



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**MEJORAS Y BENEFICIOS DEL CONTROL METABÓLICO CON
EJERCICIO DE ALTA INTENSIDAD INTERMITENTE DE CORTA
DURACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II**

PRICILA NYCOL BLAMEY BRIONES
AYLINNE VALENTINA SCHRAMM SAAVEDRA

Tesina presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad Finis Terrae, para
optar al grado de Licenciado Nutrición y Dietética

Profesor Guía: Oscar Castillo Valenzuela

Santiago, Chile

2016

CONTENIDO

RESUMEN	iii
INTRODUCCIÓN	1
1. DIABETES MELLITUS 2 Y CONTROL GLICÉMICO	2
2. ¿QUÉ ES EL EJERCICIO DE ALTA INTENSIDAD Y DE CORTA DURACIÓN?	4
3. BENEFICIOS DEL EJERCICIO HIIT	7
4. BASES FISIOLÓGICAS DEL EJERCICIO HIIT	12
4.1. AMPK (Proteína Kinasa activada por Adenosin Monofosfato AMP)	14
4.2 Complejo Calcio - Calmodulina	15
4.3 Proteína Kinasa C atípica (aPKC)	15
5. BENEFICIOS DEL EJERCICIO HIIT EN DM2	17
5.1 HIIT y control glicémico en diabetes mellitus 2	17
5.2 HIIT y perfil lipídico en diabetes mellitus 2	17
5.3 HIIT en capacidad aeróbica y presión arterial en diabetes mellitus 2	18
6. HIIT COMO PARTE DE UN PLAN ESTRATÉGICO DE SALUD	19
7. LIMITACIONES DEL EJERCICIO HIIT	19
CONCLUSIÓN	22
BIBLIOGRAFÍA	23
INDICE DE ILUSTRACIONES Y TABLAS	29

RESUMEN

Hoy las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), representan un problema de salud pública, ya que son la principal causa de muerte y discapacidad a tanto a nivel mundial como nacional. Entre esas enfermedades está la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), la cual está relacionada directamente con el estilo de vida sedentario y mal nutrición.

La evidencia actual indica que el ejercicio sirve como prevención y tratamiento de esta enfermedad, siendo el objetivo de esta revisión analizar las mejoras y beneficios que ofrece el ejercicio aeróbico de alta intensidad interválico y corta duración (HIIT) con periodos de reposos o ejercicios de descanso, sobre el control metabólico de pacientes con DM2. Este tipo de entrenamiento produce tanto adaptaciones de tipo cardiovascular, como a nivel de músculo esquelético, donde existe una mejora significativa en el control glicémico y la sensibilidad insulínica en pacientes con DM2 al aumentar la translocación de Glut 4 por 3 vías independientes de insulina, además que aumenta la capacidad muscular oxidativa de ácidos grasos post ejercicio, mejora la capacidad aeróbica y la presión arterial.

Si bien existen algunas limitaciones para este tipo de pacientes, como maquinaria y recursos humanos especializados en el tema y una gran motivación y voluntad de los pacientes, por toda la evidencia actual se sugiere que el HIIT sea una alternativa tiempo-eficiente dentro de un plan estratégico de salud además de una dieta saludable y equilibrada y supervisión adecuada.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus tipo 2, HIIT, control glicémico, sensibilidad insulínica, capacidad aeróbica, presión arterial.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud pública a nivel mundial ya que afecta a más de 180 millones de personas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que este número ascenderá a 366 millones en el año 2030 (1), por lo tanto es un hecho que esta patología va en un alarmante aumento. De no tomarse las medidas preventivas o por defecto, medidas reactivas /correctivas, todo el sistema de salud, tanto público como privado se verá afectado. La realidad nacional, no está alejada de este nivel de gravedad, ya que en la Encuesta Nacional de Salud en Chile 2003 (ENS) se observaba una prevalencia de 6,3% de DM en población adulta. Luego siete años después, esta cifra subió a un 9,4%, ENS 2009-10 (2, 3). En consecuencia se confirma que es un problema de salud importante. Otro dato relevante a considerar es que se ha proyectado que la diabetes será la séptima causa de mortalidad para el año 2030 (4). En Chile la tasa de mortalidad por diabetes en el año 2009 fue de 19,2% por cada 100 mil habitantes, equivalente a 3.253 defunciones (5). Se sabe que uno de los factores modificables más relevantes para el tratamiento de la DM2 es el sedentarismo; de hecho la Federación Internacional de Diabetes afirma que los dos únicos pilares para la prevención y tratamiento son la actividad física y una dieta equilibrada, lo cual es esencial para mejorar la salud y bienestar. Por otro lado la OMS reafirma, que para prevenir esta patología o retrasar su aparición se recomienda una dieta saludable, actividad física regular, mantención del peso corporal normal y abstención del hábito tabáquico (6). Sin embargo, la realidad chilena según ENS 2009-10 nos muestra que un 88,6% de la población es sedentaria. Es decir, realiza menos de 30 minutos de ejercicio, menos de tres veces a la semana (3); y además se debe tener presente que los pacientes con DM2 presentan otras condiciones de salud que se mejoran con el ejercicio físico, tales como: dislipidemia de tipo mixta secundaria a patología de base, la cual, por lo general se presenta con un colesterol total normal o levemente elevado, aumento de triglicéridos plasmáticos y colesterol HDL bajo e Hipertensión Arterial (HTA). Todos estos factores contribuyen a un menor funcionamiento del tejido

muscular, lo que se aprecia como una menor captación de glucosa plasmática, un deterioro en la oxidación de grasas y aumento de la presión arterial. Ya sabemos que la actividad física trae beneficios a los pacientes con DM2, pero ¿Qué tipo de ejercicio, duración, frecuencia e intensidad es el que entrega más beneficios y mejoras sobre el control metabólico en este tipo de pacientes? Este trabajo revisará si el ejercicio de Alta Intensidad Intermitente de Corta Duración (HIIT) contribuye de manera positiva a la homeostasis de la glucosa, perfil lipídico, presión arterial y capacidad aeróbica. A través de la estimulación de distintas vías, como potenciar el transportador Glut 4, que favorece la acción insulínica a nivel del músculo esquelético, ayudando al control glicémico, aumentando la capacidad aeróbica y contribuyendo a la pérdida de masa grasa al estimular proteínas lipolíticas post ejercicio, entre otras vías, las cuales se explicarán en el desarrollo de esta revisión.

1. DIABETES MELLITUS 2 Y CONTROL GLICÉMICO

Podemos definir esta patología crónica como un desorden en el funcionamiento normal del metabolismo de la glucosa y la incapacidad de acción de la insulina.

Existen distintos tipos de diabetes y la Federación Internacional de Diabetes reconoce 3 como las principales, estas son: Diabetes Mellitus 1, **Diabetes Mellitus 2** y Diabetes gestacional (7).

La DM2 corresponde al 85% de la población total con diabetes, por ende se entiende que es el tipo de diabetes más existente, esta patología es típica en edades sobre los 40 años, esto no quiere decir que no se puede dar en edades más jóvenes (8).

Se encuentran distintos predisponentes a esta patología como la obesidad, el sedentarismo y la nutrición inadecuada, además del factor genético. El factor más común de encontrar entre los distintos pacientes que cursan con esta enfermedad

es la obesidad central (visceral y abdominal), esto se explica porque la grasa visceral estimula de manera más acelerada la lipólisis y al existir niveles altos de ácidos grasos en el plasma se inhibe el metabolismo de la glucosa (9).

Las causas de la DM2 pueden ser diversas, las más comunes son la disminución de la acción de insulina en los tejidos diana (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo) o una disminución de la secreción de insulina por parte del páncreas. De estas dos la principal en la respuesta de los órganos frente a la insulina, esto se conoce como resistencia a la insulina, donde el defecto puede estar en los receptores de glucosa (GLUT) o en la activación de estos por una falla en la señal, sobre todo en los receptores GLUT4 (encontrados en el músculo esquelético).

Se diferencian distintas fases de la patología, la primera es la fase inicial, que se caracteriza por ser una resistencia a la insulina, en la cual el páncreas en respuesta de una hiperglicemia secreta más insulina para compensar y llevar a una glicemia normal. La segunda fase intermedia donde la hiperinsulinemia no es lo suficientemente eficaz para mantener la glicemia en rangos normales, por ende hay episodios de hiperglicemia acompañados de hiperinsulinemia. La tercera fase, intermedia-avanzada, aquí se inhibe la producción de insulina por parte del páncreas debido a una toxicidad producida por la hiperglicemia, lo que significa que hay periodos de hiperglicemia con hipoinsulinemia. Por último la fase avanzada donde la producción de insulina es prácticamente nula, existiendo una deficiencia de insulina (8).

El diagnóstico de esta patología se puede realizar mediante una determinación de la glicemia en cualquier momento del día acompañada de los signos y síntomas clásicos de DM2 como son fatiga, hambre, polidipsia, poliuria, infecciones urinarias, visión borrosa. Otra forma de determinar esta enfermedad es mediante la toma de glicemia en ayuno (con un mínimo de 8 horas después de la última comida) y la prueba de la tolerancia a la glucosa (curva de glucosa), donde se ingieren 75 g de glucosa disueltas en agua con una duración de dos horas. Por

último está el examen de hemoglobina Alfa-1-glicosilada (A1C), donde demuestra los niveles de glucosa en sangre en los últimos tres meses (10).

Luego de tener los resultados de los distintos exámenes se debe identificar si el paciente se encuentra en un estado normal, de prediabetes o resistente insulínico o diabetes como tal. A continuación en la tabla 1 se encuentran los rangos de cada diagnóstico.

Tabla 1. Rangos de diagnóstico normal, prediabetes y diabetes American Diabetes Association (11).

	Normal	Prediabetes	Diabetes
Glicemias en ayuna	<100 mg/dl	≥100 – 125 mg/dl	≥126 mg/dl
2-h post-carga 75g glucosa	<140 mg/dl	≥140 – 199 mg/dl	≥200 mg/dl
A1C	<5,7%	5,7 – 6,4%	≥6,5%

2. ¿QUÉ ES EL EJERCICIO DE ALTA INTENSIDAD Y DE CORTA DURACIÓN?

A pesar que aún no existe criterio universal para su definición, es preciso aclarar los siguientes términos: HIT es entrenamiento de Alta Intensidad; por otro lado, HIIT es ejercicio de alta intensidad interválico. El primero se asocia a adaptaciones del ámbito neuromuscular, y el segundo término está relacionado con las respuestas agudas y crónicas que provocan a nivel del sistema cardiaco y respiratorio.

Es necesario definir qué es VO₂ máximo para dilucidar el concepto de HIIT. Es la cantidad máxima de oxígeno (absorber– transportar – distribuir el oxígeno); en determinadas cuentas es la capacidad máxima de utilización del oxígeno por los músculos (12) .

El ejercicio HIIT son repetidas series de ejercicio, de corta o larga duración, realizados a una alta intensidad, cercana a un VO₂ máx de 90%. Dependiendo de la intensidad del entrenamiento, un sólo esfuerzo puede durar unos pocos segundos a varios minutos, separados o intercalados por minutos de descanso o ejercicios de baja intensidad o recuperación (13).

El ejercicio de alta intensidad utiliza como sustrato para la producción de energía (ATP) la glucosa, esto provoca una disminución del glucógeno muscular (glucógeno, polisacárido formado por cadenas ramificadas de glucosa). Éste estímulo es censado por la vía proteína kinasa AMPK (vía que se explicará más adelante en detalle), que tiene como fin aumentar la translocación de GLUT4 a la membrana celular, aumenta además la expresión génica de este transportador y en consecuencia mejora la captación de glucosa, la síntesis de proteínas lipolíticas y biogénesis mitocondrial. El efecto intermitente, por ejemplo: realizar 1 minuto de ejercicio intenso, seguido de dos minutos de descanso, esto repetirlo 10 veces, aunque aumentando la intensidad en cada repetición, provoca un estímulo adrenérgico, lo cual produce un efecto lipolítico post ejercicio.

Este tipo de ejercicio es de corta duración, en comparación con el ejercicio aeróbico o de resistencia. De hecho, el volumen de ejercicio y el tiempo invertido disminuye entre un 90 a 75% comparado con el ejercicio de resistencia. Sin embargo, está demostrado que el ejercicio HIIT induce numerosas adaptaciones fisiológicas que se asemejan con el ejercicio de resistencia o aeróbico tradicional a pesar de ser en menor volumen y tiempo.

Según formatos se diferencian en:

- a) DURACIÓN CORTA → menor a treinta segundos.
- b) DURACIÓN MEDIA → treinta a sesenta segundos.
- c) DURACIÓN LARGA → dos a cinco minutos aprox.

La intensidad puede ser medida a través de VO₂ máx., como se indicó anteriormente > a 90% o >90 -95% de Frecuencia Cardíaca (FC) máx. o con la escala de Borg > 15 (Escala de esfuerzo percibido). Los intervalos de recuperación: aproximadamente entre 60 -80% del VO₂máx., 70-85% FC máx. Por lo general la relación de esfuerzo: recuperación es de 1:1 o 1:4. La duración total es de 15 a 20 minutos, lo cual se traduce en un volumen de ejercicio bajo en comparación con los ejercicios de resistencia tradicional (14).

Se diferencia del ejercicio de fuerza en que éstos son breves esfuerzos intensos que por lo general se acompañan de una carga o resistencia con el fin de aumentar la masa muscular esquelética, el HIIT se asocia más con ciclismo o correr, donde no se busca una hipertrofia de las fibras (15).

Un ejemplo es el modelo "Test de Wingate", el cual consiste en un total de 30 segundos de pedaleo máximo en contra de una resistencia elevada en una bicicleta especializada en un ciclo-ergómetro, esto se repite cuatro a seis veces, separados por 4 minutos de recuperación. Un ejemplo es el estudio realizado por Martín Gibala, este estudio examinó los cambios en la capacidad de ejercicio y adaptaciones moleculares-celulares en el músculo esquelético, después del entrenamiento de bajo volumen (HIIT) y el entrenamiento de alto volumen. Con un n total de 16 sujetos, de características activos, de sexo masculino entre 20 y 22 años de edad, donde fueron separados en dos grupos equitativos. El primer grupo es de entrenamiento HIIT y el segundo grupo de entrenamiento de alto volumen, el primer grupo realizó el Test de Wingate, que se realizó 4 a 6 veces en una sesión, 3 sesiones por semana durante 2 a 6 semanas, con un VO₂ más de 250%, con un volumen semanal de 2,5 horas. Y el segundo grupo realizó entrenamiento de 90 a 120 minutos de manera continua al 65% de su VO₂ máx, con un volumen semanal de 10,5 horas.

El volumen de entrenamiento total fue un 90% más bajo en el primer grupo en comparación al segundo grupo. A pesar que en ambos grupos revelaron

resultados similares tanto en la capacidad oxidativa del músculo, en la actividad máxima en la enzima citocromo C oxidasa (COX), las subunidades de esta, COX2 y COX4 ($p < 0,05$), capacidad amortiguadora y contenido de glucógeno del músculo, el factor tiempo (volumen) demuestra que el ejercicio HIIT es una estrategia tiempo-eficiente para inducir las adaptaciones de manera más rápida en el músculo esquelético (16).

3. BENEFICIOS DEL EJERCICIO HIIT

Es preciso aclarar que todos los beneficios acerca de este tipo de entrenamiento van a depender de las exigencias, ya sean psicológicas y biológicas, las cuales llamaremos carga interna. Es decir, los cambios o efectos en la homeostasis del organismo (rendimiento y respuestas en la adaptación) y las exigencias de la carga externa. Es decir, las variables que modifica y determina el entrenador o experto. Entonces la respuesta adaptativa y los beneficios son dados por la carga externa o prescripción de ejercicio, el cual sería el estímulo estresante. Dicha prescripción puede ser manipulada y dar como resultado distintas sesiones de HIIT, cada cambio tendrá un impacto en el paciente tanto en la respuesta metabólica, sistema cardiorrespiratorio y neuromuscular (17).

Los componentes de mayor relevancia en HIIT son:

- a. Intensidad y duración del intervalo de esfuerzo.
- b. Intensidad y duración del intervalo de recuperación entre repeticiones.
- c. Número de repeticiones.
- d. Volumen total del trabajo por sesión.
- e. Tipo de ejercicio.

No obstante, el Instituto Internacional de Ciencia del Ejercicio, define 5 variables que explican de forma más concreta los componentes, estos son (16):

- a. Volumen
- b. Intensidad
- c. Densidad
- d. Metodología
- e. Selección del ejercicio.

Con el correcto control y configuración de las variables y componentes mencionadas; con especial énfasis en la duración e intensidad del entrenamiento se podrán obtener beneficios tanto a corto como a largo plazo de manera eficaz y segura.

Existen efectos beneficiosos de tipo agudo, tales como:

- Aumento de la frecuencia cardíaca (FC)
- Aumento de la lacticemia
- Aumento de la síntesis de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), hormona del crecimiento, éstas promueven la lipólisis de los ácidos grasos de los tejidos subcutáneos e intramusculares y cortisol post ejercicio.
- Depleción de fosfógenos musculares (ATP, PCr) y almacenes de glucógeno, produce una baja del glucógeno muscular.
- Aumento de glucosa sanguínea circulante.
- Disminución significativa de la reactivación parasimpática tras el esfuerzo.

En relación al último efecto agudo, investigaciones de Buchhiet et al. han sugerido que el deterioro parasimpático o vagal es causado por la actividad simpática aumentada que se produce durante el ejercicio HIIT y la elevación persistente de factores adrenérgicos y metabolitos locales durante la recuperación (epinefrina, norepinefrina, y lactato en sangre venosa). Evidentemente, todas estas respuestas y la intensidad en que se manifiesten serán fundamentalmente dependientes del modelo específico de HIIT utilizado, esencialmente la intensidad utilizada y el estado de entrenamiento de los individuos. Sin embargo se sabe que el lactato

tiene un rol, puesto que sirve como energía para células vecinas, que este metabolito propiamente tal no produce fatiga muscular, sino más bien previene este evento, así como también la acidosis metabólica al reciclarse.

Dentro de los efectos beneficiosos tipo crónicos, podemos decir que el ejercicio HIIT tiene un efecto acumulativo que producirá en consecuencia adaptaciones tanto a nivel cardiovascular como periférico. Es decir, a nivel de músculo esquelético. A nivel central la adaptación fundamental será la mejora de la función y capacidad cardiovascular aeróbica y anaeróbica, principalmente por el aumento del VO₂max (17).

La evidencia científica es categórica al reconocer, dentro de los efectos agudos a nivel periférico una mejora significativa en el control glicémico y la sensibilidad a la insulina (entre un 19 a 58%), tanto en sujetos sanos como pacientes con DM2 y pacientes con obesidad (18, 19).

Otro efecto importante a destacar es la capacidad muscular oxidativa de ácidos grasos está aumentada (20).

El ejercicio HIIT, incita al músculo esquelético a sufrir una serie de adaptaciones metabólicas que conllevan a beneficios importantes para la salud. Está demostrado que aumenta la capacidad oxidativa y capacidad mitocondrial de éste y mejora su rendimiento, puesto que aumenta la síntesis del factor de transcripción mitocondrial A (Tfam) (21).

Existe una mejora en la función endotelial mayor en comparación con los ejercicios tradicionales de resistencias (continuos), de intensidad moderada (22).

Esto se podría explicar como muestra la Figura 1, en parte al potenciar la transcripción y posterior síntesis de la enzima óxido-nítrico sintetasa, la cual es un

potente antioxidante y modulador de la función endotelial (23). Al realizar ejercicio de moderada o alta intensidad se ve favorecido el flujo sanguíneo retrógrado turbulento, el cual es censado por el glucocáliz de la célula endotelial, esto provoca una transformación biomecánica dentro de ésta que potenciaría aún más la transcripción de la óxido-nítrico sintetasa y todos sus beneficios como retrasar la progresión de la placa aterosclerótica (24).

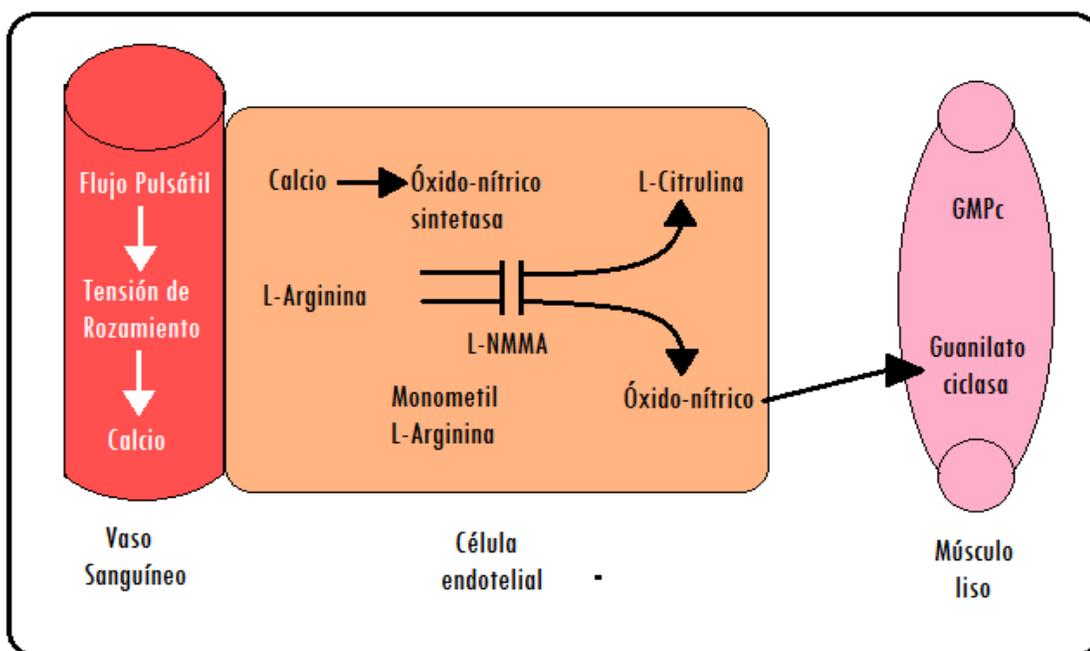


Figura 1. Papel del óxido-nítrico en la función endotelial. Modificada Pérez Ruiz A et al. (25).

Otro de los beneficio del HIIT, es mejorar varios componentes de la presión arterial en reposo, de igual manera que el ejercicio de tipo aeróbico continuo de intensidad leve a moderada en pacientes hipertensos y normotensos con alta carga genética (26).

Por otro lado, en cuanto a los efectos de tipo crónicos, no está demostrado aún mejoras en el perfil lipídico de manera relevante. Sin embargo, un estudio reciente (27) sobre HIIT en pacientes con intolerancia a la glucosa sometidos al ejercicio HIIT. Empleando una bicicleta estática (Oxford[®], BE2700) a una resistencia que indujera la fatiga muscular al cabo de 1 minuto de ejercicio y velocidad entre 30-40 km/h, utilizando como referencia la frecuencia cardiaca máxima observada durante el test de VO_{2MAX} ; seguido de 2 min de descanso inactivo, repetido 10 veces, 3 veces por semana, días intercalados, por 3 meses. Redujeron la masa grasa corporal de manera significativa, dicho componente es quien genera el compromiso funcional tisular, al haber un estímulo adrenérgico que incrementa con cada repetición, se estimularía este efecto lipolítico de mayor potencia y duración (28). Se liberan además IL-6 miocitaria y otros agentes lipolíticos, que incrementan este proceso en el tejido adiposo (29).

Si bien, se habla del tejido adiposo corporal, no así del perfil lipídico, el efecto lipolítico de manera crónica debe ser más estudiado de manera controlada y a largo plazo, puesto se ha demostrado que reduce ácidos grasos a nivel subcutáneo e intramuscular.

Por último, se ha demostrado que el ejercicio HIIT mejora la capacidad mitocondrial (21). Existe una activación del PGC-1 alfa o proteína 1 α co-activadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas, y está involucrada en la regulación transcripcional de múltiples genes del núcleo tras la realización de HIIT, en determinadas cuentas, aumentan la transcripción genética mitocondrial (19).

Todos los beneficios anteriormente mencionados son comparables con entrenamiento de resistencia (30), la duración es en un 80% más corto, es decir, la excusa “Me hace falta tiempo para hacer ejercicio” sería una barrera superada, ya que este tipo de entrenamiento representa una alternativa tiempo-eficaz para aquella población y mejorar su salud.

4. BASES FISIOLÓGICAS DEL EJERCICIO HIIT

Las bases que sustentan el ejercicio HIIT, se debe principalmente a someter a las células bajo estrés energético, además de la baja del glicógeno muscular (27).

El ejercicio HIIT se clasifica como un tipo de ejercicio aeróbico de alta intensidad, como se puede apreciar en la Figura 2, donde en un principio se utilizan las vías anabólicas, donde el sustrato energético para la producción de energía o ATP → Fosfocreatina (o a 10 primeros segundos). posteriormente, se utilizará glucosa y glucógeno predominantemente (desde 10 segundos de ejercicio, hasta 20 minutos aproximadamente). Una vez finalizada la sesión o minutos posteriores al entrenamiento, se verán privilegiadas las vías oxidativas (aeróbico) incluso 72 horas post ejercicio, de ahí la clasificación de este ejercicio como tipo aeróbico, aunque de alta intensidad. A continuación, se explica de manera más didáctica el sistema de producción de energía.

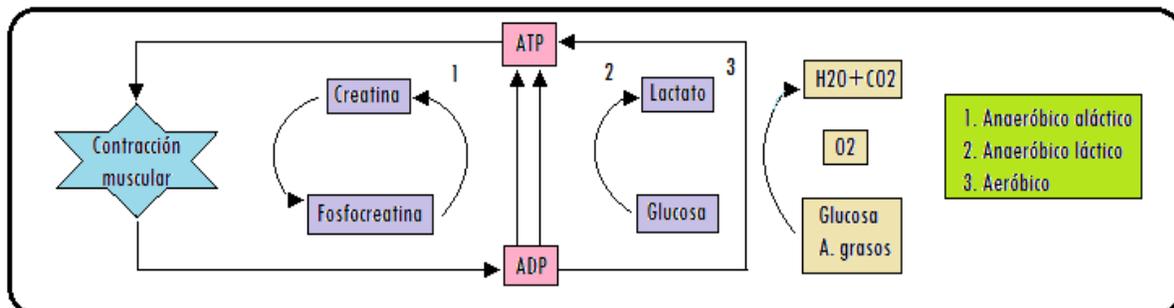


Figura 2. Sistema de producción de energía (ATP) Modificada Chicharro JL, Vaquero AF. Fisiología del ejercicio (12).

Las personas con DMT2 tienen un problema en la captación de glucosa a nivel de la señalización dependiente de insulina, pero no de aquellas independientes que son gracias a la contracción muscular y ejercicio, es importante aclarar que estos no se encuentran alterados. Existe mucha información científica acerca de la

regulación de la entrada de glucosa a la célula muscular. De hecho, se pensaba que este mecanismo dependía sólo de insulina y su respectivo receptor.

Primero se explicará cómo se provoca la baja de glucógeno a nivel de músculo esquelético gracias a la acción de insulina, lo cual ocurre post ejercicio (24 horas aproximadamente) además de otras vías como se muestra en la Figura 3, que son independientes de la señalización de la insulina tales como **Proteína Kinasa activada por Adenosin Monofosfato AMP o AMPK**, **Complejo Calcio-Calmodulina** y **Proteína kinasa C de tipo atípica**. Se explicará de manera secuencial para hacer más amigable toda esta señalización intracelular, aunque es preciso aclarar que ocurren de manera simultánea.

1. La señal extracelular de naturaleza hidrofílica, insulina, se une a su receptor (subunidades alfa, extracelular), el cual está acoplado a enzima con actividad tirosina-kinasa, provoca una estimulación de ésta la cual fosforila moléculas **IRS** (sustrato 1 del receptor de insulina IRS1 e IRS2).
2. La activación de la fosfatidilinositol 3-kinasa (**PI3-K**) (31), quien modifica varios fosfolípidos de membrana y los transforma de Fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (**PIP2**) a Fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (**PIP3**).
3. Luego las proteínas kinasa intracelular dependiente de fosfatidilinositoles (**PDK**) y la proteína **PKB/AKT** se van a asociar con **PIP3**, formando los complejos **PIP3+PDK** y **P1P3+PKB/AKT**.
4. El complejo **PIP3+PDK** va a fosforilar al complejo **P1P3+PKB/AKT**. Esto provocará que **PKB/AKT** se desprenda de **PIP3**, pero estará activa gracias a la previa fosforilación, y fosforilará sustrato **AS160** (26), que es el punto de convergencia con el mecanismo o vía de Proteín kinasa activada por AMP o **AMPK**. La cual es una de las vías independientes de la señalización de insulina activada únicamente por el ejercicio o contracción muscular. A través de otra serie de procesos intracelulares **AS160** (32) es capaz de promover la translocación de Glut4 desde el citoplasma a la membrana plasmática, permitiendo el paso de la glucosa.

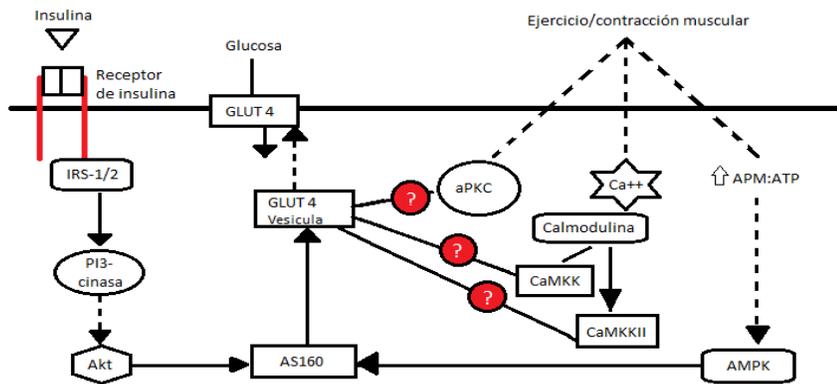


Figura 3. Cascada de insulina producida 24 horas post-ejercicio. Modificada Röckl KSC et al. (1)

Existen otras vías (diferenciales-proximales) que hacen que se estimule la translocación de GLUT4, los cuales aumentan la captación de glucosa de manera independiente de la insulina durante el ejercicio.

4.1. AMPK (Proteína Kinasa activada por Adenosin Monofosfato AMP)

El aumento del cociente entre AMP y ATP celular, es decir, un aumento en la demanda de energía estimula a AMPK, ésta última participa e interviene en diversos procesos, entre ellos metabolismo de lípidos (beta-oxidación), glucosa (glucólisis y glicogenólisis), síntesis de ciertas proteínas, aumenta la transcripción génica de Glut 4 y su translocación hacia la membrana plasmática. Además, inhibe rutas anabólicas (síntesis de glucógeno, gluconeogénesis, lipogénesis), ya que su objetivo principal es mantener los niveles de ATP altos durante el ejercicio físico y disminuir el gasto. Sin embargo, esta vía no es la única que media el transporte de glucosa al interior de la célula durante el ejercicio físico.

4.2 Complejo Calcio - Calmodulina

Existen Proteínas kinasas dependientes del complejo Calcio- Calmodulina (CaMK), cuyo mecanismo de acción ocurre cuando aumenta la concentración de calcio debido a la contracción muscular durante el ejercicio. Las cuales tienen un rol en el transporte de glucosa al interior de la célula, aunque falta investigación si ésta vía es o no dependiente de AMPK e insulina.

4.3 Proteína Kinasa C atípica (aPKC)

Las aPKC son proteínas activadas por el ejercicio (33). Éstas en su forma natural y activa potencian los efectos de la insulina en el transporte de glucosa y por el contrario, su forma inactiva, desfavorece o inhibe el efecto de la insulina (34).

Post ejercicio, se verán predominantemente favorecidas las vías lipolíticas por mayor tiempo, porque como se ha nombrado anteriormente el ejercicio HIIT genera estímulos adrenérgicos. Existe un aumento de la síntesis de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), hormona del crecimiento, éstas promueven la lipólisis, de los ácidos grasos de los tejidos subcutáneos e intramusculares y cortisol (se puede apreciar en la Figura 4), dichos estímulos, incrementan con cada repetición, **la capacidad muscular oxidativa de ácidos grasos estará aumentada, sumado a la** mejora la capacidad mitocondrial.

El primer evento, es el estímulo adrenérgico (adrenalina y noradrenalina), el cual se une a los receptores de membrana adrenérgicos α_2 en las células del tejido adiposo; los cuales son receptores asociados a la proteína G. Con su activación, una proteína G_s estimulará a la enzima Adenilil ciclase, que a su vez produce AMP cíclico (AMPc) a partir de ATP, AMPc activa a la protein kinasa A (PKA), ésta fosforila a la sensible a hormona o LSH, así la deja en su manera activa, además, PKA fosforila a las Perilipinas, proteínas que rodean las gotas de lípidos, lo cual

permite que la LSH se una a las Perilipinas y se ancla a la gota de grasa. A raíz de esto, se produce la hidrólisis de triacilglicéridos, transformándose en 3 ácidos grasos y una molécula de glicerol, éste último puede ser transportado libremente en la sangre, pasa al torrente sanguíneo, viaja al hígado, donde puede ser utilizado para la síntesis de glucosa. Por otro lado, los ácidos grasos son transportados a través de la albúmina por el torrente hacia los tejidos, en este caso músculo esquelético, en definitiva al miocito, allí son oxidados por el proceso llamado beta-oxidación hasta llegar a Acetil Coa y poder entrar al ciclo de Krebs para la producción de energía (35).

Durante el ejercicio HIIT el predominio de la vía glucolítica provocará un aumento de acetil CoA. La enzima carnitina palmitoiltransferasa I (CPTI) de la MME (membrana mitocondrial externa) mediará el paso de estos ácidos grasos a la mitocondria, puesto que elimina la coenzima A de la molécula de acil-CoA y, al mismo tiempo que, la une a la carnitina situada en el espacio intermembrana, originando acilcarnitina; el CoA queda libre en el citosol para poder.

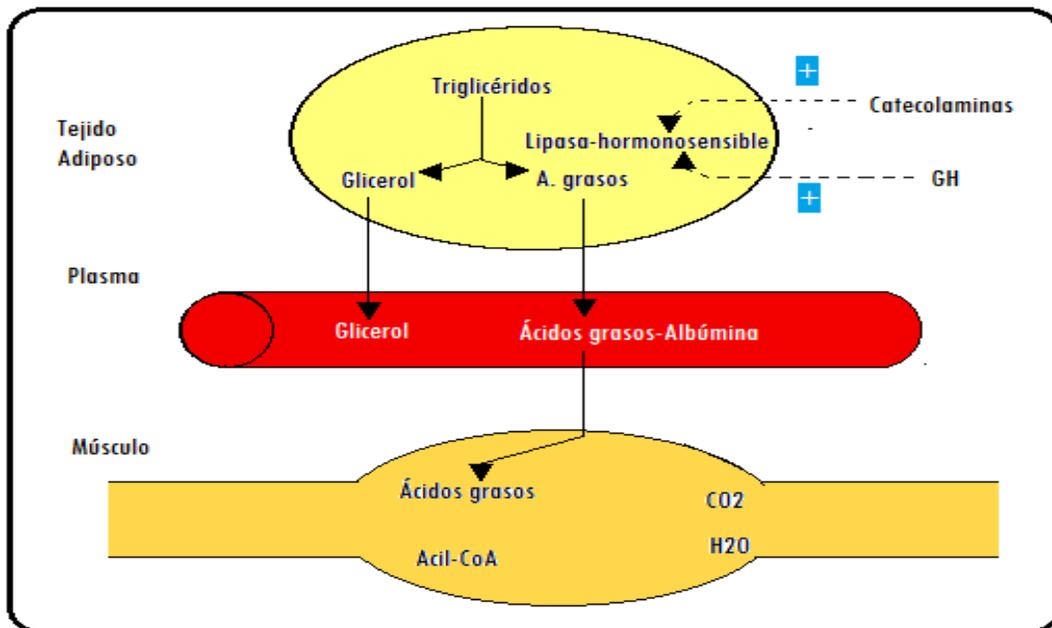


Figura 4. Lipólisis, beta- oxidación. Modificada Burgomaster KA et al.

5. BENEFICIOS DEL EJERCICIO HIIT EN DM2

5.1 HIIT y control glicémico en diabetes mellitus 2

Si se tiene en consideración un buen control metabólico, cuando los resultados de los exámenes de resistencia a la insulina, glucosa en ayunas y especialmente la Hemoglobina glicosilada HbA1c (un gran porcentaje de las personas que padecen DM2 previo a la toma de los exámenes de rutina tienden a cuidarse sólo días antes, pero esta prueba entrega un promedio de la glucosa que ha tenido los últimos 3 meses y no requiere ayuno) se encuentran en rangos normales según esta patología; es preciso mencionar un meta-análisis hecho en el año 2015 para *Obesity Reviews*, donde se consideraron estudios con los siguientes criterios de inclusión: mayor o igual a 2 semanas de entrenamiento, los participantes debían ser adultos y con los exámenes anteriormente mencionados. El criterio de exclusión fueron las intervenciones duales y los participantes con diabetes tipo 1. Se analizaron 50 estudios y se encontraron con que existe una disminución de la resistencia a la insulina, comparado con el grupo control y el grupo con entrenamiento resistivo. Además, la HbA1c disminuyó en un 0,19% (-0.36 a la -0,03; $p = 0,021$). Hubo una reducción en el peso de 1,3 kg (-1,9 -0.7 a la, $P < 0,001$); y, a pesar de no existir evidencia estadísticamente significativa entre los grupos en otros resultados globales, los pacientes que más riesgo tenían de padecer DM2 o con este padecimiento, experimentaron disminuciones en el glucosa en ayunas (-0,92 mmol L⁻¹, -1.22 -0.62 a, $P < 0,001$) en comparación con el grupo control (36).

5.2 HIIT y perfil lipídico en diabetes mellitus 2

La evidencia respecto a los efectos que genera el entrenamiento HIIT en el perfil lipídico es controvertida (37). Dicho efecto crónico, no está demostrado hasta la

fecha que induzca algún cambio relevante (estadísticamente significativo) en el perfil lipídico de las personas que padecen DMT2, parece ser que en este punto es determinante el volumen de ejercicio en lugar de la intensidad (38) ;aunque no se descarta por completo que este formato de ejercicio provoque efectos positivos sobre las lipoproteínas plasmáticas, ya que faltan estudios controlados, prospectivos antes de afirmar o negar tal mejora.

5.3HIIT en capacidad aeróbica y presión arterial en diabetes mellitus 2

El formato HIIT, ante toda la evidencia sobre sus efectos de tipo crónicos, su aplicación más destacada es la mejora del rendimiento cardiovascular, es decir la capacidad de consumo y utilización de oxígeno. Su aplicación fuera del ámbito estrictamente deportivo, abre las puertas para ser utilizado como tratamiento para el control y sobre todo la prevención de distintas patologías, ya sean cardiovasculares como en este caso de origen metabólico.

Existe una revisión (39) ,la cual analizó el formato HIIT en personas con patologías cardiometabólicas, el cuál en conclusión dice que HIIT promueve mejoras superiores en canto a la capacidad aeróbica comparado con el ejercicio de resistencia tradicional, durante al menos 8 a 12 semanas, además de ser un tipo de ejercicio seguro y eficaz para pacientes con tales patologías.

Otro estudio, donde se sometió a 18 pacientes con sobrepeso u obesidad e intolerancia a la glucosa a tres sesiones de HIIT por semana, durante 3 meses. 10 de ellos tenían entre 35 ± 13 años, de los cuales que asistió a > 26 de las 36 sesiones programadas, fueron considerados como adherente este formato de ejercicio. Los 8 participantes de entre 37 ± 17 años, que asistieron sólo a un promedio de 13 sesiones, se consideraron como no adherentes. Ambos grupos tuvieron similares pesos corporales, índice de masa corporal, grasa corporal, PTGO y el consumo de oxígeno máximo o VO_2 máx. Las variables se midieron al final de la realización de ejercicios. Cada sesión consistió en 1 min ejercicio de bicicleta a intensidad máxima hasta que la fatiga muscular seguido de 2 minutos,

repetido 10 veces. Y los resultados que obtuvieron son los siguientes: De los participantes adherentes con doce semanas de HIIT, mejoraron el consumo máximo de oxígeno significativamente ($6,1 + 3,6$ ml / kg / min o 24,6%), hubo una reducción de la glucosa en sangre post carga (2hr) ($-33.7 + 47.9$ mg / dL o -12.5%) y la grasa corporal ($-4,3 + 5,6$ kg). Y se concluyó que el ejercicio HIIT reduce la glucosa en sangre después de una carga oral de glucosa en pacientes intolerantes (27).

6. HIIT COMO PARTE DE UN PLAN ESTRATÉGICO DE SALUD

HIIT puede representar en un futuro cercano una alternativa al entrenamiento tradicional de tipo resistivo, ya que como se ha señalado anteriormente a derribado la barrera de "no tengo tiempo para realizar ejercicio", así ayudará en la mantención de la participación de los pacientes tanto de la población objetivo de esta revisión, como de la población en general.

Como se ha demostrado que este tipo de entrenamiento recupera la glicemia normal, la capacidad oxidativa de la grasa corporal, la capacidad aeróbica, mejora la función endotelial mayor y mejora la capacidad mitocondrial, se recomienda su utilización como parte del tratamiento para pacientes con DMT2 o con resistencia a la insulina.

7. LIMITACIONES DEL EJERCICIO HIIT

Este tipo de entrenamiento requiere de maquinaria especializada como una bicicleta ergómetro especializada y equipo de monitorización de los signos vitales, además de una elevada motivación, ya que tiende a producir sensación de fatiga grave-severa. Por lo tanto, se necesita de personal especializado, recursos y conocimientos.

Las múltiples consideraciones importantes que hay que tener al momento de someter a un paciente con DM2 a este tipo de entrenamiento hacen de éste faltó de practicidad. Por ejemplo: tener en cuenta en peak de acción de insulina, el consentimiento informado del médico tratante para dejar de tomar medicamentos mientras la persona esté en estudio o bien disminuir la dosis (dicha reducción debe ser exacta y tiene que ver con los componentes y variables de la prescripción de ejercicio dado, destacándose la intensidad del esfuerzo y duración, lo cual debe ser valorado de manera individual) , monitorización constante de la glicemia, por ende siempre debe haber un acompañante experto en caso de hipoglicemia. Esta última puede ocurrir incluso con 12 a 15 horas de diferencias. Pérdidas excesivas de fluidos por riesgo de deshidratación y todas sus consecuencias. Es por esto que el programa debe ser supervisado de manera individualizada por un profesional, además que esto ayuda a la adherencia al tratamiento (40).

La frecuencia cardíaca como indicador y modulador de la intensidad tendría cierta dificultad a la hora de monitorizar, es ideal para medir esfuerzos de tipo cardiovascular, pero cuando éstos son de clase submáximo. Es decir, menor a 90% de la frecuencia cardíaca máxima, entonces cuando se quiere dicho indicador para sesiones del formato HIIT existen limitaciones. La frecuencia cardíaca no puede informarnos de manera fiel la intensidad. Otro punto es que la frecuencia cardíaca debería alcanzar entre un 90 a 95% de la FCmáx., ante esfuerzos cercanos a la velocidad asociada al VO2 máx., lo cual no ocurre la mayoría de las veces; especialmente cuando los entrenamientos son de tipo corto (menor a 30 seg) o de 1 a 2 minutos de duración (17). Lo anterior se explica ya que existe una disociación en cuando a la respuesta cardíaca, cuando se compara con el consumo de oxígeno, siempre y cuando los esfuerzos sean de tipo vigoroso o intenso, así como también la frecuencia cardíaca en los tiempos de recuperación se mantiene elevada.

Si bien esto trae incertidumbre al momento de utilizar como único indicador la frecuencia cardíaca para el control y determinación de la intensidad en sesiones de tipo breve de entrenamiento HIIT, existen Escalas de Esfuerzo Percibido RPE, que pueden resultar una alternativa o bien utilizar ambas al momento de monitorización y vigilancia del entrenamiento, es práctico y fiable (17). En esta escala, es el paciente quien puede autorregular la intensidad del esfuerzo o fatiga. Se requiere más investigación de manera adicional para examinar a largo plazo los efectos en el control metabólico, sobre todo del perfil lipídico.

CONCLUSIÓN

Luego de la ardua revisión de diferentes bibliografías se puede destacar que la DMII es una enfermedad crónica que va en ascenso, esta puede desencadenar diversas enfermedades y un deterioro en la calidad de vida.

Existen variadas alternativas para apalejar esta enfermedad, como se pudo demostrar en esta revisión es que una de las más efectivas y con mejores resultados es el ejercicio, en este caso es el de tipo HIIT, alta intensidad en intervalos de tiempo, este ejercicio al utilizar la glucosa como energía para realizar los movimientos, provocando así que la glicemia disminuya. Esto se produce ya que el ejercicio activa los transportadores de glucosa del músculo, los GLUT 4, mediante 3 vías que son: AMPK, Complejo calcio – calmodulina y aPKc.

Aunque estos beneficios se puedan obtener de diferentes tipos de ejercicios, la ventaja que posee HIIT frente a los demás, es que los resultados se obtienen en un tiempo menor (volumen), esto significa que su mayor característica es ser de tiempo-eficiencia.

Otro de sus beneficios, es que al ser de tipo aeróbico-anaeróbico, es que utiliza glucosa como sustrato inmediato para la producción de energía, pero también utiliza la vía lipolítica post-ejercicio, así mejorando el perfil lipídico del paciente.

Cabe mencionar que este tipo de ejercicio debe ir acompañado siempre de una buena alimentación y de estilo de vida saludable, ya que todo paciente con DM debe ser consciente de su condición y llevar una vida sana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Röckl KSC, Witczak CA, Goodyear LJ. Diabetes, mitocondrias y ejercicio. Revista Española de Cardiología. 2008;8(Supl.C):27-34.
2. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2002-2003 (ENS). 2003 [cited 2016]; Available from: <http://www.medicinadefamiliares.cl/Protocolos/encnacsalres.pdf>.
3. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (ENS). 2010 [cited 2016]; Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine. 2006;3(11):e442. Epub 2006/11/30.
5. MiNSAL D. Indicadores básicos de salud chile 2014. Chile2014 [cited 2016]; Available from: <http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2015/08/IBS-2014.pdf>.
6. (OMS) OMdIS. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2010 [cited 2016]; Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
7. Federation. ID. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium; 2015 [cited 2016]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
8. Chicharro JL, Mojares LML. Fisiología clínica del ejercicio. Buenos Aires: Madrid, Médica Panamericana S.A.; 2008.

9. Cambizaca Mora GdP, Castañeda Abascal I, Sanabria G. Sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus 2 en adolescentes de América Latina en 2000-2010. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2015; 31:0-.
10. Rojas de P E, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2012;10:7-12.
11. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010;33(Suppl 1):S62-9.
12. Chicharro JL, Vaquero AF. Fisiología del ejercicio. Buenos Aires: Madrid, Médica Panamericana; 2006.
13. Billat LV. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. Sports medicine (Auckland, NZ). 2001; 31(1):13-31. Epub 2001/02/24.
14. Guillermo Peña JRH VS, Fernando Mata, Felipe Isidro, Fernando Martín, Marzo Edir Da Silva. Generalidades del 'HIT' aplicado a esfuerzos cardiovasculares en los programas de salud y fitness. Physical Exercise & Health Consulting. 2013; vol(n°183): 1/1
15. Ross A, Leveritt M. Long-term metabolic and skeletal muscle adaptations to short-sprint training: implications for sprint training and tapering. Sports medicine (Auckland, NZ). 2001;31(15):1063-82. Epub 2001/12/12.
16. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial

adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *The Journal of physiology*. 2006;575(Pt 3):901-11. Epub 2006/07/11.

17. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2013;43(5):313-38. Epub 2013/03/30.

18. Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and fat loss. *Journal of obesity*. 2011;2011:868305. Epub 2010/11/30.

19. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*. 2012;590(5):1077-84. Epub 2012/02/01.

20. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(10):1849-56. Epub 2011/03/31.

21. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *The Journal of physiology*. 2010;588(Pt 6):1011-22. Epub 2010/01/27.

22. Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, Volden M, Slordahl SA, Odegard R, et al. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2009;116(4):317-26. Epub 2008/08/05.

23. Muller-Delp JM, Gurovich AN, Christou DD, Leeuwenburgh C. Redox balance in the aging microcirculation: new friends, new foes, and new clinical

directions. *Microcirculation* (New York, NY : 1994). 2012;19(1):19-28. Epub 2011/10/01.

24. Gurovich AN, Braith RW. Enhanced external counterpulsation creates acute blood flow patterns responsible for improved flow-mediated dilation in humans. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2013;36(4):297-305. Epub 2012/10/19.

25. Pérez Ruiz A, Rodríguez Calzadilla A, Sanjurjo Gómez VM, Padrón Chacón R. El papel de óxido nítrico en la hemodinámica, hemostasia e inflamación. *Revista Cubana de Estomatología*. 1997;34:84-6.

26. Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? *American journal of cardiovascular disease*. 2012;2(2):102-10. Epub 2012/06/22.

27. Mancilla R, Torres P, Álvarez C, Schifferli I, Sapunar J, Díaz E. Ejercicio físico interválico de alta intensidad mejora el control glicémico y la capacidad aeróbica en pacientes con intolerancia a la glucosa. *Revista médica de Chile*. 2014;142:34-9.

28. Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiological reviews*. 2012;92(1):157-91. Epub 2012/02/03.

29. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406. Epub 2008/10/17.

30. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *The Journal of physiology*. 2008;586(1):151-60. Epub 2007/11/10.
31. Goodyear LJ, Giorgino F, Balon TW, Condorelli G, Smith RJ. Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *The American journal of physiology*. 1995;268(5 Pt 1):E987-95. Epub 1995/05/01.
32. Kane S, Sano H, Liu SC, Asara JM, Lane WS, Garner CC, et al. A method to identify serine kinase substrates. Akt phosphorylates a novel adipocyte protein with a Rab GTPase-activating protein (GAP) domain. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(25):22115-8. Epub 2002/05/08.
33. Henriksen EJ, Sleeper MD, Zierath JR, Holloszy JO. Polymyxin B inhibits stimulation of glucose transport in muscle by hypoxia or contractions. *The American journal of physiology*. 1989;256(5 Pt 1):E662-7. Epub 1989/05/01.
34. Bandyopadhyay G, Standaert ML, Kikkawa U, Ono Y, Moscat J, Farese RV. Effects of transiently expressed atypical (zeta, lambda), conventional (alpha, beta) and novel (delta, epsilon) protein kinase C isoforms on insulin-stimulated translocation of epitope-tagged GLUT4 glucose transporters in rat adipocytes: specific interchangeable effects of protein kinases C-zeta and C-lambda. *The Biochemical journal*. 1999;337 (Pt 3):461-70. Epub 1999/01/23.
35. Koolman J, Röhm KH, Anzaudo L. *Bioquímica Humana: Texto y Atlas*. Madrid:España, Médica Panamericana, S.A.; 2012.

36. 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. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(11):942-61. Epub 2015/10/21.
37. Ouerghi N, Khammassi M, Boukorraa S, Feki M, Kaabachi N, Bouassida A. Effects of a high-intensity intermittent training program on aerobic capacity and lipid profile in trained subjects. *Open access journal of sports medicine*. 2014;5:243-8. Epub 2014/11/08.
38. Nybo L, Sundstrup E, Jakobsen MD, Mohr M, Hornstrup T, Simonsen L, et al. High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(10):1951-8. Epub 2010/03/03.
39. Kessler HS, Sisson SB, Short KR. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2012;42(6):489-509. Epub 2012/05/17.
40. Gómez-Zorita S, Urdampilleta A. El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*. 2012;28(1):19-26.

INDICE DE ILUSTRACIONES Y TABLAS

Tabla 1. American Diabetes Association.....	7
Figura 1. Modificada, papel del óxido-nítrico en la función endotelial.....	13
Figura 2. Modificada, Sistema de producción de energía (ATP).....	15
Figura 3. Modificada, cascada de insulina producida 24 horas post-ejercicio...	17
Figura 4. Modificada Lipólisis, beta- oxidación.....	19