

MECANISMOS DE ADAPTACION INTRAMIOCELULAR DEL EJERCICIO FISICO Y SU ROL EN LA PREVENCION Y TERAPIA DE LAS ENFERMEDADES CRONICAS MODERNAS



Jensen, M.J. Clin Invest. 110:1607.2002 - Modif. por Saavedra C.

CARLOS SAAVEDRA, MSc
Universidad Laval, Canadá

Laboratorio de Metabolismo Energético e Isótopos
Estables del Instituto de Nutrición y Tecnología de
Alimentos de la Universidad de Chile.

RESUMEN

El ejercicio físico, fisiológicamente prescrito, juega un rol significativo en la prevención y terapia de múltiples alteraciones metabólicas, cardiovasculares y osteomusculares. Correlación significativa es encontrada entre nivel de condición física (expresada en términos de capacidad de consumo de oxígeno en ml/min/kg de peso) y el riesgo cardiovascular e insulino resistencia. Por otro lado la capacidad de trabajo muscular, aspecto periférico y no central, está positivamente asociado con la capacidad metabólica de este en la oxidación de grasas y azúcares y negativamente con los procesos de sarcopenia o pérdida de tejido muscular. Finalmente la estimulación directa y específica del tejido muscular mediante el ejercicio físico permite la mantención de sus características histoquímicas y anatomofuncionales sin distinción de sexo ni edad, previniendo así procesos de sarcopenia y de glicolipotoxicidad intracelular, fenómenos que caracteriza a un alto porcentaje de la población con factores de riesgo cardiovascular, con insulino resistencia y con síndrome metabólico los cuales ya están presentes en más del 50% de la población mayor de 45 años.

INTRODUCCION

Existe una serie de objetivos a alcanzar con el ejercicio físico para que este sea efectivo en términos de prevención y terapia de diabetes tipo 2, de dislipidemia, de insulino resistencia, de hipertensión arterial, de exceso de adiposidad, de osteopenia y sarcopenia en el ser humano contemporáneo. Las alteraciones biológicas que otorga la vida sedentaria al ser humano actual, por las condiciones de vida, son tanto centrales como periféricas, sin embargo en gran parte de los pacientes con factores de riesgo y los portadores del síndrome metabólico, poseen una baja tolerancia al esfuerzo o una disminuida capacidad de trabajo, cuyas limitaciones son periféricas y no centrales. Esto ha quedado en evidencia mediante la determinación de la diferencia arterio-venosa y del cociente respiratorio durante el ejercicio. Cuando se hacen estudios histoquímicos mediante biopsia muscular y resonancia magnética nuclear, se puede observar en un mismo músculo que previo al entrenamiento y posterior a 8 a 16 sesiones de ejercicio dosificado a umbrales adecuados de estimulación, (es decir que dicho ejercicio comande fenómenos de utilización de sustratos tanto extra como intracelulares y que paralelamente estimula procesos de síntesis de proteínas y de oxígeno mitocondrial), que el entrenamiento provoca un tipo de mecanismos de adaptación caracterizado por un aumento en el número de capilares por fibra muscular, en el número de transportadores de glucosa o GLUT4,

en la densidad mitocondrial, en la actividad de la lipasa hormono-sensible, en el tamaño de los depósitos de glicogeno y en el tamaño y ubicación de los triglicéridos intramiocelulares, los cuales se ponen en contacto directo con la membrana mitocondrial.

Estos mecanismos de adaptación conllevan a un aumento en la actividad de la lipoprotein-lipasa y de todas las enzimas mitocondriales y citoplasmáticas encargadas del metabolismo del glicogeno y de ácidos grasos. Esto se traduce, en términos prácticos, en un aumento de la sensibilidad a la insulina ya que los mecanismos descritos, guardan directa relación con la mayor o menor sensibilidad del receptor de insulina y la consiguiente cascada de señales de insulina, la cual es dependiente de la irrigación del tejido muscular, del contenido de los depósitos de glicogeno, de la presencia de diglicéridos intracelular y la capacidad oxidativa mitocondrial. Los fenómenos que guardan relación con la sensibilidad a la insulina están regulados por un número de proteínas quinasas descritas en los últimos 7 años entre las cuales hay una central, denominada como la "proteína-quinasa master en la regulación del metabolismo energético" que es AMPK. (1) AMP-activada proteína quinasa, (AMPK) es una enzima que es activada cuando existe un cambio en los depósitos energéticos de la célula debido principalmente por mecanismos de contracción importante y también

se ha visto que es activada por la hipoxia. Son varios los estudios que indican su rol importante en el consumo de glucosa lo que ha sido demostrado fisiológica y farmacológicamente. En vitro este mecanismo ha sido posible de observar incluso de manera independiente de los mecanismos de insulina. En la medida que AMPK activa el consumo de glucosa, descienden los niveles de glucosa sanguínea. La magnitud de estos fenómenos es dependiente del contenido de glicogeno, del grado de entrenamiento del músculo y del tipo de fibras musculares que lo componen.

Ya en el año 2000 varios autores (2) establecieron que AMPK jugaba un rol clave en la regulación del metabolismo de la glucosa y de las grasas durante el

ejercicio y su activación es mediante la fosforilación de una de sus unidades estimulada o gatillada por la pérdida de la relación entre AMP/ATP y de la relación creatina/fosfocreatina propias de la contracción muscular de mediana a alta intensidad (3,4) y las consiguientes disminuciones del pH, la inhibición de la glicolisis, isquemia y otros fenómenos propios de la contracción muscular de alta intensidad.

Está claramente demostrado que AMPK durante el ejercicio aumenta su actividad y la magnitud de la actividad es dependiente de la intensidad del ejercicio ya que se ha visto que la subunidad alfa no se altera con ejercicio de baja o mediana intensidad.(4)

Rol de AMPK en la regulación del metabolismo energético

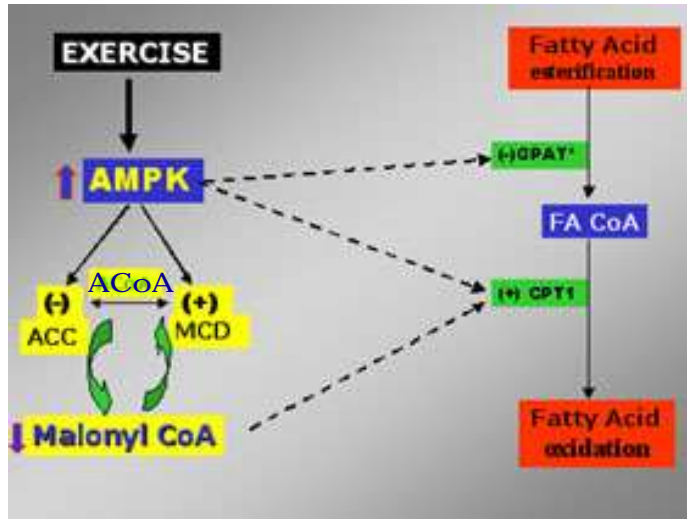


Fig.1. AMPK al ser activada por el ejercicio de moderada a alta intensidad y dependiendo del nivel de los depósitos energéticos de glicógeno, va a activar o desactivar la enzima responsable de la producción o inhibición de MCoA, que es a su vez inhibidor de CPT. Esto permitirá a la célula muscular regular el metabolismo energético ya sea metabolizando mas o menos grasas o azúcares. Modif. C. Saavedra.

Con la información existente hasta hoy, podemos entender la utilidad de este fenómeno ya que como sabemos en diabéticos la señal de insulina hacia los transportadores de glucosa, GLUT4, está interrumpida, debido a la inhibición de una serie de otras proteínas señales de dicha cascada, por lo que se puede deducir que también la señal a AMPK estaría interrumpida y por lo tanto no habría tránsito en la glucosa extra o intra celular como por ejemplo en el diabético tipo 2. Sin embargo se ha podido comprobar en sujetos diabéticos que la contracción muscular activa AMPK al igual que en sujetos controles, (6). Esto deja abierta la expectativa de que la activación muscular en sujetos con alteraciones en la cascada de señales de insulina posee mediante el ejercicio la posibilidad de activar AMPK de manera independiente de la cascada de insulina y también estimular el transporte de GLUT4. La literatura, mediante esta

evidencia, descarta que la inhibición de la cascada de insulina a nivel de fosfatil-inositol-3-quinasa por los triglicéridos pueda, durante el ejercicio, inhibir la estimulación provocada por el ejercicio (7). Por otro lado estimulando al músculo y provocando los efectos del ejercicio que estimulan AMPK, pero bloqueando farmacológicamente AMPK, los efectos sobre el consumo de glucosa desaparecen, dejando en evidencia que AMPK juega un rol vital en este fenómeno del consumo de glucosa y las variaciones en la magnitud del fenómeno varía en parte por la composición del músculo.

Finalmente AMPK juega su rol más fundamental en la permisividad que le otorga a los ácidos grasos a ser oxidados, ya que AMPK tiene un rol directo en la disminución o aumento de los niveles de Malonyl CoA que como sabemos este es un directo inhibidor de CPT1 que es el transportador de ácidos grasos al interior de la mitocondria.

FACTORES A CONSIDERAR EN LOS MECANISMOS DE ESTIMULACION Y ADAPTACION CELULAR EN EL EJERCICIO FISICO ADECUADO

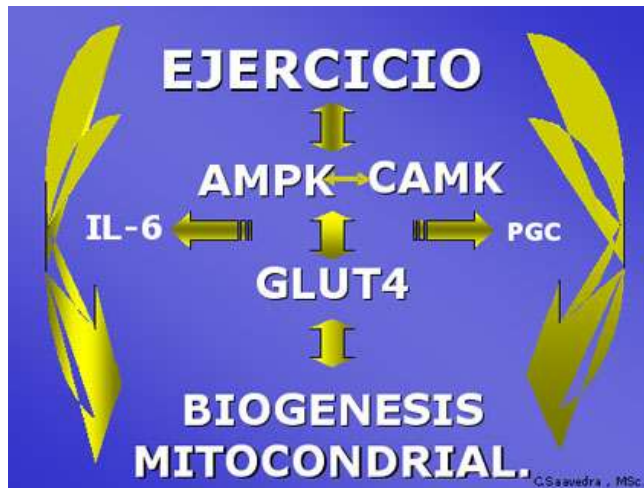


Fig.2. Los umbrales de estimulación del ejercicio físico deben ser lo suficientemente intensos para activar AMPK (AMP activator kinasa) CAMK (calmodulin proteina kinasa), IL-6 (interleukina 6), PGC, (peroxisoma-proliferator coactivator), GLUT4 (transportador de glucosa 4) y crear condiciones para la biogénesis mitocondrial que en definitiva es la responsable de establecer condiciones deseadas en el metabolismo energético y en la mantención de la homeostasis de la glucosa.

Comportamiento de los factores a modificar en los procesos de adaptación al ejercicio físico.

CAMK. El calcio intracelular y las modificaciones experimentadas con el ejercicio físico, juegan un rol importante en los mecanismos de adaptación aguda y crónica. Las quinasas dependientes de calmodulina (CAMK), juega un importante rol en la expresión de enzimas oxidativas, en la biogénesis mitocondrial y en la expresión de varias proteínas que permiten diferenciar el rol específico del tipo de fibras. El nexo que establecen los cambios en los niveles de Ca intracelular, involucran a AMPK y NRF, (nuclear respiratory factors) que gatillan la expresión de proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial. También conecta a los PPAR que regulan el nivel de enzimas de la beta oxidación y a los factores de transcripción mitocondrial los que finalmente activan el genoma mitocondrial. (8) En este proceso también se encuentran involucradas la proteínas relacionadas con la transcripción de los GLUT4.

PPAR co-activator (PGC). Esta familia de proteínas ha sido identificada como las responsables principales de activadores transcripcionales para la inducción de biogénesis mitocondrial. Son activada por el ejercicio de manera significativa para producir un fenotipo de alta capacidad oxidativa por intermedio de una directa interacción con NRF. Estos fenómenos, los cuales están en procesos de investigación iniciales, poseen un enorme significado que abarcan desde el rendimiento atlético procesos de control del envejecimiento, obesidad y enfermedades metabólicas incluyendo miopatías y diabetes. (9) En la figura 3 podemos observar las interrelaciones entre los factores descritos.

INTERACCION DE FACTORES TRANSCRIPCIONALES QUE PARTICIPAN EN LA BIOGENESIS MITOCON

IL-6. La correlación entre AMPK e IL-6 es de .86 durante el ejercicio lo que podría estar indicando que ambas juegan un rol, importante en la regulación del metabolismo energético. De hecho IL-6 está siendo identificada como un potente modulador del metabolismo de las grasas, incrementa la lipólisis y la oxidación de lípidos sin hipertriacilglicerolemia y con una concomitante disminución de los niveles de insulina. Este fenómeno permanece varias horas después de haber efectuado un ejercicio de moderada a alta intensidad. La literatura científica ya le esta quitando el nombre de citokina y esta siendo a ser llamada como una myokina. Entre sus roles principales descritos hasta la fecha están los de inducir la lipólisis, inhibe TNF y estimula cortisol. También se ha podido establecer que el gen para IL-6 es rápidamente activado con ejercicio y el mRNA se incrementa aproximadamente 100 veces durante el ejercicio. IL-6 se estimula al vaciar depósitos de glicógeno y se inhibe con la suplementación de C Hidratos. Durante un tiempo se pensó que sus niveles de actividad eran dependiente de adrenalina. Ante la infusión de adrenalina sus niveles se elevan 4 veces, pero durante el ejercicio sus niveles aumentan en 30 veces! Por otro lado se esta describiendo a IL-6 como un potente factor anti-inflamatorio y las variaciones en sus niveles posee una dependencia local y no sistémica ya que en protocolos de una pierna entrenada versus una no entrenada en un mismo sujeto solo se observan incrementos en la pierna sometida a ejercicio. Su vida media es alta y sus valores permanecen elevados por 24 hrs después de un ejercicio de moderada a alta intensidad y la

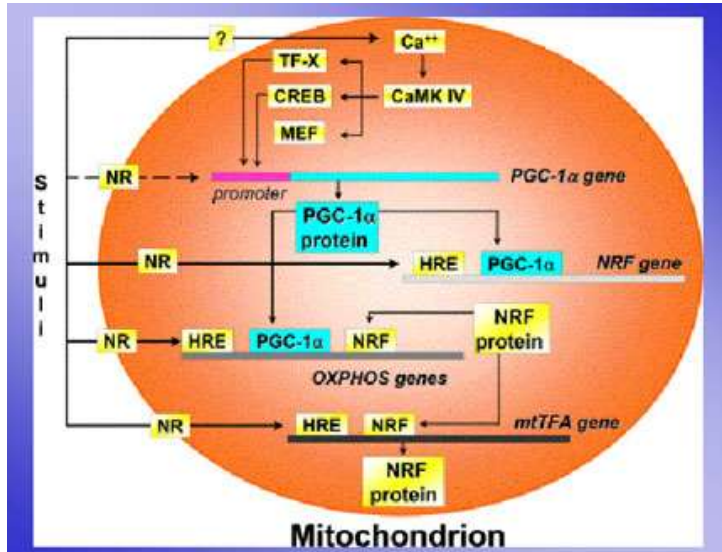


Fig.3. Podemos observar la conexión que gatilla el estímulo de la contracción muscular sobre Ca y NRF y PGC para estimular el genoma propio de la mitocondria. Esta situación, de propio genoma, favorece que la situación de que mediante un estímulo se puedan activar y biosintetizar diversos factores que guardan relación con las proteínas estructurales y funcionales de la actividad mitcondrial.

magnitud de sus niveles son altos en la medida que los niveles de glicógeno son bajos sin afectar los de glucosa sanguínea. Es interesante plantearse la posibilidad de que IL-6 sea un sensor de la disponibilidad de CH o también un cofactor en la liberación de glucosa hepática o inductor de la reposición de depósitos energéticos. (10)

GLUT4. Este transportador de glucosa pertenece a una familia de proteínas similar a las pertenecientes a la mitocondria y es interesante poder observar que la estimulación que el ejercicio ofrece sobre fenómenos de biosíntesis toca a ambos factores: mitocondria y transportadores de glucosa GLUT4. esto favorece enormemente la eficiencia en los mecanismos de regulación del metabolismo energético ya que permite regular la glicemia y oxidar grasas y azúcares simultáneamente de manera mas eficiente post entrenamiento. En la siguiente figura podemos observar la interconexión existente entre los factores descritos y la sensibilidad a la insulina.(11)

VIA DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE DE INSULINA EN EL TRANSPORTE DE GLUCOSA AL MIOCITO

Como se puede observar en la figura 4, existen varias cascadas de señales dependientes de insulina e independiente de insulina que aseguran la posibilidad vital de incorporar glucosa dentro del tejido muscular. Como se ha descrito, la acumulación de triglicéridos intramiocelulares interrumpen la señal de insulina y la metabolización de los triglicéridos intramiocelulares libera la cascada de señales. También mediante los cambios descritos producidos por el ejercicio, permiten incorporar glucosa del plasma o disminuir la hiperglicemia, desencadenante de hiperinsulinemia y consiguiente resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

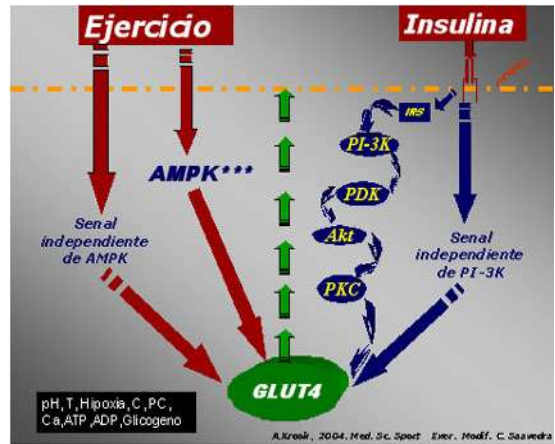


Fig.4. Estimulación de GLUT4 por vías dependientes de e independientes de AMPK y PI-3K

INTERACCION DE LOS ACIDOS GRASOS INTRAMIOCELULARES EN LOS FENOMENOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

En síntesis la cadena de fenómenos que desencadena el ejercicio físico provoca cambios y adaptaciones que guardan directa relación con la salud y las enfermedades crónicas modernas que se originan a partir del fenómeno de adaptación denominado Resistencia a la Insulina. El ejercicio físico para cumplir un rol terapéutico y preventivo debe poseer una intensidad tal que active los factores descritos y que provoquen una estimulación en los fenómenos de biosíntesis mitocondrial ya que esa será la única alternativa que permitirá restablecer niveles adecuados de metabolismo oxidativo y poder, por un lado metabolizar las grasas y azúcares que intoxican la célula (lipo-glicotoxicidad intramiocelular) y por otra establecer niveles de tejido muscular con adecuada funcionalidad la cual en el ser humano contemporáneo está disminuyendo considerablemente, fenómeno denominado sarcopenia.

En la figura siguiente podremos ver una esquema de las complicaciones que nos

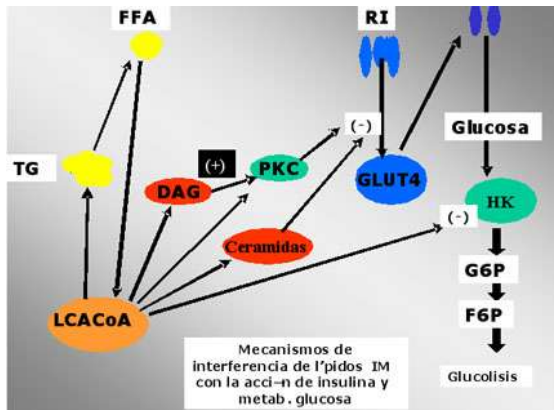


Fig. 5.- Ácidos grasos de cadena larga (LCACoA), triglicéridos (TG) y diglicéridos (DAG) y ceramidas alojadas al interior del la célula muscular, provocan estimulación e inhibición de diversos factores responsables del transporte de los GLUT4 hacia la membrana como proteína quinasa C (PKC) y también en enzimas reguladoras de la glicólisis como hexokinasa (HK).

produce los hábitos de vida contemporáneo y como ambos se potencian entre si y que al romper dicho circulo podemos tener altas probabilidades de prevención y terapia.

FACTORES QUE INFLUYEN DIRECTAMENTE EN EL ORIGEN DE LAS ENFERMEDADES CRONICAS MODERNAS



Fig. 6. El tejido muscular es responsable de mas del 80% de la metabolización de azucares y grasas, sin embargo este tejido esta disminuido en personas físicamente inactivas. Por otro lado el tejido adiposo esta siendo ubicado en lugares externos al las zonas subcutáneas y esta interrumpiendo señales hormonales siendo las de insulina las mas afectadas. Todo esto provoca alteraciones metabólicas que desembocan en riesgo cardio-vascular. C Saavedra.

Por lo tanto, qué características debe tener un plan o prescripción de ejercicios adecuado a la prevención o tratamiento del síndrome metabólico?

En el esquema siguiente (Fig. 7) podemos ver graficado los fines del entrenamiento físico destinados a la prevención y tarapia de las enfermedades crónicas modernas incluido el síndrome metabólico. Como se puede observar los tres fines, cualquiera que sea el metodo, poseen una relación entre si pero indudablemente que un metodo mas que otro posee mayor grado de efectividad en cada una de las variables que aparecen en el esquema. El énfasis que se va a poner en una u otra metodología a aplicar en el paciente va a depender principalmente del diagnostico y de la determinación de las capacidades funcionales del paciente. Para este fin, debemos escoger una variable del programa y diseñar una serie de ejercicios destinado a sarcopenia si el paciente presenta

este diagnostico, o bien en ejercicios que permitan un aumento en la sensibilidad a la insulina o finalmente en incrementar el aumento del consumo de uno u otro tipo de sustrato, sin olvidar la estimulación de la capacidad funcional del aparato cardiovascular.

Con la evidencias científicas entregadas por la biología molecular de los últimos años, debemos tener en claro que:

Existe una transición de la aplicación de programas aeróbicos de ejercicio a una de ejercicios anaeróbicos y que para que estos no tengan un componente de riesgo cardiovascular, debemos indicar ejercicio de alta intensidad, intermitente, localizado cambiando la posición del paciente y disminuyendo el volumen de las masas o grupos musculares involucrados en cada ejercicio.

DIAGNOSTICO Y PRESCRIPCION DEL EJERCICIO

En el esquema siguiente se puede sintetizar los objetivos que debe cumplir una sesión de ejercicios y un periodo de entrenamiento físico destinado a la prevención y terapia del síndrome metabólico para lo cual indudablemente se debe obtener previamente un diagnóstico objetivo y cuantificado de la capacidad inicial de trabajo que posee un determinado grupo muscular descrito detalladamente por Saavedra, C y Bouchard, C. (12).



Fig.7 . Fines y objetivos del ejercicio en pacientes portadores o con factores riesgo incluido el síndrome metabólico. Carlos Saavedra, UKK Institut. Finlandia.

VARIABLES A CUANTIFICAR PARA EVALUAR LA EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO CON FINES DE SALUD

La idea central de este artículo es entregar ciertas evidencias del porque debemos aumentar la intensidad en los ejercicios físicos para el logro más efectivo y eficiente en aspectos preventivos y terapéuticos de las enfermedades crónicas modernas..También estamos desarrollando metodologías que permitan comprender como hacer y acceder a ejercicios intensos pero disminuyendo el stress cardiovascular. Ver fotos en la página subsiguiente.



Fig 8 . Esquema de los objetivos del entrenamiento en el paciente con factores de riesgo y síndrome metabólico. ¿Se requiere de un cambio o una adecuación del tipo de exámenes o test iniciales en que se determina la condición física y funcional de los pacientes?.

Características de la metodología a aplicar en pacientes con factores de riesgo

En el Departamento de Exploraciones Funcionales del Hospital de la Univ. de Clermont Ferrand y el Laboratorio de Nutrición Humana de la Fac de Medicina de esa Universidad, junto a los investigadores Mario Bedu y Emanuel VanPraagh, hemos puesto en evidencia experimentalmente que los pacientes pueden efectuar ejercicios musculares de alta intensidad, ya que es requisito para la estimulación de AMPK, sin stress cardiovascular importante.

Posteriormente, en el Departamento de investigaciones de Medicina Preventiva del Instituto UKK de Tampere en Finlandia junto a los investigadores Katriina Kukkonen y Mikael Fogelholm pudimos hacer la transferencia de los resultados obtenidos en laboratorio al campo. Todos estos estudios estan en La Guia Practica de Ejercicios y Enfermedades Metabolicas. (C.Saavedra, www.biosportmed.cl).

TRANSFERENCIA DEL EJERCICIO DE LABORATORIO A LA APLICACIÓN PRACTICA

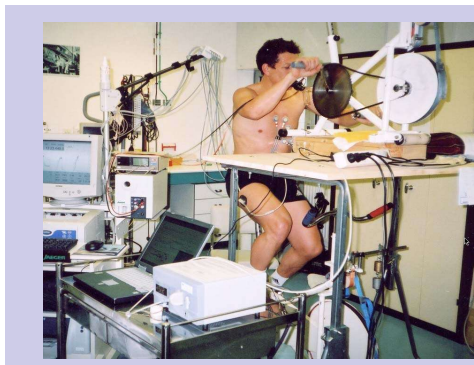


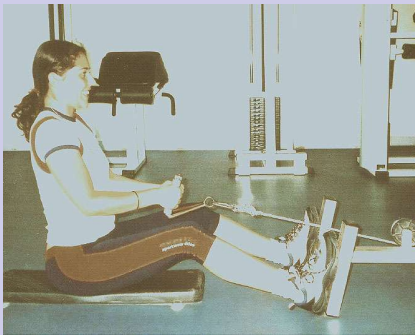
Fig.9. El autor de este artículo, midiendo diversos parámetros cardiovasculares cambiando la posición del cuerpo sin variar las INTENSIDADES a fin de confeccionar un Atlas de ejercicios de alta intensidad sin stress cardio-vascular destinado a la prevención de ECM efectuadas en el Dpto. de Nutrición Humana y Exploraciones Funcionales de la Facultad de Medicina de la Universidad de Clermont Ferrand en Francia y en el Instituto UKK de Medicina Preventiva de Finlandia.

El método finalmente diseñado es denominado 1x2x3 que quiere decir: 1 MINUTO DE EJERCICIO CON 2 DE DESCANSO, REPETIDO TRES VECES, es decir 3 series de un minuto con 2 minutos de descanso entre cada serie. Este consiste en determinar un peso en que el paciente con un pequeño grupo muscular pueda hacer no mas ni menos de un minuto de contracciones isotónicas. Al mismo tiempo se debe adecuar una posición corporal que permita disminuir el stress cardio vascular

durante y posterior al ejercicio. (Fig.9). De esta forma se logra, utilizar reservas energéticas intracelulares que entorpecen la señal de insulina y provocar cambios de las variables rígidas como concentraciones de Ca, temperatura y pH que son estimuladoras de una serie de enzimas responsable de la adaptación aguda y crónica al ejercicio incluida AMPK. Indudablemente que se requiere de una breve instrucción teórico-practica a los encargados de supervisar o prescribir el ejercicio.

EJEMPLO DE ADECUACION DE LA METODOLOGIA APLICADA A UN GRUPO MUSCULAR CAMBIANDO LA POSICION DEL CUERPO Y EL VOLUMEN MUSCULAR A FIN DE MANTENER LA INTENSIDAD DEL EJERCICIO PERO DISMINUYENDO CONSIDERABLEMENTE EL STRESS CARDIOVASCULAR

Normalmente este ejercicio, para flexores de brazos, es solicitado en posición de pie lo que involucra muchos grupos musculares y la posición vertical eleva la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca de manera considerable en pacientes con factores de riesgo.



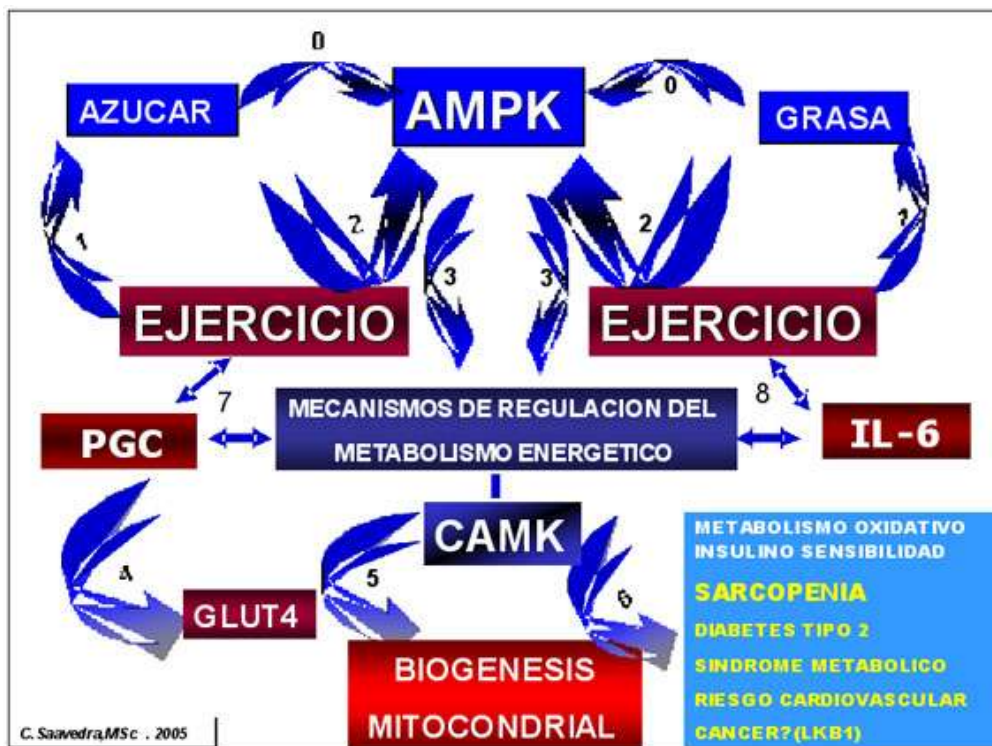
Al trasladar la posición de pie a una sentada, sin disminuir la carga, el nivel de stress cardiovascular disminuye. En la foto siguiente podemos ver que si el stress aun es importante, disminuimos el volumen muscular a la mitad, es decir, solo un brazo y la carga también la disminuimos a la mitad. Es decir se mantiene la intensidad pero disminuimos el volumen muscular y por lo tanto también el stress central.

Si el stress aun persiste podemos acostar al paciente y ejecutar con dos o un brazo el ejercicio loque reduce aun mas el stress cardiovascular previo durante y posterior al ejercicio.



ESTA METODOLOGIA, ESTA DETALLADA PARA 9 GRUPOS MUSCULARES, EN CERCA DE 40 EJERCICIOS Y QUE PUEDE SER VISUALIZADA EN EL ATLAS DE EJERCICIO PARA INSULINO RESISTENCIA. (www.biosportmed.cl)

ESQUEMA PROPUESTO PARA LA COMPRESION DE LA INTERACCION DE LOS FACTORES INVOLUCRADOS EN EL FENOMENO DE ADAPTACION AL EJERCICIO CON FINES MEDICO-PREVENTIVOS Y TERAPEUTICOS.



C. Saavedra, MSc. 2005

El ejercicio físico promueve la oxidación de ácidos grasos, de la glucosa plasmática, del glicógeno y de los triglicéridos miocelulares (1). El nivel de los depósitos, mas el tiempo e intensidad del ejercicio, activan AMPK(0) la cual va a regular la combustión de estos substratos (2) en proporciones que guardan relación entre las necesidades energéticas y los niveles de estos substratos en circulación y que esta en los de depósitos (3). En la medida que el medio intracelular pierde sus constantes rígidas, se activan IL-6 (8) y PGC (7) los cuales poseen un rol lipolítico y al mismo tiempo un rol en la activación de los potenciales mitocondriales, respectivamente. Estos mecanismos están mediados por CAMK (5). La estimulación de PGC estimulará la biosíntesis

mitocondrial, requisito básico para provocar efectos reales y perdurables en salud. La mitocondria, ante el estímulo del ejercicio físico moderado a intenso, por poseer su propio genoma, modifica tanto proteínas estructurales como funcionales y por poseer proteínas muy similares a la de GLUT4 (4) estos transportadores también incrementan su translocación y transporte ante el mismo estímulo. Todo este conjunto de estímulos llevan de manera directa (6) cambios y adaptaciones que favorecen el metabolismo oxidativo y disminuyen sarcopenia lo que a su vez disminuyen el riesgo cardio-vascular y el cáncer, mediante la actividad de LKB1, otra proteína kinasa que esta en relación directa con AMPK. (C.Saavedra, MSc.,2005.)

Referencias

1. Saavedra, C. 2005. Señales intracelulares en el metabolismo de glucosa y lípidos del tejido muscular. www.biosportmed.cl
2. Goodyear, L.J. 2000. AMPK a critical signaling intermediary for exercise-stimulated glucose transport. *Exercise Sport Sc. Review* 28, 113-116.
3. Winder, W.W. 2001. Energy-sensing and signaling by AMPK in skeletal muscle. *J Appl. Physiol.* 91, 1017-1028.
4. Hardie, D.G., Hawley, S.A. 2001. AMPK the energy charge hypothesis revisited. *Bioessays* 23, 1112-1114.
5. Chen, Z.P., McConnell, G.K. 2000. AMPK signal in contracting human skeletal muscle: A CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. *Am J. Physiol.* E1202-E1206.
6. Musi, N., Fujii, N. 2001. AMPK is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes* 50, 921-927.
7. Bergeron, R., Previs, S.F. 2001. Effects of AICAR infusion in vivo on glucose and lipid metabolism on lean and obese Zucker rats. *Diabetes* 50, 1076-1082.
8. Wu, H, Williams RS. 2002. Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by CAMK. *Science* 296, 349-352.
9. Baar, K. 2004. Involvement of PPAR and NRF in the adaptative response to endurance exercise. *Proc. Nutrition Soc.* .63, 269.
10. Pedersen BK. 2001. Muscle derived interleukin-6: possible biological effects. *J of Physiology*, 536, 329.
11. Ojuka, E.O. 2002. Regulation of GLUT4 biogenesis: evidence for involvement of AMPK and Ca. *American J of Physiology*, 282, E1008.
12. Saavedra, C. Simoneau, J., Bouchard, C. Maximal Work output in leg extensor during growth. *J. Med and Sci. in Exerc. and Sport.* Sept. 1991.

Carlos Saavedra, MSc.

Formación:

- Master en Fisiología del Ejercicio. Univ. Laval, Canadá.
- Post Grado en Medicina de la Actividad Humana, Instituto de Biología Experimental de Buenos Aires, Argentina.
- Postgrado en Fisiología y Endocrinología. Fac. Ciencias Biológicas, Univ. Católica, Chile.
- Post grado en Biología del Ejercicio, Fac. de Educación Física, Univ. Tokyo, Japón.
- Evaluación y Exploraciones Funcionales. Univ. Clermont Ferrand, Francia.
- Adaptaciones celulares y envejecimiento. Instituto UKK, Finlandia.
- Biosíntesis mitocondrial y ejercicio físico, Dpto de Biología Humana. Univ. Cape Town, Sud Africa.

Perfeccionamientos en:

- Ejercicio y receptores hormonales. Univ. Tartu. Estonia

Cargo Actual:

- Investigador y docente de post-grado del Laboratorio de Metabolismo Energético e Isótopos Estables del Instituto de Nutrición de la Universidad de Chile.

Este trabajo ha sido presentado en:

Soc. Chilena de Obesidad.
Soc. Argentina de Obesidad.
Seminario del Instituto UKK de Finlandia.
Seminario del Hospital de Clermont Ferrand. Francia.
Congreso Chileno de Medicina del Deporte.
Conferencia del Internacional Life Science Institute. ILSI
Seminario del Instituto de Nutrición y Alimentos INTA de Chile.
Conferencia en la Asociación Argentina de Medicina.
Congreso Panamericano de Síndrome Metabólico. Brasil.
Congreso Latinoamericano de Obesidad. Brasil.
Congreso Paraguayo de Obesidad.
Congreso Paraguayo de Nutrición.
Congreso Venezolano de Obesidad.
Congreso Brasileiro de Nutrición.
Curso de Post Grado Universidad Favaloro.
Diplomado del INTA. Universidad de Chile.