

La importancia del entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) para reducir proteínas transmembranas llamadas Toll que inducen inflamación en personas con sobrepeso y obesidad

Iván Molina-Márquez¹ 

Estimado editor:

Me dirijo a usted con la finalidad de profundizar en los beneficios del entrenamiento físico con respecto a una proteína clave llamada Toll-like receptors (TLR), debido a que estos receptores de membrana juegan un rol fundamental en la inflamación sistémica en personas con sobrepeso y obesidad.

La obesidad es una patología multifactorial (Diels, Vanden Berghe & Van Hul, 2020). La prevalencia de sobrepeso y obesidad han aumentado en los últimos 40 años tanto en hombres como en mujeres llegando a un tercio de la población mundial con un elevado índice de masa corporal (IMC) (Chooi, Ding & Magkos, 2019). El IMC es un valor numérico que se obtiene con la estatura y peso del sujeto. Si el valor numérico se encuentra entre 25-29 kg/m², el sujeto se

1 Universidad Adventista de Chile, Correo: ivanmolina@unach.cl

clasifica con sobrepeso; ahora bien, si el valor es igual o superior a 30 Kg/m² la persona se clasifica como obesa (Lin & Li, 2021).

La obesidad debe ser considerada una patología real y uno de los principales problemas de la salud pública asociado a un aumento en la mortalidad de las personas (Kaufer-Horwitz y Pérez Hernández, 2022). La obesidad o sobrepeso en las personas aumenta el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico (SM) (Vega, 2004). El SM es un estado con un grupo de factores de riesgo cardiometabólico, donde uno de los principales factores es la obesidad abdominal (Bovolini et al., 2021). La obesidad abdominal desencadena diferentes patologías como hígado graso no alcohólico, hipertensión arterial, altos niveles de glicemia, hipercolesterolemia y altos niveles de triglicéridos (de Lorenzo et al., 2019).

La evidencia actual sugiere que la obesidad está asociada a un aumento de varios marcadores inflamatorios, y esto se debe al rol que cumple el adipocito blanco, ya que no solo posee el rol de almacenamiento de energía en el cuerpo, sino que también es un regulador metabólico (Milán Chávez et al., 2022). Las personas con sobrepeso u obesidad generan un alto nivel inflamatorio aumentando los marcadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), resistina (Flynn et al., 2019) y la familia de receptores tipo TLR (Fortis et al., 2012).

Los TLR son una familia de transportadores transmembrana (Barton & Medzhitov, 2002). En la actualidad, se han identificado 11 miembros de la familia TLR en humano (Mokhtari et al., 2021) y 13 miembros en ratones (Biswas et al., 2009). Los TLR son receptores conservados evolutivamente, son homólogos de la proteína Toll de drosophila y se descubrió que es importante para la defensa contra la infección microbiana (Medzhitov, Preston-Hurlburt & Janeway, 1997). La señalización de TLR consta de al menos dos vías distintas; sin embargo, la vía dependiente de MyD88 genera producción de citoquinas inflamatorias (Adachi et al., 1998). Los TLR se encuentran en las células del sistema inmunitario y también en las células del musculoesquelético (ME).

El ME es fundamental para la realización del ejercicio físico debido a los puentes de actina y miosina, proteínas claves para la contracción muscular. El ME es considerado un tejido plástico ya que, puede modificar su estructura con el ejercicio físico o con el desuso físico (Flück & Hoppeler, 2003). El ejercicio físico genera modificaciones metabólicas, fisiológicas y morfológicas produciendo efectos positivos para la salud de las personas (Ferraro et al., 2014). En el ME encontramos principalmente dos transportadores TLR, los cuales son TLR2 y TLR4, los TLR2 se unen a ligandos específicos FSL1 y peptidocicano, mientras que los TLR4 poseen ligando de lipopolisacárido (LPS) (Hennessy et al., 2010). Los LPS generan detección temprana de patrones moleculares que se asocian a patógeno selectivos (PAMP) (Zamyatina & Heine, 2020). Los ácidos grasos no esterificados (NEFA)

pueden unirse con TLR2 y TLR4 activando vías proinflamatorias como las proteínas kinasas activadas por mitógeno (MAPK) (Zbinden-Foncea et al., 2012).

Diversos estudios han demostrado que personas con sobrepeso y con un estado de obesidad poseen altos niveles de expresión de ARNm de TLR4, siendo los responsables de desarrollo de enfermedades (Ahmad et al., 2012). Uno de los métodos que ha reportado la literatura que permite disminuir la expresión de esta proteína TLR es el ejercicio físico. Al parecer el ejercicio físico de fuerza aguda provoca una regulación positiva en los TLR disminuyendo la inflamación, mientras que los ejercicios cardiorrespiratorios poseen un menor potencial (Francaux, 2009). Esto se debe principalmente a que el ejercicio físico de fuerza genera aumento en los transportadores de glucosa (GLUT) y en las enzimas mitocondriales generando un aumento en la biogénesis mitocondrial (Fujiyoshi et al., 2022).

Actualmente, hay una mayor evidencia respecto a los entrenamientos HIIT y sus efectos positivos en la salud de las personas. Esto se debe a que con sesiones más cortas de ejercicio físico se pueden generar similares o incluso mayores efectos con respecto a los entrenamientos continuos de intensidad moderada (MCT) (Ito, 2019). Por lo general, los HIIT se trata de ejercicios superiores al 90 % del consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx) o 75 % de la potencia máxima con períodos cortos de recuperación (menor a 60 segundos) (Atakan et al., 2021). Este tipo de ejercicio ha reportado una mayor sensibilidad a la insulina por parte del musculoesquelético (de Oliveira Teles et al., 2022), disminución en la probabilidad de generar cáncer al colon, reducir el riesgo cardiovascular vinculados al sobrepeso y obesidad por parte de las personas (Pattyn, Beulque & Cornelissen, 2018).

En conclusión, el ejercicio físico es capaz de reducir los niveles de TLR y con ello la inflamación sistémica de la obesidad. Se recomiendan los entrenamientos de HIIT debido a que no requiere tantos minutos al día y solo deben realizarse de dos a tres veces por semana generando, incluso, un mejor efecto que otros métodos de entrenamiento físico.

Atentamente, Iván Molina Márquez.

Referencias

- Adachi, O., Kawai, T., Takeda, K., Matsumoto, M., Tsutsui, H., Sakagami, M., Nakanishi, K., & Akira, S. (1998). Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1- and IL-18-mediated function. *Immunity*, 9(1), 143-150. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80596-8](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80596-8)
- Ahmad, R., Al-Mass, A., Atizado, V., Al-Hubail, A., Al-Ghimlas, F., Al-Arouj, M., Bennakhi, A., Dermime, S., & Behbehani, K. (2012). Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: Its significance for obesity-induced inflammation. *Journal of Inflammation* 9 (48). <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-48>
- Atakan, M. M., Li, Y., Koşar, Ş. N., Turnagöl, H. H., & Yan, X. (2021). Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(13). <https://doi.org/10.3390/ijerph18137201>
- Barton, G. M., & Medzhitov, R. (2002). Toll-like receptors and their ligands. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 270, 81-92. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59430-4_5
- Biswas, B., Narmadha, G., Choudhary, M., French, F. S., Hall, S. H., & Yenugu, S. (2009). Identification of Toll-like receptors in the rat (*Rattus norvegicus*): Messenger RNA expression in the male reproductive tract under conditions of androgen variation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 62(4), 243-252. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00732.x>
- Bovolini, A., Garcia, J., Andrade, M. A., & Duarte, J. A. (2021). Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *International Journal of Sports Medicine*, 42(3), 199-214. <https://doi.org/10.1055/a-1263-0898>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- de Lorenzo, A., Gratteri, S., Gualtieri, P., Cammarano, A., Bertucci, P., & Di Renzo, L. (2019). Why primary obesity is a disease? *Journal of Translational Medicine*, 17, 169. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y>
- de Oliveira Teles, G., da Silva, C. S., Rezende, V. R., & Rebelo, A. C. S. (2022). Acute Effects of High-Intensity Interval Training on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(12), 7049. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127049>

- Diels, S., Vanden Berghe, W., & Van Hul, W. (2020). Insights into the multifactorial causation of obesity by integrated genetic and epigenetic analysis. *Obesity Reviews*, 21(7), e13019. <https://doi.org/10.1111/obr.13019>
- Ferraro, E., Giammarioli, A. M., Chiandotto, S., Spoletini, I., & Rosano, G. (2014). Exercise-Induced Skeletal Muscle Remodeling and Metabolic Adaptation: Redox Signaling and Role of Autophagy. *Antioxidants & Redox Signaling*, 21(1), 154-176. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5773>
- Flück, M., & Hoppeler, H. (2003). Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 146, 159-216. <https://doi.org/10.1007/s10254-002-0004-7>
- Flynn, C. M., Garbers, Y., Lokau, J., Wesch, D., Schulte, D. M., Laudes, M., Lieb, W., Aparicio-Siegmund, S., & Garbers, C. (2019). Activation of Toll-like Receptor 2 (TLR2) induces Interleukin-6 trans-signaling. *Scientific Reports*, 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43617-5>
- Fortis, Á., García-Macedo, R., Maldonado-Bernal, C., Alarcón-Aguilar, F., y Cruz, M. (2012). El papel de la inmunidad innata en la obesidad. *Salud Pública de México*, 54(2). <https://doi.org/10.1590/S0036-36342012000200014>
- Francaux, M. (2009). Toll-like receptor signalling induced by endurance exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 34(3). <https://doi.org/10.1139/H09-036>
- Fujiyoshi, H., Egawa, T., Kurogi, E., Yokokawa, T., Kido, K., & Hayashi, T. (2022). TLR4-Mediated Inflammatory Responses Regulate Exercise-Induced Molecular Adaptations in Mouse Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1877. <https://doi.org/10.3390/ijms23031877>
- Hennessy, E. J., Parker, A. E., & O'Neill, L. A. J. (2010). Targeting Toll-like receptors: Emerging therapeutics? *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 293-307. <https://doi.org/10.1038/nrd3203>
- Ito, S. (2019). High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases-The key to an efficient exercise protocol. *World Journal of Cardiology*, 11(7), 171-188. <https://doi.org/10.4330/wjc.v11.i7.171>
- Kaufer-Horwitz, M. y Pérez Hernández, J. F. (2021). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter disciplina*. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973>
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway, C. A. (1997). A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 388, 394-397. <https://doi.org/10.1038/41131>

- Milán Chávez, R., Morales-García, N. L., Morales-López, S., Rojas Lemus, M. y Fortoul, T. I. (2022). El tejido adiposo, ¿solo un almacén de energía? *Revista de la Facultad de Medicina*. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2022.65.3.03>
- Mokhtari, Y., Pourbagheri-Sigaroodi, A., Zafari, P., Bagheri, N., Ghaffari, S. H., & Bashash, D. (2021). Toll-like receptors (TLRs): An old family of immune receptors with a new face in cancer pathogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(2). <https://doi.org/10.1111/jcmm.16214>
- Pattyn, N., Beulque, R., & Cornelissen, V. (2018). Aerobic Interval vs. Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease or Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Secondary Outcomes. *Sports Medicine*, 48, 1189-1205. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0885-5>
- Vega, G. L. (2004). Obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinologica*, 29(2), 47-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15257255/>
- Zamyatina, A., & Heine, H. (2020). Lipopolysaccharide Recognition in the Crossroads of TLR4 and Caspase-4/11 Mediated Inflammatory Pathways. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585146>
- Zbinden-Foncea, H., Raymackers, J.-M., Deldicque, L., Renard, P., & Francaux, M. (2012). TLR2 and TLR4 Activate p38 MAPK and JNK during Endurance Exercise in Skeletal Muscle. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44(8), 1463-1472. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31824e0d5d>