sustancia antiinflamatoria y además reguladora de la respuesta inflamatoria aguda, dado que facilita la liberación de IL-1rae e IL10, las cuales son también antiinflamatorias; al mismo tiempo la IL6 inhibe la producción de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) en humanos (Pedersen & Fischer, 2007a). La IL6 posee receptores especialmente a nivel del tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado (Mathur & Pedersen, 2008; Pedersen & Febbraio, 2008). En el tejido adiposo la IL6 incrementa la lipólisis y mejora la sensibilidad a la insulina, (Sarelius & Pohl, 2010), en el hígado la IL6 aumenta la glucogenolisis y en músculo esquelético mejora considerablemente la sensibilidad a la insulina y la glucogénesis (Pedersen & Febbraio, 2008).

Por otro lado, la producción de IL6 tiene una fuerte relación con el ejercicio físico, el cual incrementa en una sesión las concentraciones plasmáticas de IL6 hasta en 100 veces (Pedersen & Fischer, 2007b), lo cual asociado a su acción sobre el tejido adiposo y el hígado aporta al efecto benéfico del ejercicio.

Por último, gracias a sus características antiobesogénicas, la IL6 está siendo considerada como un blanco farmacológico en el tratamiento de la obesidad y la resistencia a la insulina (Hoene & Weigert, 2008), de manera interesante, ahora se sabe que el consumo de glucosa durante el ejercicio atenúa el efecto de la IL6 (Akerstrom, Krogh-Madsen, Petersen, & Pedersen, 2009), lo cual agrega un componente nutricional y probablemente endocrinológico a la regulación de su síntesis.

Sin embargo, gran parte de la discusión de su utilización farmacológica se centra en el hecho de que altas concentraciones de IL6 también se encuentran presentes en condiciones patológicas (Pedersen & Febbraio, 2008); sin embargo, claras diferencias en las respuestas celulares se han encontrado entre la IL6 producida a través del ejercicio, la cual no participa en procesos deletéreos, y la isoforma de IL6 producida en el tejido adiposo (Scheele, Nielsen, & Pedersen, 2009). Para profundizar en la regulación, producción y cascada de señalización intracelular de la IL6 se sugiere consultar la revisión hecha por Pedersen y Febbraio en 2008.

Interleucina 8 (IL8):

La IL8 es un polipéptido con un peso molecular de ~8,3 kDa, pertenece a la familia CXC de quimioquinas que actúan a través de receptores CXCR1, (los cuales inducen efectos quimiotácticos especialmente en neutrófilos y macrófagos) y CXCR2 (expresado en células endoteliales microvasculares) (Pedersen & Fischer, 2007a). El músculo esquelético libera IL8 en respuesta a la contracción muscular, especialmente cuando esta es de tipo excéntrico, pero la función endocrina de la IL8 en el ejercicio no es clara, pues su concentración plasmática aumenta muy poco, lo cual sugiere que su acción es especialmente paracrina (Pedersen & Febbraio, 2008; Nielsen & Pedersen, 2008). Se ha propuesto que la IL8 a largo plazo, dada su interacción con el receptor CXCR2, sea uno de los factores que puede contribuir en el efecto de angiogénesis secundaria al ejercicio (Sarelius & Pohl, 2010).

Al parecer el ejercicio y, especialmente las actividades de fuerza, pueden llevar al aumento de la microvascularización muscular por efecto de la IL8, lo cual a su vez contribuiría en la disminución de la resistencia vascular periférica (disminución de la presión arterial) aumentando el aporte sanguíneo a nivel muscular.

Interleucina 15 (IL 15):

La IL15 es una citoquina de 14 a 15 kDa, descubierta inicialmente en linfocitos T en 1994 (Argilés, López-Soriano, & Busquets, 2009). La IL15 se produce en gran medida como respuesta al entrenamiento de la fuerza (Pedersen & Febbraio, 2008), donde al parecer



inhibe la degradación proteica muscular, estimula la captación de glucosa y facilita la oxidación de ácidos grasos a nivel muscular (Nielsen et al., 2007); representando un fuerte estímulo anabólico: por otro lado, en el tejido adiposo la IL15 contribuye a la lipólisis y a la inhibición en la diferenciación de los preadipocitos (Quinn, Anderson, Strait-Bodey, Stroud, & Argilés, 2008; Quinn, 2008), llevando a cambios en la composición corporal secundarios a la reducción del tejido adiposo. Otros órganos y tejidos también son estimulados en presencia de IL15, en el intestino delgado reduce la absorción de grasas, en el hígado disminuye la lipogénesis y estimula las células endoteliales durante el proceso de angiogénesis (Argilés et al., 2009), en general este conjunto de efectos benéficos ha llevado a que la IL15 también sea considerada en la actualidad una opción terapéutica especialmente para el manejo de la obesidad y sus comorbilidades (Argilés et al., 2009).

Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro (BDNF):

El BDNF es un homodímero proteico con un peso de 27 a 30 kDa, producido principalmente por el sistema nervioso central y juega un papel importante en el crecimiento y desarrollo neuronal; recientemente se han encontrado valores más bajos de BDNF en pacientes obesos y con diabetes tipo 2 (Krabbe et al., 2007), el Alzheimer, la depresión y la enfermedad cardiovascular (Pedersen, 2009). Lo interesante es que el músculo esquelético tiene la capacidad para producir BDNF en respuesta al ejercicio (Matthews et al., 2009), con efectos sobre el metabolismo periférico, los cuales incluyen mayor oxidación de grasas y disminución en el tamaño del tejido adiposo (Pedersen, 2009), está pendiente por profundizar la relación entre BDNF y la salud mental, la cual agregaría un elemento más a la relación hormonal músculo-cerebro.

Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF):

El LIF es una proteína de 19,7 kDa formada por 181 aminoácidos, recientemente descubierta y descrita en células tumorales astrocitarias. Entre las funciones descritas se encuentra la diferenciación de células mieloides leucémicas, además de actuar como estímulo para la formación plaquetaria y de células hematopoyéticas, entre otras (Broholm & Pedersen, 2010). El músculo esquelético es también productor

de LIF, al parecer su principal función es estimular la proliferación de células satélite, lo cual lleva a procesos adaptativos como la hipertrofia muscular, (Broholm & Pedersen, 2010; Broholm et al., 2008); varias consideraciones adicionales se han hecho de forma reciente, como el papel del ejercicio físico en la producción de LIF, especialmente ante estímulos como el entrenamiento de la fuerza (Broholm et al., 2011), son necesarias más investigaciones para profundizar en el papel del LIF a nivel sistémico y su interacción con otros tejidos.

Factor de Crecimiento Fibroblástico 21 (FGF-21):

El FGF-21, pertenece a la familia de factores de crecimiento fibroblástico, la cual tiene 22 miembros, su peso molecular oscila entre 17–26 kDa y es considerado desde hace tiempo un potente regulador metabólico expresado especialmente en el hígado (Kharitonov et al., 2005), el FGF-21 es también producido por el músculo esquelético durante la contracción muscular, con las mismas propiedades reguladoras sobre el metabolismo de la glucosa, reduciendo los valores plasmáticos de esta y triglicéridos, (Izumiya et al., 2008); Hallazgos recientes sugieren que esta miokina es también producida por acción de la insulina, y participaría en el proceso de hipertrofia muscular y a la mayor utilización del tejido adiposo como fuente energética (Pedersen, 2011). A partir de lo anterior y tras estudios experimentales en ratones, el FGF-21 ha sido propuesto como un importante blanco farmacológico en el manejo de la diabetes (Pedersen, 2011).

Visfatina (Visceral fat – Vis fat):

Visfatina es una proteína citoplasmática de 473 aminoácidos y 52 kDa de peso, es conocida como factor estimulante de colonias celulares pre B (PBEF) y también es fundamental en la síntesis de Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD), la Visfatina es una proteína multifuncional descrita inicialmente como adipokina la cual se encuentra en mayor cantidad en desordenes de tipo metabólico como la obesidad visceral y la diabetes mellitus tipo 2 (Sandeep, Velmurugan, Deepa, & Mohan, 2007), recientemente la Visfatina fue descrita como miokina en cultivos de células musculares (Wang et al., 2010), y se asocia a un efecto cardioprotector, aumentando la sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos y



disminuyendo la glicemia plasmática (Lim et al., 2008), queda por ahondar mucho en la comprensión de la Visfatina, la cual desde ahora es vista como un blanco farmacológico especialmente en el paciente obeso.

Otras miokinas:

De forma muy reciente nuevas miokinas de acción especialmente paracrina y autocrina se han descrito; algunas de ellas son: el Factor similar a la folistatina 1 (Fstl1), el cual promueve la angiogénesis y estimula los procesos de revascularización en respuesta a lesiones de tipo isquémico (Ouchi et al., 2008) o la adiponectina, la cual ha sido descrita como adipokina con características antidiabéticas, en la actualidad, se ha demostrado su producción a nivel muscular (Liu et al., 2009).

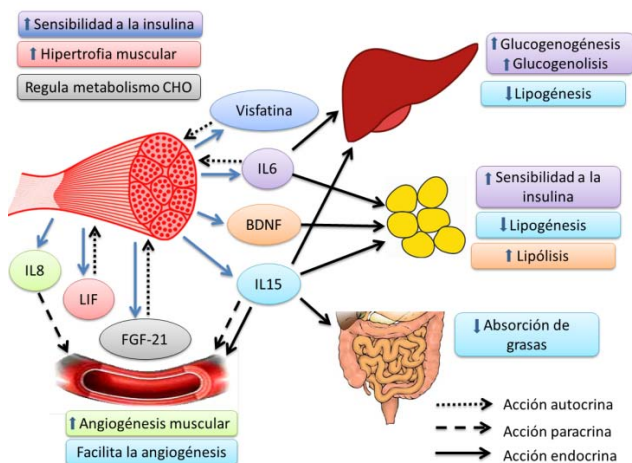


Gráfico 1: Resumen esquemático de las miokinas más estudiadas hasta el momento, el órgano sobre el que actúan y su tipo de acción. Esquema realizado por León, H.H.

Efectos de la relación obesidad-sedentarismo en el músculo esquelético

La relación antagonista entre el tejido adiposo y el tejido muscular esquelético es observable desde la vida intrauterina misma, donde la obesidad materna afecta negativamente el desarrollo muscular fetal (Tong et al., 2009; Du, Yan, Tong, Zhao, & Zhu, 2010). En la edad adulta, el exceso de tejido adiposo especialmente visceral está asociado a la producción de adipocinas, las cuales en su gran mayoría afectan negativamente el comportamiento metabólico del músculo esquelético, dado esto por una reducción en

la capacidad oxidativa de ácidos grasos (Berggren, Boyle, Chapman, & Houmard, 2008), una alteración de la función mitocondrial muscular (Karakelides, Irving, Short, O'Brien, & Nair, 2009), y un aumento en la concentración de lípidos intramusculares, condiciones que llevan a alteraciones en el rendimiento y la fuerza muscular (Hilton, Tuttle, Bohnert, Mueller, & Sinacore, 2008). Además, se ha demostrado que en el paciente sedentario-obeso el músculo esquelético no solo disminuye la producción de miokinas, sino que además contribuye con la producción de factores proinflamatorios como el TNF- α (Handschin, 2009), que sumado a las alteraciones en la sensibilidad de la insulina hacen parte del proceso etiológico del desarrollo de otras enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico asociado (Kiens, 2006).

CONCLUSIONES

Como se ha podido ver, a través de las miokinas la célula muscular esquelética tiene un papel muy importante en el proceso de regulación metabólica y de control de la inflamación crónica asociada; conociendo que las alteraciones de estas dos condiciones hacen parte del proceso patológico que lleva al desarrollo de la obesidad y consecuentemente a la resistencia a la insulina, la aterosclerosis, la neurodegeneración y el crecimiento tumoral (Brandt & Pedersen, 2010).

El ejercicio físico debe ser un elemento fundamental en la vida de los seres humanos, pero en algunas patologías como la obesidad o la diabetes, éste tiene un papel preponderante en el tratamiento y control de las comorbilidades, a través de la producción de miokinas por parte de la célula muscular esquelética. Por otro lado, el mismo tejido adiposo tiene capacidad de influir sobre el tejido muscular alterando sus características y funcionalidad, lo cual explicaría en parte las dificultades que tienen muchos pacientes obesos para comenzar procesos de entrenamiento físico.

Parte de la investigación en la actualidad, se ha centrado en tratar de develar las características con las que debería contar el ejercicio físico, para optimizar el proceso de producción de miokinas. Además, se adelantan estudios de composición corporal que permitan encontrar las interacciones



que seguramente existe entre la producción adipocinas y miocinas.

Finalmente, el potencial en la investigación de las miocinas se extiende al estudio de asociaciones hormonales entre órganos y al desarrollo de opciones farmacológicas en el tratamiento de la obesidad y de sus enfermedades asociadas, razón por la cual es importante no permanecer ajeno a esta posibilidad.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de investigación en ciencias aplicadas al ejercicio físico, el deporte y la salud (GICAEDS), y al laboratorio de ciencias morfofuncionales de la facultad de Cultura Física, Recreación y Deporte de la Universidad Santo Tomás, en Bogotá – Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akerstrom, T. C. A., Krogh-Madsen, R., Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2009). Glucose ingestion during endurance training in men attenuates expression of myokine receptor. *Exp Physiol*, 94(11), 1124-1131. doi:10.1113/expphysiol.2009.048983
2. Argilés, J. M., López-Soriano, F. J., & Busquets, S. (2009). Therapeutic potential of interleukin-15: a myokine involved in muscle wasting and adiposity. *Drug Discov Today*, 14(3/4), 208-213. doi:10.1016/j.drudis.2008.10.010
3. Berggren, J. R., Boyle, K. E., Chapman, W. H., & Houmard, J. A. (2008). Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weight loss and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294, E726-E732.
4. Brandt, C., & Pedersen, B. K. (2010). The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases. *J Biomed Biotechnol*, 2010(520258), 6 páginas. doi:10.1155/2010/520258
5. Broholm, C., Laye, M. J., Brandt, C., Vadlasetty, R., Pilegaard, H., Pedersen, B. K. et al. (2011). LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J Appl Physiol*, Epub ahead of print.
6. Broholm, C., Mortensen, O. H., Nielsen, S., Akerström, T., Zankari, A., Dahl, B. et al. (2008). Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. *J Physiol*, 586(8), 2195-2201. doi:10.1113/jphysiol.2007.149781
7. Broholm, C., & Pedersen, B. K. (2010). Leukaemia inhibitory factor-an exercise-induced myokine. *Exerc Immunol Rev*, 16, 77-85.
8. Du, M., Yan, X., Tong, J. F., Zhao, J., & Zhu, M. J. (2010). Maternal Obesity, Inflammation, and Fetal Skeletal Muscle Development. *Biol Reprod*, 82, 4-12.
9. Glund, S., & Krook, A. (2008). Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol*, 192, 37-48. doi:10.1111/j.1748-1716.2007.01779.x
10. Handschin, C. (2009). Peroxisome proliferator-activated Receptor- α Coactivator-1 α in muscle link metabolism to inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 36, 1139-1143. doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05275.x
11. Henningsen, J., Rigbolt, K. T. G., Blagoev, B., Pedersen, B. K., & Kratchmarova, I. (2010). Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics*, 9, 2482-2496.
12. Hevener, A. L., & Febbraio, M. A. (2010). The 2009 Stock Conference Report: Inflammation, Obesity and Metabolic Disease. *Obes Rev*, 11, 635-644. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00691.x
13. Hilton, T. N., Tuttle, L. J., Bohnert, K. L., Mueller, M. J., & Sinacore, D. R. (2008). Excessive Adipose Tissue Infiltration in Skeletal Muscle in Individuals With Obesity, Diabetes Mellitus, and Peripheral Neuropathy: Association With Performance and Function. *Physical Therapy*, 88, 1336-1344.
14. Hoene, M., & Weigert, C. (2008). The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat



- distribution and energy balance. *Obesity reviews*, 9, 20-29. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x
15. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444, 860-867. doi:10.1038/nature05485
 16. Izumiya, Y., Bina, H. A., Ouchi, N., Akasaki, Y., Kharitonkov, A., & Walsh, B. (2008). FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett*, 582, 3805-3810. doi:10.1016/j.febslet.2008.10.021
 17. Karakelides, H., Irving, B. A., Short, K. R., O'Brien, P., & Nair, K. S. (2009). Age, Obesity, and Sex Effects on Insulin Sensitivity and Skeletal Muscle Mitochondrial Function. *Diabetes*, 59, 89-97.
 18. Kharitonkov, A., Shyanova, T. L., Koester, A., Ford, A. M., Micanovic, R., Gakbreath, E. J. et al. (2005). FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J.Clin. Invest*, 115, 1627-1635. doi:10.1172/JCI23606
 19. Kiens, B. (2006). Skeletal Muscle Lipid Metabolism in Exercise and Insulin Resistance. *Physiol Rev*, 86, 205-243. doi:10.1152/physrev.00023.2004
 20. Krabbe, K. S., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C. et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 431-438. doi:10.1007/s00125-006-0537-4
 21. Lim, S. Y., Davidson, S. M., Paramanathan, A. J., Smith, C. C. T., Yellon, D. M., & Hausenloy, D. J. (2008). The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *J Cell Mol Med*, 12(4), 1395-1403. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00332.x
 22. Liu, Y., Chewchuk, Lavigne, C., Brulé, S., Pilon, G., Houde, V. et al. (2009). Functional significance of skeletal muscle adiponectin production, changes in animal models of obesity and diabetes, and regulation by rosiglitazone treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297, E657-E664. doi:10.1152/ajpendo.00186.2009
 23. Mathur, N., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm*, 2008, 109502.
 24. Matthews, V. B., Aström, M. B., Chan, M. H. S., Bruce, C. R., Krabbe, K. S., Prelovsek, O. et al. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52, 1409-1418. doi:10.1007/s00125-009-1364-1
 25. Nielsen, A. R., Mounier, R., Plomgaard, P., Mortensen, O. H., Penkowa, M., Speerschnieder, T. et al. (2007). Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol*, 584(1), 305-312. doi:10.1113/jphysiol.2007.139618
 26. Nielsen, S., & Pedersen, B. K. (2008). Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Curr Opin Pharmacol*, 8, 346-351. doi:10.1016/j.coph.2008.02.005
 27. Ouchi, N., Oshima, Y., Ohashi, K., Higuchi, A., Ikegami, C., Izumiya, Y. et al. (2008). Follistatin-like 1, a Secreted Muscle Protein, Promotes Endothelial Cell Function and Revascularization in Ischemic Tissue through a Nitric-oxide Synthase-dependent Mechanism. *J BIOL CHEM*, 283, 32802-32811. doi:10.1074/jbc.M803440200
 28. Pedersen, B. K. (2009). The disease of physical inactivity – and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol*, 587(23), 5559-5568. doi:10.1113/jphysiol.2009.179515
 29. Pedersen, B. K. (2011). Muscles and their myokines. *J Exp Biol*, 214, 337-346. doi:10.1242/jeb.048074
 30. Pedersen, B. K., Akerström, T. C., Nielsen, A. R., & Fischer, C. P. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*, 103, 1093-1098.
 31. Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev*,



- 88, 1379-1406.
doi:10.1152/physrev.90100.2007
32. Pedersen, B. K., & Fischer, C. P. (2007a). Beneficial health effects of exercise – the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci*, 28(4), 152-156. doi:10.1016/j.tips.2007.02.002
 33. Pedersen, B. K., & Fischer, C. P. (2007b). Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10(3), 265-271.
 34. Quinn, L. S. (2008). Interleukin-15: A muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *J Anim Sci*, 86(E Suppl), E75-E83. doi:10.2527/jas.2007-0458
 35. Quinn, L. S., Anderson, B. G., Strait-Bodey, L., Stroud, A. M., & Argilés, J. M. (2008). Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296, E191-E202.
 36. Sandeep, S., Velmurugan, K., Deepa, R., & Mohan, V. (2007). Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism*, 56(4), 565-570. doi:10.1016/j.metabol.2006.12.005
 37. Sarelius, I., & Pohl, U. (2010). Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms. *Acta Physiol*, 199, 349-365. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02129.x
 38. Scheele, C., Nielsen, S., & Pedersen, B. K. (2009). ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends Endocrinol Metab*, 20(3), 95-99.
 39. Stewart, L. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Crain, B. A., Robinson, J. P., Timmerman, K. L. et al. (2007). The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc*, 39, 1714-1719.
 40. Stump, C. S., Henriksen, E. J., Wei, Y., & Sowers, J. R. (2006). The metabolic syndrome: Role of skeletal muscle metabolism. *Ann Med*, 38, 389-402.
 41. Tong, J. F., Yuan, X., Zhu, M. J., Ford, S. P., Nathanielsz, P. W., & Du, M. (2009). Maternal obesity downregulates myogenesis and -catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296, E917-E924.
 42. Walsh, K. (2009). Adipokines, Myokines and Cardiovascular Disease. *Circ J*, 73, 13-18.
 43. Wang, P., Du, H., Zhang, R., Guan, Y., Xu, T., Xu, D. S. et al. (2010). Circulating and local visfatin/Nampt/PBEF levels in spontaneously hypertensive rats, stroke-prone spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. *J Physiol Sci*, 60, 317-324. doi: 10.1007/s12576-010-0103-1
 44. Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 174(6), 801-809.

