



**RIDUNAJ**  
Repositorio Institucional  
Digital UNAJ



Universidad Nacional  
**ARTURO JAURETCHE**

Tesinas de Grado

Odero, Emanuel César

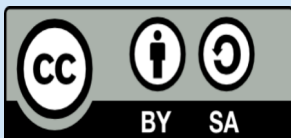
# Entrenamiento en intervalos de alta intensidad versus ejercicios aeróbicos de baja intensidad, aplicado en pacientes con diabetes tipo 2

2022

*Instituto de Ciencias de la Salud*

*Carrera: Licenciatura en Kinesiología y*

*Fisiatría*



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.

Atribución – Compartir igual 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Odero, E. C. (2022). *Entrenamiento en intervalos de alta intensidad versus ejercicios aeróbicos de baja intensidad, aplicado en pacientes con diabetes tipo 2* [Tesis de grado, Universidad Nacional Arturo Jauretche].

<https://rid.unaj.edu.ar/handle/123456789/2990>

**TESINA**

**Informe de Investigación**

**Presentada para acceder al Título de Grado de la carrera  
Licenciatura en Kinesiología y Fisiatría**

***“ENTRENAMIENTO EN INTERVALOS DE ALTA INTENSIDAD  
VERSUS EJERCICIOS AERÓBICOS DE BAJA INTENSIDAD,  
APLICADO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2”***

**Autor: Odero, Emanuel César**

**Legajo: 5457**

**Director: Lic. D´Abundo, Fernando**

**Fecha de Presentación: 04/11/2022**

**Firma del autor:**



## **Agradecimientos**

A mi familia y amigos que me acompañaron durante todo este camino, por su apoyo y paciencia. También a los docentes que transmitieron su sabiduría y conocimiento, para poder nutrirme y formarme en este ámbito.

El agradecimiento especial es para la Universidad Nacional Arturo Jauretche (Unaj) que fue mi casa durante estos años de formación.

**Emanuel Cesar Otero**

## **Abreviaturas:**

**DM:** Diabetes Mellitus

**DMT2:** Diabetes mellitus tipo 2

**DMT1:** Diabetes Mellitus tipo 1

**DM:** Diabetes Mellitus

**HIIT:** Entrenamiento de alta intensidad con intervalos de tiempo

**EF:** Entrenamiento Físico

**RI:** Resistencia la insulina

**VO<sub>2</sub>pico:** Volumen máximo de oxígeno

**HbA<sub>1c</sub>:** Hemoglobina Glicada

**ME:** Músculo Esquelético

**GLUT-4:** Proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina

**AF:** Actividad Física

**TxA<sub>2</sub>:** Tromboxano

# Índice

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	7
<b>III. Marco teórico</b>	8
<b>III.1. Diabetes mellitus</b>	8
<b>III.1.1. Definición</b>	8
<b>III.1.2. Epidemiología</b>	9
<b>III.1.3. Clasificación de los tipos de Diabetes mellitus</b>	9
<b>III.1.4. Síntomas</b>	10
<b>III.1.5. Prevalencia según el sexo</b>	10
<b>III.1.6. Tratamientos</b>	10
<b>IV.1.1. Ejercicio Aeróbico</b>	12
<b>IV.1.2. Entrenamiento de alta intensidad con intervalos de tiempo</b>	14
<b>V. Alteraciones metabólicas que favorecen el desarrollo de la Diabetes mellitus tipo2</b>	16
<b>V.1.1. Resistencia a la insulina</b>	16
<b>V.1.2. Acción directa de la insulina</b>	17
<b>V.2.1. Músculo esquelético</b>	18
<b>V.2.2. Sarcopenia en pacientes con diabetes mellitus tipo2</b>	18
<b>V.2.3. Señalización de la insulina en el músculo esquelético</b>	19
<b>V.3.1. Tejido Adiposo</b>	21
<b>V.3.2. Papel del tejido adiposo marrón y beige en la obesidad</b>	22
<b>V.4.1. Neuropatías Diabéticas</b>	24
<b>V.4.2. Neuropatía autonómica</b>	24
<b>V.4.3. Neuropatía asociada a la hipoglucemia e hiperinsulinemia</b>	25
<b>V.5.1. Alteración mitocondrial</b>	26
<b>V.6.1. Endotelio</b>	27
<b>V.6.2. Disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.</b>	29
<b>V.6.3. Hiperglucemia y disfunción endotelial</b>	29
<b>V.6.4. Resistencia a la insulina y disfunción endotelial</b>	30
<b>V.6.5. Evaluación y biomarcadores de disfunción endotelial en DMT2</b>	30
<b>V.7.1. Páncreas</b>	32
<b>V.7.2. Insuficiencia pancreática exocrina</b>	34

V.7.3. Cambio de masa en las células Beta en diabetes mellitus tipo 2	34
V.7.4. Cambio de masa pancreática en obesidad y diabetes	35
V.7.5. El mecanismo del déficit de células beta y el cambio de la masa de células alfa en DMT2	35
V.8.1. Hígado	36
V.8.2. Enfermedades del hígado graso	38
V.8.3. Diabetes Hematógena	38
V.8.4. Impacto de las enfermedades hepáticas en la disfunción de las células $\beta$	38
V.8.5. Inflamación Hepática y resistencia a la insulina asociada a la obesidad	39
VI. METODOLOGÍA	40
VI.1. Material y Método	40
VI.2. Revisión Bibliográfica.	40
VI.1.3. Estrategia de búsqueda	41
VI.1.4. Combinaciones de las palabras claves	42
VII. CONTEXTO DE ANÁLISIS	43
VIII. Resultados	45
IX. Conclusión	50
X. Referencias Bibliográficas	52

### **Índice de tablas:**

Tabla 1:	42
Tabla 2:	42-43
Tabla 3:	44

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (en adelante DM) se caracteriza por hiperglucemia resultante de los defectos en la secreción de insulina, la interacción de la misma en los tejidos o en sus receptores. Así mismo, la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas, con la consiguiente deficiencia de insulina, hasta anormalidades que resultan en resistencia a la acción de dicha hormona. La base de las anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes, es la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana. Esta deficiencia resulta de una secreción inadecuada y/o respuesta tisular disminuida, en uno o más puntos en las complejas vías de acción de la hormona<sup>1</sup>.

Los síntomas de la hiperglucemia marcada son: poliuria; polidipsia, pérdida de peso, a veces con polifagia y visión borrosa. Otros indicios que pueden aparecer son el deterioro del crecimiento y la susceptibilidad a ciertas infecciones que también pueden acompañar a la hiperglucemia crónica<sup>1</sup>.

La gran mayoría de los casos de diabetes se clasifican en dos amplias categorías etiopatogénicas:

- Diabetes mellitus tipo 1: Esta forma de diabetes representa solo del 5 al 10% de las personas. Resulta de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas. En esta forma de diabetes, la velocidad de destrucción de las células  $\beta$  es bastante variable. Puede ser rápida en algunos individuos (sobre todo en niños y adolescentes), además, pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad.
- Diabetes mellitus tipo 2: Representa entre el 90 y 95% de los casos, es conocida como diabetes no insulino dependiente, DMT2 o diabetes del adulto. Abarca a las personas que tienen resistencia a la insulina y, por lo general, tiene una deficiencia de la misma cuando comienzan la enfermedad. A menudo, durante su vida estas personas no necesitan insulina como tratamiento para poder sobrevivir<sup>1</sup>.

La prevalencia de la DMT2 ha alcanzado proporciones epidémicas y se calcula que afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. Estas cifras alarmantes sugieren la necesidad de desarrollar e implementar nuevas estrategias preventivas y de tratamiento para combatir el aumento a nivel mundial. La DMT2 se manifiesta a través del desarrollo de hiperglucemia postprandial y en ayunas, que es el factor principal de la misma. También, se puede destilar a deterioros progresivos en la sensibilidad a la insulina y una falla correspondiente a los islotes pancreáticos para mantener una producción adecuada y compensar la disminución en la sensibilidad a la misma<sup>2</sup>.

A nivel celular, la inducción de la resistencia a la insulina se atribuye en gran medida a la acumulación de lípidos ectópicos en los tejidos sensibles a la insulina, es decir: hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. En consecuencia, estos órganos desempeñan un papel fundamental en la activación deficiente de la cascada de señalización de la insulina celular. También, la insuficiencia de los islotes pancreáticos es una característica de la DMT2, junto con la resistencia a la insulina, es necesaria para el establecimiento de la hiperglucemia. La manifestación principal de la falla de los islotes en pacientes con DMT2 es la pérdida de la secreción de insulina estimulada por glucosa y la supresión alterada de la liberación de glucagón. Esta alteración de la secreción de la insulina estimulada por la glucosa se atribuye a la inducción de la disfunción secretora de las células  $\beta$  y la pérdida del número de las mismas (es decir, la masa de dichas células)<sup>2</sup>.

El ejercicio suele ser una de las primeras estrategias de control recomendadas para pacientes recién diagnosticados con DMT2, junto con la modificación de la dieta. Es un componente esencial de todos los programas de prevención e intervención en el estilo de vida de la diabetes y la obesidad. El entrenamiento físico, ya sea aeróbico o de resistencia o combinación de ambos, facilita una mejor regulación de la glucosa<sup>3</sup>.

Por un lado, el ejercicio aeróbico consiste en el movimiento continuo y rítmico de grandes grupos musculares, como caminar, trotar y andar en bicicleta. Los protocolos en la actualidad establecen que las sesiones individuales de actividad aeróbica deberían durar al menos 30 minutos por día y realizarse de 3 a 7 días a la semana. La intensidad en estos ejercicios debe variar entre un 65% al 90% de la frecuencia cardíaca<sup>3</sup>.

Por otro lado, el entrenamiento de alta intensidad con intervalos de tiempo -en adelante HIIT- se ha convertido en uno de los programas de ejercicio de más rápido crecimiento en los últimos años. Dicho entrenamiento consta de 4 a 6 sesiones cortas de 30 segundos,

con esfuerzo máximo intercalados, y con periodos breves que van 30 a 60 segundos de descanso o recuperación activa<sup>3</sup>.

## **II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Por lo expuesto con anterioridad se plantea el siguiente problema de investigación:

Al comparar el entrenamiento de alta intensidad en intervalos de tiempo con los ejercicios aeróbicos de baja intensidad, ¿Cuál es el método que resulta ser más efectivo en la reducción de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo2?

### **II.1. OBJETIVOS**

#### **II.1.1. General**

- El objetivo general de este trabajo de investigación es realizar una revisión bibliográfica a fin de comparar la efectividad en la reducción de la glucosa en sangre mediante la aplicación del entrenamiento de alta intensidad con intervalos de tiempo y la dosificación de ejercicios aeróbicos de baja intensidad en pacientes con diabetes tipo2.

## **II.1.2. Específicos**

- Determinar si el ejercicio de alta intensidad con intervalos de tiempo reduce la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2.
- Identificar los resultados del ejercicio aeróbico de baja intensidad en la reducción de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2.
- Establecer una comparación en los resultados obtenidos entre ambos estilos de entrenamientos, mencionados con anterioridad.

## **III. Marco teórico**

### **III.1. Diabetes mellitus**

#### **III.1.1. Definición**

La DM es la enfermedad crónica no transmisible que afecta a millones de personas en todo el mundo. Antes se la conocía como una enfermedad de elite, que actualmente afecta a la población de todos los estratos socioeconómicos. Algunos estilos de vida sedentario que eventualmente conducen a la obesidad y a las complicaciones asociada a la misma, como la hipertensión arterial entre otras. La DM sin diagnosticar, puede dar lugar a complicaciones como neuropatías, nefropatías, micro y macroangiopatías y retinopatías. Además, los pacientes con DM son más susceptibles a infecciones y propensos a desarrollar enfermedades infecciosas como la tuberculosis y neumonía, así como enfermedades no infecciosas como problemas cardiovasculares y renales<sup>4</sup>.

### **III.1.2. Epidemiología**

Según la Federación Internacional de Diabetes en 2017 se registraron 425 millones de casos y prevé un aumento de 700 millones para el año 2045<sup>4</sup>.

### **III.1.3. Clasificación de los tipos de Diabetes mellitus**

- Diabetes Tipo 1: Se desencadena por una destrucción asociada con el sistema inmunitario, de las células  $\beta$  pancreáticas productoras de insulina. Dicha enfermedad se la consideraba en gran medida un trastorno en niños y adolescentes, pero esta opinión ha cambiado en la última década, por lo que la edad ya no es un factor restrictivo. Los síntomas iniciales son: la polidipsia, polifagia y poliuria. Más del 90% de las personas con diabetes tipo1 recién diagnosticadas tienen anticuerpos medibles contra las células  $\beta$  específicas.

Aunque la diabetes tipo1 se puede diagnosticar a cualquier edad, es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia. Los picos en la presentación ocurren entre los 5 y 7 años de edad, también en la pubertad o cerca de ella. Mientras que la mayoría de los trastornos autoinmune afectan de manera desproporcionada a las mujeres, la diabetes tipo1 es un poco más frecuente en niños y hombres<sup>5</sup>.

- Diabetes tipo 2: Es una enfermedad metabólica compleja en la que la fisiopatología implica una interacción entre la predisposición genética y los desencadenantes ambientales. La hiperglucemia se desarrolla como resultado de la falla de los islotes pancreáticos. Dicha falla en la DMT2 se asocia con un déficit en la masa y función de las células  $\beta$  con una mayor secreción de glucagón. La resistencia a la insulina en la DMT2 se manifiesta a nivel del músculo esquelético, hígado y el tejido adiposo, se caracteriza por una ineficiente eliminación de la glucosa estimulada por la insulina y la incapacidad para suprimir la producción de glucosa hepática, el aumento de la lipólisis y la inflamación del tejido adiposo<sup>6</sup>.

### **III.1.4. Síntomas**

Los síntomas clásicos de la diabetes como la poliuria, polidipsia y polifagia ocurren en general en ambos tipos de diabetes, que tiene un rápido desarrollo de hiperglucemia grave. La pérdida de peso es común solo en la DMT1 o se da en la DMT2 si no se detecta durante un periodo prolongado. La pérdida de peso inexplicables, la fatiga, la inquietud y el dolor corporal también son signos comunes de diabetes no detectada. Los síntomas son leves o tiene un desarrollo gradual que pueden pasar desapercibidos<sup>6</sup>.

### **III.1.5. Prevalencia según el sexo**

La prevalencia de la DMT1 como de la DMT2 está aumentando de forma acelerada y existen diferencias claves entre ambos sexos. En general, las mujeres son menos propensas a desarrollar ambos trastornos metabólicos, aunque la comorbilidad diabética, incluidas las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal en etapa terminal, tienen más probabilidades de ocurrir en mujeres que en hombres. Así mismo, las mujeres adultas tienen más probabilidad a desarrollar la obesidad, por el contrario, los hombres tienen más predisposición a desarrollar la DMT2<sup>7</sup>.

### **III.1.6. Tratamientos**

- Diabetes Mellitus Tipo1: La base de la terapia para esta enfermedad es una combinación de insulina basal y está asociada con el consumo calórico o de nutrientes. La hormona se puede administrar con una jeringa, un bolígrafo, con un catéter conectado a una bomba de insulina o un dispositivo para su administración. Mediante la manipulación de la secuencia de aminoácidos de la insulina o la incorporación de enlaces a la proteína de la misma, el perfil de la absorción inyectada puede prolongarse o acelerarse en gran medida en comparación con la proteína de insulina nativa; se usan diluyentes para retrasar o acelerar la absorción<sup>8</sup>.

- Diabetes Mellitus Tipo2: La metformina es la farmacoterapia de primera línea para su tratamiento. Además de reducir el nivel de glucosa, tiene efecto sensibilizante a la insulina con múltiples acciones sobre los tejidos, tales como: el hígado, el músculo esquelético, el endotelio, el tejido adiposo y el ovario. Desafortunadamente, la metformina tiene varios efectos adversos que causan falta de adherencia y, por lo tanto, es la terapia oral antidiabética con menor cumplimiento<sup>9</sup>.

Por otro lado, el entrenamiento físico (en adelante, EF) se considera como una intervención positiva para tratar diversas enfermedades; existe una fuerte conexión directa entre la salud física y la salud mental, por lo que cualquiera de ella puede causar un impacto notable en la otra. Existe una asociación tan importante entre la salud mental y los problemas físicos crónicos que pueden ejercer efectos significativos sobre la calidad de vida, la demanda de atención médica y otros servicios costosos<sup>10</sup>.

La actividad física ejerce efectos pronunciados sobre la utilización de sustratos y la sensibilidad a la insulina, lo que a su vez reduce los niveles de glucosa y los lípidos en sangre. El EF mejora anomalías fisiológicas y metabólicas asociadas a la DMT2, como la reducción de grasa corporal y estabiliza la presión arterial entre otras<sup>11</sup>.

Los beneficios individuales del ejercicio regular son evidentes tanto en prevención primaria, secundaria y primordial de otras enfermedades, que van: desde afecciones cardiometabólicas (enfermedades de las arterias coronarias, hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes) hasta el cáncer, también, afecciones funcionales como el síndrome de fatiga crónica, fibromialgia entre otras. Los beneficios asociados al ejercicio son: la longevidad, felicidad, reduce del riesgo de discapacidad física y la mortalidad. Por otro lado, el EF actúa sobre los principales sistemas reguladores que controlan las funciones inmunológicas, las hormonas y regula el sistema nervioso autónomo<sup>13</sup>.

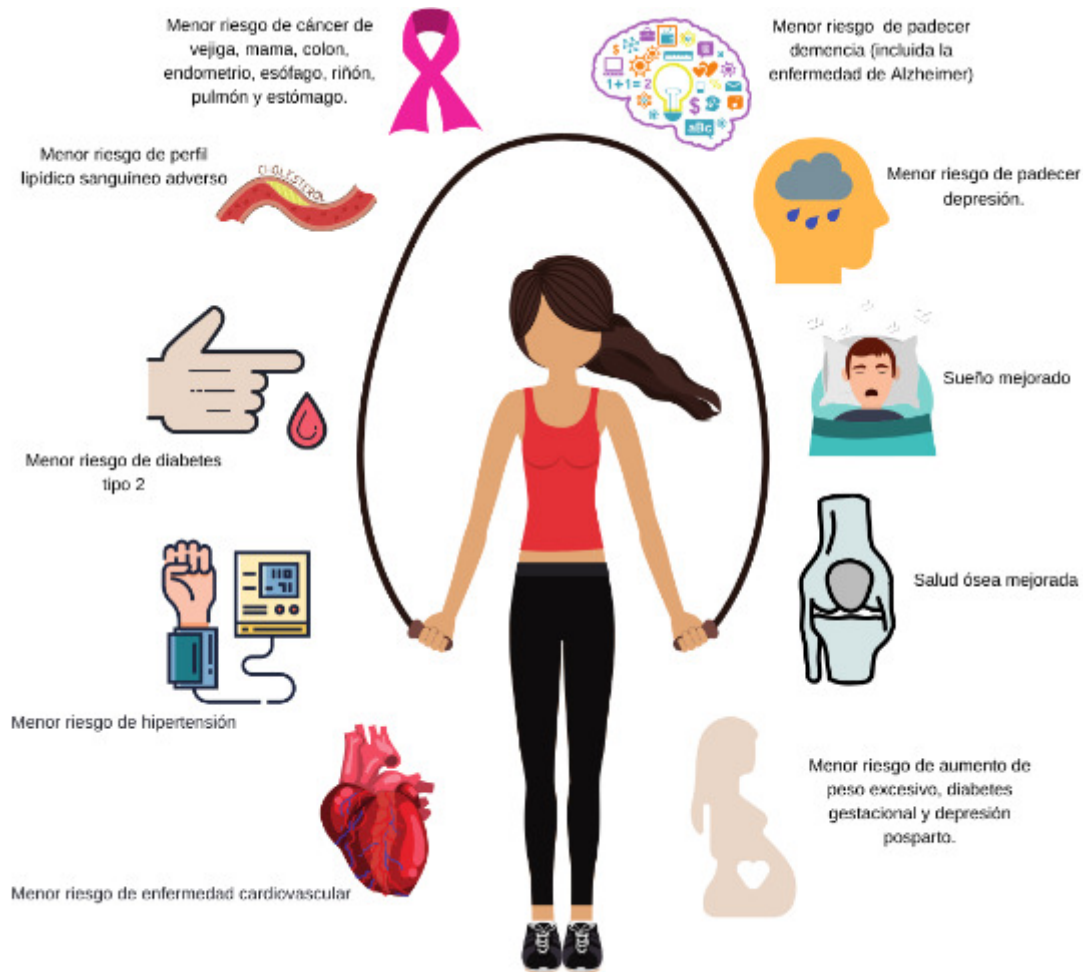


Imagen 1. Beneficios para la salud asociados al ejercicio. (Fabián Rentería, 2020).

#### IV.1.1. Ejercicio Aeróbico

Los ejercicios Aeróbicos (en adelante EA) se asocian con mejoras en la capacidad cardiovascular y la regulación metabólica. El paradigma actual en la biología del músculo esquelético y la fisiología del ejercicio es que, el EA tiene un efecto insignificante sobre la masa muscular. Al igual que en cualquier programa de entrenamiento físico en humanos, las adaptaciones son muy variables, lo que podría explicar por qué algunos estudios no han observado un aumento del tamaño de los músculos. Aunque la hipertrofia después del entrenamiento con ejercicios aeróbicos no es omnipresente, casi todos los estudios que examinaron la masa muscular desde 2005 informaron que la hipertrofia aparece en los grupos más utilizados en dicho ejercicio. La eficacia del EA para inducir

a una hipertrofia del músculo esquelético depende de la intensidad del ejercicio (70-80%), duración (30-45 minutos) y frecuencia (4-5 días por semana)<sup>13</sup>.

El EA también puede mejorar la función muscular y la capacidad del mismo. La producción de proteínas del ME está vinculado con la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria, mientras que la capacidad del ejercicio está relacionada con el pronóstico de enfermedad y muerte. Estas relaciones sugieren que el EA regular puede mejorar la calidad de vida al optimizar la capacidad funcional y reducir el riesgo de morbilidad en adultos<sup>13</sup>.

El término EA abarca una amplia gama de intensidades que varían desde el 25% hasta el 75% del  $VO_{2\text{pico}}$ . Esto produce efectos directos en el músculo esquelético, tales como: una mejor señalización intracelular de la insulina y translocación del transportador de glucosa GLUT-4, el aumento del flujo sanguíneo y la neobiogénesis mitocondrial. Estos mecanismos potenciales para reducir la glucosa, parecen ser los responsables de los efectos a medio y largo plazo<sup>14</sup>.

Por otro lado, la respuesta inmediata de la intensidad del ejercicio sobre la glucosa en sangre parece estar muy influenciada por las hormonas del estrés y la actividad del sistema simpático-suprarrenal. El aumento de la actividad nerviosa simpática exagera la resistencia a la insulina, esto precede a la hiperinsulinemia y la presión arterial alta. Además, los niveles elevados de ejercicio aumentan las hormonas glucotrópicas de forma rápida para proporcionar suficiente glucosa para que los músculos trabajen durante el ejercicio extenuante. En aquellos pacientes con DM2 que presentan resistencia a la insulina, atrofia muscular y densidad mitocondrial reducida; podría no metabolizarse de forma adecuada durante la actividad física vigorosa. Por lo tanto, parece posible que el aumento de la actividad nerviosa simpática y el aumento de las hormonas del estrés durante el ejercicio de alta intensidad, neutralicen el efecto reductor de glucosa de la actividad física o incluso aumenten la glucosa plasmática<sup>14</sup>.

El entrenamiento físico está asociado con reducciones tanto en la mortalidad como en la hospitalización de pacientes. Las pautas de la AF recomiendan un mínimo de 150 minutos por semana de ejercicio aeróbico moderado, pero hay evidencia sustancial donde muestran que se puede lograr beneficios con niveles muchos más bajos de EA. Hay una reducción del 14% en la mortalidad con solo 15 minutos de ejercicio por día y proporciona mejoras importantes en la calidad de vida relacionada con la salud. El EA beneficia al

sistema cardiovascular, tales como: la reducción de la frecuencia cardiaca en reposo, mejora la función del endotelio vascular y del tono parasimpático. Asimismo, mejora el músculo del miocardio que resulta en una mejor tolerancia a las lesiones por la isquemia. Esto no solo mejora al sistema cardiovascular; sino también, al músculo esquelético que ayuda a disminuir la morbilidad <sup>15</sup>.

En pacientes con DMT2 y en enfermedades vasculares periférica preexistente, neuropatía periférica motora o autonómica, retinopatía o nefropatía, es posible que requiera una supervisión médica, y una modificación en las prescripciones de ejercicios para optimizar los resultados de salud<sup>16</sup>.

#### **IV.1.2. Entrenamiento de alta intensidad con intervalos de tiempo**

El entrenamiento interválico de alta intensidad (en adelante HIIT, por su sigla en inglés) ha surgido recientemente como un método atractivo para implementar ejercicio aeróbico a intensidades más altas, incluso en poblaciones con factores de riesgo y enfermedades crónicas, incluida la DMT2. Este método se caracteriza por sesiones breves de ejercicio de intensidad vigorosa intercaladas con periodos de descanso o recuperación activa a intensidades ligeras. Esta estrategia permite que los individuos se involucren en varios periodos de intensidad vigorosa en la misma sesión de ejercicio, produciendo un mayor estímulo para las adaptaciones cardiovasculares y metabólicas<sup>9</sup>. Las mejoras en el metabolismo energético aeróbico están vinculadas en adaptaciones periféricas, incluido el aumento del contenido mitocondrial del músculo esquelético y la densidad capilar, también factores centrales como: el aumento del volumen sistólico máximo, gasto cardíaco máximo y volumen sanguíneo. Estas variables responden a los cambios en el volumen del ejercicio, que es el producto de su intensidad, es decir, el trabajo por unidad de tiempo. La duración del ejercicio, que es el tiempo por sesión y la frecuencia del entrenamiento, es decir, las sesiones por semana<sup>17</sup>.

El HIIT se define como esfuerzos submáximos realizados a una intensidad que provoca  $\geq 80\%$  (pero a menudo desde 85% hasta el 95%) de la frecuencia cardíaca máxima. Las mejoras en el metabolismo energético están vinculadas en adaptaciones periféricas, se vinculan con el aumento mitocondrial del músculo esquelético, la densidad capilar y

factores centrales como el aumento sistólico máximo, gasto cardíaco máximo y volumen sanguíneo<sup>17</sup>.

La densidad mitocondrial del músculo esquelético regula el metabolismo de los sustratos durante el ejercicio submáximo, con un contenido mitocondrial que promueve una mayor dependencia de la oxidación de la grasa y una disminución proporcional en la oxidación de carbohidratos. El entrenamiento físico reduce la degradación del glucógeno y la producción de lactato, eso permite a las personas la realización de ejercicios durante más tiempo y con mayores porcentajes de su capacidad<sup>17</sup>.

El entrenamiento HIIT tiene un interés creciente en el área de la salud ya que involucra intervalos de 10x1 minuto al 90% de la frecuencia cardíaca máxima e incluye un minuto de recuperación. Este ejercicio atenúa la hiperglucemia en pacientes obesos con DMT2 en 6 sesiones por 2 semanas. Además, esta modalidad utiliza un equipo y espacio mínimo, lo que elimina la barrera de tener que recurrir a un gimnasio. En poblaciones en riesgo, el HIIT ha mejorado la capacidad de oxigenación, la resistencia de la insulina y la fuerza muscular. Así mismo, mejora las patologías metabólicas. En población sana, también mejoró la aptitud cardiorrespiratoria, la fuerza y potencia muscular<sup>18</sup>.

Otros resultados del HIIT incluyen: hiperglucemia reducida después de dos semanas de entrenamiento, la acción de la insulina mejorada y la capacidad metabólica del músculo esquelético regulada. Después de intervalos de caminata, la función de las células  $\beta$  del páncreas mejora -este fenómeno es fundamental en el intento de regular el metabolismo de todo el cuerpo en pacientes con DMT2-. Estos efectos benefician la salud independiente de los cambios en el peso corporal en los regímenes de entrenamiento de intensidad moderada y el control glucémico. Las adaptaciones cardiovasculares que aparecen con HIIT son comparables, o incluso a veces superiores al entrenamiento continuo de resistencia tradicional<sup>19</sup>.

## **V. Alteraciones metabólicas que favorecen el desarrollo de la Diabetes mellitus tipo2**

### **V.1.1. Resistencia a la insulina**

La insulina, es una hormona producida por las células  $\beta$  pancreáticas, tiene la función principal de mantener la homeostasis de la glucosa. Las deficiencias en la secreción de dicha hormona de las células  $\beta$  dan como resultado el desarrollo de la diabetes tipo 1 y 2. La DMT2 se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina periférica en tejidos como el musculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado; esto se desarrolla cuando las células  $\beta$  no logran compensar la resistencia a la insulina periférica. Dicha resistencia desencadena un aumento en la demanda de insulina y conduce a la compensación de las células  $\beta$  al aumentar tanto la masa de dichas células como las secreciones que realiza, esto induce al desarrollo de hiperinsulinemia. Como un círculo vicioso, el aumento de la glucosa exacerba las desregulaciones metabólicas que conducen a la falla de las células  $\beta$  y al desarrollo de DMT2<sup>20</sup>.

La función de la insulina, es mantener los niveles de glucosa en sangre en un rango homeostático mediante la estimulación de la captación de glucosa en los tejidos diana. Estos tejidos están compuestos por el músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado. La glucosa es la principal reguladora de la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que desencadena una cascada de eventos denominados acoplamiento estímulo-respuesta. Las células  $\beta$  detecta los niveles de glucosa circundante y secretar la cantidad adecuada de insulina para mantener en un rango normal (en ayunas 70-100 mg/dl)<sup>20</sup>.

La prevalencia de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico están en aumento, sobre todo en países en desarrollo y en las poblaciones jóvenes. Se estimaciones de prevalencia del 20 al 40% en diferentes poblaciones. Los hábitos tóxicos y el factor genético determinan la predisposición de las personas a desarrollar resistencia a la insulina<sup>21</sup>.

### **V.1.2. Acción directa de la insulina**

La insulina ejerce todos sus efectos fisiológicos conocidos al unirse a su receptor en la membrana plasmática de las células diana. El receptor de insulina es una tirosina quinasa heterotetramérico formado por dos subunidades  $\beta$  que atraviesan la membrana. Hay dos isoformas de receptores de insulina: están la A y B, pero la isoforma B es mucho más específico para la sustancia mencionada. La isoforma primaria se expresa en hígado y músculo, por lo tanto, media en la mayoría de los efectos metabólicos de la insulina<sup>22</sup>.

Estos eventos proximales de señalización de insulina (activación del receptor de insulina y reclutamiento/fosforilación de proteínas, sobre todo isoformas receptor de insulina, PI3K y AKT) se conservan en gran medida en los tejidos diana de esta e inician la respuesta de la insulina en la membrana plasmática. Ahora consideramos los tipos de células sensibles a la insulina que son clave individual para describir mejor como producen las respuestas fisiológicas en el tejido<sup>22</sup>.

### **V.2.1. Músculo esquelético**

El músculo esquelético juega un papel fundamental en el mantenimiento de la salud física y metabólica. En consecuencia, las estrategias enfocadas en aumentar la calidad y cantidad del músculo esquelético son relevantes. El ejercicio de fuerza y la ingesta de proteínas actúan de forma sinérgica y proporcionan los estímulos más efectivos para mejorar la masa muscular<sup>23</sup>.

Después de una comida, el músculo esquelético es el sitio principal para la eliminación y la captación de glucosa. La resistencia a la insulina periférica que se origina en el músculo esquelético es un factor importante para el desarrollo y la progresión de la DMT2. El ejercicio mejora la captación de la glucosa del músculo esquelético y utiliza mecanismos dependientes e independientes de la insulina, el ejercicio regular da como resultado mejoras sostenidas en la sensibilidad a dicha hormona y la eliminación de la glucosa. Está demostrado que el entrenamiento físico aumenta el contenido mitocondrial del músculo esquelético y las enzimas oxidativas, lo que resulta en mejoras en la oxidación de glucosa, ácidos grasos y una mayor expresión de proteínas<sup>24</sup>.

### **V.2.2. Sarcopenia en pacientes con diabetes mellitus tipo2**

La DMT2 representa una importante carga de salud en la población adulta mayor, afecta casi al 25% de las personas mayores de 65 años; se espera un aumento en las próximas décadas. Las personas mayores con DMT2 pueden desarrollar enfermedades micro y macrovasculares, además, tiene tasas altas de discapacidad funcional, enfermedades coexistentes y varios trastornos geriátricos comunes. Los adultos mayores desarrollan sarcopenia que es una condición de envejecimiento propio del músculo esquelético y se agrava en pacientes con DMT2<sup>25</sup>.

La sarcopenia se define como: la disminución de la función y la masa del musculo esquelético. Desde un punto de vista fisiológico, se puede observar una pérdida progresiva y generalizada de masa muscular a partir de los 40 años. Se ha estimado que la tasa de deterioro es del 8% cada 10 años hasta los 70 años, y del 15 al 25% cada 10 años después de esa edad. Del mismo modo, se ha informado que se produce una pérdida de fuerza de las piernas del 10 al 15% cada 10 años hasta los 70 años, aumentado del 25 al 40% cada 10 años después de esa edad<sup>25</sup>.

Por otro lado, la obesidad sarcopenica podría estar relacionada con diferentes factores, tales como: el envejecimiento, la reducción de la actividad física, la inflamación subclínica y los cambios hormonales. Las consecuencias clínicas de la obesidad sarcopenica son mayores que las sarcopenia propiamente dicha. Varios estudios informaron que la obesidad sarcopenica se asocia con niveles altos de glucosa en sangre en ayunas, resistencia a la insulina, presión arterial alta, anomalías de los lípidos plasmáticos, la DMT2, enfermedades cardiovasculares y la mortalidad en comparación con la sarcopenia o la obesidad sola<sup>25</sup>.

En la actualidad, se presta especial atención a la creciente sarcopenia en personas con DMT2, tanto por razones clínicas como de investigación. Esto se debe al fuerte impacto en que la sarcopenia puede tener en la calidad de vida de las personas mayores con DMT2. Como una tercera categoría de complicaciones, además de la enfermedad micro y macrovascular que conducen a una discapacidad considerable<sup>25</sup>.

### **V.2.3. Señalización de la insulina en el músculo esquelético**

El músculo esquelético es un tejido que consume energía; cualquier energía que almacena el miocito es principal para su propio uso posterior, esto se genera por la glucólisis que son liberadas por el musculo esquelético y en su mayoría cicladas al hígado. La insulina le indica al músculo esquelético que la glucosa es abundante; en consecuencia, la cascada de señalización de insulina de los miocitos está especializada para promover la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno<sup>26</sup>.

Quizás el efecto funcional mejor estudiado de la cascada de señalización de la insulina miocelular es el aumento de la actividad de transporte de glucosa. Esto se logra a través de la translocación y fusión coordinada del transportador de glucosa GLUT-4, empaquetado en vesículas de almacenamiento a la membrana plasmática<sup>26</sup>.

La glucosa entra en el miocito tras la estimulación con insulina, la cual tiene dos opciones principales: la glucólisis o la síntesis de glucógeno. La vía principal de eliminación de glucosa estimulada por insulina en músculos humanos sanos y diabéticos tipo 2 es la síntesis de glucógeno (aproximadamente 75%), en consonancia con el papel teológico general de la insulina como hormona de almacenamiento de energía. La insulina regula de forma positiva la transcripción de la hexoquinasa II, la isoforma primaria del músculo

esquelético de la primera enzima glucolítica, proporcionando así un control basto y lento de la capacidad del glucógeno<sup>26</sup>.

Por el contrario, la síntesis de glucógeno está sujeta a una regulación aguda por parte de la insulina tanto de los flujos anabólicos como los catabólicos. Esta regulación aguda ocurre a través de la modificación covalente y las enzimas alostéricas<sup>26</sup>.

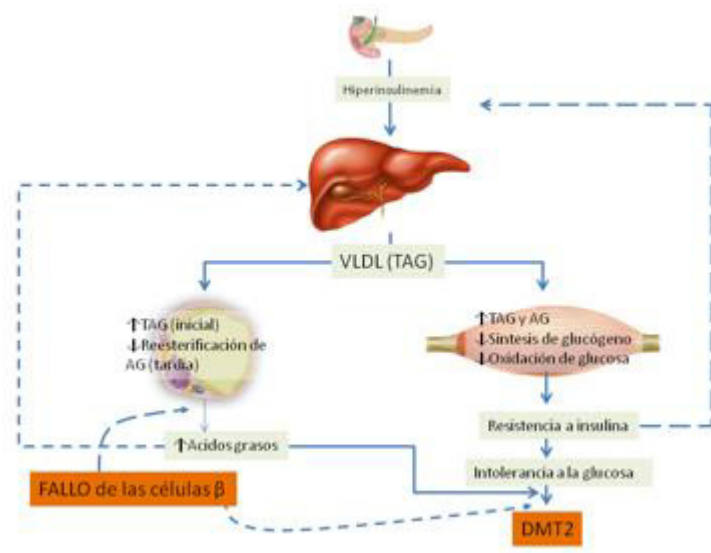


Imagen 2. Lípidos y diabetes tipo2. (Rodríguez José, 2013)

Los músculos están formados por unión de células que forman unidades contráctiles cuya función es brindarle capacidad de movimiento. Dichas fibras se dividen en 3 grupos:

	Tipo 1	Tipo IIa	Tipo IIb
Nombre	Roja	Blanca	Blanca
	Oxidativa lenta	Oxidativa glucolítica rápida	Glucolítica rápida
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida	Rápida
Fuerza de contracción	Baja	Alta	Alta
Fatigabilidad	Resistente a la fatiga	Fatigable	Muy fatigable
Capacidad aeróbica	Alta	Moderada	Baja
Capacidad anaeróbica	Baja	Moderada	Alta

La composición del tipo de fibra muscular esquelética y los patrones de reclutamiento de fibra musculares durante el ejercicio tienen una gran influencia en: la vascularización, la capacidad de intercambio capilar, la estructura vascular, los mecanismos de control vasomotor y la distribución regional del flujo sanguíneo dentro y entre los músculos durante el ejercicio. Por lo tanto, diferentes intensidades y tipos de actividades de ejercicio requieren diferentes patrones de reclutamiento de fibras, que de forma posterior influyen en la distribución espacial de las adaptaciones dentro del músculo esquelético inducidos por el ejercicio físico<sup>27</sup>.

### **V.3.1. Tejido Adiposo**

El tejido adiposo es un órgano dinámico que regula la homeostasis energética. Cuando la ingesta de energía excede el gasto, ese exceso se almacena en el tejido adiposo blanco en forma de triglicéridos. En circunstancias normales, la insulina activa la lipoproteína lipasa e inhibe la lipasa sensible a hormonas y, por lo tanto, aumenta la absorción y el depósito de triglicéridos en el tejido adiposo después de la ingesta de alimentos. Sin embargo, la acumulación excesiva de grasa conduce a la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, esto genera resistencia a la insulina en el tejido adiposo blanco. A diferencia de los adipocitos blancos cuya función principal es almacenar triglicéridos, los adipocitos beige son células termogénicas que pueden promover el consumo de energía. Dichos adipocitos cuando se exponen a la estimulación con frío a los agonistas de los receptores  $\beta$ 3-adrenérgicos, el tejido adiposo blanco puede gastar energía cuando aumenta el número de adipocitos beige y mejora su actividad. Los adipocitos beige existen en el tejido adiposo blanco y a diferencia de las células progenitoras y se transforman a partir de adipocitos blancos maduros. Pueden aumentar el gasto de energía en el cuerpo y mejorar el metabolismo de la glucosa y lípidos, convirtiéndose así en objetivos prometedores para prevenir, tratar la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>28</sup>.

Las investigaciones muestran que, en el tejido adiposo, se encontró una gran cantidad de adipocitos bioactivos de color marrón/beige en las regiones del cuello y los hombros de adultos mediante diversos estudios. En la actualidad se cree que los adipocitos blancos y marrones surgen de distintos precursores embrionario. Los adipocitos blancos se originan principalmente a partir de células negativas para el factor 5 miogénico, mientras que los adipocitos marrones se originan a partir de células positivas para el factor 5 miogénico. En momentos de necesidad calórica, los adipocitos blancos proporcionan un combustible metabólico a largo plazo a través de la lipólisis y la liberación de los ácidos grasos. Además, dichos adipocitos también están involucrados en funciones como la secreción de hormonas y función inmune. Por otro lado, los adipocitos marrones están especializados en el gasto de energía y utilizan la energía química para la termogénesis, que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la temperatura corporal central. Dichos adipocitos se caracterizan por gotitas de lípidos y son abundantes las mitocondrias que contienen una proteína única llamada proteína de desacoplamiento 1 (ucp1), residiendo en la membrana mitocondrial interna. El ucp1, un factor regulador muy importante en la termogénesis, desacopla la respiración mitocondrial de la síntesis de atp, lo que da como resultado la termogénesis<sup>29</sup>.

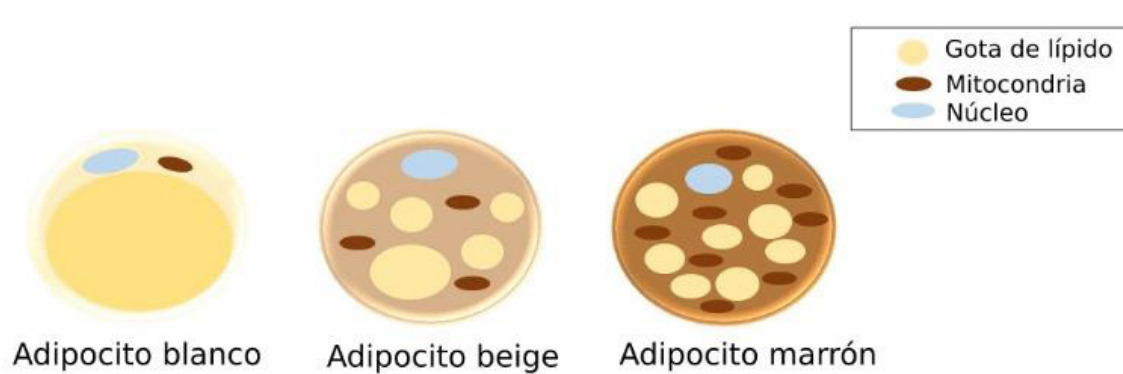
Tanto los adipocitos marrones como los beige pueden captar glucosa y ácidos grasos para producir calor, esto juega un papel decisivo en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos en todo el cuerpo. Se ha confirmado que la activación de los tejidos adiposos de color marrón y beige pueden representar una estrategia válida para tratar la obesidad y la DMT2<sup>29</sup>.

### **V.3.2. Papel del tejido adiposo marrón y beige en la obesidad**

Como se indicó con anterioridad, el tejido adiposo marrón desempeña un papel fundamental en la termogénesis, contribuye al consumo de energía y previene la obesidad. La energía termogénica de dicho adipocito proviene de forma primaria la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, mientras que solo una pequeña parte de la energía proviene del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, el adipocito marrón tiene un impacto sustancial en la homeostasis de la glucosa in vivo, ya que ese adipocito tiene una alta captación de glucosa después de la activación en comparación con otros tejidos metabólicos activos. El tejido adiposo marrón es uno de los más sensibles a la insulina, ya que esta mejora la

absorción de glucosa en dicho tejido. La absorción de glucosa por ese tejido puede producir ATP a través de hidrólisis anaeróbico en el citoplasma<sup>29</sup>.

Por otro lado, los adipocitos beige desempeñan un papel primordial en el control del peso, la regulación del balance energético, la mejora del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Bajo estímulos externos (como la exposición al frío o calor), los adipocitos beige reclutados por el tejido adiposo blanco aceleran la absorción de glucosa y lípidos circulantes, aumentan el consumo de energía y la termogénesis<sup>29</sup>.



*Figura 3:* Tejido adiposo marrón y beige: una nueva estrategia terapéutica para la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. (Cheng L, Wang J. 2021)

### **V.4.1. Neuropatías Diabéticas**

La incidencia de la neuropatía es de aproximadamente del 40% para pacientes con DMT2 y del 54 al 59% para pacientes con diabetes mellitus tipo1. Los estudios de las pruebas de conducción nerviosa realizadas en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus demuestran que la neuropatía ya está presente en los pacientes cuando aún es subclínica. El dolor neuropático significativo ocurre en 7,5% a 24% de todos los pacientes con diabetes mellitus. Este síntoma es una de las presentaciones más comunes en la intolerancia de la glucosa y la alteración de la glucosa en ayunas<sup>30</sup>.

### **V.4.2. Neuropatía autonómica**

Es importante reconocer la presencia de la neuropatía autonómica diabética por su impacto no solo en la morbilidad sino también en la mortalidad. La presencia de neuropatía autonómica cardíaca se asocia con un mayor riesgo de mortalidad. Esto puede estar relacionado con arritmias cardíacas e isquemia miocárdica silenciosa. Los síntomas de la neuropatía autonómica diabética dependen del componente específico del sistema nervioso autónomo que esté afectado y pueden incluir: taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, patrones anormales de sudoración, anomalías motoras gástricas, anomalías pupilares y disfunción eréctil. La incidencia autonómica se relaciona directamente con el tiempo que transcurre una persona con diabetes. La mayoría de los pacientes desarrollan neuropatías autonómicas diabéticas pasados los 10 años con DM<sup>30</sup>.

Los signos de disfunción autonómica están presentes en aproximadamente del 16 al 20% de todos los diabéticos, y hasta en un 75% de los sujetos recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1. Se observa un patrón similar de neuropatía autonómica en pacientes con intolerancia a la glucosa. La neuropatía se observa con poca frecuencia en pacientes con una neuropatía sensorial diabética distal típica. Se encuentra con frecuencia en pacientes con neuropatía en fibras nerviosa pequeñas y se manifiestan con síntomas vasomotores (frialdad excesiva y decoloración azul/blanca) e hipohidrosis distal. La neuropatía autonómica diabética puede causar la interrupción del flujo sanguíneo microvascular en la piel, lo que deriva en: piel seca; pérdida de la sudoración, desarrollo de fisuras y grietas que pueden provocar infecciones en la piel<sup>30</sup>.

### **V.4.3. Neuropatía asociada a la hipoglucemia e hiperinsulinemia**

Una polineuropatía puede desarrollarse en asociación con un estado hiperinsulinémico crónico con episodios de hipoglucemia por un insulinoma. Los casos típicos ocurren después de varios episodios de hipoglucemia prolongada. Un paciente clásico presentará parestesia distal y hallazgos mínimos en el examen físico. Luego se desarrolla una neuropatía periférica simétrica distal predominantemente motora que tiende a afectar las extremidades superiores más que las extremidades inferiores. A menudo se produce una debilidad proximal importante, pero también es frecuente la caída del pie<sup>30</sup>.

La neuropatía de la diabetes mellitus inducida por el tratamiento, conocida como neuritis por insulina, se caracteriza por el inicio agudo de dolor intenso en las extremidades distales. Se genera un daño en las fibras nerviosas periférica (especialmente en las fibras amielínicas) y disfunción autonómica precipitada por un periodo de aumento rápido de la glucemia. Ocurre tanto en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados con insulina o hipoglucemiantes oral. El dolor, que a menudo se acompaña de hiperalgesia y alodina, es intenso y tiende a ser refractario a los medicamentos. El dolor generalmente mejora con el control continuo de la glucosa y, por lo general, se resuelve espontáneamente desde que inicia hasta cumplir el año<sup>30</sup>.

### **V.5.1. Alteración mitocondrial**

Las mitocondrias juegan un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis metabólica celular, estos orgánulos tienen una alta plasticidad y están involucrados en procesos dinámicos como: la fusión y la fisión mitocondrial, mitofagia y la biogénesis mitocondrial. La DMT2 se caracteriza por la difusión mitocondrial, alta producción de especies reactivas de oxígeno y bajos niveles de ATP<sup>31</sup>.

La desregulación de la dinámica mitocondrial se ha implicado en un número cada vez mayor de estados patológicos. Las mitocondrias musculares de pacientes con DMT2, observadas por microscopía electrónica, son de menor tamaño en comparación con los controles no diabéticos. La característica morfológica que se rescata con el entrenamiento físico, mientras que los estudios de expresión de proteínas indican un entorno profragmentario en el músculo de individuos obesos y en la diabetes tipo 2<sup>32</sup>.

Se ha postulado que las alteraciones en el balance energético pueden contribuir a los cambios en la estructura de la red mitocondrial, de modo que el aumento de la demanda de energía conduce a una red mitocondrial más altamente reticular. El aumento del suministro de energía da como resultado una red mitocondrial más altamente reticular (red fragmentada). Dado que las intervenciones del ejercicio aeróbico son una estrategia eficaz para aumentar la demanda de energía y, al mismo tiempo, mejora la sensibilidad a la insulina y la oxidación de grasa en humanos<sup>32</sup>.

El hígado graso no alcohólico es una causa o una consecuencia de la patología diabética, genera alteraciones en el metabolismo del sustrato energético hepático y la función mitocondrial en pacientes con DMT2. Las perturbaciones intrínsecas en pacientes con DMT2 incluyen una respiración máxima más baja, un mayor desacoplamiento mitocondrial y una mayor fuga de protones, esto conlleva a una disminución del contenido de ATP y del recambio en el hígado<sup>29</sup>.

### V.6.1. Endotelio

El endotelio, es una monocapa de células que proporciona una barrera física entre la luz del vaso y la pared vascular, es esencial para mantener la homeostasis vascular, que es un proceso modulado a través de una lista de mediadores que regulan la coagulación sanguínea y el tono vascular. La disfunción endotelial se refiere a la condición en la que el endotelio pierde sus propiedades fisiológicas, pero muestra una tendencia hacia estados de vasoconstricción, protrombóticos y proinflamatorios<sup>34</sup>.

El entorno metabólico de la DMT2, incluida la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la liberación de ácidos grasos libres en exceso, junto con otras anomalías metabólicas, afectan la pared vascular por una serie de eventos que incluyen disfunción endotelial, hiperactividad plaquetaria, estrés oxidativo e inflamación de bajo grado. La activación de estos eventos aumenta la vasoconstricción y promueve la formación de trombos, lo que resulta en el desarrollo de aterosclerosis<sup>35</sup>.

El ejercicio es la piedra angular de la prevención y el control de la diabetes en adultos y se ha demostrado que mejora la función endotelial tanto en la resistencia como en los vasos sanguíneos en adultos con DMT2. Del mismo modo, evaluaron las respuestas del flujo sanguíneo de la piel antes y después de una intervención de ejercicio en personas adultas con DMT2 e informaron que dicho EF mejoró la función microvascular cutánea<sup>36</sup>.

Entre los pacientes con DMT2, la participación en actividad física de intensidad leve o ~~nula~~, se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y una disminución de la capacidad aeróbica, se relaciona con la presencia de neuropatías, retinopatías o nefropatías. Del mismo modo, en humanos, la DMT2 se asocia con una cinética de oxígeno más lenta al inicio del ejercicio y una respuesta atenuada del flujo sanguíneo del músculo esquelético, así como intolerancia a la glucosa<sup>37</sup>.

Las mejoras en las funciones endoteliales oscilan entre 2 al 2,8% y se traducen en una reducción del riesgo de enfermedades ateroscleróticas desde el 26 al 36%. El entrenamiento físico mejora la función endotelial incluso cuando los cambios en los factores de riesgo son inconsistentes. De forma específica, el ejercicio aeróbico mostró mejoras en la función endotelial de forma dosis-respuesta con intensidad y duración. El ejercicio de fuerza, por el contrario, demostró efectos adversos en la rigidez vascular, un marcador independiente de enfermedad arterial coronaria asociada con disfunción

endotelial. En los diabéticos tipo2, todas las modalidades de ejercicios mejoraron la disfunción endotelial, siendo los subgrupos aeróbicos de intensidad baja a moderada los que tuvieron una mayor mejora<sup>37</sup>.

El análisis obtenido en la investigación del entrenamiento físico y función endotelial muestra que: el ejercicio aeróbico y la combinación del ejercicio aeróbico con resistencia, mejora de forma significativa la función endotelial en pacientes con DMT2, como lo indica la dilatación mediada por flujo que es del 1.77%. Esto tiene importancia clínica para los pacientes con diabetes mellitus tipo2, por un lado, cada aumento del 1% en el flujo sanguíneo se correlacionó con una reducción estimada del 13% del riesgo de eventos cardiovasculares<sup>38</sup>.

Se especula que los siguientes mecanismos podrían subrayar los efectos beneficiosos observados del entrenamiento físico sobre la función endotelial. En primer lugar: el entrenamiento físico provoca un aumento en el flujo sanguíneo. Esto aumenta las tensiones de cizallamiento en el endotelio, lo que deriva en una mayor síntesis y biodisponibilidad de óxido nítrico. En segundo lugar, el entrenamiento físico reduce el estrés oxidativo y la expresión de moléculas pro inflamatorias, ambos considerados factores iniciadores de la disfunción endotelial. Por último, el entrenamiento físico puede ayudar a restaurar la función de las células progenitoras endoteliales, promoviendo la reparación endotelial y facilita la angiogénesis vascular posteriormente<sup>38</sup>.

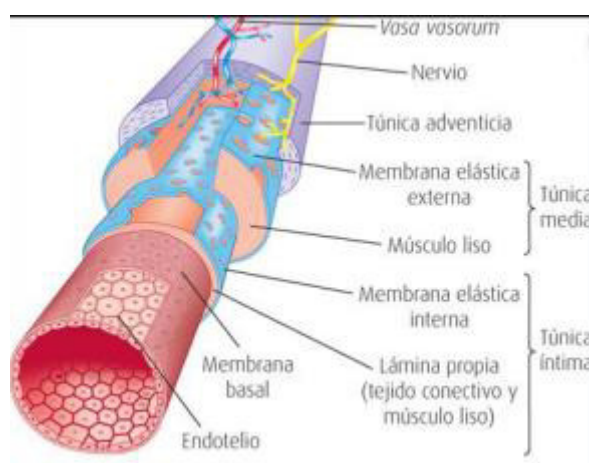


Imagen 4: Fisiología del endotelio vascular. (Universidad de Sevilla. 2019)

## **V.6.2. Disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.**

El endotelio comprende una sola capa de células que recubren la superficie interna de la luz vascular y actúa como una barrera entre la sangre y la pared del vaso. Las células endoteliales realizan múltiples funciones, incluidas: la regulación de la adhesión celular, el crecimiento y el metabolismo de los tejidos, la angiogénesis, las respuestas inflamatorias, la integridad de los vasos, la homeostasis. Entre otras funciones se adjudica la permeabilidad vascular, la proliferación de células del músculo liso vascular, la activación de plaquetas, la fibrinólisis, la formación de trombos y el mantenimiento de la fluidez de la sangre. El endotelio también es responsable de mantener el tono vascular mediante la producción de vasodilatadores que incluyen óxido nítrico y prostaciclina; también se encarga de los vasoconstrictores como endotelina-1, angiotensina II y especies reactivas oxidativas. Las células endoteliales también liberan moléculas protrombóticas, incluido el factor Von Willerbrand (promueve la agregación plaquetaria), el inhibidor del activador del plasminogeno-1 y moléculas antitrombóticas<sup>39</sup>.

## **V.6.3. Hiperglucemia y disfunción endotelial**

Se cree que la hiperglucemia desencadena daños vasculares al crear un desequilibrio entre la biodisponibilidad del óxido nítrico y la acumulación de las especies oxidativas reactivas. También, se producen daños en el lecho vascular por varios mecanismos celulares, que incluyen una mayor producción de productos finales de glicación avanzada intracelular. La principal vía subyacente es el estrés oxidativo. Los estudios in vivo e in vitro han demostrado que los niveles crónicos de estrés oxidativo se encuentran entre las primeras anomalías en la historia natural de la resistencia a la insulina y la DMT2.

El estrés oxidativo mediado por la hiperglucemia induce daños en el ADN y la producción de polímero de ADN-ribosa, mediante la activación de la polimerasa nuclear y la reducción de la actividad de gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa. Esto aumenta los niveles de todos los intermedios glucolíticos que desencadenan los mecanismos dañinos. Las consecuencias generales de estos mecanismos son: el aumento de la permeabilidad vascular, el estrés oxidativo y la apoptosis. Junto con la hiperglucemia, la dislipidemia y

la hiperinsulinemia afectan el tono vascular a través del desequilibrio de los reguladores del tono<sup>39</sup>.

#### **V.6.4. Resistencia a la insulina y disfunción endotelial**

La obesidad es un factor fundamental en el aumento de la incidencia y prevalencia de la resistencia a la insulina y sus complicaciones vasculares. La señalización de la insulina implica dos vías principales, es decir, por un lado, la vía dependiente de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) responsable de los efectos metabólicos y hemodinámicos. Por otro lado, la vía dependiente de la proteína quinasa activada por nitrógeno (MAPK) para la regulación de la expresión genética, la diferenciación y el crecimiento celular. En general, la insulina promueve la producción de NO (óxido nítrico) mediante la activación de eNOS (sintasa de óxido nítrico endotelial) a través de la vía dependiente de PI3K y la secreción de ET-1 a través de la vía dependiente de MAPK<sup>39</sup>.

#### **V.6.5. Evaluación y biomarcadores de disfunción endotelial en DMT2**

La disfunción endotelial se evalúa en la relajación del endotelio dependiente del óxido nítrico, es decir, la vasodilatación. En la microcirculación, la función endotelial se puede estimar midiendo el diámetro de la arteria coronaria después de una infusión intracoronaria agonista (acetilcolina) mediante angiografía cuantitativa. A nivel de la microcirculación, se evalúa el cambio de flujo sanguíneo mediante ecografía intravascular. Este método es considerado como técnica “estándar de oro” para la evaluación de la función endotelial y tiene el valor clínico más alto, ya que se utiliza para evaluar el lecho vascular que involucra el proceso de aterosclerosis y los eventos cardíacos<sup>39</sup>.

### **V.6.6. Hiperactividad plaquetaria en DMT2**

Las plaquetas participan en la homeostasis al iniciar el mecanismo de coagulación de la sangre. Estos permanecen en estado inactivo y solo se movilizan por una lesión vascular. Al activarse, las plaquetas liberan varios componentes protrombóticos de sus gránulos a través de la agregación. Estos componentes incluyen factor de coagulación V y fibrinógeno<sup>39</sup>.

Para prevenir la formación de trombos, el endotelio regula la actividad de proagregantes, como: la trombina, el colágeno, el ADP. También, libera algunos antiagregantes, como óxido nítrico en vasos sanguíneos normales. A diferencia de los proagregantes, muestran sus efectos después de unirse a un receptor de superficie plaquetario específico, el óxido nítrico atraviesa la membrana e induce la producción de guanilato ciclasa. Diversas enfermedades, tales como: la diabetes, la aterosclerosis, la hipertensión y las enfermedades cardíacas; manifiestan una característica de riesgo común, es decir, una elevada formación de trombos debido al aumento de la actividad plaquetaria. La resistencia a las plaquetas contra el efecto supresor de la insulina y la disminución de la secreción de antiagregantes (incluidos el óxido nítrico) por el endotelio. Esto da como resultado la pérdida del control de las plaquetas, así como su contacto con el endotelio<sup>39</sup>.

En la diabetes, existen factores asociados tales como: el deterioro de la fibrinólisis, el aumento de la coagulación, la disfunción endotelial y la hiperactividad plaquetaria. Estos contribuyen a la condición protómbica que describen los pacientes con DMT2. Las plaquetas se caracterizan por ser hiperactivas, con adhesión y agregación; debido a la desregulación de varias vías de señalización en pacientes con DMT2. Las plaquetas participan en la patología de la enfermedad no solo desencadenando la formación de trombos, sino también, liberando sustancias oxidativas, mitógenas y vasoconstrictoras que inducen el desarrollo de lesiones vasculares locales<sup>39</sup>.

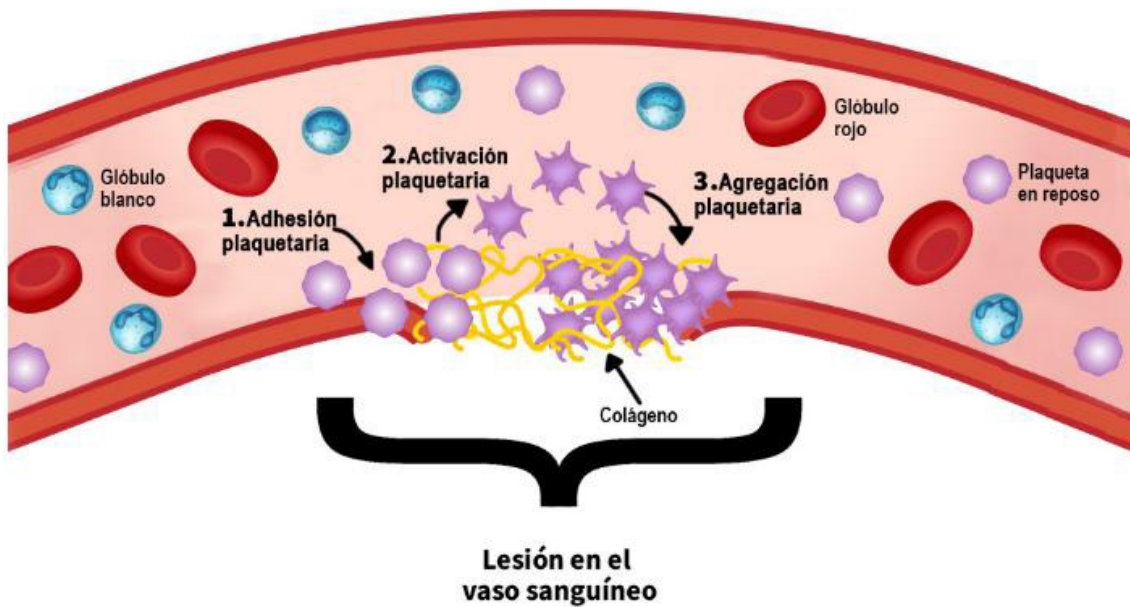


Imagen 5: Acción plaquetaria. (Universidad Nacional Autónoma de México, 2022)

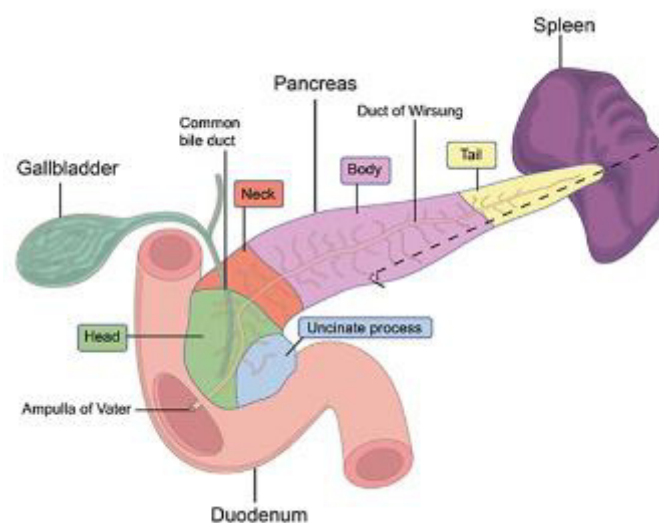
### V.7.1. Páncreas

La diabetes mellitus se considera una enfermedad multisistémica, que conduce a daños en múltiples órganos y sistemas. En la DMT2, los depósitos reemplazados dentro del islote pancreático ocurren en pacientes con hiperglucemia. Se ha sugerido que estos depósitos de polipéptido amiloide de los islotes tienen un impacto considerable en la patogénesis de la intolerancia a la glucosa, y puede estar asociada con la pérdida progresiva de masa celular y la fibrosis pancreática<sup>40</sup>.

La homeostasis metabólica en los mamíferos está regulada por las acciones complementarias de la insulina y el glucagón. Estas células productoras de hormonas, abarcan cinco tipos de células diferentes que se distinguen por sus productos primarios de sustancias endocrinas, tales como: las células  $\alpha$  (glucagón), células  $\beta$  (insulina y polipéptidos amiloide de los islotes), células  $\delta$  (somatostatina), células  $\gamma$  (células polipéptídicas pancreáticas)<sup>41</sup>.

Las hormonas producidas por los islotes de Langerhans tienen funciones importantes en la regulación de la homeostasis metabólica. La insulina es una hormona anabólica responsable de promover el almacenamiento de combustibles metabólicos. Estas se oponen a los efectos catabólicos del glucagón para promover la movilización y oxidación de las reservas del metabolismo. Los efectos metabólicos de las hormonas de los islotes se alinean con factores que afectan su secreción bajo diferentes circunstancias fisiológicas. La secreción de insulina se activa por un aumento postprandial en las concentraciones de glucosa. Estas potencian los efectos de los aminoácidos y los ácidos grasos, también, las hormonas producidas por las células  $\alpha$  y el tracto intestinal. La secreción de glucagón es suprimida por elevaciones de glucosa e insulina, pero también estimulada por aminoácidos y ácidos grasos<sup>41</sup>.

Una función crítica de los islotes pancreáticos es: controlar los niveles de glucosa en sangre dado que el cerebro y el sistema nervioso central dependen de la glucosa como su principal combustible metabólico. La función adecuada de los islotes pancreáticos es necesaria para la homeostasis metabólica y su disfunción que se manifiesta en la diabetes<sup>41</sup>.



*Imagen 6: Organización del páncreas humano en salud y diabetes. (Atkinson M, Campbell M. 2020)*

### **V.7.2. Insuficiencia pancreática exocrina**

La insuficiencia pancreática exocrina, también denominada disfunción pancreática exocrina o mala digestión pancreática, se define como: la mala absorción resultante de la digestión insuficiente de nutrientes, especialmente la grasa. Dicha insuficiencia es causada por una secreción insuficiente de enzimas pancreáticas como: la amilasa, lipasa, proteasa y/o bicarbonato de sodio. Los síntomas clínicos incluyen: esteatorrea, pérdida de peso, exceso de flatulencia, molestia abdominal, signos clínicos de vitaminas (A, D, E, K) y deficiencia de albúmina. Esto sucede cuando la actividad de las enzimas pancreáticas es inferior al 10%<sup>42</sup>.

Si bien la frecuencia de la insuficiencia pancreática exocrina en personas sanas no está clara. Existen varios trastornos incluidos diferentes tipos de diabetes, que se asocian con un riesgo significativo mayor a dicha insuficiencia. Por definición, se encuentra en casi todos los pacientes con diabetes pancreatogénica, por lo tanto, los estudios sobre la prevalencia en pacientes con diabetes suelen contrastarse en la diabetes tipo 1 y 2<sup>42</sup>.

Los síntomas de la insuficiencia pancreática exocrina suelen ser leves a moderados en pacientes afectados con diabetes. En la enfermedad grave, estos incluyen esteatorrea y pérdida de peso. Mientras que en la enfermedad leve y moderada, las molestias o el dolor típicamente abdominal, la diarrea y la flatulencia pueden diagnosticarse de forma errónea como inducidos por fármacos (metformina, agonista del péptido 1 similar al glucagón)<sup>42</sup>.

### **V.7.3. Cambio de masa en las células Beta en diabetes mellitus tipo 2**

En la DMT2 se ha considerado que los defectos en la acción de la insulina inducen a hiperglucemia. Dado que el nivel de insulina en plasma de los pacientes con DMT2 suele ser más alto de lo normal (hiperinsulinemia), se cree que la masa de las células beta en DMT2 aumenta o no cambia. Sin embargo, varios estudios han informado que la masa de células beta disminuye entre un 30 y un 65% en pacientes con DMT2 según el análisis histológico. En un estudio que utilizó muestras pancreáticas de autopsia, se informó la disminución en la masa de células  $\beta$ , que van del 41 al 63% en pacientes delgados y obesos con DMT2 en comparación con controles no diabéticos. Por lo tanto, la masa de células beta puede disminuir con la progresión de la enfermedad<sup>43</sup>.

#### **V.7.4. Cambio de masa pancreática en obesidad y diabetes**

Se ha demostrado que la masa del páncreas medida con técnicas de imagen o muestra de autopsia aumenta en sujetos con obesidad, se reduce en sujetos con DMT1 y DMT2. La masa del páncreas parenquimatoso en sujetos con obesidad aumentó aproximadamente entre un 10-15%, mientras que la masa grasa aumentó aproximadamente un 70% en un análisis de imágenes. La obesidad es un factor de riesgo importante para la DMT2 y el contenido de grasa pancreática aumenta proporcionalmente con la obesidad. Cuando el suministro de grasa excede la capacidad de almacenamiento como la grasa subcutánea, los derrames del mismo conducen a depósitos de grasa ectópica en varios tejidos tales como: el hígado, el corazón, el músculo esquelético y el páncreas<sup>44</sup>.

La deposición de grasa ectópica en varios tejidos, afecta la disfunción tisular y los trastornos metabólicos, que resultan en un fenómeno conocido como la hipótesis de la lipotoxicidad. La elevación de la concentración de ácidos grasos libres en plasma provoca resistencia a la insulina. También, se ha informado que la incubación de células beta con ácidos grasos libres, altera la secreción de insulina y promueve la apoptosis de dichas células. La hiperinsulinemia causada por la obesidad aumenta la conversión del exceso de calorías en grasa hepática. El hígado graso conduce a una mayor exportación de triacilglicerol, lo que aumenta el suministro de grasa a los islotes pancreáticos. El exceso de ácidos grasos en los islotes pancreáticos, altera la función de las células beta y la hiperglucemia aumenta la secreción de insulina con el consiguiente aumento de la lipogénesis hepática<sup>44</sup>.

#### **V.7.5. El mecanismo del déficit de células beta y el cambio de la masa de células alfa en DMT2**

Se supone que el proceso del déficit de células beta en la DMT2, implica una disminución en la formación de nuevas células beta o un aumento en la pérdida de dichas células. Sin embargo, se informó que la replicación de células  $\beta$  en adultos es extremadamente raro. Se ha sugerido que varios factores están involucrados en la apoptosis de las células  $\beta$  en

DMT2, tales como: la hiperglucemia, el depósito de amiloide, estrés oxidativo o estrés del retículo endoplasmático, las citoquinas inflamatorias, la disminución de la autofagia y la lipotoxicidad<sup>45</sup>.

Las células beta desdiferenciadas, aumentaron en los diabéticos en comparación con los no diabéticos. Se realizó un estudio que empleó muestras pancreáticas en pacientes con DMT2, lo que sugiere la transdiferenciación, que es la base subyacente del déficit de células beta en la diabetes. Otro grupo también informó de la presencia de células beta desdiferenciadas alteradas por este mecanismo en pacientes con DMT2<sup>45</sup>.

Varios informes han demostrado que no hay cambios en la masa de células alfa y que la proporción de células alfa a beta, aumenta en pacientes con DMT2. Estos hallazgos sugieren que la masa de células beta, tienen un papel importante en el desarrollo de la diabetes<sup>48</sup>. Un estudio reciente encontró correlaciones positivas entre la masa de células alfa y los parámetros glucémicos como la HbA1c en población con DMT2. También, se comunicó un aumento en la masa de células alfa en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto, una mayor masa de células alfa podría estar asociada con un control glucémico más deficiente en pacientes con DMT2<sup>45</sup>.

### **V.8.1. Hígado**

El hígado es uno de los principales órganos que controlan la homeostasis metabólicas, tales como: la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Estos están conectados a través de un mecanismo inmunitario complejo y bioquímico molecular<sup>46</sup>.

En la actualidad, el hígado graso no alcohólico, sigue siendo una de las enfermedades hepáticas más frecuentes. Esto afecta hasta el 25% de la población adulta general y con una mayor incidencia notificada en niños. Esta condición multifactorial puede derivar de un estilo de vida poco saludable como: la obesidad, la dislipidemia, DMT2 y otros síndromes metabólicos. Se caracteriza por una amplia variedad de enfermedades hepáticas que van desde: una simple acumulación de grasa (esteatosis benigna), hasta la

inflamación (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática y el carcinoma hepatocelular<sup>46</sup>.

La producción de glucosa hepática representa el 90% de la producción endógena. Es crucial para la homeostasis sistémica de la glucosa, que es la suma de los flujos del gluconeogénesis, la síntesis de glucógeno, glucólisis y otras vías. En ayunas, el hígado proporciona glucosa para mantener la homeostasis y alimentar los diferentes tipos de células que consumen glucosa, tales como: las neuronas, los glóbulos rojos y las células medulares renales entre otras<sup>46</sup>.

El hígado contribuye a la eliminación de las cargas de glucosa enteral aumentando la tasa de síntesis de glucógeno y suprimiendo la producción hepática. Estos dan como resultado un cambio neto de la producción de la glucosa hepática y la captación de la misma. Dado que tanto la glucogenolisis como la gluconeogénesis contribuyen a la producción de glucosa hepática en humanos que han ayunado menos de 24 horas<sup>46</sup>.

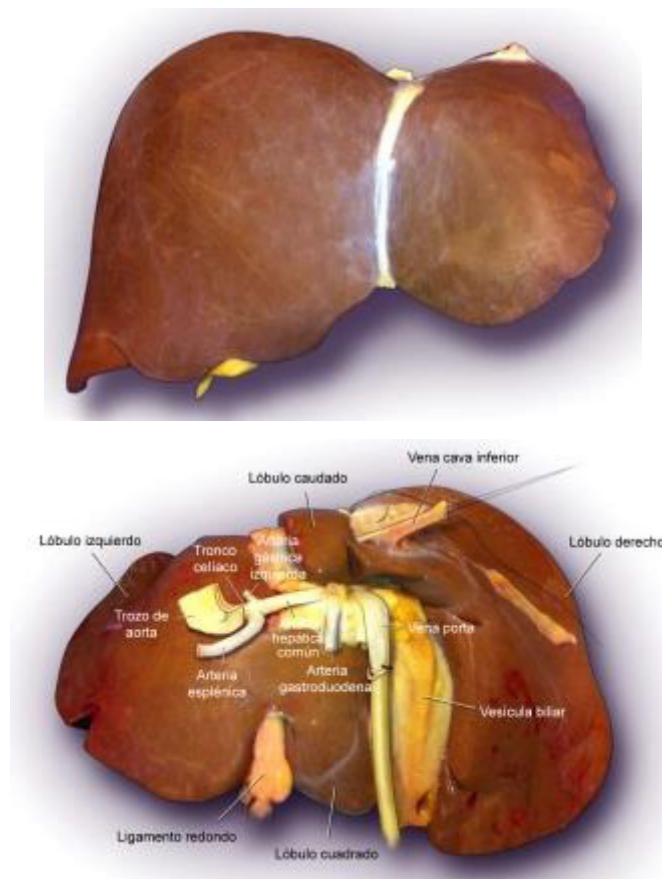


Imagen 7: Anatomía del hígado. (Sibulesky E. 2013)

## **V.8.2. Enfermedades del hígado graso**

La patogénesis de la enfermedad del hígado graso alcohólico y no alcohólico es multifactorial e incluye varios eventos superpuestos. La acumulación de grasa en los hepatocitos (esteatosis) y la aparición de esteatohepatitis, pueden reflejar etapas sucesivas de la enfermedad del hígado graso. El hígado esteatósico es susceptible a agresiones secundarias, incluidas: una vulnerabilidad a especies reactivas de oxígeno, las endotoxinas derivadas del intestino y las adipocitocinas como el factor de necrosis tumoral. Se inicia con una acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en el hígado, posiblemente debido a la resistencia a la insulina. El estrés crónico, como la endotoxemia portal, conduce a una disfunción mitocondrial y a los cambios adaptativos de las células de Kupffer. A su vez, resultan en la adaptación de la supervivencia de los hepatocitos y la subsiguiente necrosis y/o apoptosis<sup>47</sup>.

## **V.8.3. Diabetes Hematógena**

El término diabetes hepatogénica se utiliza para describir la estrecha relación entre la cirrosis y el control glucémico alterado. Hay menos asociación con otros factores de riesgo relacionados con la DMT2, tales como: la edad, la obesidad, los antecedentes de tabaquismo, los antecedentes familiares de diabetes e hipertensión. La cirrosis puede contribuir al desarrollo de la DMT2 a través de numerosos factores, como la eliminación reducida de insulina con hiperinsulinemia periférica. Esto podría contribuir al desarrollo de resistencia a dicha hormona a través de la desregulación de los receptores del mismo<sup>47</sup>.

## **V.8.4. Impacto de las enfermedades hepáticas en la disfunción de las células $\beta$**

El páncreas y el hígado están muy allegados, muchos de los vasos sanguíneos y conductos de estos órganos están asociados de forma anatómica entre sí. Se sugirió que las enfermedades hepáticas, de forma independiente a la etiología, pueden predisponer al paciente a desarrollar pancreatitis aguda o crónica. Además, se ha informado que la función pancreática exocrina está dañada en la enfermedad hepática crónica y la hepatitis viral. Se ha llevado a cabo una investigación reciente para aclarar el efecto del cambio

inflamatorio del hígado graso, en el desarrollo de la disfunción de las células  $\beta$  en la DMT2. Mostró que el hígado inflamado inducido por endotoxemia portal leve se combinó concomitantemente con un deterioro de la secreción de insulina pancreática. Lo que sugiere, es que esto puede ser un factor perjudicial en la patogénesis de la falla de las células  $\beta$  durante el desarrollo de la DMT2 y también de la diabetes pancreatogénica<sup>47</sup>.

### **V.8.5. Inflamación Hepática y resistencia a la insulina asociada a la obesidad**

Los cambios inflamatorios en la adiposidad visceral y la inflamación hepática crónica, están entrelazados de forma etiológica y funcional. Ambos pueden estar asociados con la inflamación sistémica crónica en el estado prediabético. La inflamación hepática crónica de bajo grado, podría causar resistencia sistémica a la insulina mediada por niveles elevados de IL-6 circulante. En consecuencia, los estudios muestran que el contenido de grasa en el hígado, es más frecuente que la masa de grasa visceral. Esto determina la sensibilidad a la insulina de humanos, también, respaldan un papel directo e importante en el hígado graso y en la patogénesis de la resistencia a la insulina<sup>47</sup>.

## **VI. METODOLOGÍA**

### **VI.1. Material y Método**

Este apartado consta de una Revisión sistemática de la Bibliografía.

### **VI.2. Revisión Bibliográfica.**

Por medio de una Revisión Bibliográfica, se realizó una comparación de la efectividad en la reducción de la glucosa en sangre al aplicar ejercicios aeróbicos de baja intensidad y el entrenamiento de alta intensidad con intervalos de tiempo en pacientes con diabetes tipo2, para luego determinar si estos tipos de ejercicios reducen la glucosa en sangre. Por último, se estableció una comparación en los resultados obtenidos entre ambos estilos de entrenamiento.

Esta investigación se realizó mediante la consulta en las siguientes bases de datos: Pubmed, Bireme, Scielo. Se incluirán artículos científicos publicados en el período entre el año 2012 y 2022, los cuales serán en su mayoría en idioma inglés.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
<b>-Los pacientes tiene que tener DMT2. -Los resultados de los pacientes solo se cuentan los que terminaron el estudio.</b>	<b>-Los estudios realizados tienen más de 10 años de publicación. -Pacientes con DMT1.</b>

*Tabla 1*

### VI.1.3. Estrategia de búsqueda

	Termino libre	DeCS	MeSH
#1	Diabetes	Diabetes mellitus tipo 2	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]
#2		Ejercicio	"Exercise"[Mesh]
#3		Ejercicio Terapéutico	"Exercise Therapy"[Mesh]
#4	Músculo	Músculo Esquelético	"Muscle, Skeletal"[Mesh]
#5		Sedentarismo	"Sedentary Behavior"[Mesh]
#6		Entrenamiento de intervalos de alta intensidad	"High-Intensity Interval Training"[Mesh]
#7		Endotelio Vascular	"Endothelium, Vascular"[Mesh]
#8		Mitocondria	"Mitochondria"[Mesh]
#9		Entrenamiento aeróbico	"Endurance Training"[Mesh]
#10		Hígado	"Liver"[Mesh]
#11	Páncreas	Páncreas	"Pancreas"[Mesh]
#12		Resistencia a la Insulina	"Insulin Resistance"[Mesh]
#13		Tejido Adiposo	"Adipose Tissue"[Mesh]

*Tabla: 2*

#### VI.1.4. Combinaciones de las palabras claves

	Termino	Conector	Termino
<b>8#</b>	<b>#1</b>	AND	<b>#5</b>
<b>9#</b>	<b>#1</b>	AND	<b>#3</b>
<b>10#</b>	<b>#1</b>	AND	<b>#4</b>
<b>11#</b>	<b>#1</b>	AND	<b>#7</b>
<b>12#</b>	<b>#2</b>	AND	<b>#4</b>
<b>13#</b>	<b>#3</b>	AND	<b>#4</b>
<b>14#</b>	<b>#3</b>	AND	<b>#7</b>
<b>15#</b>	<b>#4</b>	AND	<b>#7</b>
<b>16#</b>	<b>#6</b>	AND	<b>#1</b>
<b>17#</b>	<b>#8</b>	AND	<b>#1</b>

*Tabla: 3*

## VII. CONTEXTO DE ANÁLISIS

A continuación, se desarrollan los artículos de investigación seleccionados teniendo en cuenta los objetivos de esta investigación que apoyan y describen la necesidad de realizar actividad física teniendo en cuenta las capacidades de cada individuo.

La búsqueda bibliográfica finalizó con el análisis de 12 artículos científicos que determinaron con los efectos que producen los ejercicios aeróbicos de baja intensidad y el método HIIT en personas con DMT2.

Basado en los criterios utilizados para la inclusión y exclusión de los pacientes en todos los artículos seleccionados fueron acorde a los planteos con anterioridad en cada modalidad de ejercicios, también, se priorizó la diabetes mellitus tipo 2 como base patológica de la búsqueda.

En los primeros análisis de los artículos científicos me baso en el ejercicio aeróbico, dichos artículos muestran los múltiples beneficios que se obtienen de forma inmediata al finalizar los ejercicios (se toman muestras a partir de la hora post ejercicios) y también plasmado en los meses que se realizaron algunos estudios. Los protocolos utilizados en esta modalidad fueron de 30 minutos hasta 60 minutos de ejercitación, realizados de 3 a 5 veces por semana y con una intensidad variable que van desde un 25 al 80% de la capacidad del paciente, teniendo en cuenta la dificultad en la adaptación de los ejercicios en algunos postulados; la toma de muestra sanguínea se realizó antes de iniciar los ejercicios y de una hora a dos horas después de la ejercitación para controlar la glucosa.

En los postulados se obtuvo una reducción de la glucosa en sangre que perduraba hasta 48 horas aproximadamente post ejercicio, en los que mostró una mayor mejora fue en pacientes con poco sobre peso y en las personas con mayor sobre peso la reducción de la glucosa en sangre y la mejora de la sensibilidad de la insulina tardó más tiempo que en los demás; también, tuvieron una mejora en la función metabólica y una reducción del tejido adiposo; presentaron una mejoría en la función pulmonar que aumentó la capacidad ventilatoria. Aquellos pacientes que tenían asociados problemas cardiacos, mostraron una leve mejoría cuando estos protocolos de ejercicios y alimentación continuaban de forma sostenida en el transcurso de los meses.

Por otro lado, el análisis de los artículos científicos seleccionados para el entrenamiento HIIT, con protocolos que van de 30 a 60 minutos de ejercitación, con un estímulo de día por medio así deja un descanso para recuperar el gasto que tuvo el paciente y la intensidad que va del 50 hasta el 90%; la medición se realizó antes de ejercitarse y a la hora de finalización del entrenamiento.

En dichos artículos se registró una mejora en la sensibilidad de la insulina, reducción de la grasa hepática, baja la HbA1c a partir de la hora de realización del ejercicio, mejora la función y la estructura cardíaca.

## VIII. Resultados

La búsqueda bibliográfica finalizó con el análisis de 12 artículos científicos que determinaron con los efectos que producen los ejercicios aeróbicos de baja intensidad y el método HIIT en personas con DMT2.

Basado en los criterios utilizados para la inclusión y exclusión de los pacientes en todos los artículos seleccionados fueron acorde a los planteos con anterioridad en cada modalidad de ejercicios, también, se priorizó la diabetes mellitus tipo 2 como base patológica de la búsqueda.

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Tipo de entrenamiento</b>	<b>Cantidad de pacientes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Resultados</b>
Schwaab B, Windmoller M	Evaluación de la intensidad del ejercicio aeróbico en pacientes con enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus tipo2.	Ejercicio aeróbico	60	La prueba de esfuerzo y el entrenamiento se realizaron a las 9 am en todos los pacientes. Se aconsejó a todos que desayunaran y tomaran su medicamento antidiabético oral. Duración 30 min.	Los valores de glucosa plasmática inmediatamente posterior al ejercicio, se redujo en 45 de 50 pacientes. Los 5 faltantes redujeron a las 2 hs, por mayor sobre peso <sup>49</sup>
Knudsen S, Karstoft K, Pedersen B.	Efectos inmediatos de una sola sesión de ejercicios aeróbicos sobre la tolerancia oral en la glucosa a lo largo del continuo de tolerancia a la glucosa.	Ejercicio Aeróbico	24	En sujetos prediabéticos y con DMT2 se ha encontrado que la tolerancia después de una comida la glucosa en una sola sesión de ejercicio aeróbico mejora en	En pacientes prediabéticos o con DMT2 delgados a la hora reduce mejor la glucosa en sangre y mejora la resistencia postprandial <sup>50</sup> .

				algunos pacientes (pacientes delgados).	
Eshgih S, Fletcher K, Myette- Coté E.	Efectos glucémicos y metabólicos de dos series largas de ejercicio de intensidad moderada en hombres con tolerancia normal a la glucosa o diabetes tipo 2.	Ejercicio Aeróbico	12	Todos los participantes recibieron comida estandarizadas el día 1. El día 2 de cada condición, se midieron las respuestas hormonales y de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 4 horas.	En el día 1, el ejercicio aumentó la IL-6 al final de la primera sesión de ejercicio. La glucosa se redujo en mayor medida en DMT2 después del ejercicio. Día 2 las concentraciones plasmáticas de insulina y glucagón se redujeron <sup>51</sup> .
Shakil-ur-Rehman S, Karimi H.	Efectos del programa de entrenamiento de ejercicio aeróbico estructurado supervisado sobre el nivel de glucosa en sangre en ayunas, el nivel de insulina plasmática, control glucémico y la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus 2.	Entrenamiento aeróbico	102	Los pacientes de ambos sexos de 40 a 70 años de edad con al menos un año de ser diagnosticado con DMT2. Duración 25 semanas. Se llevó a cabo la investigación del nivel de glucosa en sangre en ayunas, el nivel de insulina plasmática y el control glucémico para calcular la resistencia a la insulina.	Es un tratamiento efectivo en el manejo del nivel de glucosa en sangre en ayunas, el control glucémico, el nivel de insulina en plasma y la resistencia a la insulina en comparación con el manejo médico de rutina y plan dietético en pacientes con DMT2 <sup>52</sup>

Pan B, Ge L.	Modalidades de entrenamiento con ejercicios en pacientes con diabetes mellitus tipo2: una revisión sistemática y un metanálisis en red	Entrenamiento aeróbico	2208	Se realizó un metanálisis en red para calcular la diferencia entre medidas, el cociente entre las diferencias de riesgo medidas y absolutas.	Los ejercicios aeróbicos supervisados también presentaron una mejoría más significativa que ningún ejercicio en la glucosa plasmática en ayunas (9,38 mg/dl más baja) <sup>53</sup> .
Kirwan J, Sacks J.	El papel esencial del ejercicio en el manejo de la diabetes tipo2	Ejercicio aeróbico	60	Las pautas recientes sugieren que lo ideal es realizar 30 minutos por día y de 3 a 7 días en la semana.	Los programas de entrenamiento aeróbico promueven una función saludable del músculo esquelético, el tejido adiposo, hígado y el páncreas. Se observa una mayor sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo de forma inmediata después del ejercicio y persiste hasta por 96 horas <sup>54</sup> .
Cassidy S, Tomás C.	El ejercicio intermitente de alta intensidad mejora la estructura y función cardíaca y reduce la grasa hepática en paciente con diabetes tipo2.	HIIT	28	Usando una secuencia de asignación aleatoria en línea fueron asignados al azar 12 semanas de HIIT o atención estándar.	Este es el primer estudio que demuestra mejoras en la estructura y la función cardíaca, junto con la mayor reducción de la grasa hepática. Los equipos de atención clínica deben considerar al HIIT como una terapia para mejorar el riesgo cardiometabólico en pacientes con DMT2 <sup>55</sup> .
Liu J, Zhu L, Li P.	Eficacia del entrenamiento en intervalos de alta intensidad sobre el control glucémico y la aptitud	HIIT	345	Los participantes fueron diagnosticados de forma clínica con DMT2, los	HIT puede inducir más efectos positivos en la aptitud cardiopulmonar que

	cardiorrespiratoria en pacientes con diabetes tipo 2.			resultados incluyeron control glucémico (ej. hemoglobina A1c); composición corporal (el: peso corporal), la capacidad cardiorrespiratoria (ej. VO <sub>2max</sub> ) se mide al inicio y después de la intervención y se compara con un MIC o un grupo control.	MICT en pacientes con DMT2 <sup>56</sup> .
Suryanegara J, Cassidy S.	El entrenamiento interválico de alta intensidad protege al corazón durante el aumento de la demanda metabólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	HIIT	26	pacientes con DMT2 fueron aleatorizados a un grupo de control de 12 semanas de entrenamiento de intervalos de alta intensidad (3 sesiones/semanas) o de atención estándar. Todos los pacientes se sometieron a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar submáxima prolongada	los pacientes con diabetes tipo 2 muestran un gasto cardíaco reducido durante las pruebas de ejercicio cardiopulmonar submáximo prolongado. La capacidad de los pacientes para mantener una mayor demanda metabólica prolongada, pero con un gasto cardíaco reducido <sup>57</sup> .
Sophie C, Thoma C.	El ejercicio intermitente de alta intensidad mejora la estructura y la función cardíaca y reduce la grasa hepática en	HIIT	28	Usando una secuencia de asignación aleatoria en línea, 28 pacientes con DMT2 (metformina y	Este es el primer estudio que demuestra mejoras en la estructura y la función cardíaca, junto con la mayor reducción de la grasa hepática, que se

	pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un ensayo controlado aleatorizado			dieta controlada) fueron asignados al azar a 12 semanas de HIIT	registra después de una intervención de ejercicio en la diabetes tipo2. Los equipos de atención clínica deben considerar el HIIT como una terapia para mejorar el riesgo cardiometabólico en paciente con DMT2 <sup>58</sup> .
Jing-xin L, Zhu L.	Eficacia del entrenamiento interválico de alta intensidad sobre el control glucémico y la aptitud cardiorrespiratoria en pacientes con diabetes tipo2: revisión sistemática y metanálisis.	HIIT	345	Los ensayos controlados aleatorios se incluyeron según los siguientes criterios: los participantes tenían un diagnóstico clínico de DMT2, los resultados que incluían el control de la glucemia (ej., hemoglobina A1c), composición corporal (ej., peso corporal); la capacidad cardiorrespiratoria	El entrenamiento HIIT provocó una reducción significativa en el IMC, grasa corporal, la HbA1c, la insulina en ayunas y el VO <sub>2</sub> pico en pacientes con DMT2. El HIIT puede inducir más efectos positivos en la aptitud cardiopulmonar que el MICT (entrenamiento de intensidad moderada) en pacientes con DMT2 <sup>59</sup> .

## **IX. Conclusión**

La presente tesina de grado ha tenido como objetivo realizar una comparación entre los ejercicios aeróbicos de baja intensidad y el entrenamiento HIIT, para determinar su efectividad en la reducción de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Tras el análisis bibliográfico se pudo demostrar que, por un lado, el ejercicio aeróbico tiene efectividad de tratamiento. Redujo la glucosa en sangre post ejercicio, reguló el nivel de insulina en plasma y disminuyó la resistencia a dicha hormona. Los programas de ejercicios aeróbicos promovieron la función saludable del músculo esquelético, disminuyeron el exceso de tejido adiposo y mejoró la función del hígado; a su vez, favoreció el funcionamiento del páncreas. Se registró una mayor sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo de forma inmediata después del ejercicio con persistencia hasta por 96 horas, sobre todo en personas sin sobrepeso.

Por otro lado, el entrenamiento HIIT demostró mejoras en la estructura y función cardíaca. Redujo la grasa hepática y ayudó a prevenir dislipidemia. También, normalizó la glucosa hepática, colaboró con la prevención de la cirrosis hepática no alcohólica y provocó una disminución significativa en el índice de masa corporal. Asimismo, redujo la HbA1c en ayunas, reduce la glucosa en sangre, optimizó la afinidad de la insulina con sus receptores.

En relación a la pregunta de investigación, se puede concluir que los dos métodos de entrenamiento planteados para el abordaje terapéutico en personas con DMT2, han demostrado ser efectivos para la reducción de la glucosa en sangre. Otros efectos positivos en ambos tipos de ejercicios fueron: la reducción del índice de masa corporal, la disminución del exceso de tejido adiposo; mejoraron la función y la calidad del músculo esquelético; lograron disminuir el acumulo de grasa hepática; optimizaron la función del hígado y el páncreas. Además, incrementaron la sensibilidad a la insulina a partir de las 2 horas post ejercicio. En el ejercicio HIIT, además de lo ya mencionado, se registraron mejoras en el músculo cardíaco y capacidad pulmonar. Gracias a esto se garantizó una mejor calidad de vida y una reducción de los costos de atención del sistema de salud.

La función del kinesiólogo/a es evitar en los pacientes las complicaciones derivadas de enfermedades de la diabetes mellitus, entre otras patologías. Una vez halladas las complicaciones en la salud de los pacientes que afectan al aparato locomotor, el profesional deberá buscar los ejercicios para cada caso. De esta manera se evitarán tanto las posibles complicaciones como secuelas. En esta etapa el kinesiólogo/a prescribirá y controlará los ejercicios acordes a cada paciente analizando minuciosamente y las aptitudes físicas de cada uno.

## X. Referencias Bibliográficas

- 1) American Diabetes Association. Diciembre 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537273/>.
- 2) Javeed N, Matveyenko A. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. Febrero 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899235/>
- 3) Kirwan J, Sacks J. The essential role of exercise in the management of the type 2 diabetes. Julio 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846677/>
- 4) Jyoti E, Nitin A. Imminent risk of covid-19 in diabetes mellitus and undiagnosed diabetes mellitus patients. Julio 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436637/>
- 5) Mark A, Eisenbarth G. Type 1 Diabetes. Julio 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380133/>
- 6) Javeed A, Matveyenko A. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. Febrero 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899235/>
- 7) Ramachandra A. Know the signs and symptoms of diabetes. Noviembre 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311308/>
- 8) Power A. Type 1 diabetes mellitus: Much progress, many opportunities. Abril 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8262558/>
- 9) Artasensi A, Pedretti A. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. Abril 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221535/>
- 10) Gialini S, Feizabad A. The effects of aerobic exercise training on mental and self-esteem of type 2 diabetes mellitus patients. Marzo 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441819/>
- 11) Wallberg H, Rincon J. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9458525/>

- 12) Lucini D, Pagani M. exercise prescription to Foster health and well-being: a Behavioral Approach to transform barriers into opportunities. Junio 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7908585/>
- 13) Konopka A, Harber M. Skeletal Muscle Hypertrophy after aerobic exercise training. Abril 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523889/>
- 14) Scwabb B, Kafsack F. Effects of aerobic and anaerobic exercise on glucose tolerance in patients with coronary heart disease and type2 diabetes mellitus. Febrero 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041874/>
- 15) Brunjes D, Kennel P. Exercise capacity, physical activity and morbidity. Marzo 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352495/>
- 16) Oliver T, Laughlin M. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type2 diabetes. Septiembre 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4796622/>
- 17) MacInnis M, Gibala M. Physiological adaptations to interval and the role of exercise intensity. Mayo 2017. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407969/>
- 18) Smith L, Van Gilder G. The effects of high-intensity functional training on cardiometabolic risk factors and exercise enjoyment in men and women with metabolic syndrome: study protocol for a randomized, 12-week, dose-response trial. Marzo 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8887188/>
- 19) Madsen S, Thorup A. High intensity interval training improves glycaemic control and pancreatic B cell function type of 2 diabetes patients <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530878/>
- 20) Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type2 diabetes mellitus. Marzo 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084909/>
- 21) Brown A, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. Agosto 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911377/>

- 22) Oliver T, Laughlin M. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type2 diabetes. Septiembre 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4796622/>
- 23) Joannisse S. Recent advances in understanding resistance exercise training-induced skeletal muscle hypertrophy in humans. Febrero 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7043134/>
- 24) Kirwan J, Sacks J. The essential role of exercise in the management of type2 diabetes. Julio 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846677/>
- 25) Izzo A, Massimino E. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. Junio 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826709/>
- 26) Hazlehurst J, Woods C. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Agosto 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943559/>
- 27) Oliver T, Laughlin M. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type2 diabetes. Septiembre 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4796622/>
- 28) Chen H, Sun L. Role of innate lymphoid cells in obesity and insulin resistance. Abril 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9091334/>
- 29) Cheng L, Wang J. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. Junio 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801117/>
- 30) Russell J, Zilliox L. Diabetic Neuropathies. Octubre 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208099/>
- 31) Rovira-Llopis S, Bañuls C. Mitochondrial dynamics in type2 Diabetes: pathophysiological implications. Junio 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5284490/>
- 32) Fealy C, Mulya A. Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle. Junio 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122691/>

- 33) MacInnis M, Gibala M. Physiological adaptations to interval and the role of exercise intensity. Mayo 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407969/>
- 34) Qiu S, Cai X. Exercise training and endothelial function in patients with type2 diabetes: a meta-analysis. Mayo 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930739/>
- 35) Kaur R, Kaur M. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Agosto 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117983/>
- 36) Kirwan J, Sacks J. The essential role of exercise in the management of type2 diabetes. Julio 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846677/>
- 37) Ryan B, Schleh M. moderate intensity exercise and high intensity training affect insulin sensitivity similarly in obese adults. Junio 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347288/>
- 38) Kumar S, Maiya A. Exercise and insulin resistance in type2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Marzo 2019. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065718314830?via%3Dihub>
- 39) Cheng L, Wang J. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. Junio 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801117/>
- 40) Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type2 diabetes mellitus. Marzo 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084909/>
- 41) Fealy C, Mulya A. Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle. Junio 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122691/>
- 42) Sahan M, Ozdemir A. junio 2021. Pancreas and Kidney change in type 2 diabetes patients: the roles of diffusion-weighted imaging. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8283477/>

- 43) Kahn S, Cooper M. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspective on the past, present and future. Diciembre 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226760/>
- 44) Kahn S, Cooper M. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspective on the past, present and future. Diciembre 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226760/>
- 45) Kahn S, Cooper M. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspective on the past, present and future. Diciembre 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226760/>
- 46) Campbell J, Newgard C. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. Febrero 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8115730/>
- 47) Po-Shiuan Hsieh, Yen J. Impact of liver disease on the development of the type2 diabetes mellitus. Diciembre 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3247687/>
- 48) Cassidy S, Thoma C. high intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduce liver fat in patient with type 2 diabetes: a randomise controlled trial. Septiembre 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670457/>
- 49) Schwaab B, Windormoller M. Evaluation of aerobic itensity in patients with coronary artery disease and type2 diabetes mellitus. Agosto 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565303/>
- 50) Schwaab B, Windmoller M. evaluation of aerobic exercise intensity in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. Agosto 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565303/>
- 51) Knudsen S, Krstoft K, The immediate effects of a single bout of aerobic exercise on oral glucose tolerance across the glucose tolerance continuon. Agosto 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246585/>
- 52) Liu J, Zhu L. effectiveness of high-intensityinterval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta. Julio 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491404/>

- 53) Pan B, Ge L. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Julio 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060544/>
- 54) Shakil-ur-Rehman S, Karimi H, mayo 2017, Effects of supervised structured aerobic exercise training program on fasting blood glucose level, plasma insulin level, glycemic control, and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510106/>
- 55) Madsen S, Thorup A. High intensity interval training improves glycaemic control and pancreatic B cell function type of 2 diabetes patients <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530878/>
- 56) Reza S, Fletcher K. Glycemic and metabolic effects of two long bouts of moderate intensity exercise in men with normal glucose tolerance of type 2 diabetes. Julio 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5504214/>
- 57) Suryanegara J, Cassidy S. High intensity interval training protects the heart during increased metabolic demand in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Noviembre 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394729/>
- 58) Cassidy S, Thoma C. High intensity exercise improves cardiac structure and functions and reduce liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Septiembre 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670457/>
- 59) Liu J, Zhu L. Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Julio 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491404/>