A black and white photograph of a hand holding several white pills. The hand is positioned in the lower-left quadrant. In the background, there is a metal rack filled with numerous files or folders, creating a sense of depth and a clinical or archival setting. The lighting is dramatic, with strong highlights and deep shadows.

“Si pudiéramos dar a cada individuo la
cantidad correcta de alimentos y ejercicios,
ni muy poco ni demasiado,
habríamos encontrado
el camino más seguro para la salud”

Hipócrates 460-377 a.C.





Avances en Salud y Deporte

Santa Fe, 31 de octubre de 2014

Dr. Julio Rico

Dpto. Actividad Física – Programa Provincial ECNT

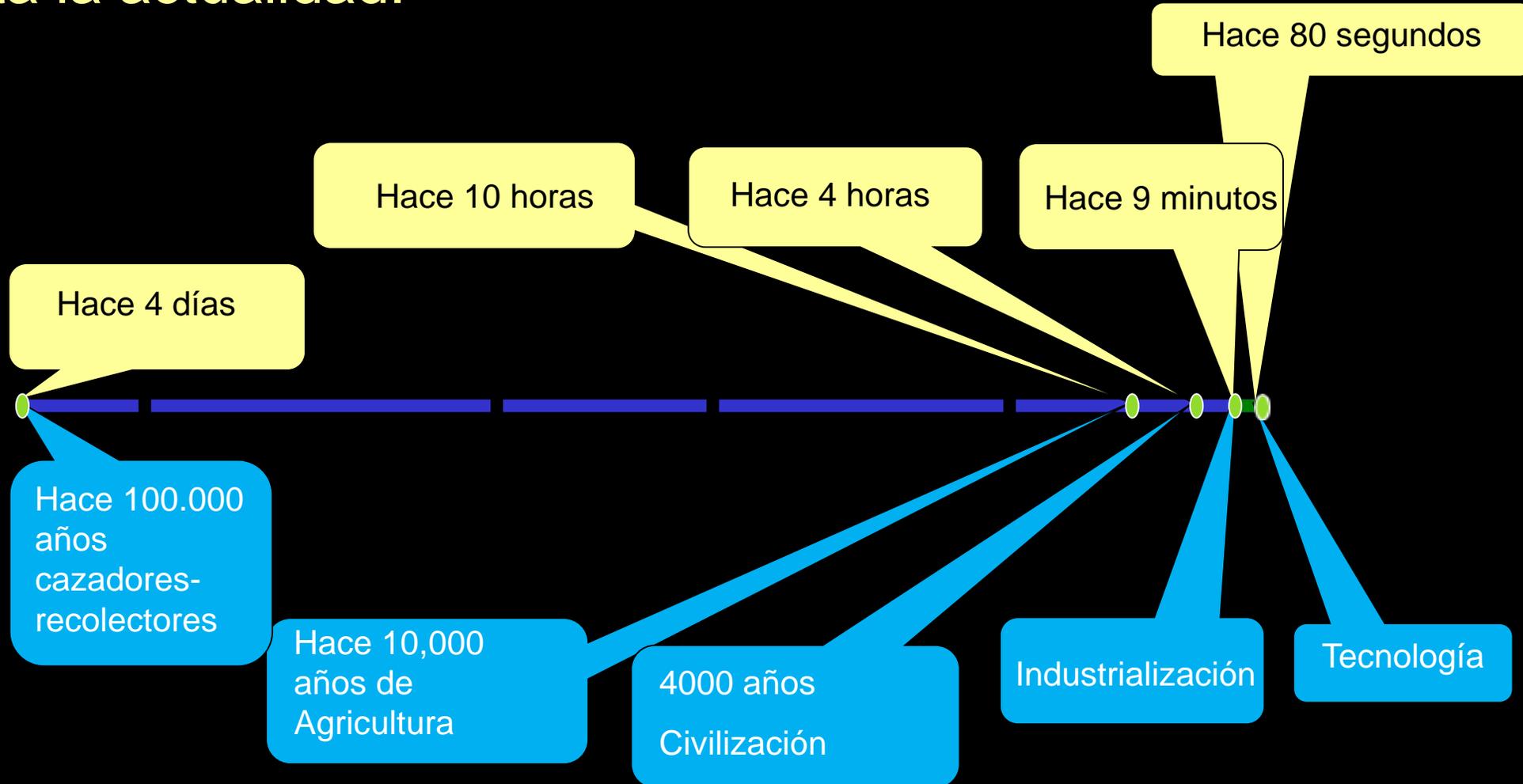
Dirección Promoción y Prevención de la Salud

Avances en Salud y Deporte

• Quinta Fase de la Transición Epidemiológica

- Relación Inactividad física y enfermedades
- Efecto “pleiotrópico” del ejercicio
- Epigenética
- Myokinas
 - Browning o Empardamiento
- Telómeros

Una hora = 1000 años,
cuatro días = 100.000 años;
tiempo desde el origen de la humanidad
hasta la actualidad.



Quinta Fase de la Transición Epidemiológica



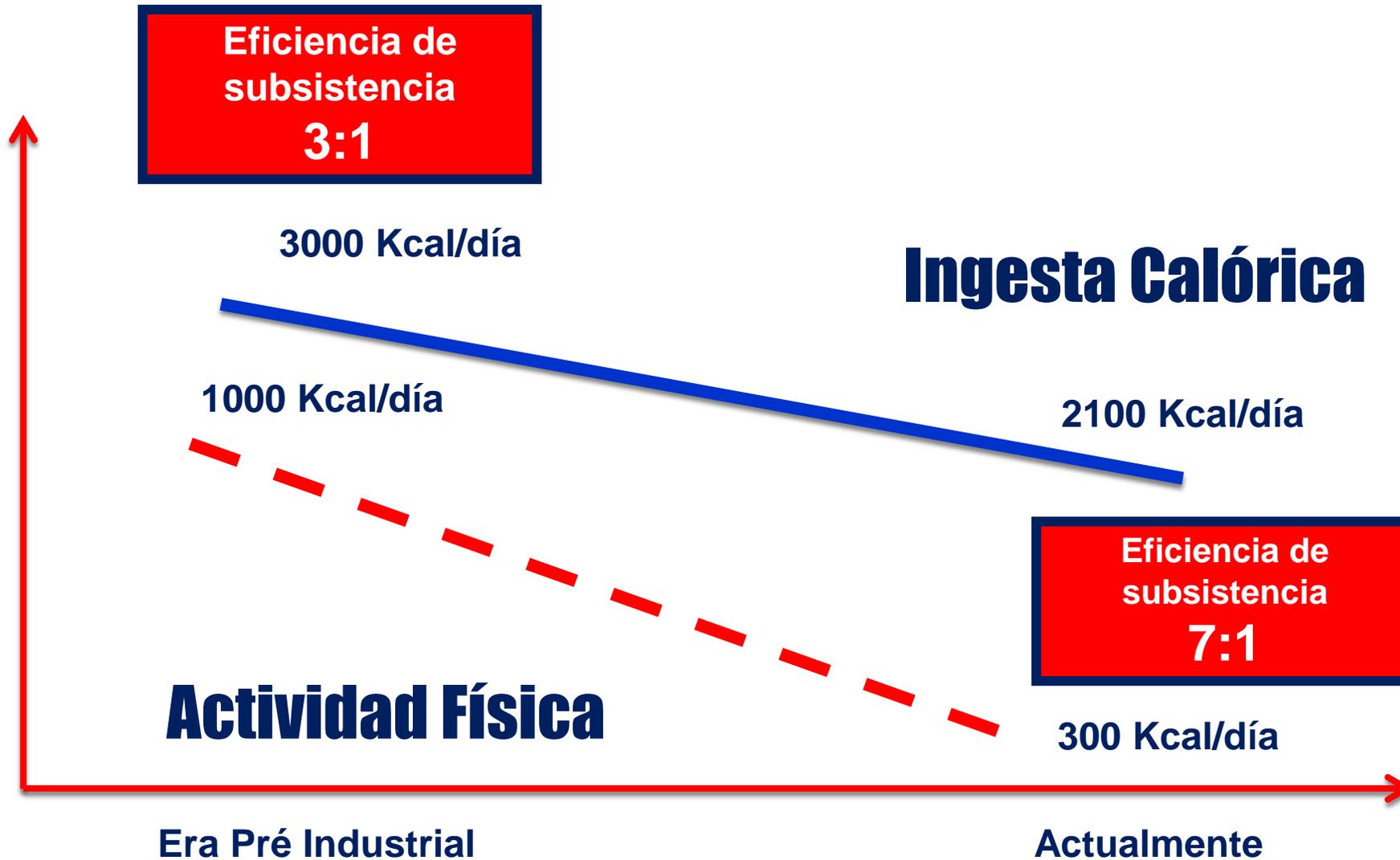
SEDENTARISMO



OBESIDAD



Evolución de la ingesta calórica y el gasto energético





NEAT
2000 kcal/día



50 años



NEAT
300 a 700 kcal/día

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL *of*
MEDICINE®

Obesity, Abdominal Obesity, Physical Activity, and Caloric Intake in US Adults: 1988 to 2010



Uri Ladabaum, MD, MS,^{a,b} Ajitha Mannalithara, PhD,^{a,b} Parvathi A. Myer, MD, MHS,^{a,b} Gurkirpal Singh, MD^{a,b}

^a*Division of Gastroenterology and Hepatology, ^bDepartment of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif.*

The American Journal of Medicine (2014) 127, 717-727

Obesity, Abdominal Obesity, Physical Activity, and Caloric Intake in US Adults: 1988 to 2010



Uri Ladabaum, MD, MS,^{a,b} Ajitha Mannalithara, PhD,^{a,b} Parvathi A. Myer, MD, MHS,^{a,b} Gurkirpal Singh, MD^{a,b}

^aDivision of Gastroenterology and Hepatology, ^bDepartment of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif.

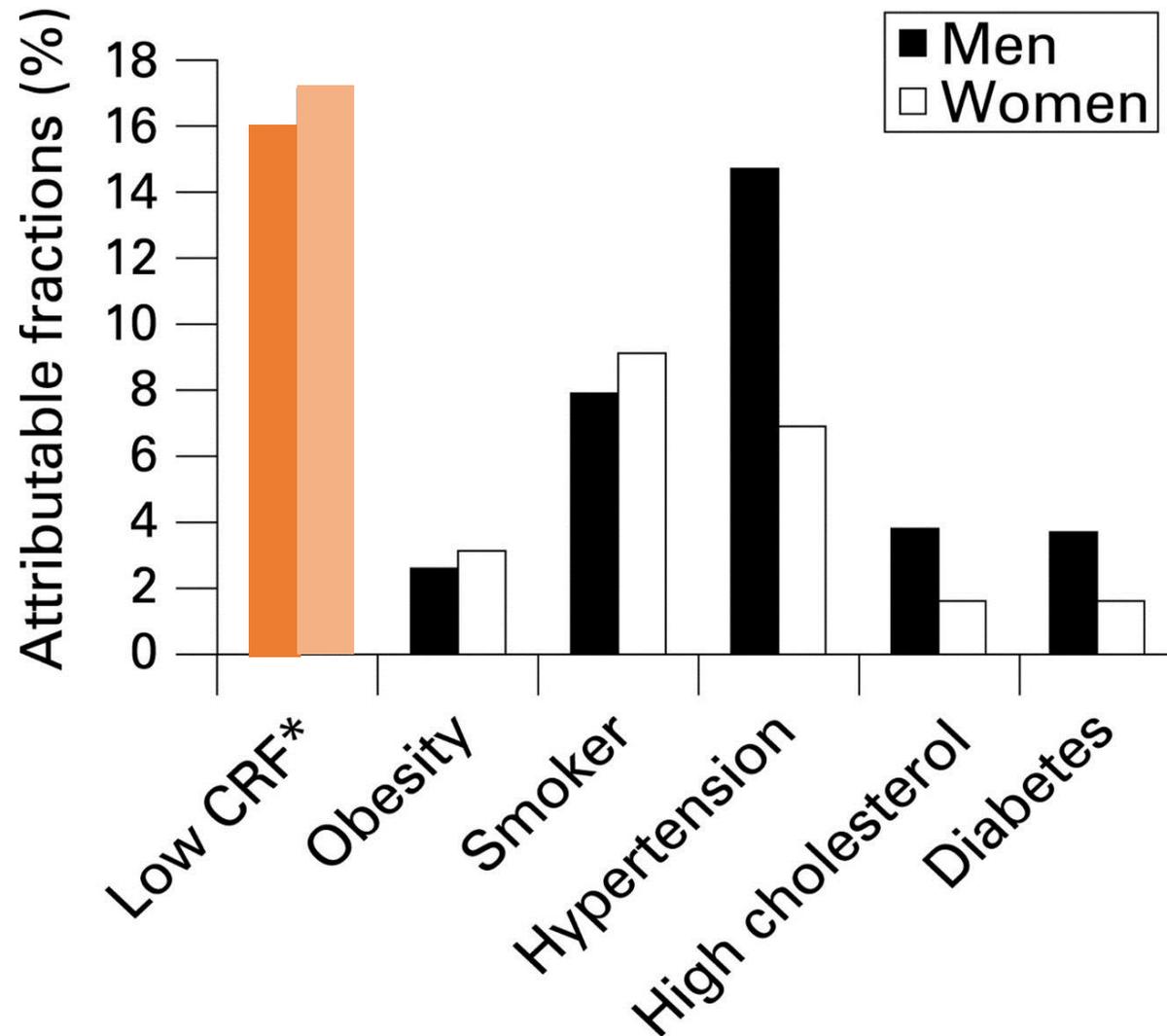
- ↑ IMC, circunferencia de cintura, la prevalencia de la obesidad y la prevalencia de la obesidad abdominal.
- No se encontraron pruebas de que la ingesta media diaria de calorías ha aumentado en la última 2 décadas.
- **Asociaciones significativas entre el nivel reportado de la actividad física en el tiempo libre en la población y todas las medidas de la obesidad.**

Pregunta

Haga un Ranking de los siguientes factores de riesgo por número de muertes a nivel mundial

- Tabaco
- Obesidad
- Presión arterial elevada
- Inactividad física
- Glucosa sanguínea elevada

Attributable fractions (%) for all-cause deaths in 40 842 (3333 deaths) men and 12 943 (491 deaths) women in the Aerobics Center Longitudinal Study.



Blair S N Br J Sports Med 2009;43:1-2

"El cuerpo privado de movimiento se deteriora como el agua estancada".

Nacovich Ambodick, 1786



Avances en Salud y Deporte

- Quinta Fase de la Transición Epidemiológica

• **Relación Inactividad física/enfermedades**

- Efectos “pleiotrópico” del ejercicio
- Epigenética
- Myokinas
 - Browning o Empardamiento
- Telómeros

Relación entre la inactividad física y el desarrollo de la enfermedades

Inactividad física



Relación entre la inactividad física y el desarrollo de la enfermedades

Inactividad física



Disminuye la masa muscular y aumenta adiposidad abdominal

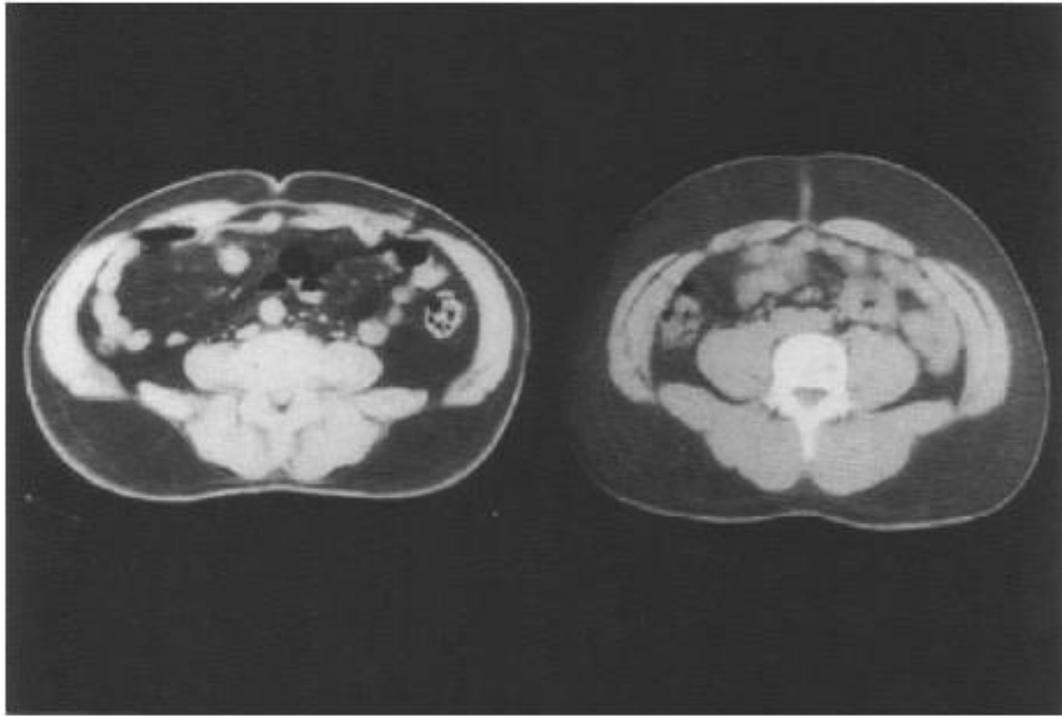
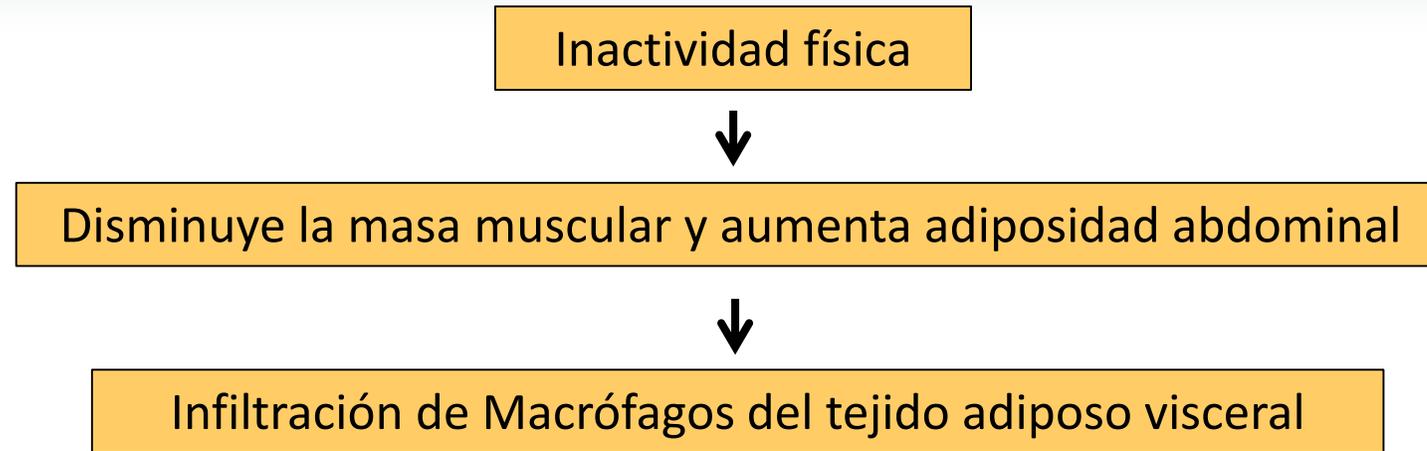
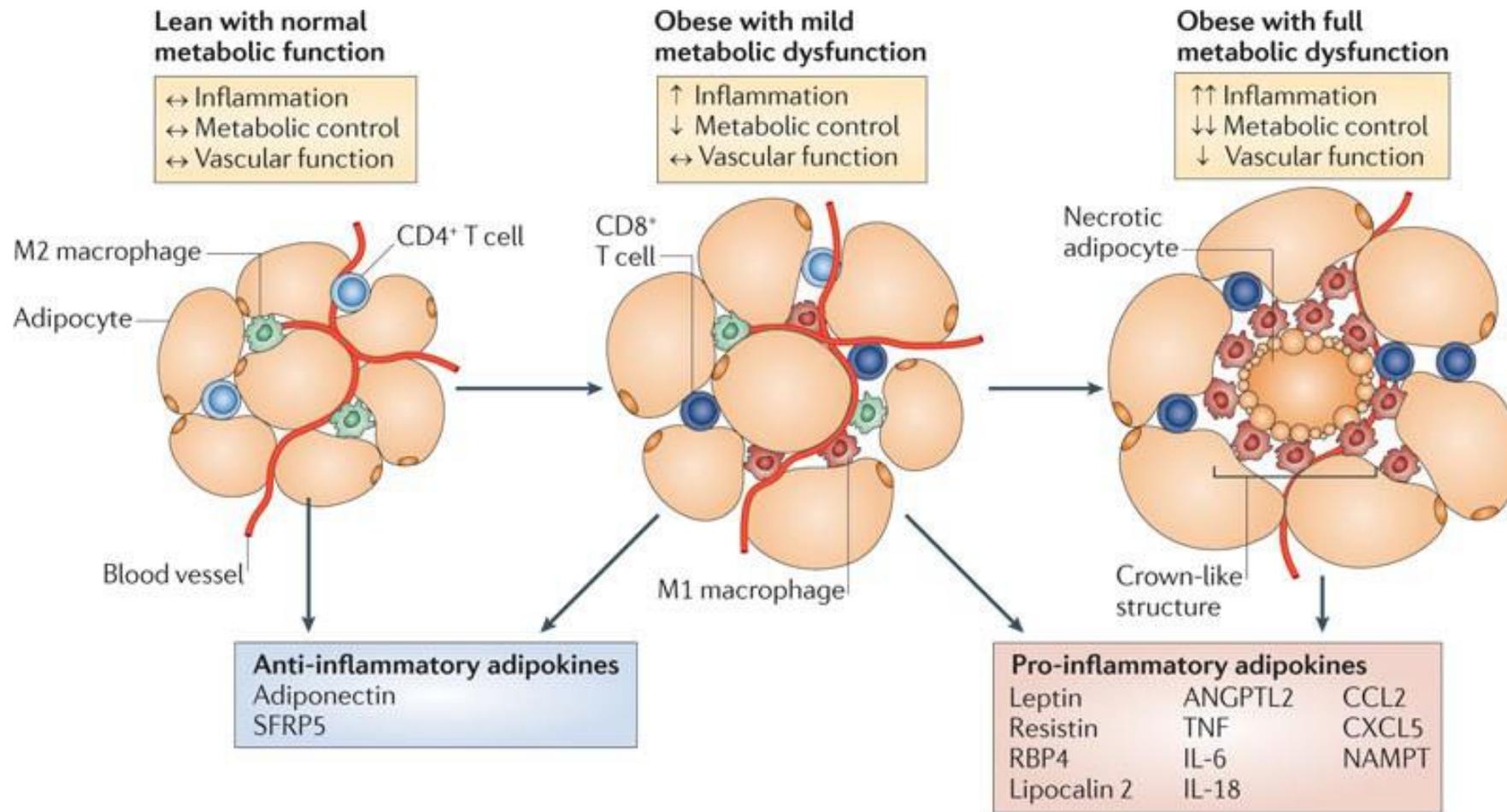


Figure 3. Abdominal CT scan of an active Sumo wrestler (right) showing a large amount of sc fat with relatively little visceral fat compared with a person of similar adiposity (left). [Adapted from Y. Matsuzawa et al: Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 3(suppl 2):187S-194S, 1995 (392), with permission. © John Wiley & Sons, Inc.



Relación entre la inactividad física y el desarrollo de la enfermedades



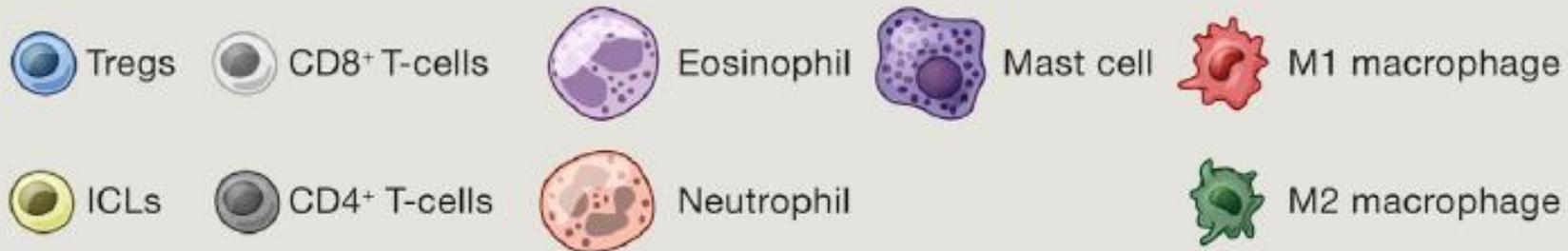
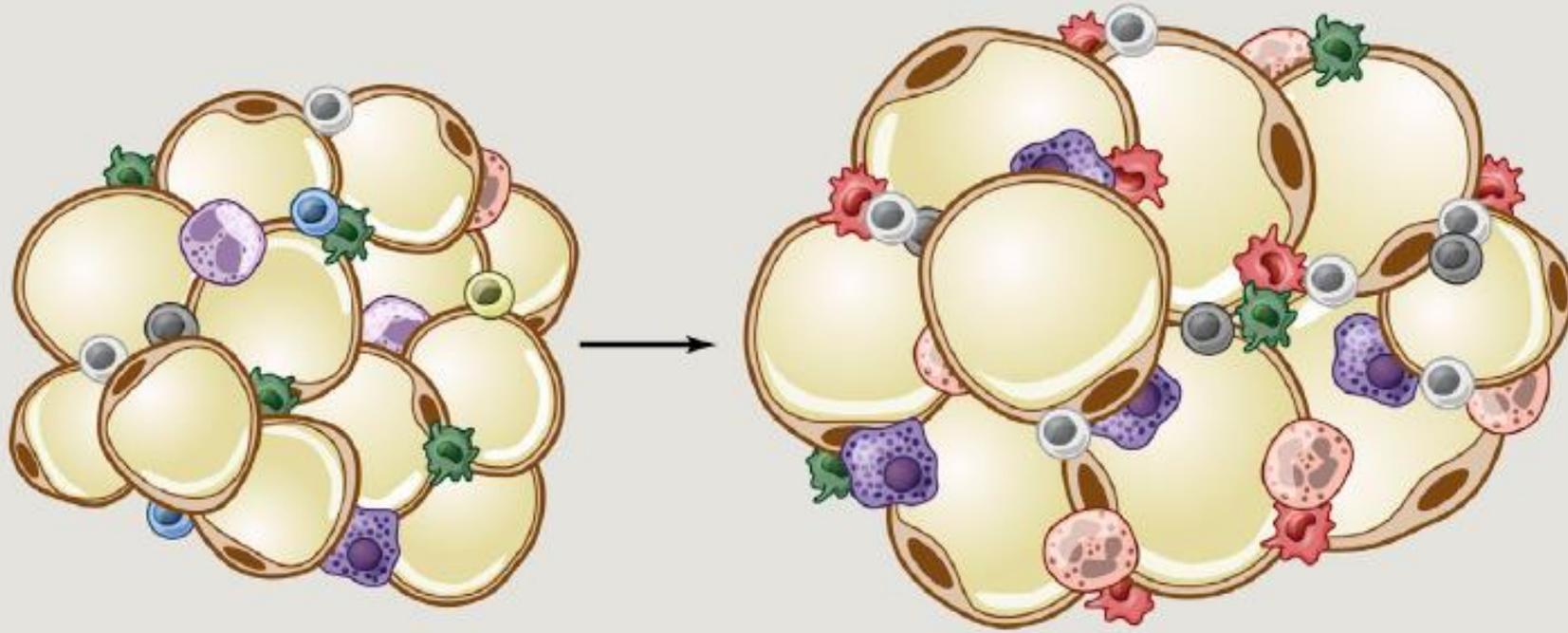


Nature Reviews | Immunology

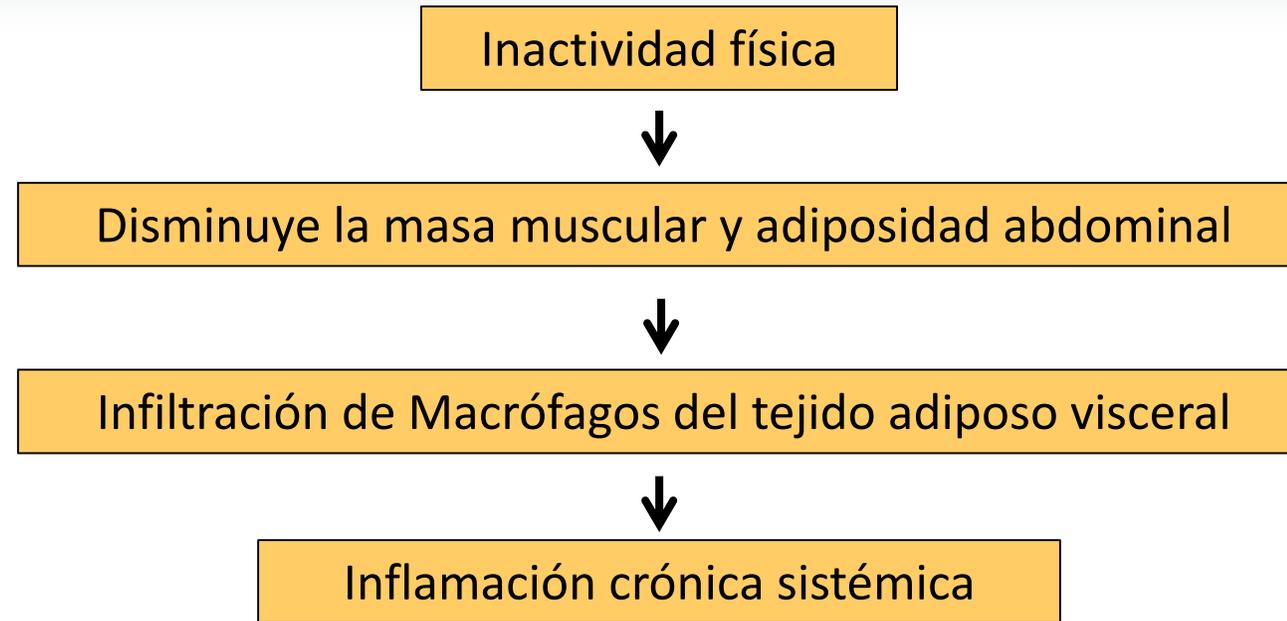
Focus on metabolism and Immunology 2011 february

Lean, insulin sensitive

Obese, insulin resistant

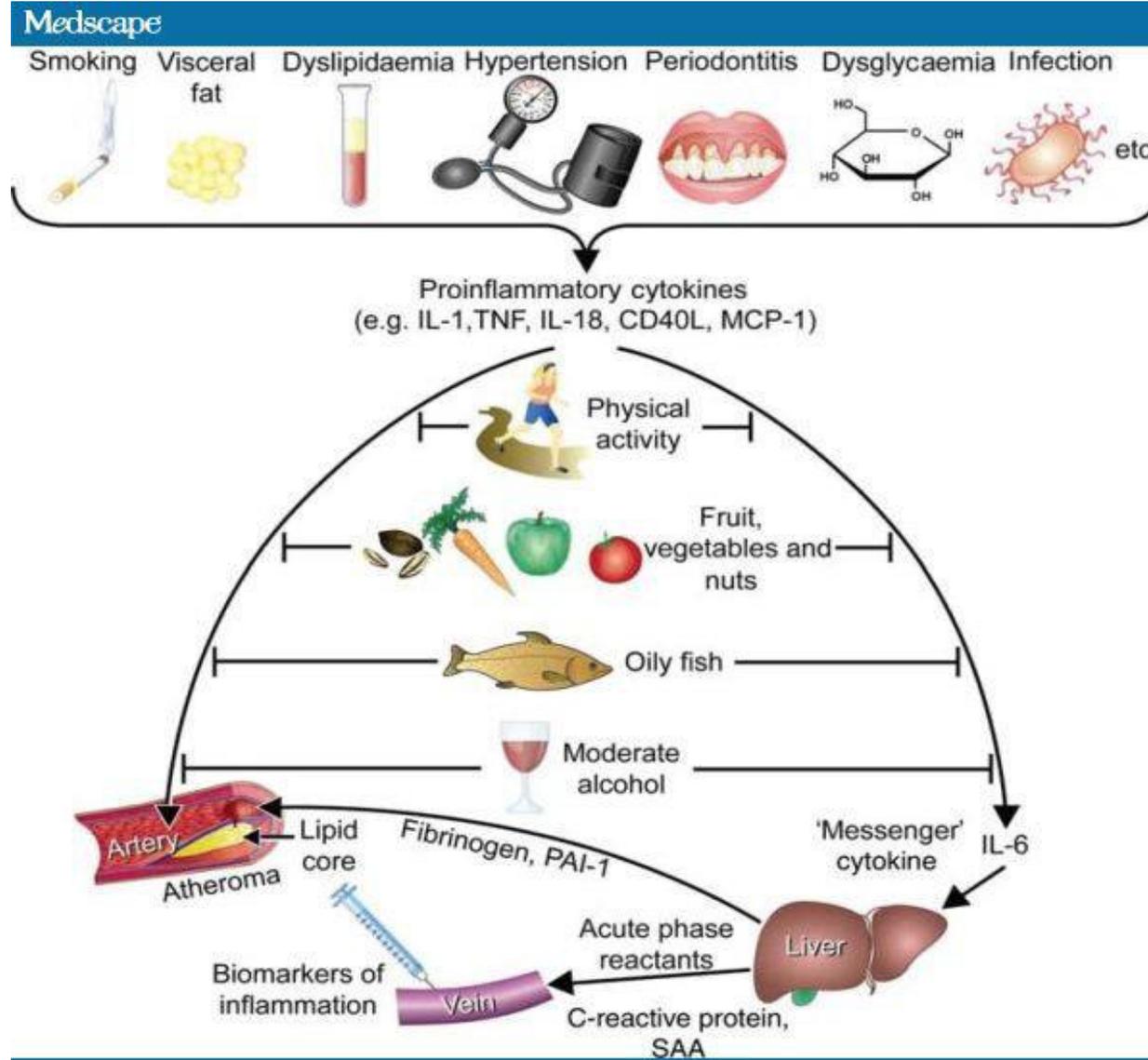


Relación entre la inactividad física y el desarrollo de la enfermedades

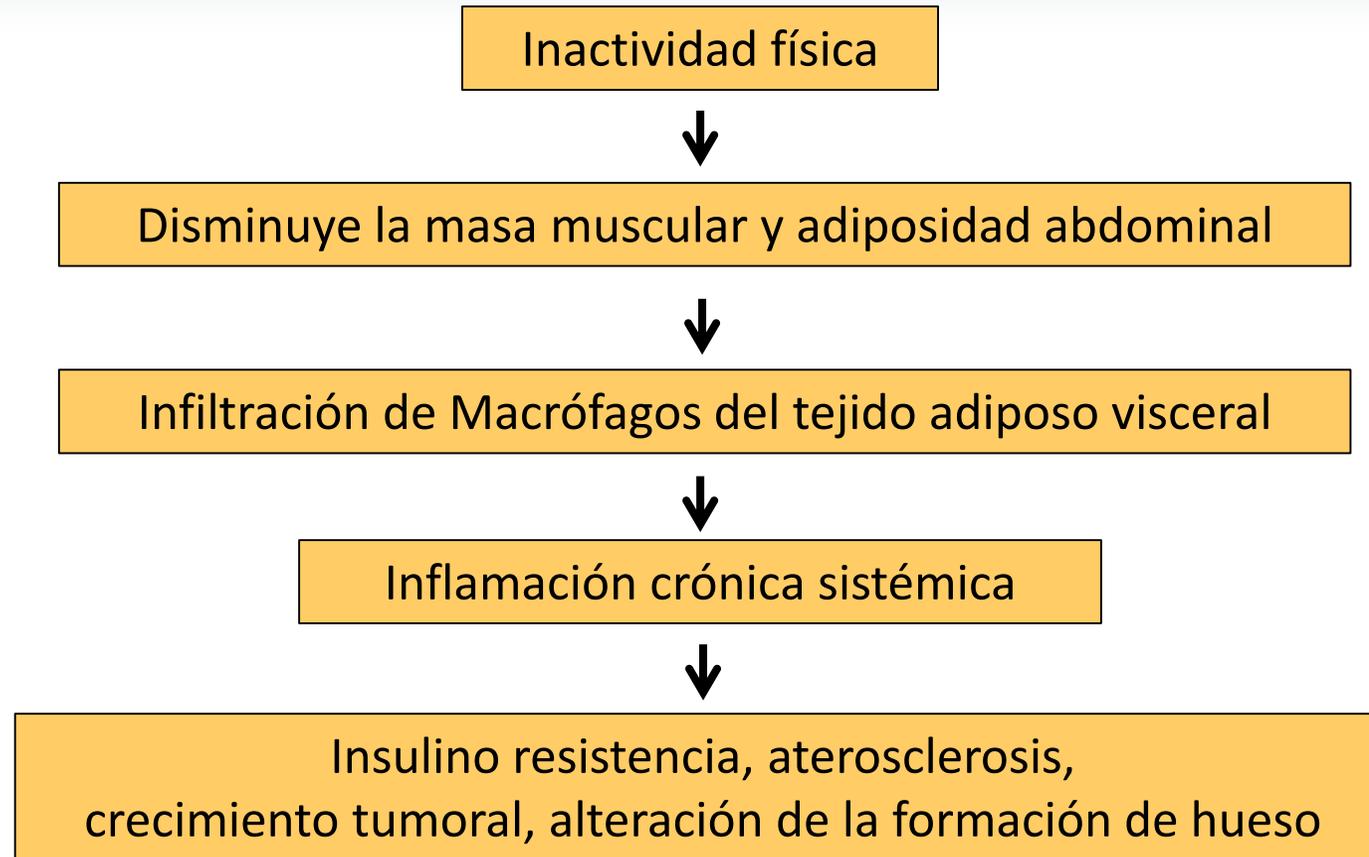


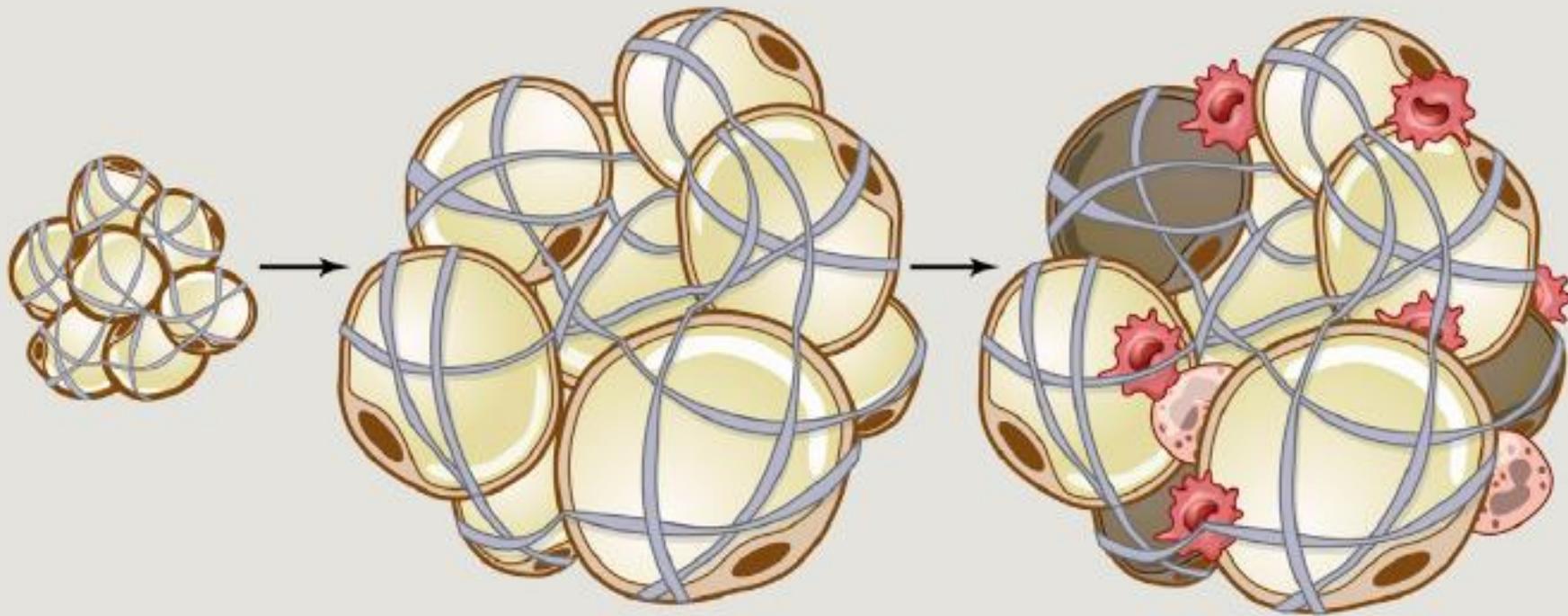
INFLAMADORES Y ANTIINFLAMATORIOS

Sedentarismo



Relación entre la inactividad física y el desarrollo de la enfermedades





Hypertrophy

Adipocyte death
Hypoxia
Inflammation
Insulin resistance

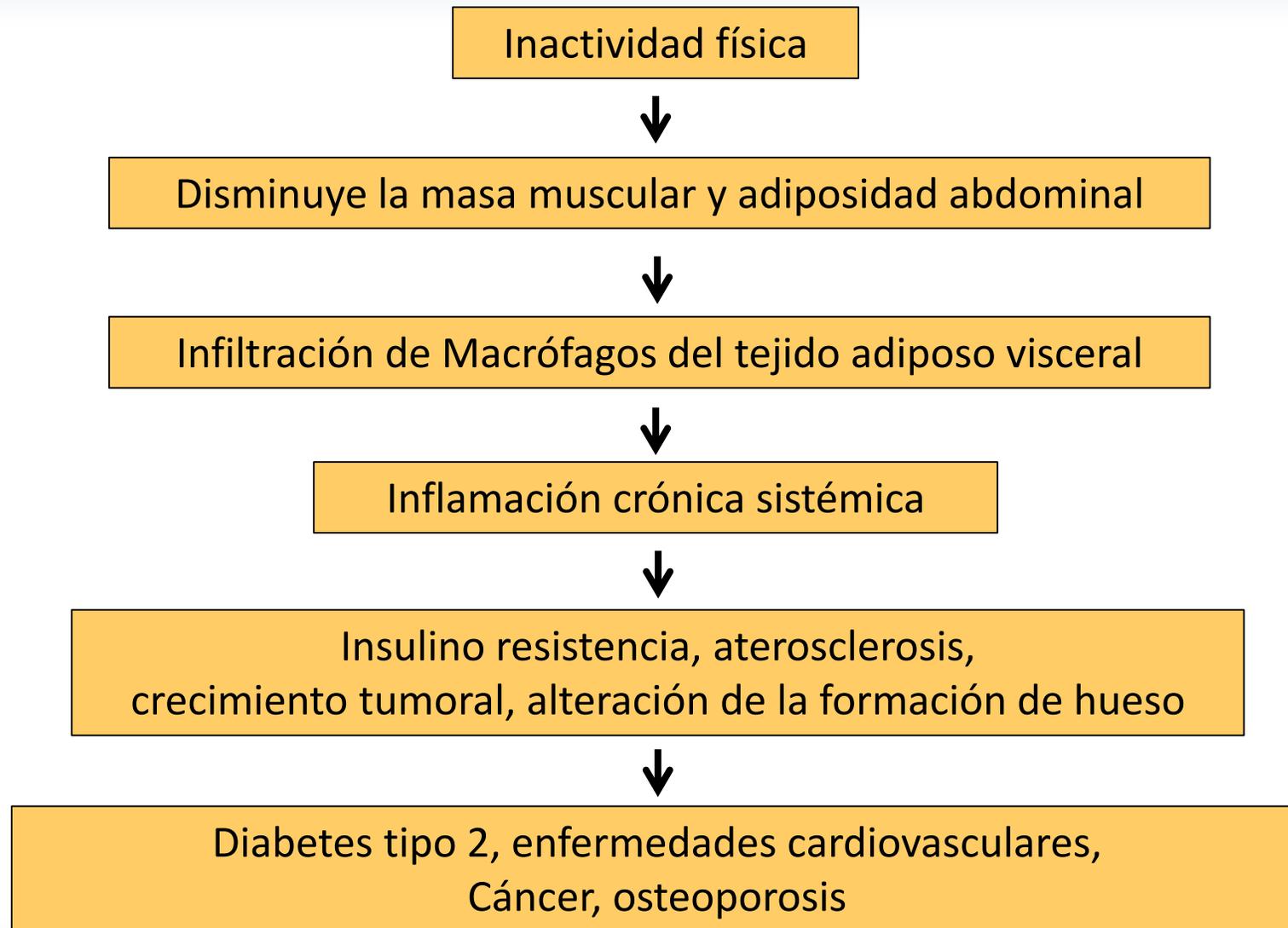


Adipocyte



Macrophages, other inflammatory immune cells

Relación entre la inactividad física y el desarrollo de la enfermedades



© Randy Glasbergen
www.glasbergen.com



“Deje de descansar en paz y **empiece a hacer algo de ejercicio**”

Avances en Salud y Deporte

- Quinta Fase de la Transición Epidemiológica
- Relación Inactividad física y enfermedades

• Efecto “pleiotrópico” del ejercicio

- Epigenética
- Myokinas
 - Browning o Empardamiento
- Telómeros

PLEIOTROPÍA.

(del griego pleío, "**muchos**", y tropo, "**cambios**").

1. Fenómeno por el cual un hecho es responsable de efectos fenotípicos o caracteres distintos y no relacionados.

Biología y Metabolismo del Músculo Esquelético



- 600 músculos
- 40% de la de peso corporal
- 30% de la tasa metabólica en reposo
- +++ almacenamiento de glucógeno
- ↑ 20 TMB respecto al reposo

Funciones del MÚSCULO

- Movilidad
- Equilibrio
- Producción de calor (energía)
- Genera fuerza física

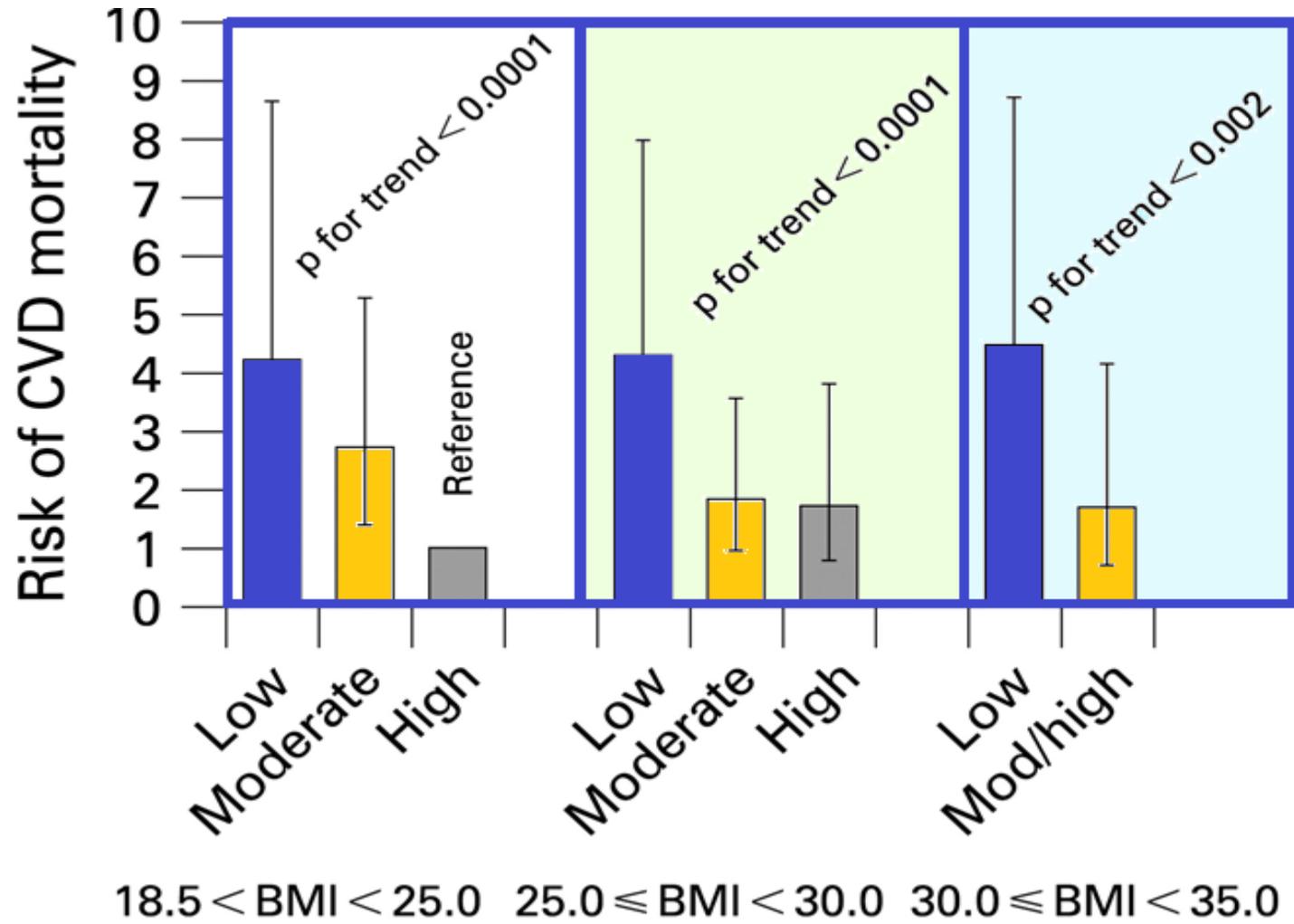


K Iizuka et al. **Skeletal Muscle Is an Endocrine Organ.** J Pharmacol Sci **125**, 125 – 131 (2014)





Risk of cardiovascular disease mortality by cardiorespiratory fitness and body mass index categories, 2316 men with type 2 diabetes at baseline, 179 deaths.



Los beneficios de la
Actividad Física Regular son
independientes
de otros factores (peso
corporal, medicamentos, etc.)



Avances en Salud y Deporte

- Quinta Fase de la Transición Epidemiológica
- Relación Inactividad física y enfermedades
- Efecto “pleiotrópico” del ejercicio

• **Epigenética**

- Myokinas
 - Browning o Empardamiento
- Telómeros

© Randy Glasbergen
glasbergen.com



**“La causa de mi sobrepeso es una mala genética.
Nací con boca y estomago”**

Las tres sorpresas de la Epigenética

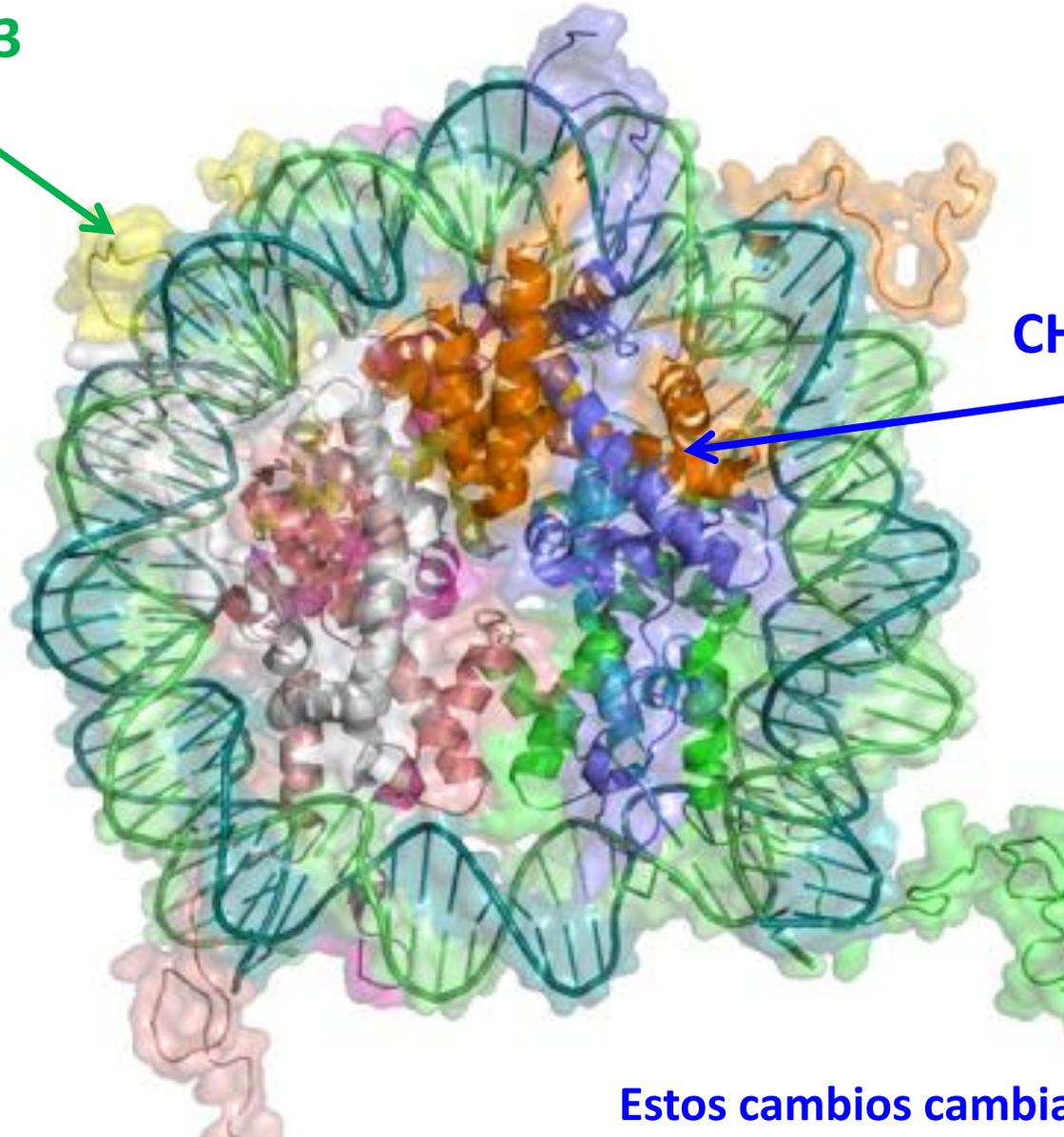
- Para la obesidad, la resistencia a la insulina y la DM2, la epigenética parecería tener tanta o más importancia que las modificaciones estructurales del DNA (Genoma)
- Los cambios epigenéticos se pueden heredar por **varias generaciones**
- Los cambios epigenéticos del **padre** también hacen cambiar al fenotipo

QUE ES LA EPIGENÉTICA

- Modificaciones en la **expresión de genes** sin alteraciones en la secuencia del ADN (Genoma)
 - Metilación
 - Modificaciones en las Histonas (Metil, Acetil, etc.)
 - Metilación de mRNA
- Los cambio epigenéticos pueden ser pasados a varias generaciones

**Metilación
del ADN**

CH3



Modificación en la
estructura de las
Histonas pueden
cambiar la expresión
del ADN

CH3

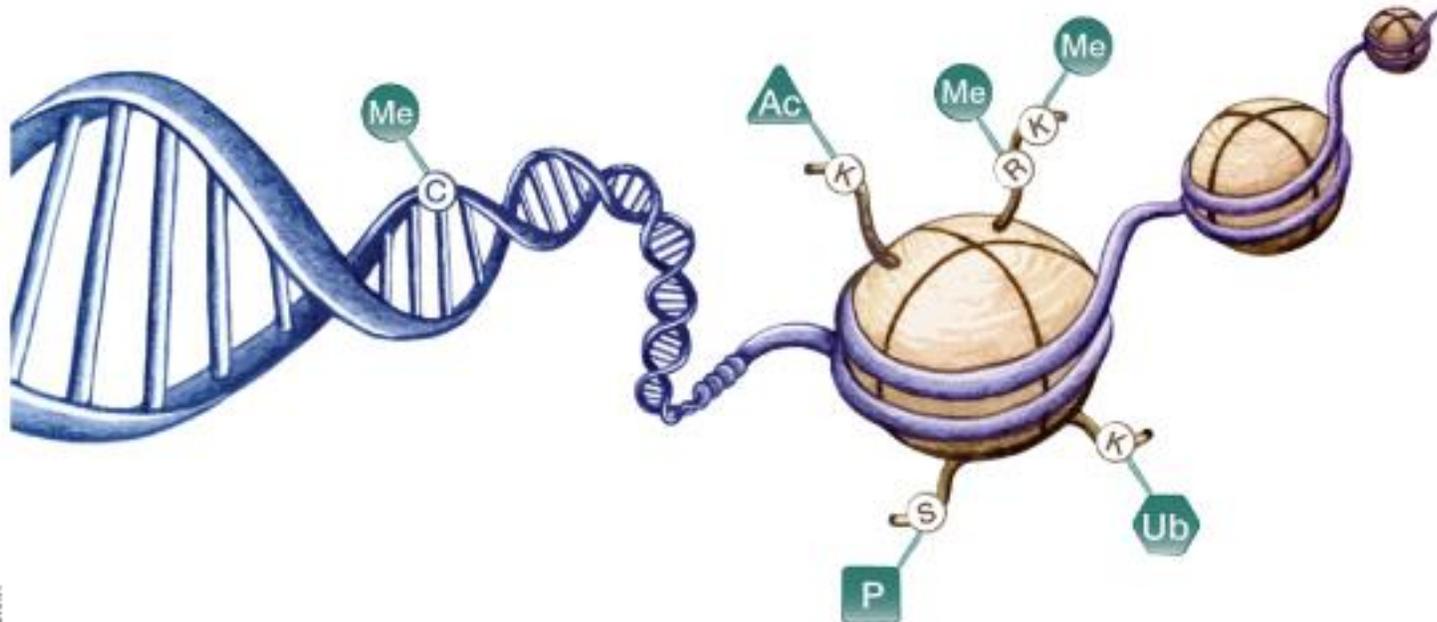
**Metilación
de las
HISTONAS**

**Estos cambios cambias la expresión de los genes:
ESCONDEN o EXPRESAN MÁS EN MAS TEJIDOS.**

En conjunto los cambios epigenéticos
En el individuo no se llama “Epigenoma”.

Como se trata mas que nada
de “Metilaciones”, se llama ...

“METILOMA”
(como en Genoma)





**La nutrición durante el embarazo
y la infancia son factores
importantes para las
modificaciones epigenéticas**

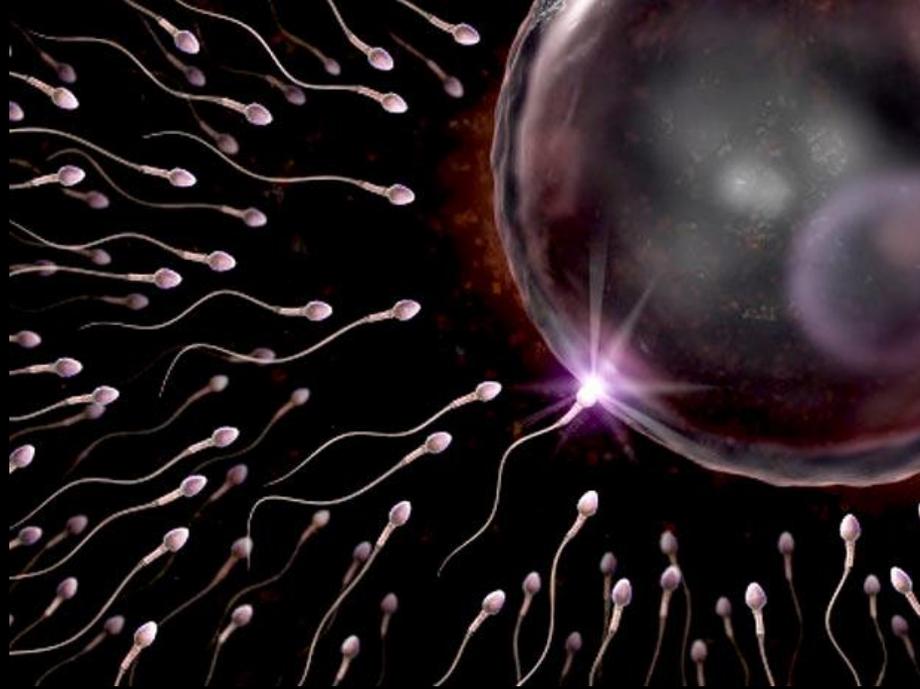




“Somos lo que
Comemos ...



más lo que
nuestras madres
comieron durante el
Embarazo”

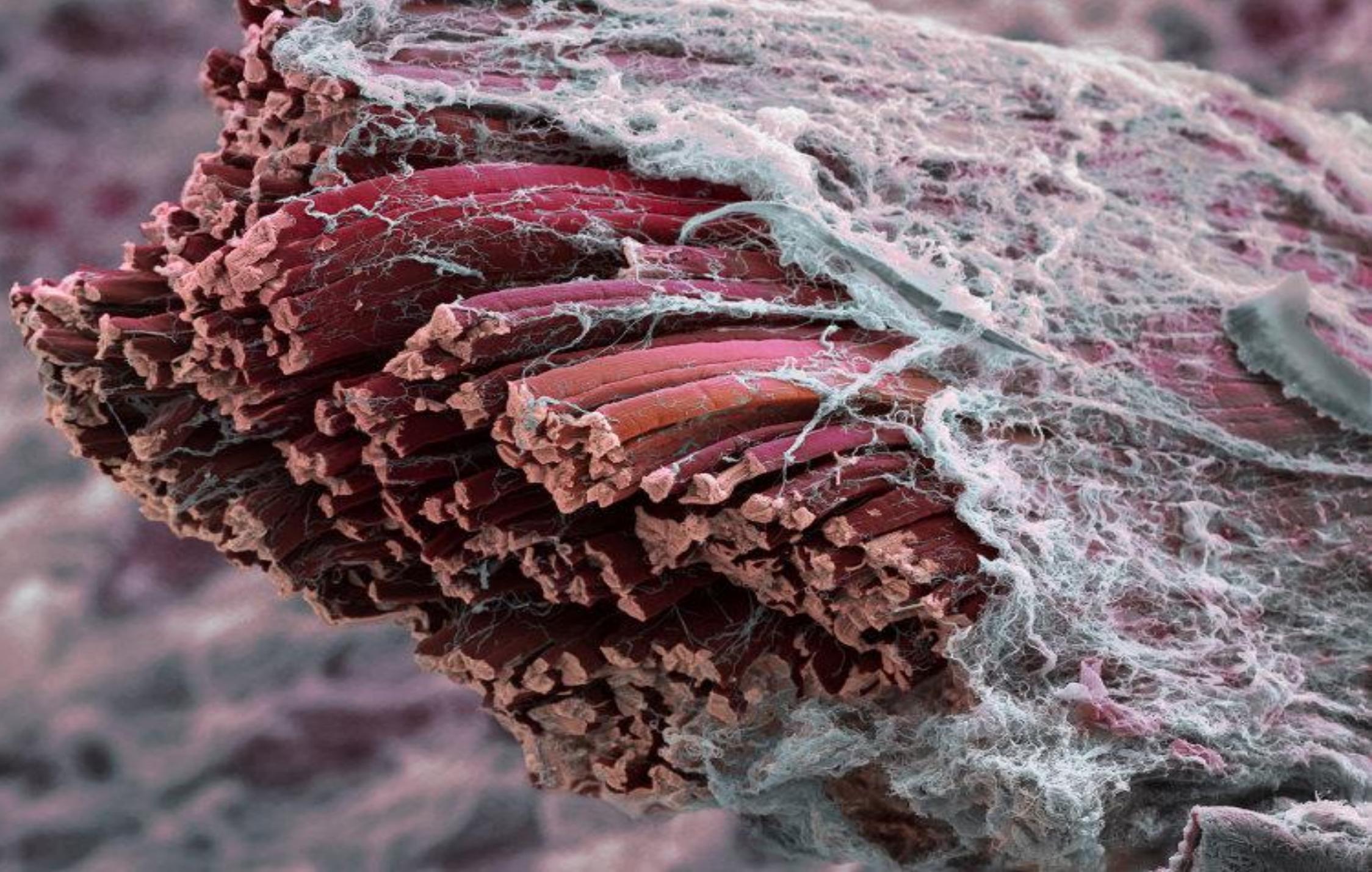


... más lo que nuestros padres anduvieron
comiendo en la época de nuestra concepción
y lo que nuestra abuela paterna comió
durante el embarazo de nuestro padre.

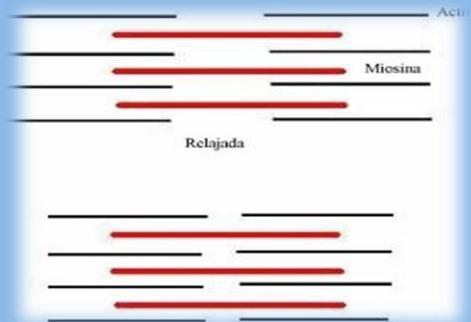


**La ACTIVIDAD FÍSICA
¿es importante para las
modificaciones epigenéticas?**





ESTÍMULOS



Contracción muscular

PERTURBACIÓN HOMEOSTÁTICA

↑Ca⁺

↑AMP/ATP

Alt. Estado
REDOX =
↑NADH

↓PO₂ =
Hipoxia
tisular

↑ON

SENSOR

↑Ca+K

↑AMPK

SIRTUINAS

↓pH

SEÑALES TRANSCRIPCIÓN

↑ HIF

DEACETILACIÓN

FOSFORILACIÓN

EXPRESIÓN GENÉTICA

MIOGÉNESIS

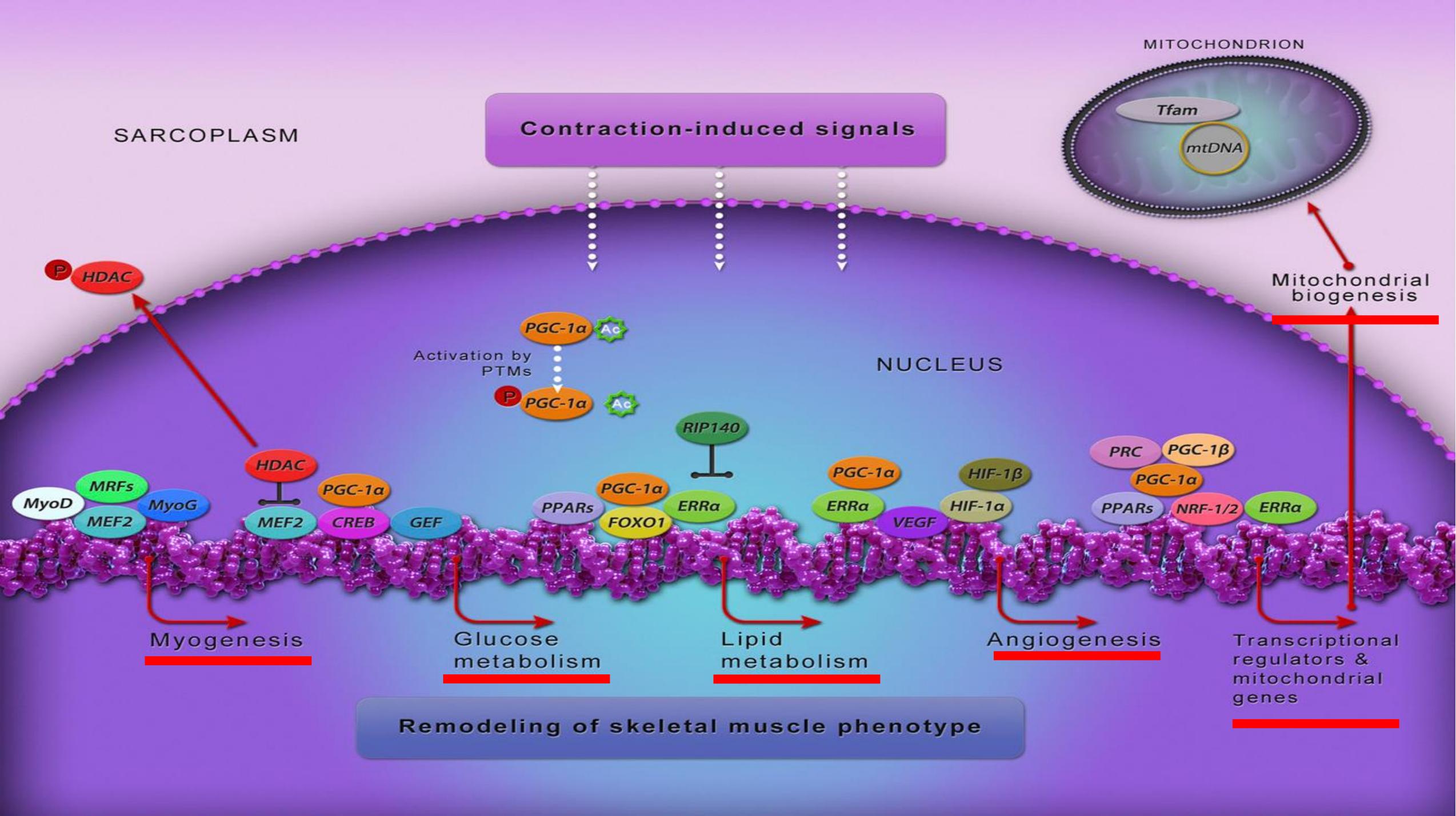
GLUCOLISIS

LIPÓSIS

ANGIOGÉNESIS

BIOGENESIS
MITOCONCDRIAL

Gene	Symbol	Genetic modification	Reference
Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α	PGC-1 α	mTg	Lin 2002 ¹³ ; Calvo 2008 ¹⁴
Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 β	PGC-1 β	mTg	Arany 2007 ¹⁵
Peroxisome proliferator-activated receptor- δ	PPAR δ ; PPAR δ -VP16	mTg	Luquet 2003 ¹⁶ ; Wang 2004 ¹⁷
Receptor-interacting protein 140	RIP140	mKO	Seth 2007 ¹⁸
Calcineurin A	ca-CnA	mTg	Naya 2000 ¹⁹
Folliculin	FLCN	mKO	Hasumi 2012 ²⁰
Mads Box Transcription Enhancer Factor 2	MEF2C-VP16	mTg	Potthoff 2007 ²¹
Interleukin 15	IL15	mTg	Quinn 2013 ²²
Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 1	Nur77	mTg	Chao 2012 ²³
Mitochondrial triiodothyronine receptor	T3R (p43)	mTg	Casas 2008 ²⁴
Phosphoenolpyruvate carboxykinase, cytosolic	PEPCK-C	mTg	Hakimi 2007 ²⁵
Retinoblastoma-like 1	p107	mKO	Scime 2010 ²⁶
β -2 adrenergic receptor	β 2AR	KO	Voltarelli 2012 ²⁷
Nuclear receptor corepressor 1	NCoR1	mKO	Yamamoto 2011 ²⁸
Interleukin 15 receptor α	IL15Ra	KO	Pistilli 2011 ²⁹
Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV	CAMKIV	mTg	Wu 2002 ³⁰
p38 MAP Kinase	p38	mTg	Akimoto 2005 ³¹



EJERCICIO

Medio ambiente

Célula muscular

Cambios epigenéticos

Expresión
MiARNs

Modificaciones
Histona

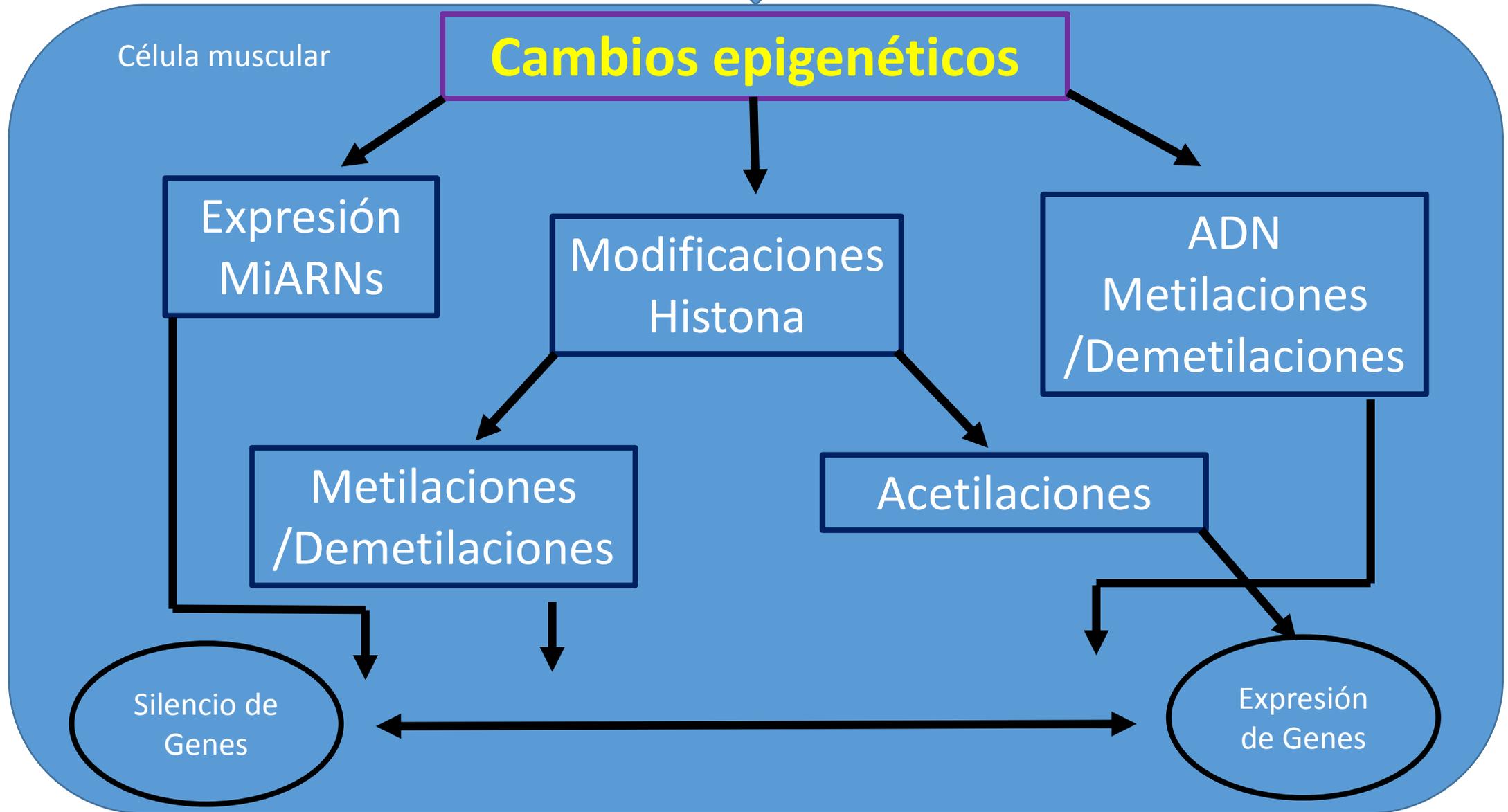
ADN
Metilaciones
/Demetilaciones

Metilaciones
/Demetilaciones

Acetilaciones

Silencio de
Genes

Expresión
de Genes



Avances en Salud y Deporte

- Quinta Fase de la Transición Epidemiológica
- Relación Inactividad física y enfermedades
- Efecto “pleiotrópico” del ejercicio
- Epigenética

• **Myokinas**

- Browning o Empardamiento
- Telómeros

Todo bicho que camina
va a parar al asador

Todo bicho que camina
va a producir **Myokinas**



- Show additional filters
- Article types
 - Clinical Trial
 - Review
 - More ...
- Text availability
 - Abstract
 - Free full text
 - Full text
- PubMed Commons
 - Reader comments
- Publication dates
 - 5 years
 - 10 years
 - Custom range...
- Species
 - Humans
 - Other Animals

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to:

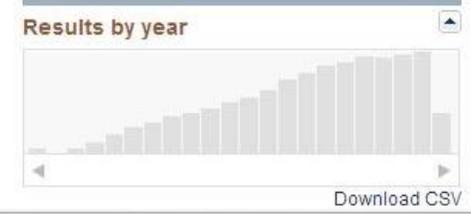
Did you mean: **adipokine** (2 items)

Results: 1 to 20 of 28582 << First < Prev Page 1 of 1430 Next > Last >>

- [Cardiovascular Disease Risk amongst African Black Patients with Rheumatoid Arthritis: The Need for Population Specific Stratification.](#)
Solomon A, Tsang L, Woodiwiss AJ, Millen AM, Norton GR, Dessein PH.
Biomed Res Int. 2014;2014:826095. Epub 2014 Jul 23. Review.
PMID: 25157371 [PubMed - as supplied by publisher] [Free Article](#)
[Related citations](#)
- [Role of T cells in malnutrition and obesity.](#)
Gerriets VA, MacIver NJ

Filters: [Manage Filters](#)

New feature
Try the new Display Settings option - Sort by Relevance



- Show additional filters
- Article types
 - Clinical Trial
 - Review
 - More ...
- Text availability
 - Abstract
 - Free full text
 - Full text
- Publication dates
 - 5 years
 - 10 years
 - Custom range...
- Species
 - Humans
 - Other Animals

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to:

Did you mean: **myokines** (2760 items)

Results: 1 to 20 of 120 << First < Prev Page 1 of 6 Next > Last >>

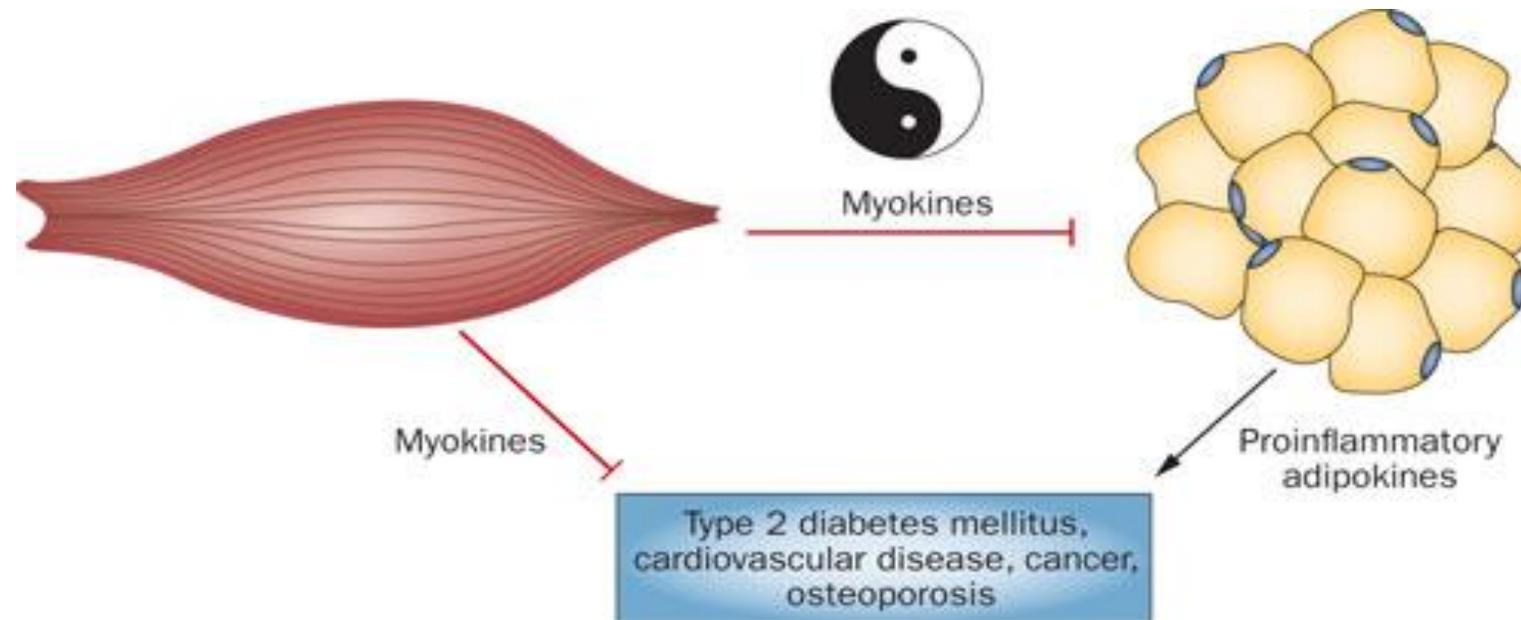
- [Effects of the exercise-induced myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro.](#)
Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA.
Int J Cancer. 2014 Aug 14. doi: 10.1002/ijc.29142. [Epub ahead of print]
PMID: 25124080 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related citations](#)
- [Protective effect of myokine IL-15 against H₂O₂-mediated oxidative stress in skeletal muscle cells.](#)
Li F, Li Y, Tang Y, Lin B, Kong X, Oladele OA, Yin Y.
Mol Biol Rep. 2014 Aug 8. [Epub ahead of print]
PMID: 25103021 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related citations](#)
- [Myokine IL-15 regulates the crosstalk of co-cultured porcine skeletal muscle satellite cells and](#)

Filters: [Manage Filters](#)

New feature
Try the new Display Settings option - Sort by Relevance

- Related searches
- [myokines review](#)
 - [exercise-induced myokines and their role in chronic diseases](#)
 - [myokines in insulin resistance and type 2 diabetes](#)
 - [muscle myokines](#)
 - [role of myokines in exercise and metabolism](#)
- Titles with your search terms

Interacción entre myokines y adipokines representan un equilibrio de yin–yang



Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. (2012) Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ
Nat. Rev. Endocrinol. doi:10.1038/nrendo.2012.49

Exercise and Health: Can Biotechnology Confer Similar Benefits?

R. Sanders Williams*, William E. Kraus

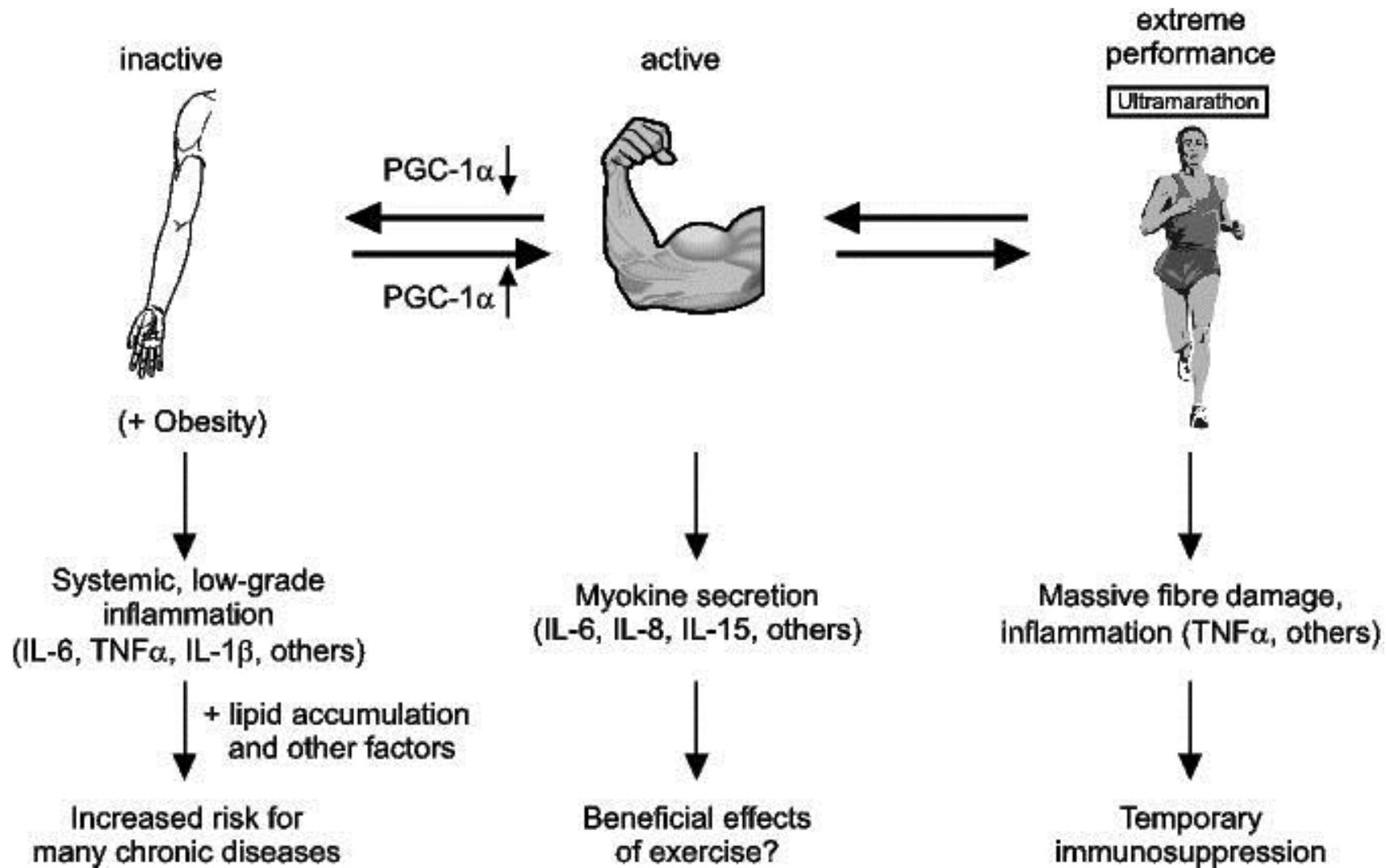


PLoS, Medicine, 2005, v2, i3



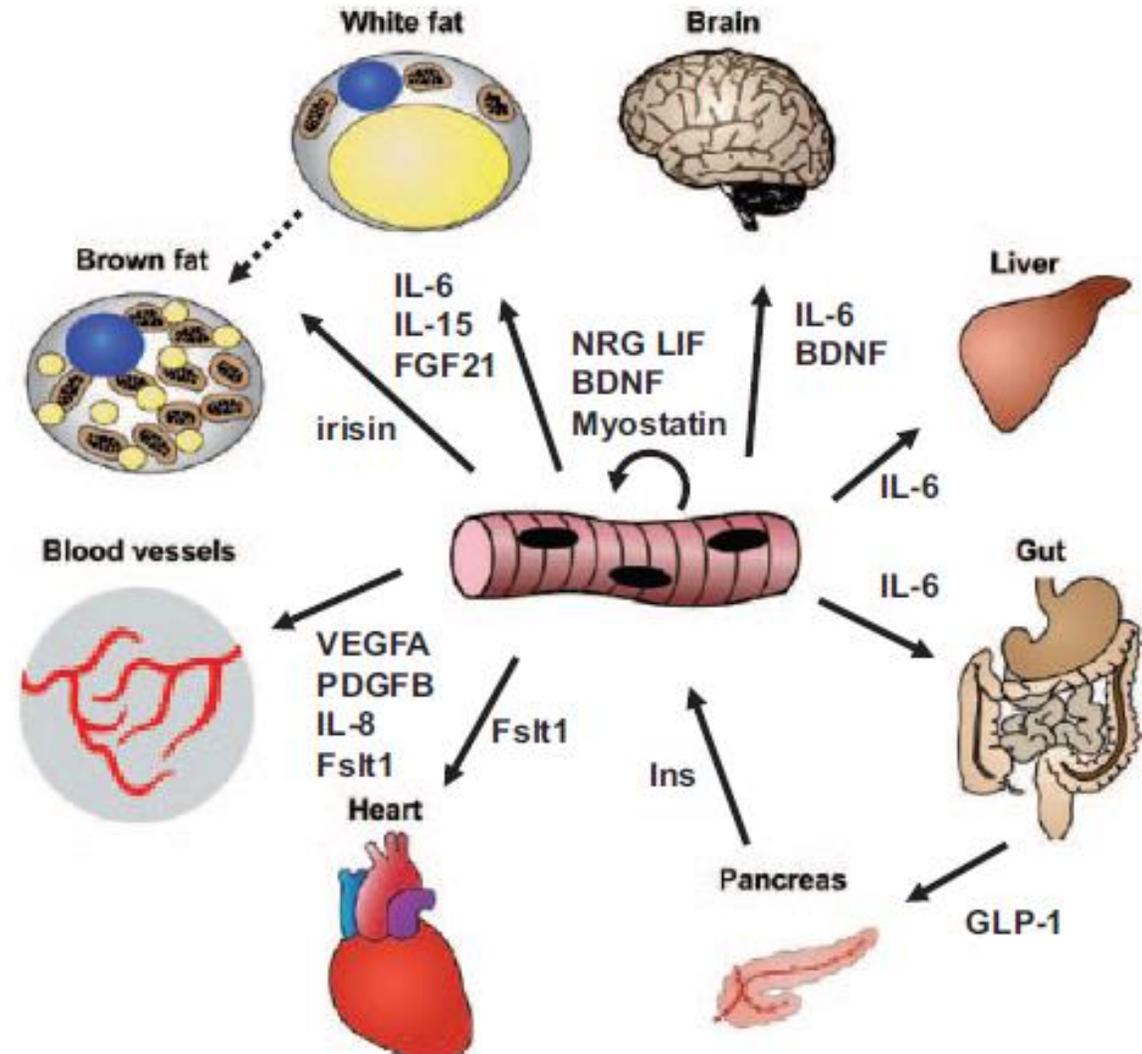
**“ Voy a prescribirle un “Quemador de grasa”.
Eso sí, para que haga efecto el cuerpo tiene que elevar la
temperatura, por lo que después de ingerirlo
camine no menos de 30 minutos”**





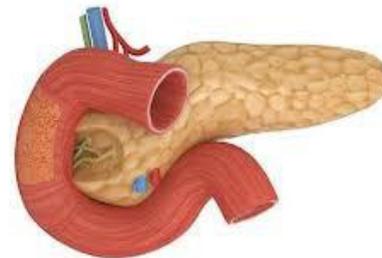
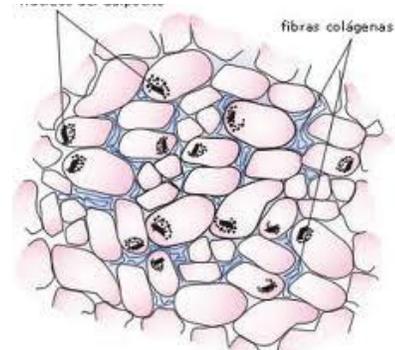
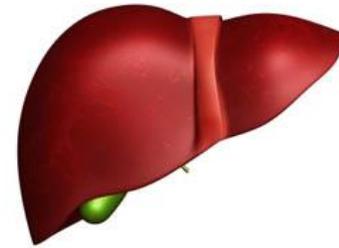
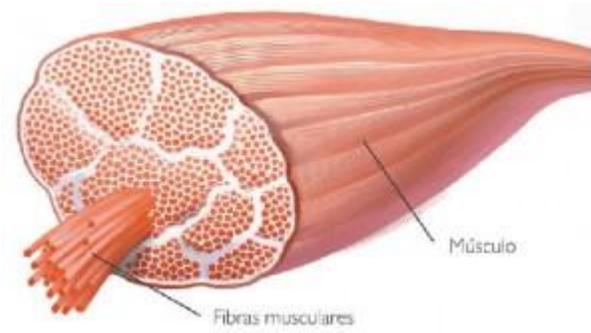
Arnold A, and col, Gerontology, 2011,57,37

Miosito es un
órgano
secretor



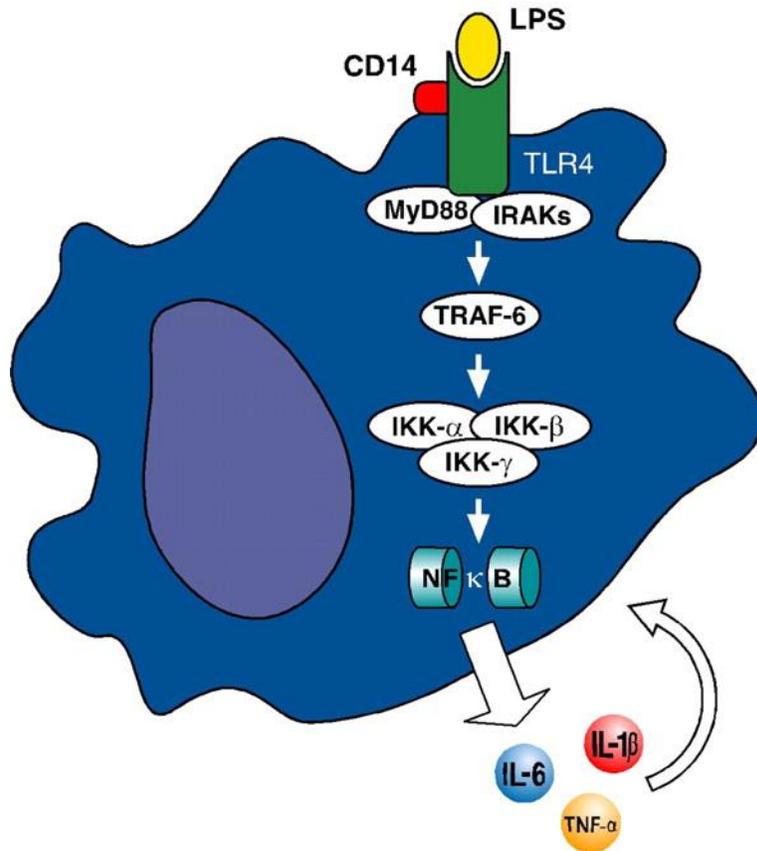
Running Forward: New Frontiers in Endurance Exercise Biology. *Circulation*. 2014;129:798-810

IL6

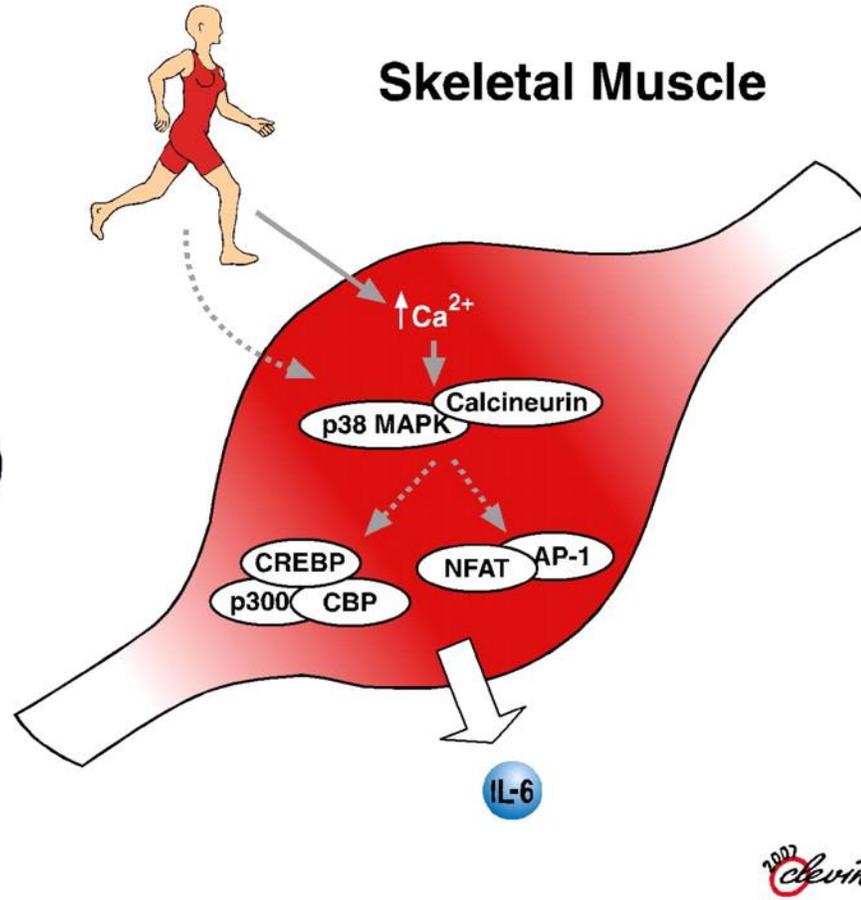


Vías de señalización por macrófago y músculo

Macrophage



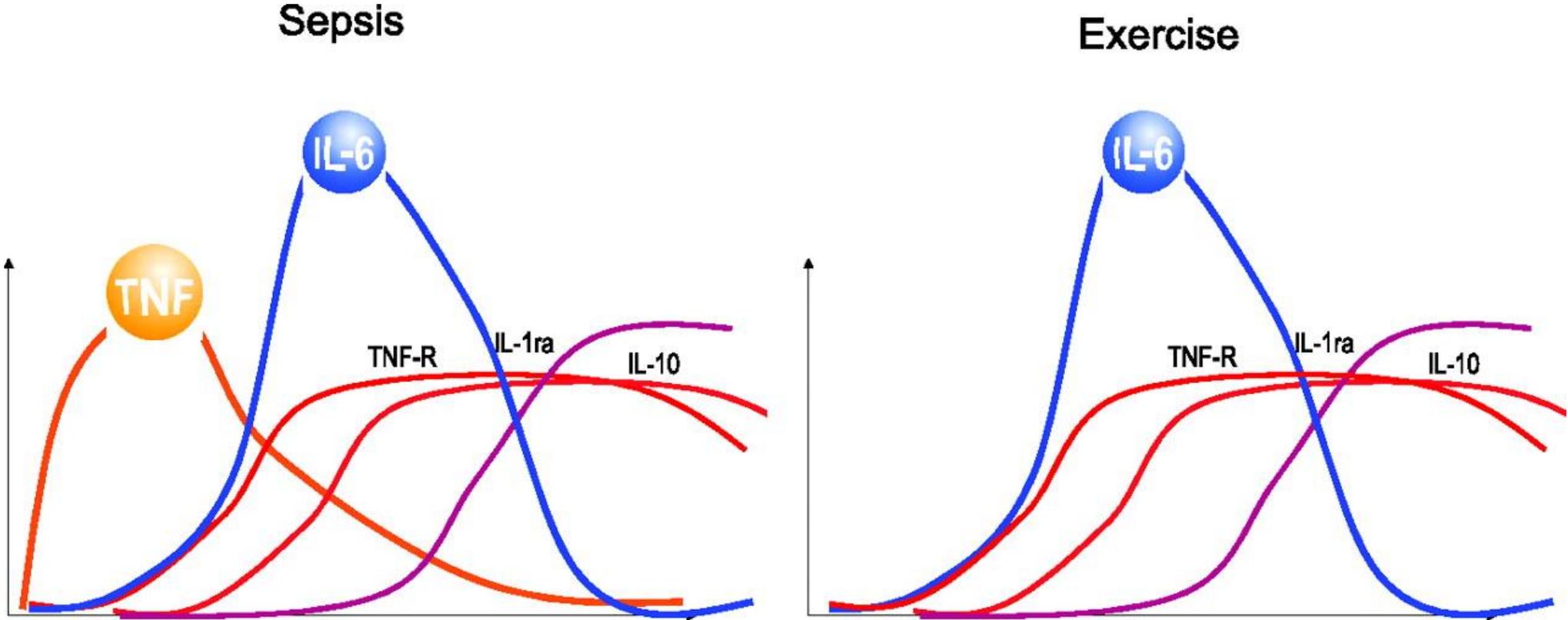
Skeletal Muscle



Pedersen B K , and Febbraio M A *Physiol Rev*
2008;88:1379-1406

Physiological Reviews

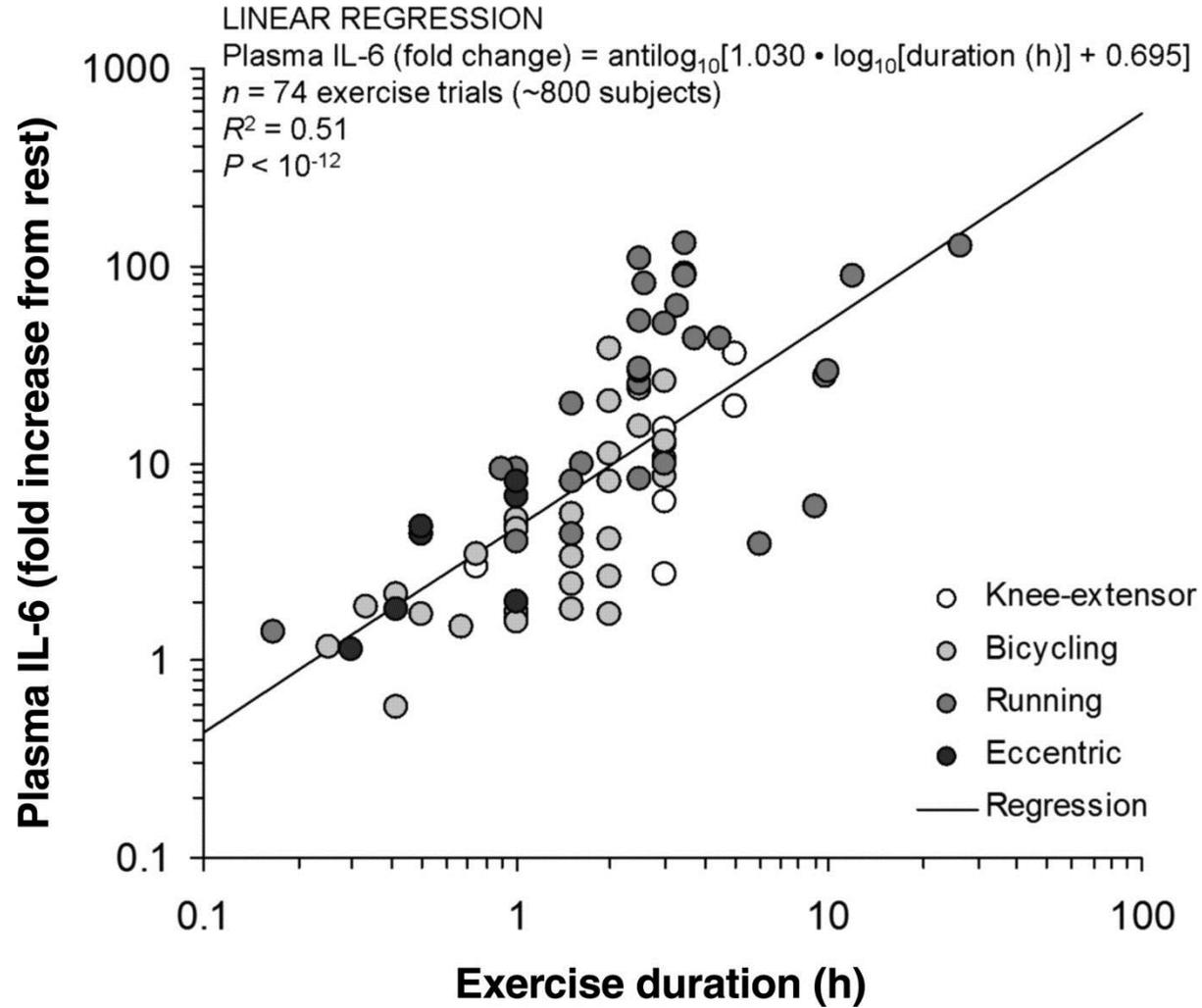
Comparison of sepsis-induced versus exercise-induced increases in circulating cytokines.



Pedersen B K , and Febbraio M A *Physiol Rev* 2008;88:1379-1406

Physiological Reviews

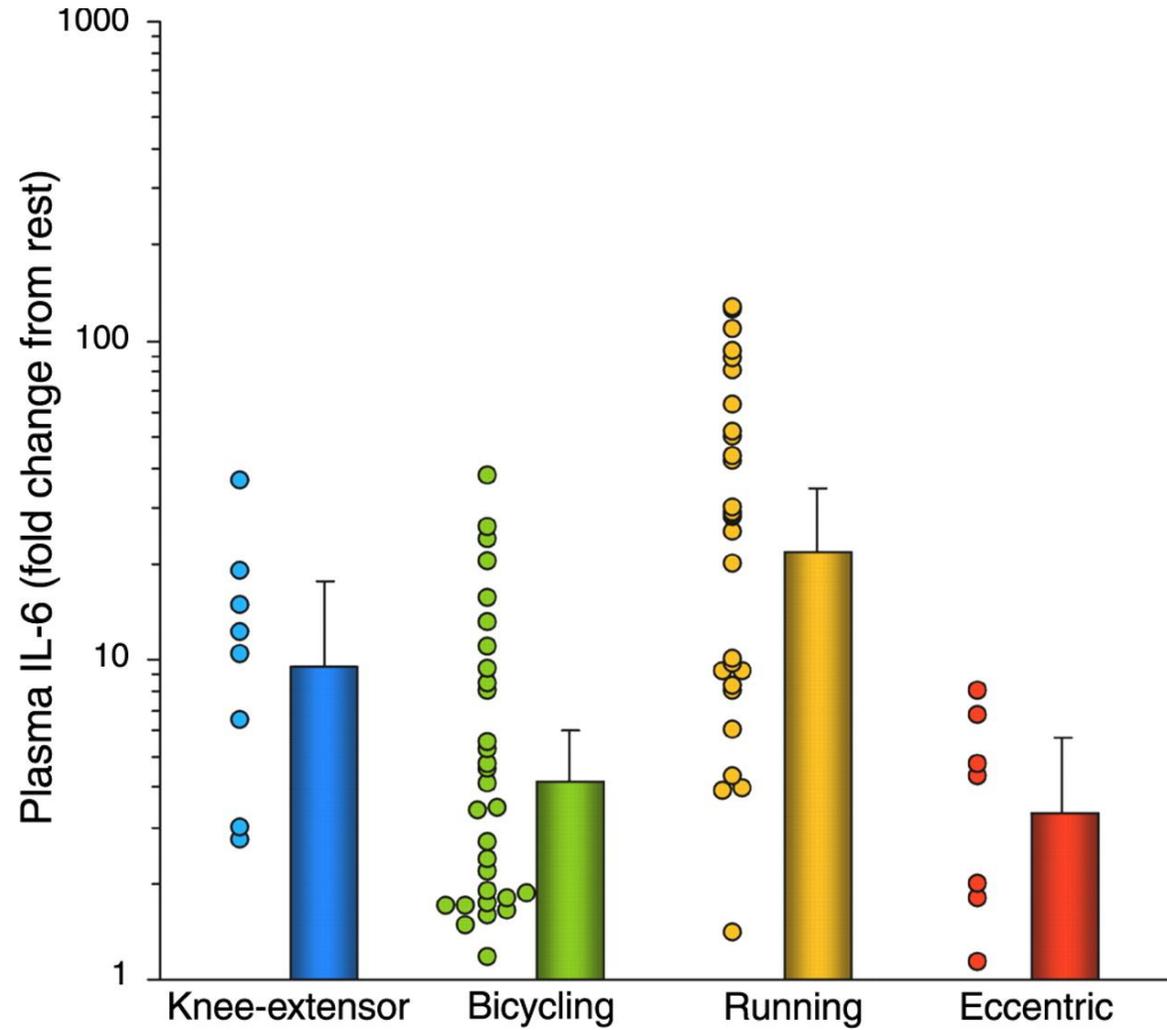
IL6 y Duración de ejercicio



Pedersen B K , and Febbraio M A *Physiol Rev*
2008;88:1379-1406

Physiological Reviews

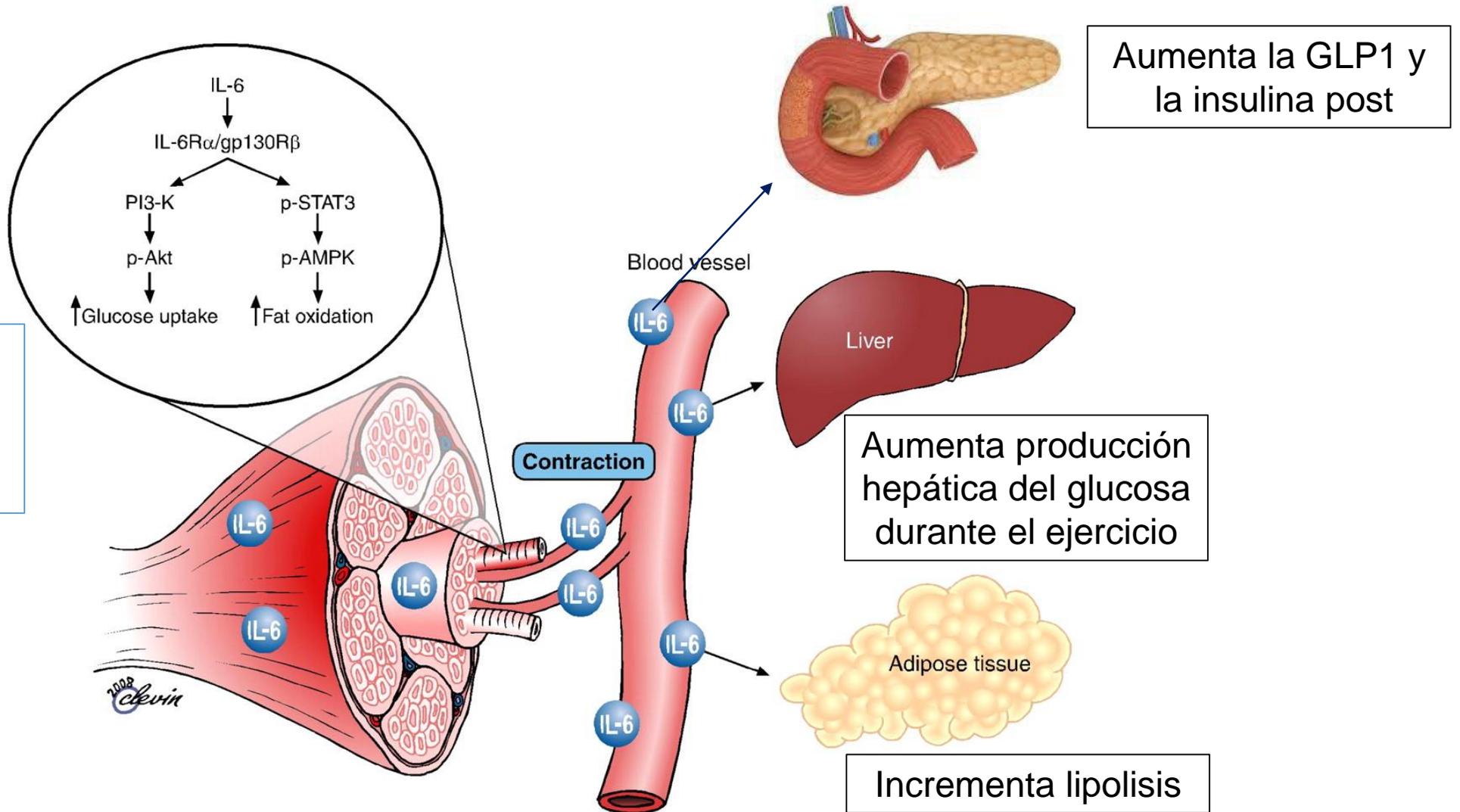
IL6 y Tipo de ejercicio



Pedersen B K , and Febbraio M A *Physiol Rev*
2008;88:1379-1406

Physiological Reviews

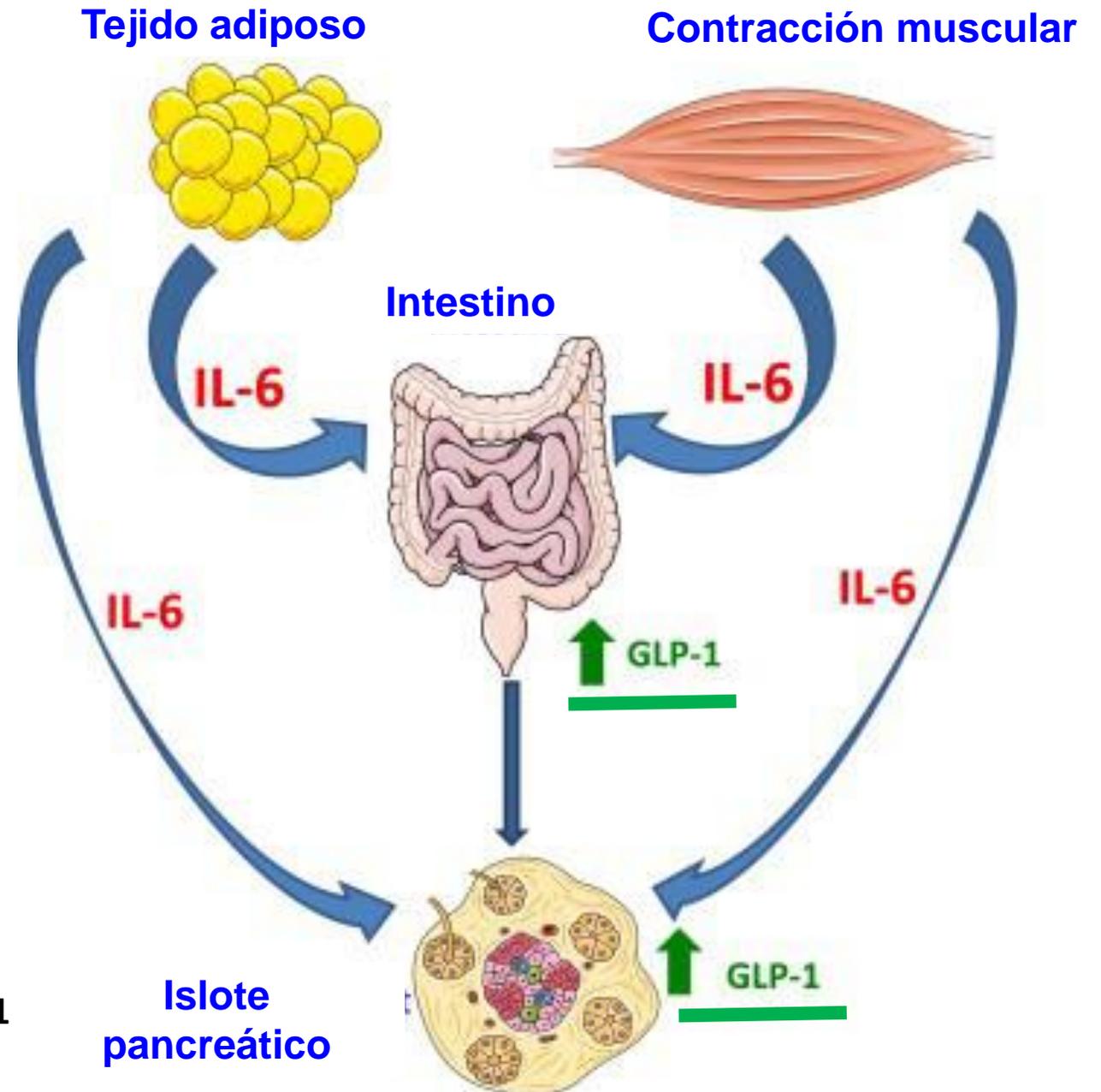
Acciones metabólicas de la IL-6 muscular



Pedersen B K , and Febbraio M A *Physiol Rev* 2008;88:1379-1406

Physiological Reviews

IL-6 estimula producción de INSULINA vía GLP-1 en comida post-ejercicio



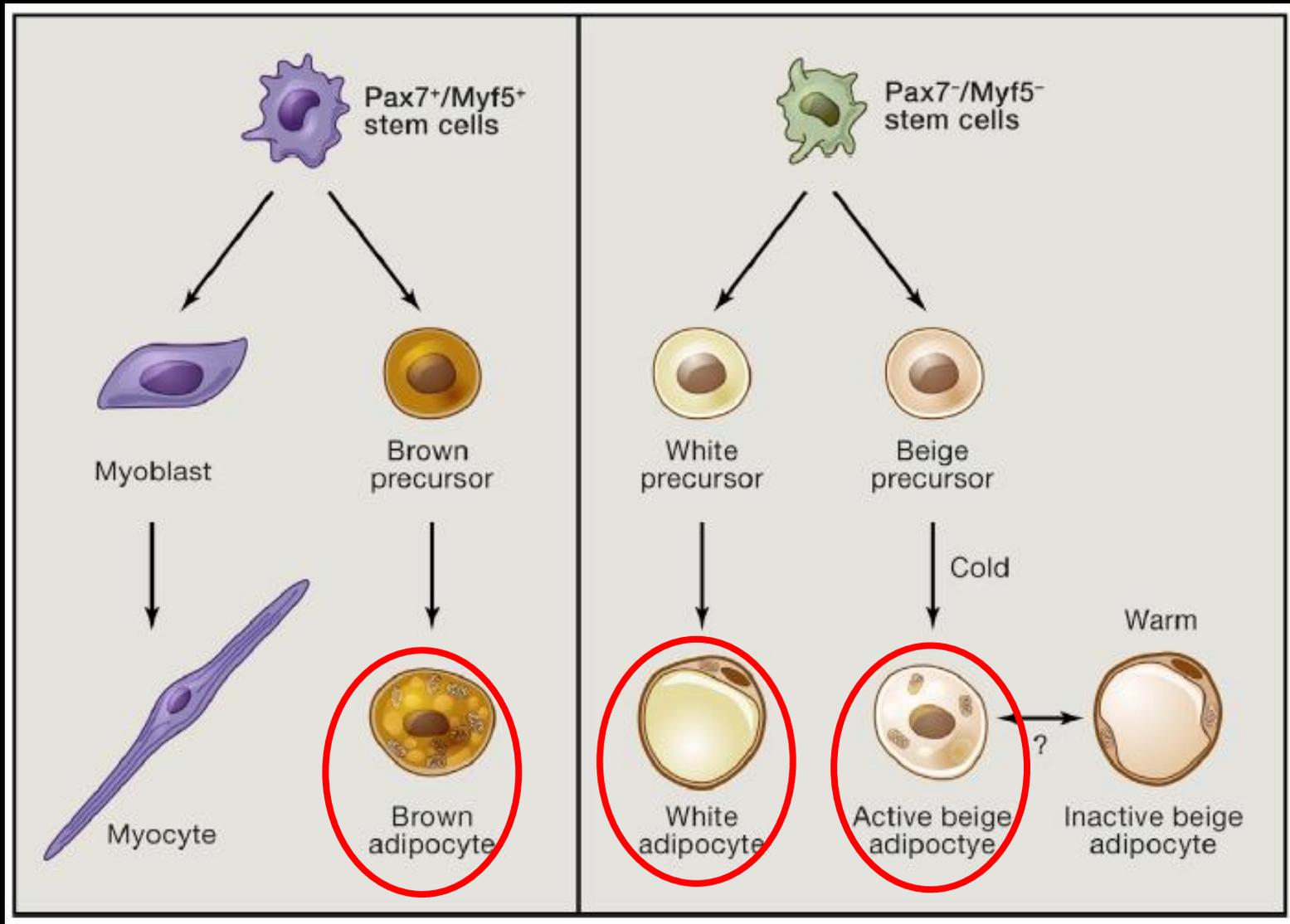
Allen, Cell Metab, 2012 January 4, 8-9
Ellingsgaard, Nature Medicine, 2011, Nov, 1481

Avances en Salud y Deporte

- Quinta Fase de la Transición Epidemiológica
- Relación Inactividad física y enfermedades
- Efecto “pleiotrópico” del ejercicio
- Epigenética
- Myokinas

• **Browning o Empardamiento**

- Telómeros



Diferentes tipos de adipocitos

- Blancos
- Pardos
- Beige o Brite



**Termino
génicos**

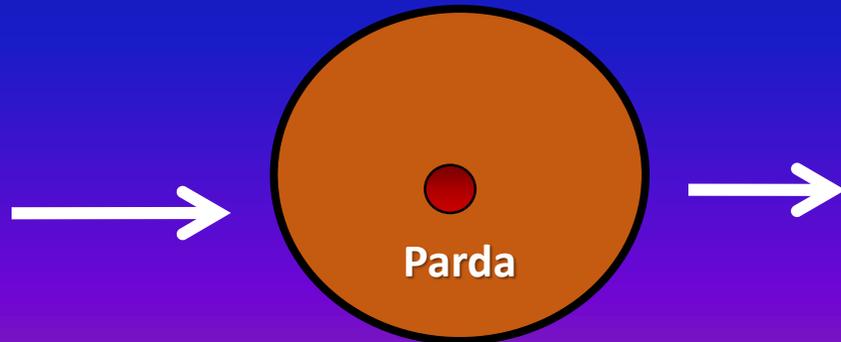
Proporciones variables en cada individuo debido a factores hereditarios y adquiridos

Glucosa
+
Ácidos grasos



Ácidos Grasos
Glicerol
Sin UPC-1

Glucosa
+
Ácidos grasos



UPC-1 – Calor – Termogénesis
No libera sustratos energéticos
Disminuye la glucemia, TG y peso
cuando se activan

Glucosa
+
Ácidos grasos



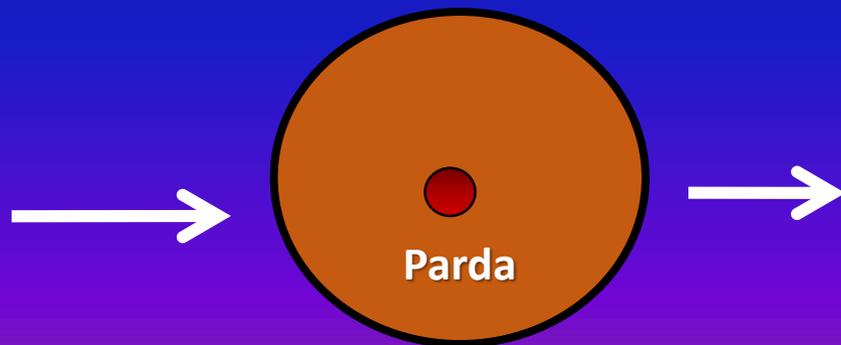
Ácidos Grasos
Glicerol
Sin UPC-1

Glucosa
+
Ácidos grasos



Ácidos grasos mas glicerol pero
Browning – Empardamiento.
Reclutado UPC-1 calor y
termogénesis

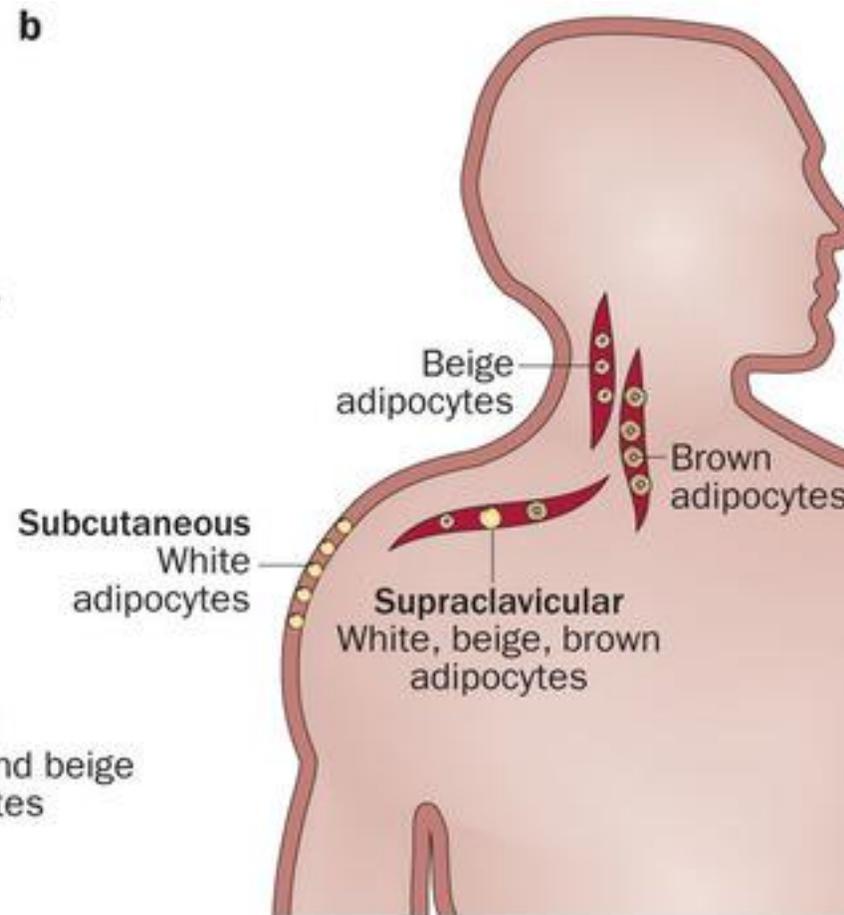
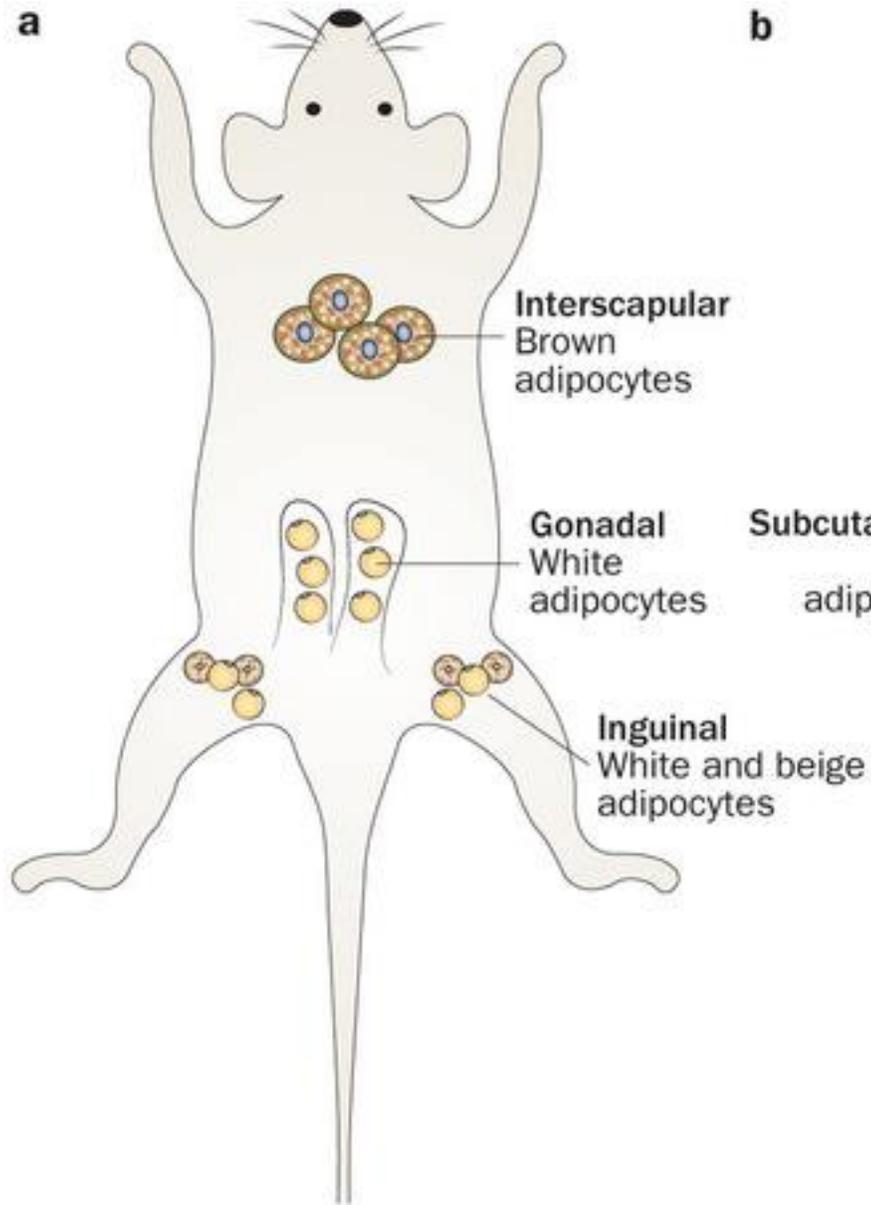
Glucosa
+
Ácidos grasos



UPC-1 – Calor – Termogénesis
No libera sustratos energéticos
Disminuye la glucemia, TG y peso
cuando se activan

GRASA PARDA

- **Presente en los recién nacidos
y 10 – 15 % de los adultos**
- **Sobre todo en la zona supraclavicular**
- **Gotas lipídicas múltiples y +++ mitocondrias**
- **Activada por el frío y otros factores**
- **Disminuida en individuos obesos y con DM2**
- **Intensa investigación para tratar la obesidad**



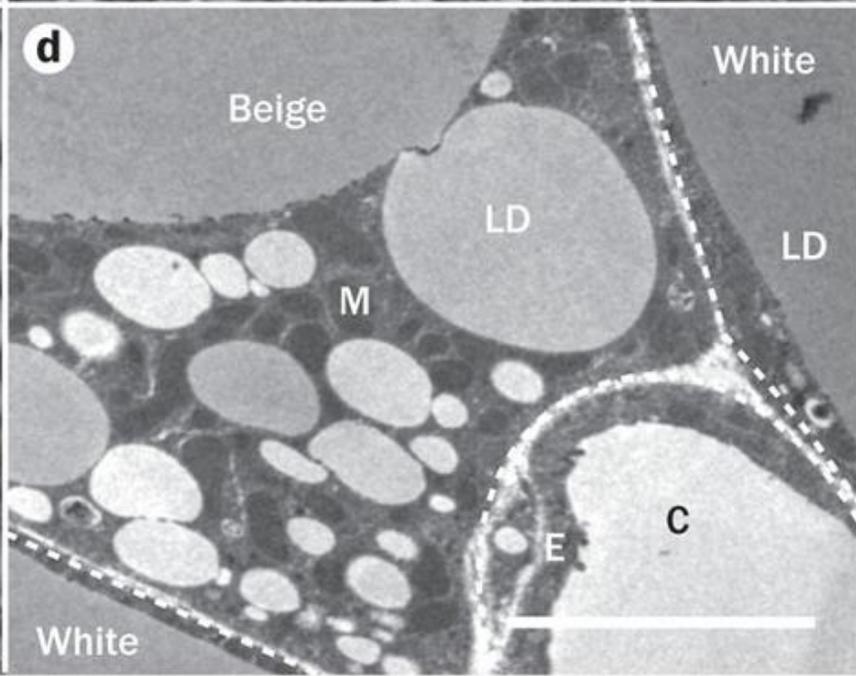
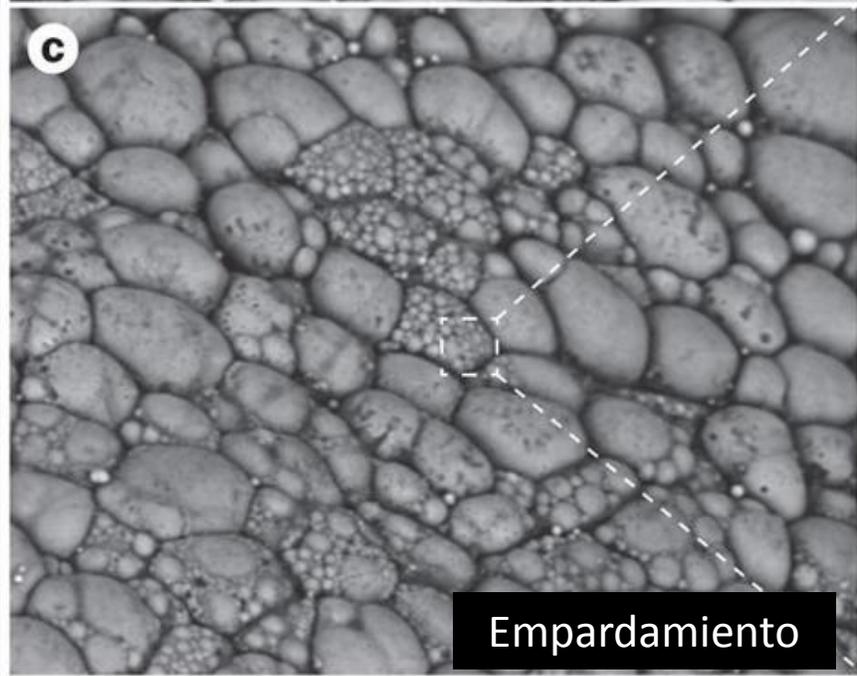
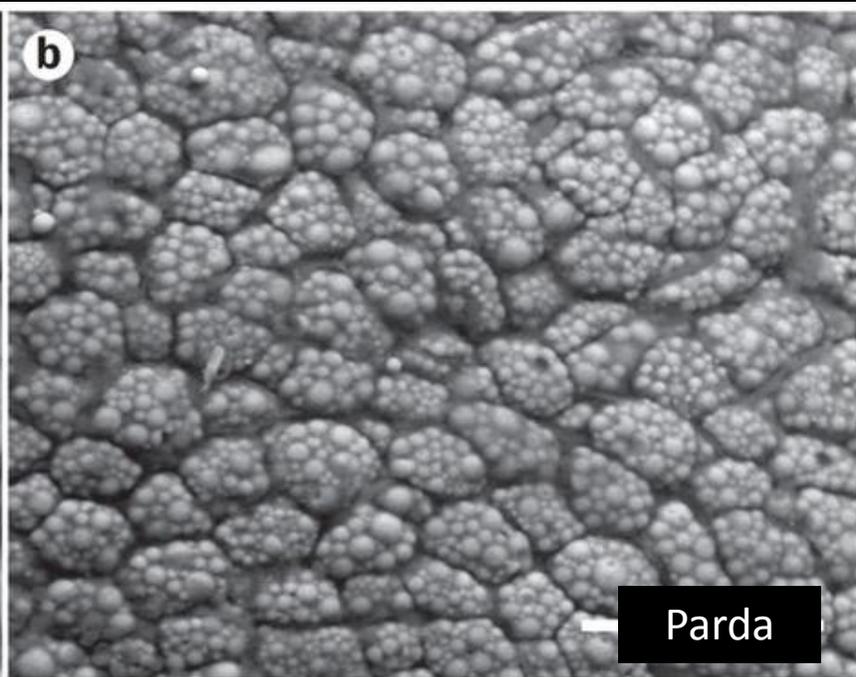
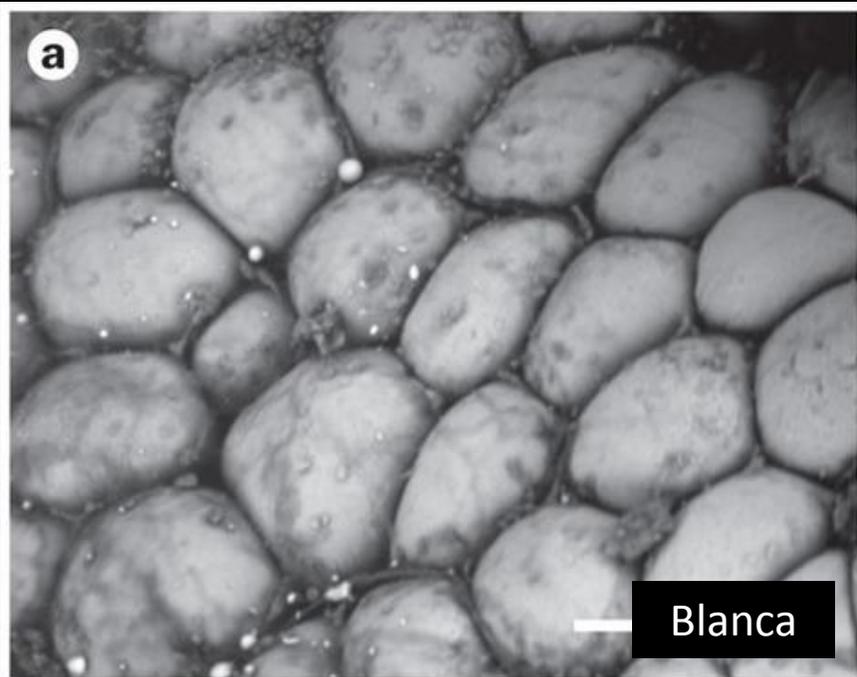
Selective markers

Brown: LHX8, ZIC1 

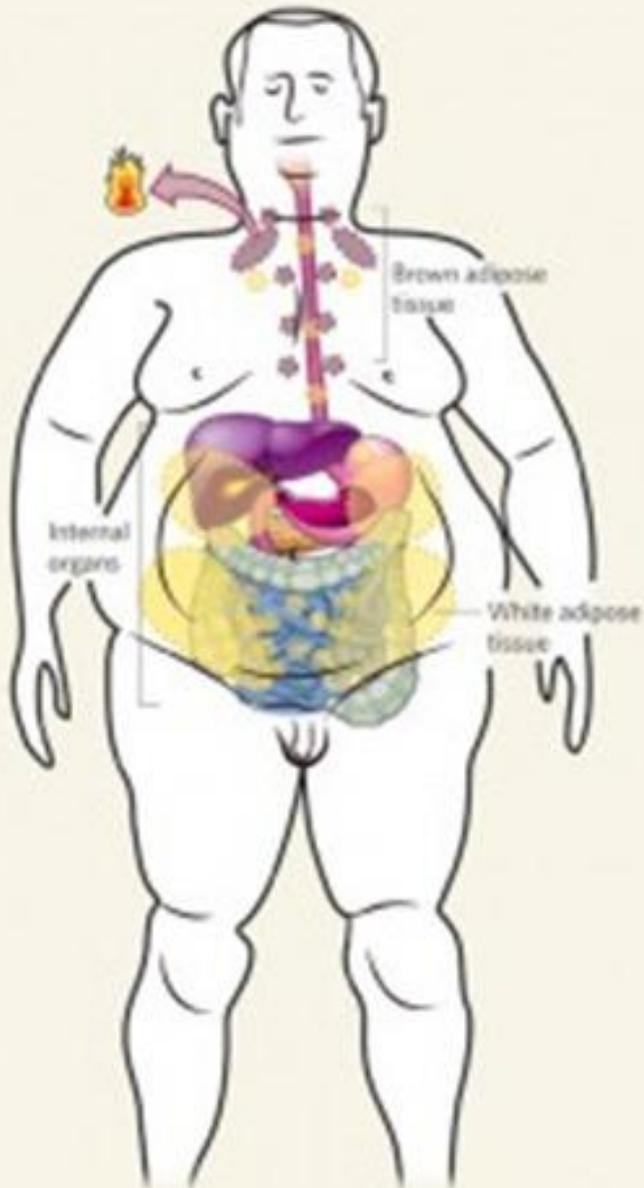
Beige: CD137, TMEM26, TBX1 

White: TCF21, TLE3 

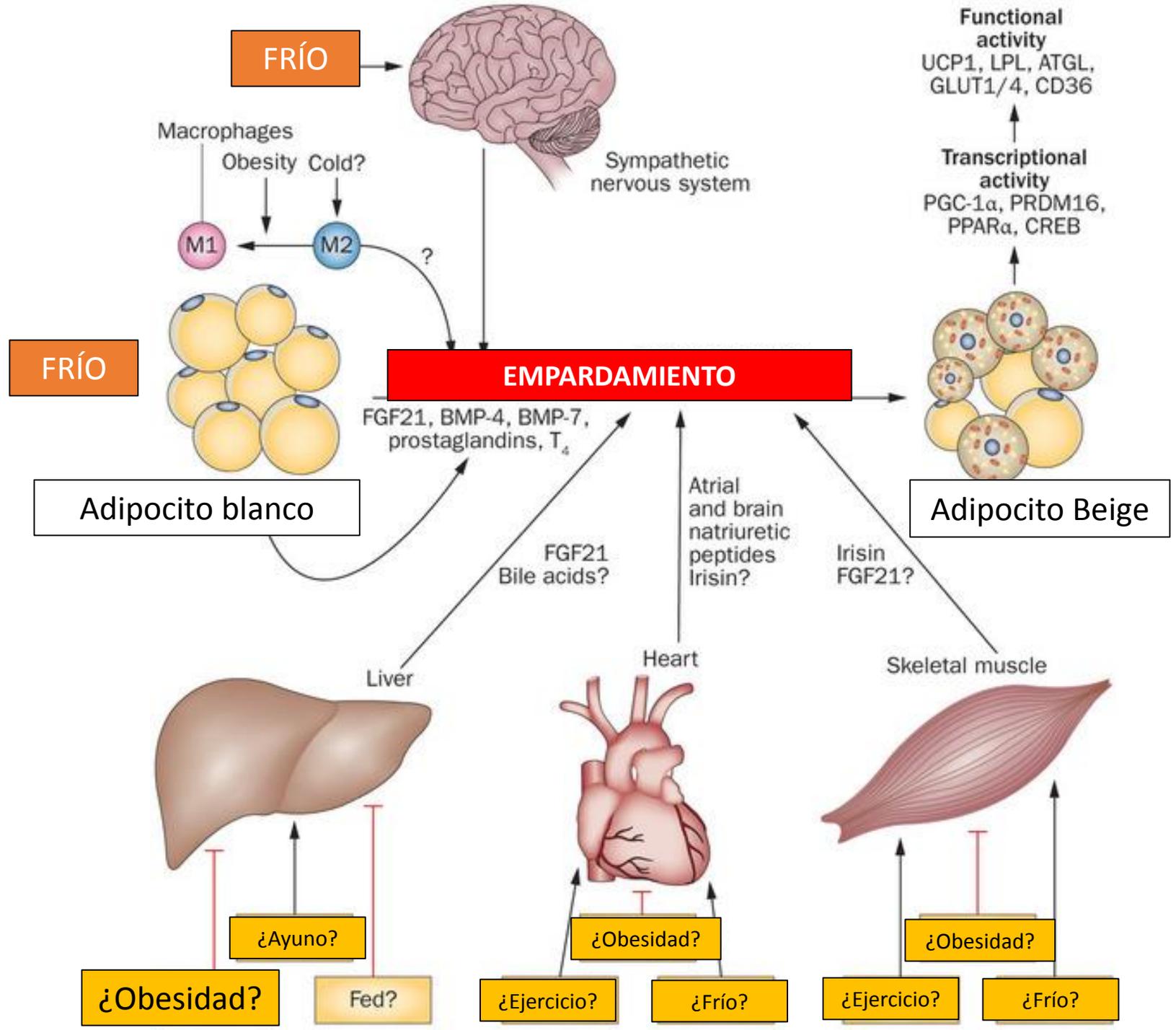
Nat Rev Endocrinol
2014; 10-24



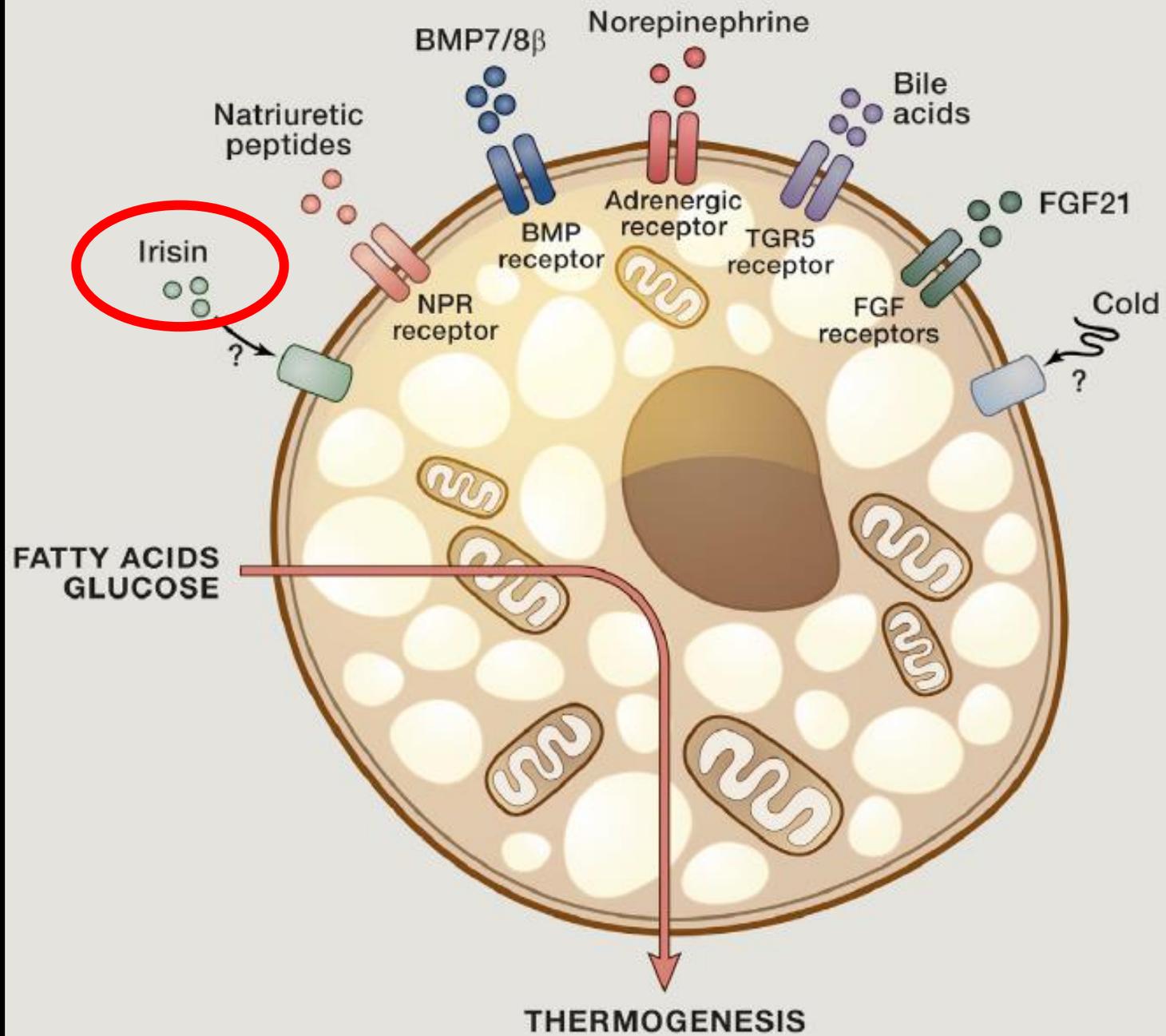
Más Grasa Parda



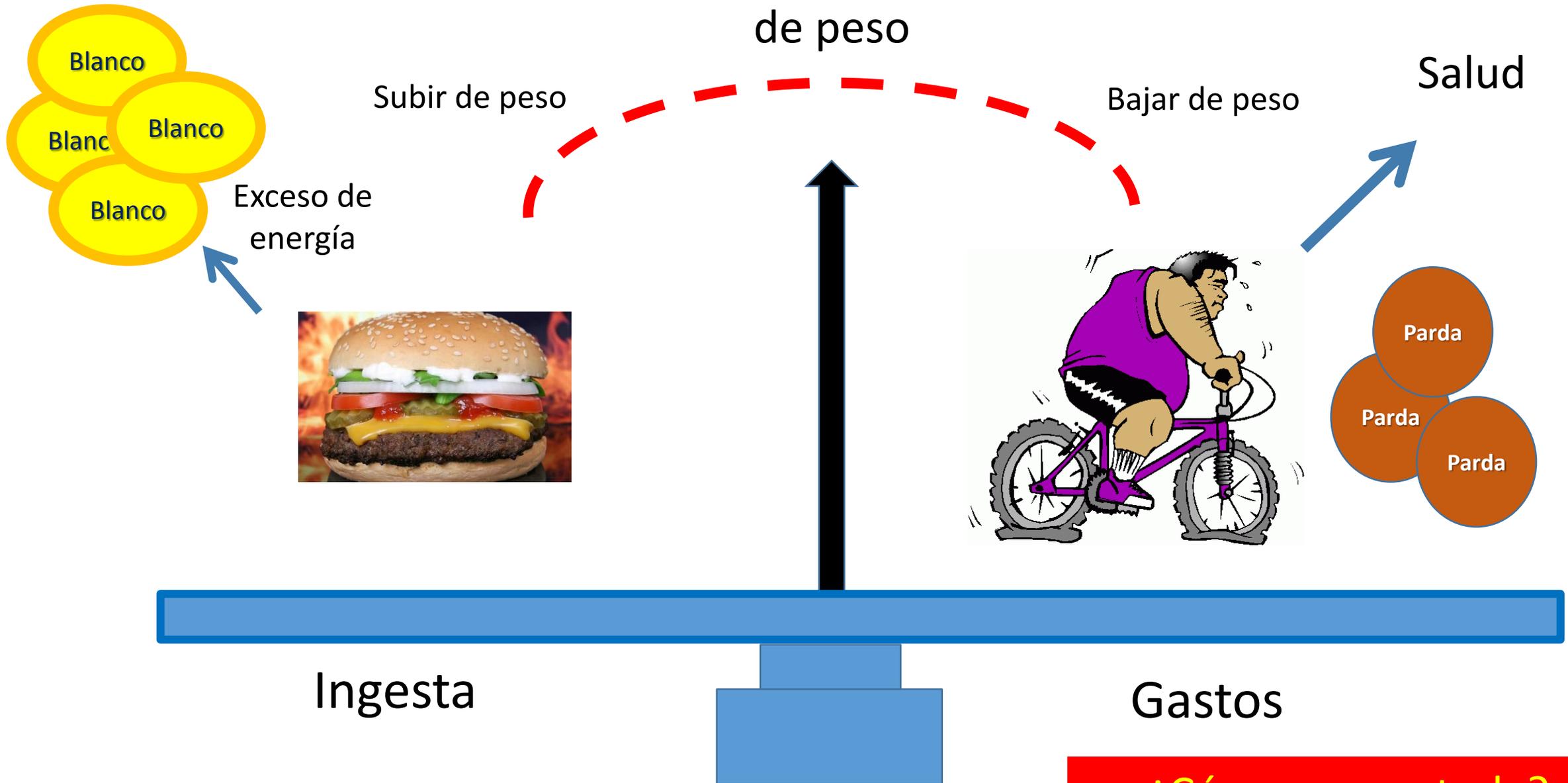
- Frío
- Joven > Viejo
- Mujeres > Hombres
- Delgados > Obesos
- Catecolaminas
- Hipertiroidismo
- Factores GENÉTICOS



**Adipocito
Pardo**



Mantenimiento de peso

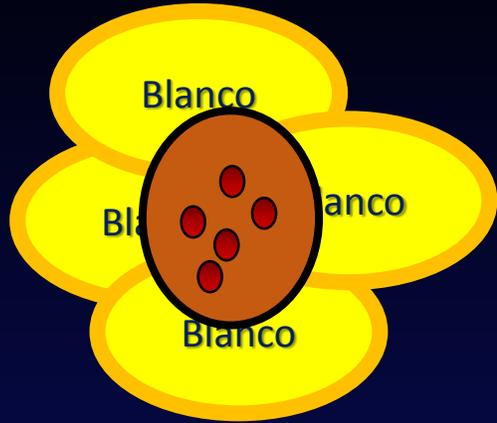


¿Cómo aumentarla?

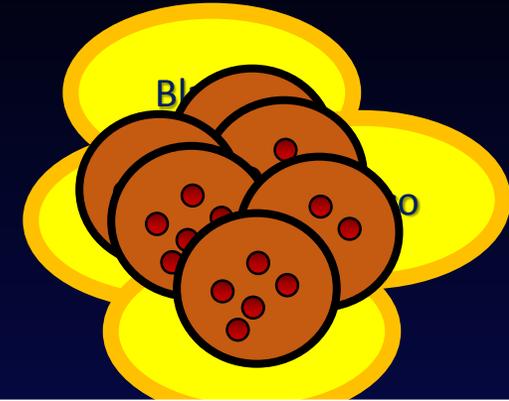
Frío, Adrenérgicos, EJERCICIO: IRISINA,
BAIBA, METEORINA

ACTIVACIÓN

Aumenta el número y la
cantidad (UPC-1)



Adipocitos PARDOS
normalmente presentes
en la grasa blanca

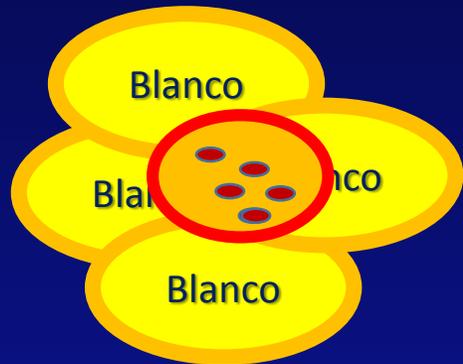


Más producción de
CALOR
y pérdida de peso

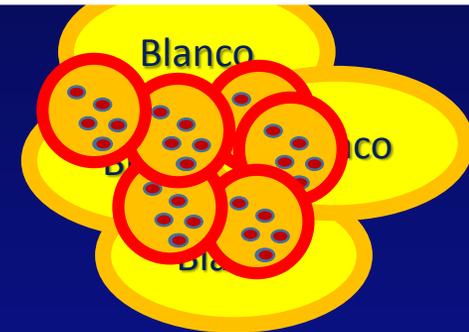
Browning

“EMPARDAMIETNO”

Aumenta el número y la
cantidad (UPC-1)

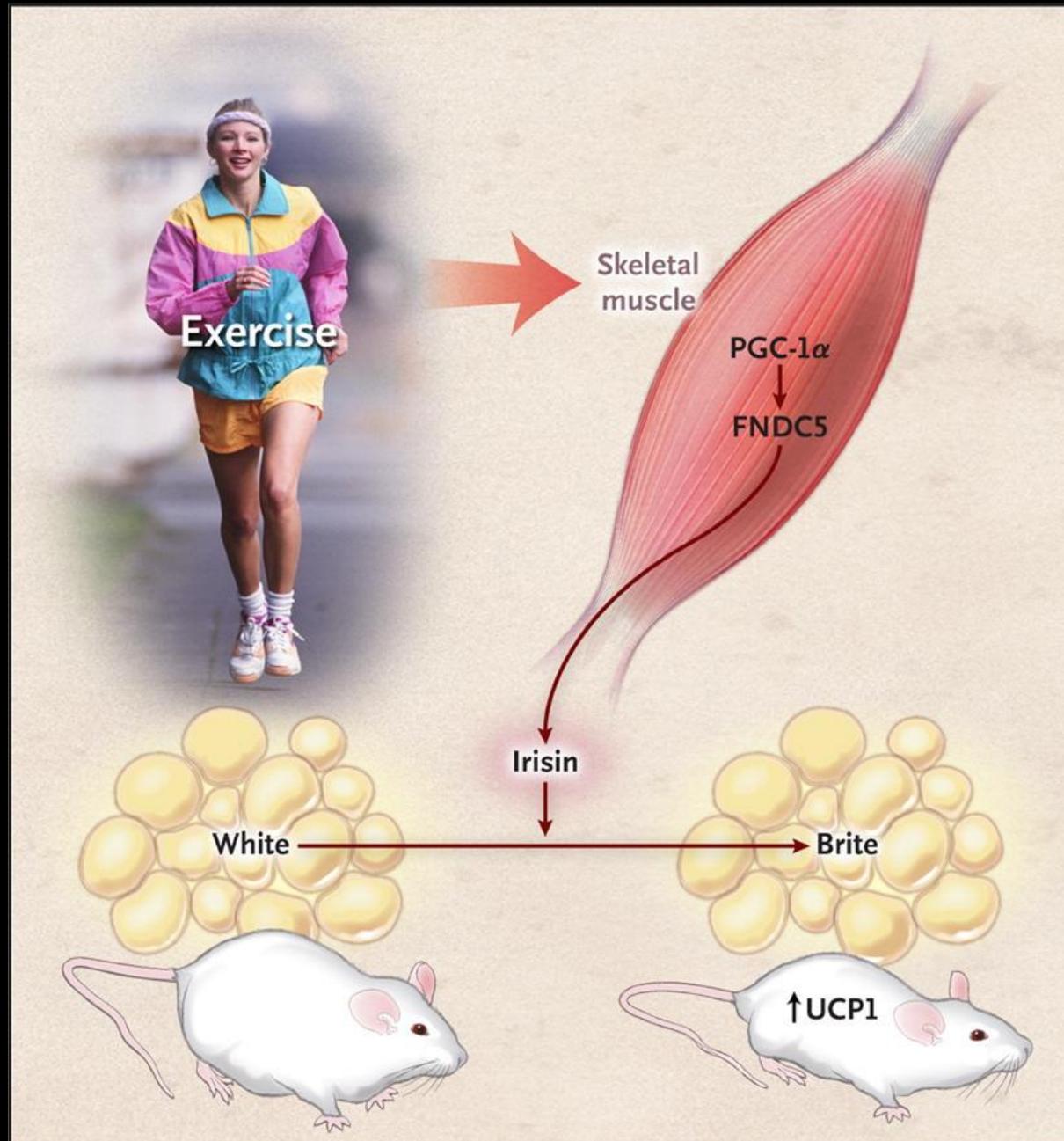


Adipocitos BEIGES
normalmente presentes
en la grasa blanca

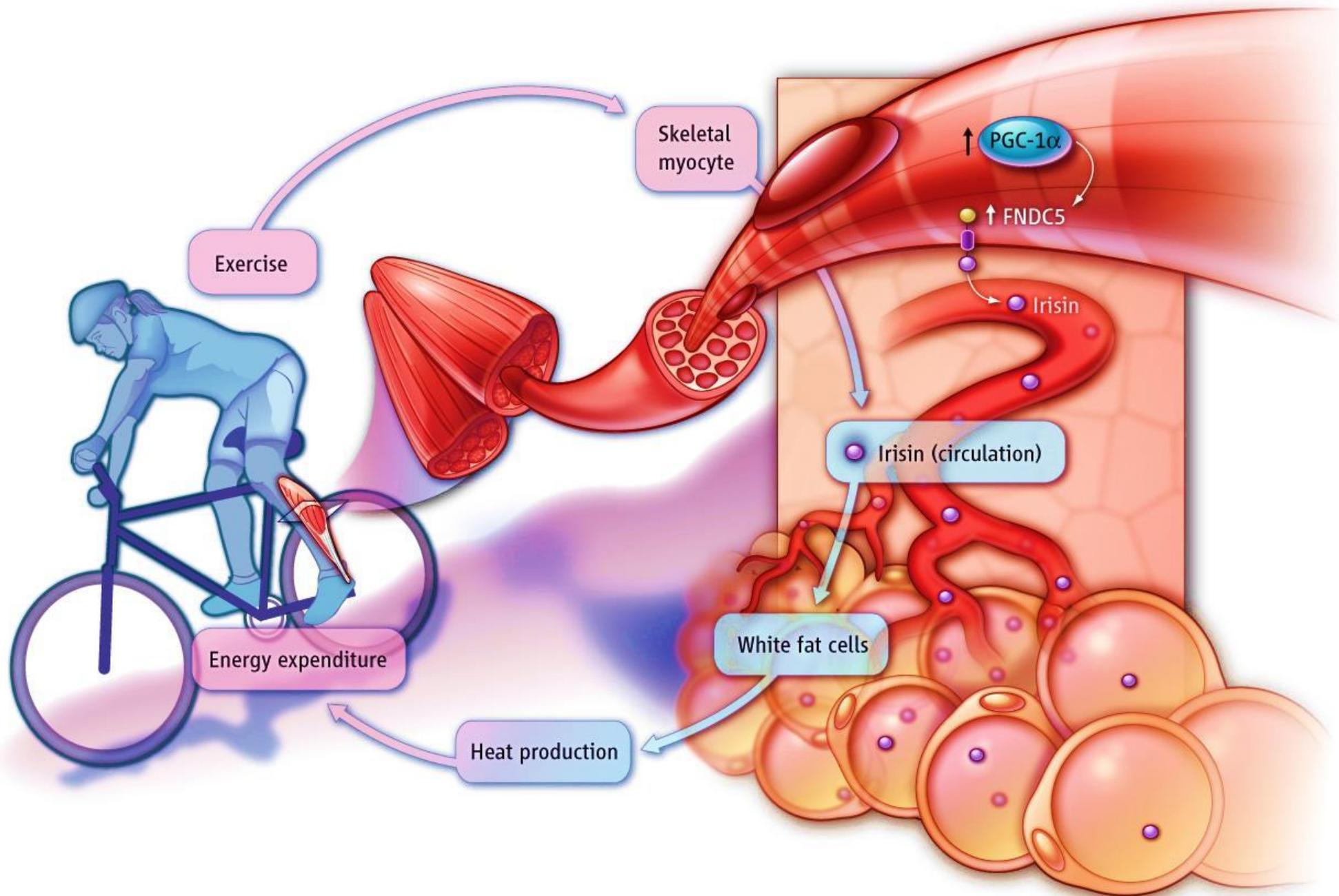


MYOKINAS

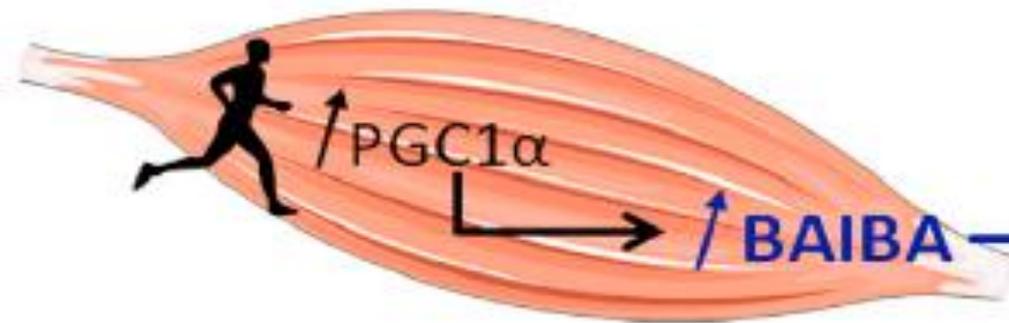
IRISINA



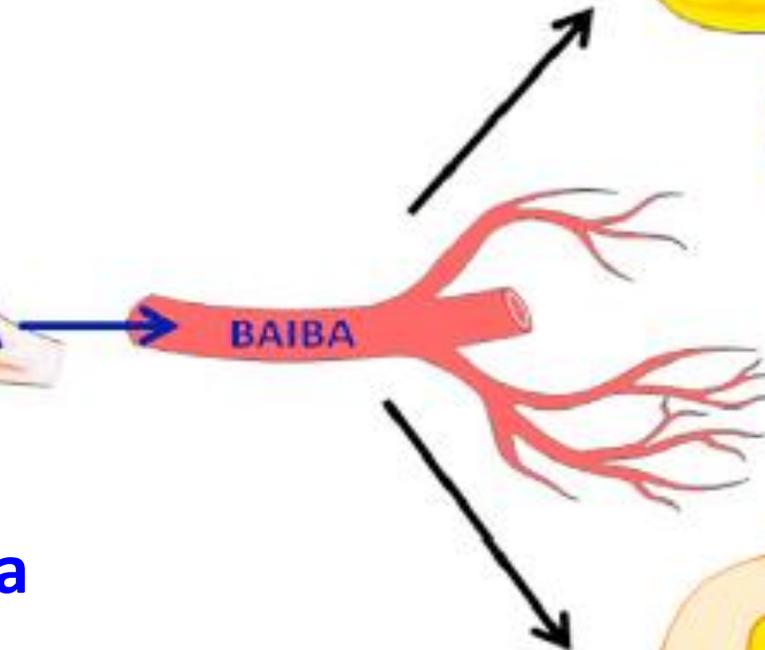
Más calor y
más gasto
energético



BAIBA o β -aminoisobutírico, una miokina más pequeña, también inducida por el ejercicio y el PGC1-alfa y aumenta el “browning” y la oxidación de la grasa hepática

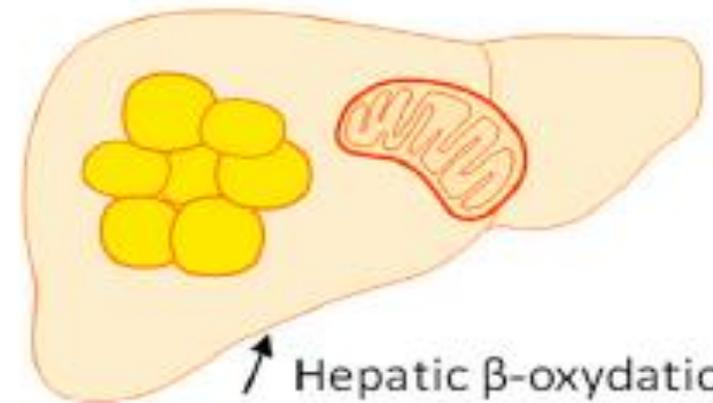


Derivado de Ácido beta aminoisobutírico y Valina



↑ Adipose tissue browning

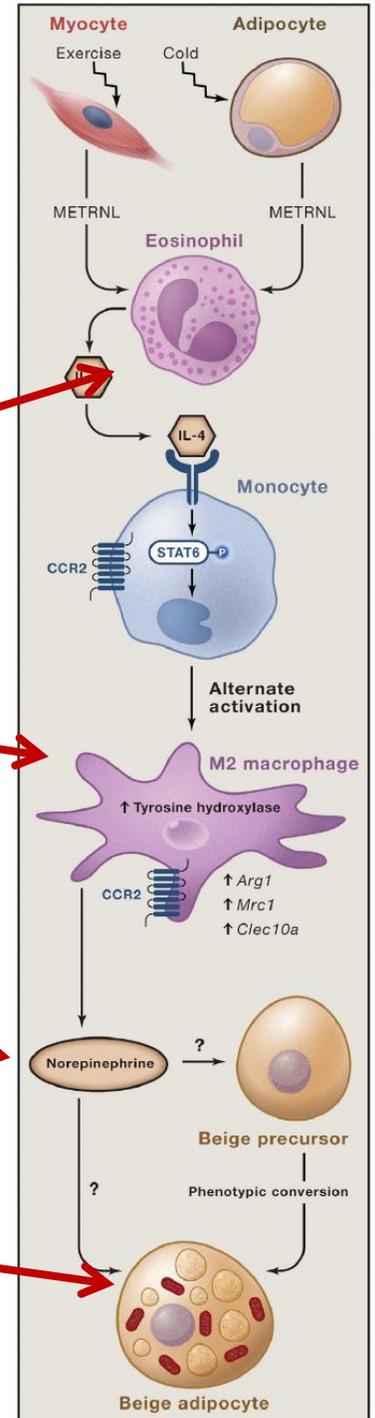
Disminuye el peso corporal, insulino resistencia y esteatosis hepática

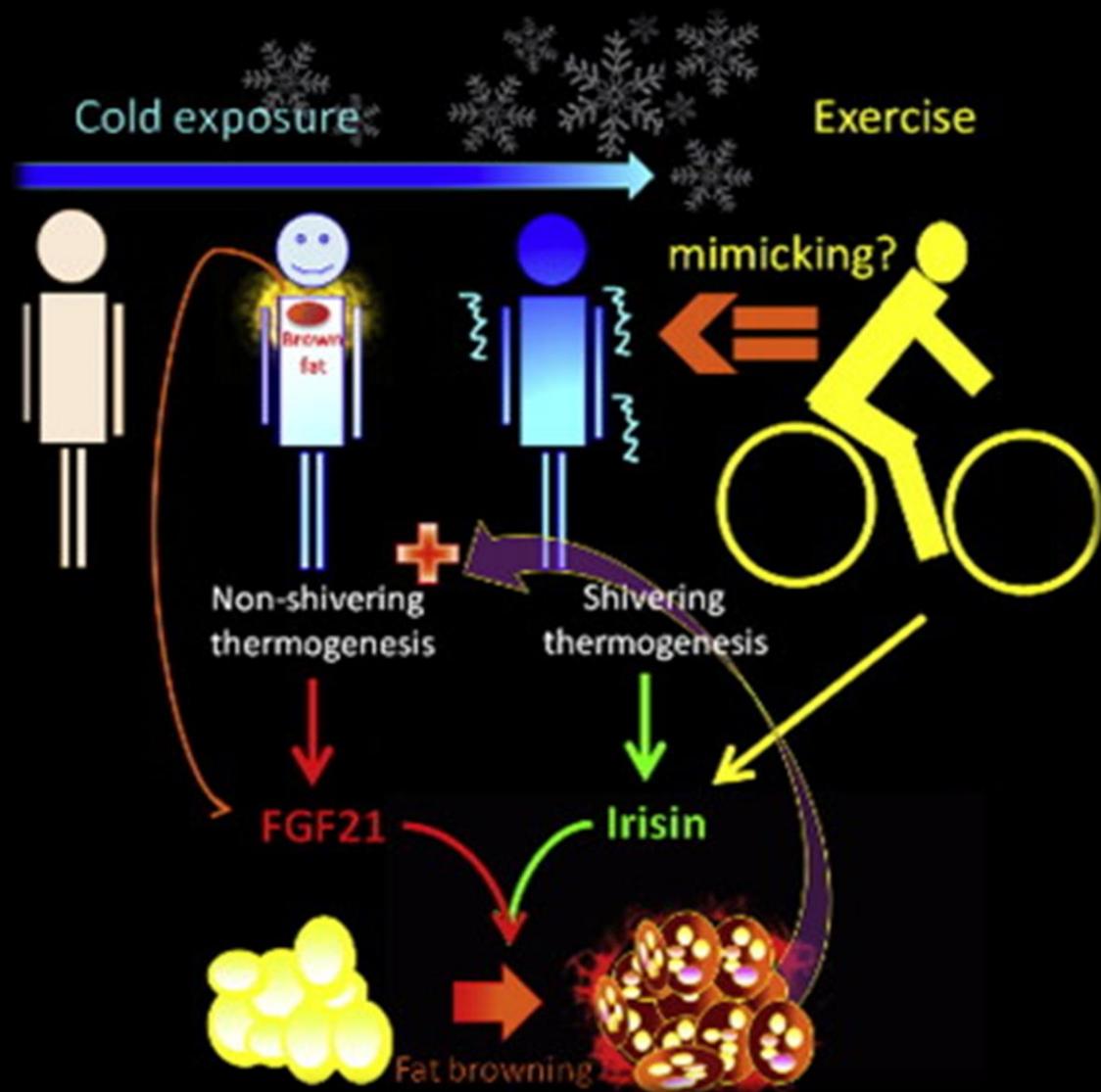


↑ Hepatic β -oxydation

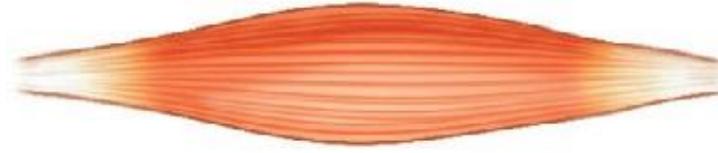
METEORINA

- Producida por el Músculo (Ejercicio de fuerza) y el adiposo Blanco (Frío)
- Estimular IL-4 en Eosinófilos del tejido adiposo, lo que estimula a monocitos.
- Los Eosinófilos producen una “Activación alternativa” de los Macrófagos (M2) que estimula la actividad de la Tirosino-hidroxilasa.
- Los Macrófagos aumentan la producción local de noradrenalina.
- Emparedamiento de los adipocitos blancos (Beige con UPC-1 en las mitocondrias)





Músculo produce y libera MYOKINAS



- ↑ Hipertrofia muscular (Miostatina, LIF, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15)
- ↑ Oxidación del tejido adiposo (IL-6, BDNF)
- ↑ Sensibilidad a la insulina (IL-6)
- ↑ Osteogénesis (IGF-1, FGF-2)
- ↑ **Antiinflamatorio (IL-6)**
- ↑ Defensas anti-tumorales (Secreción factores no identificados)
- ↑ Función pancreática (Secreción factores no identificados)
- ↑ **Grasa marrón (Irisina, BAIBA, Meteorina)**



↓ Riesgos de enfermedades crónicas y muertes prematuras

Myokinas

Citoquinas o péptidos con efectos autocrinos, paracrinos y/o endocrinos; que pueden equilibrar y contrarrestar los efectos de adipoquinas y son protectoras sobre enfermedades derivadas del sedentarismo.



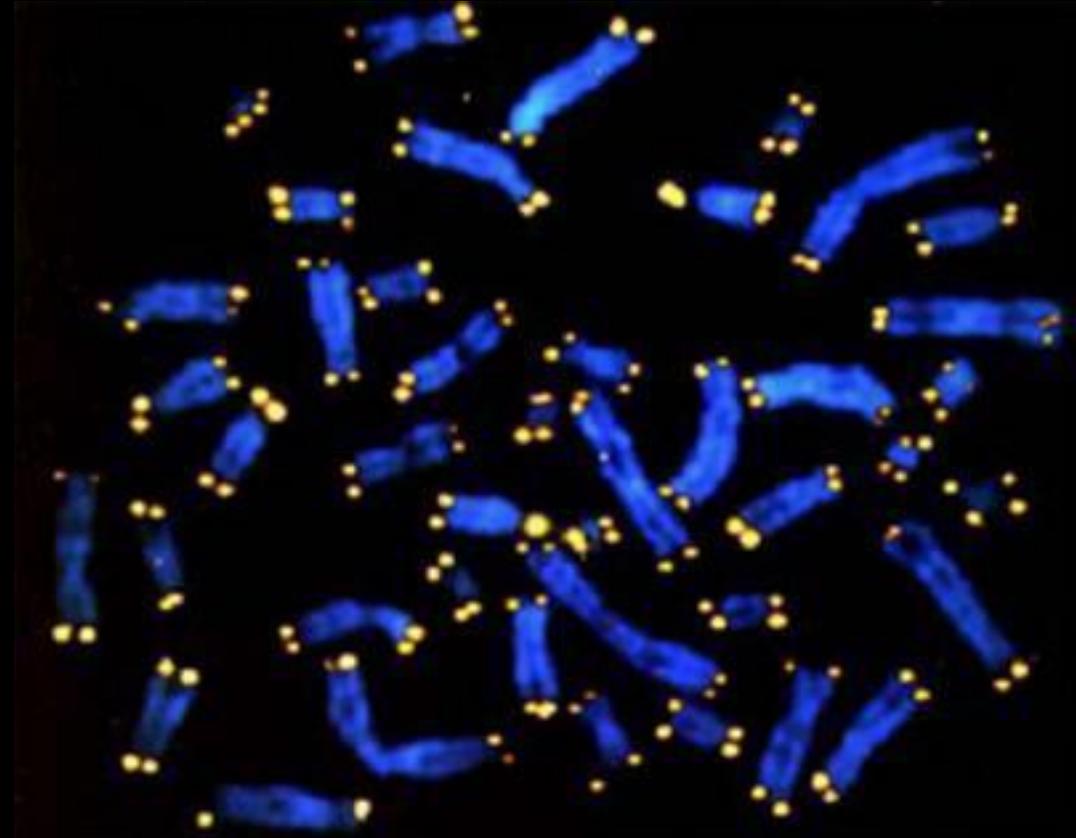
Avances en Salud y Deporte

- Quinta Fase de la Transición Epidemiológica
- Relación Inactividad física y enfermedades
- Efecto “pleiotrópico” del ejercicio
- Epigenética
- Myokinas
 - Browning o Empardamiento

• **Telómeros**

TELÓMEROS

Complejos de nucleoproteína en el cromosoma terminal que **preservan la integridad cromosómica.**



TELÓMEROS

- La longitud de los telómeros está asociada con la longevidad.
- IMC bajo, una dieta saludable y la actividad física se asocian a telómeros más largos.
- Fumar, estrés y depresión mayor se asocian con telómeros más cortos

Stand up for health—avoiding sedentary behaviour might lengthen your telomeres: secondary outcomes from a physical activity RCT in older people

Per Sjögren,¹ Rachel Fisher,² Lena Kallings,³ Ulrika Svenson,⁴ Göran Roos,⁴
Mai-Lis Hellénus⁵

Reducir el tiempo sedentario había alargado a los telómeros.

Ejercicio en una píldora: ¿Realidad o falacia?

Receta anticelulítica en 2
pasos



**Paso 1: Aplique la Crema Milagrosa
Anticelulítica en las áreas problemática.
Paso 2: Corra 15 km por día.**

“Un agente hipolipemiante, antihipertensivo, inotrópico positivo, cronotrópico negativo, vasodilatador, diurético, anorexígeno, reductor de peso, catártico, hipoglucemiante, ansiolítico, hipnótico y con cualidades antidepresivas”.

William c. Roberts, Editor in Chief . AJC, 1984, 53:261-261



El automóvil nunca
reemplazará al caballo

La yegua





No pretendo
convencerlos...
pero yo me iría
contento
si les dejo algunas
dudas
sobre el tema.

¡Muchas Gracias!

