

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

Interleuquina-6 en la regulación de la ingesta energética post-ejercicio físico

Regulation of energy intake after physical exercise by interleukin-6

ABSTRACT

Many changes occur during physical exercise in plasma levels of metabolites and hormones, such as increased levels of lactate, growth hormone, cortisol and catecholamine. It has been proposed that the skeletal muscle could act as an endocrine organ secreting proteins ("myokines") that may exert effects on distant sites. In fact, several studies have shown that increased circulating levels of interleukin-6 (IL6) is one of the most relevant aspects among the observed plasma changes during an episode of physical activity. During acute exercise, the increase in IL6 concentration exceeded 2-100 times basal values depending on the type, intensity and duration of exercise. In parallel, there was an effect of transient suppression of food intake in the short term through a phenomenon called "exercise-induced anorexia." There are evidences to suggest that IL6 is able to modulate appetite and food intake in the central nervous system, which may be particularly relevant in the short-term regulation of post-exercise energy intake.

Key words: Interleukin-6, energy intake, energy expenditure, physical activity.

José L. Santos M.
Carmen Almada F.
Susan V. Smalley M.

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor
José Luis Santos
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo

Facultad de Medicina
Edificio de Gastroenterología, 4 Piso
Pontificia Universidad Católica de Chile

Alameda 340
Santiago, Chile

Fonos: (56 2) 3543862, (56 2) 3543865, (56 2) 3543868.

Fax: (56 2) 633 82 98

E-mail: jsantos@med.puc.cl

Este trabajo fue recibido el 23 de Agosto de 2012
y aceptado para ser publicado el 28 de Agosto de 2013.

INTRODUCCIÓN

La regulación del peso corporal es el resultado de un equilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético (1). Se ha propuesto que la actividad física contribuye al equilibrio energético no sólo a través de un aumento del gasto energético y a sus efectos metabólicos en tejidos periféricos, sino también mediante un posible efecto directo en el sistema nervioso central en la alteración del apetito y la ingesta de alimentos (2,3). Se ha descrito que un episodio de ejercicio agudo puede inducir una supresión transitoria de la ingesta de alimentos en el corto plazo a través de un fenómeno llamado "anorexia inducida por el ejercicio" (3), o a veces se atribuye el concepto a "la náusea inducida por el ejercicio" (4). De este modo, algunos autores apoyan la existencia de un efecto de supresión transitoria del apetito neto con el ejercicio físico vigoroso en el corto plazo, o al menos una reducción en la ingesta compensatoria en relación al gasto energético del ejercicio (5).

Durante el ejercicio físico ocurren numerosos cambios en la concentración plasmática de metabolitos y hormonas,

tales como el incremento de los niveles de lactato, hormona de crecimiento, cortisol y catecolaminas (1). Diversos estudios han mostrado que el aumento de los niveles circulantes de Interleuquina-6 (IL6) constituye una de las características más notorias entre los cambios plasmáticos observados durante un episodio de actividad física (6-8). Durante el ejercicio físico agudo, el aumento de la concentración de IL6 puede incrementarse entre 2-100 veces desde su concentración basal, con un valor máximo de IL6 que se alcanza al final del ejercicio o poco después de la finalización de éste, seguido de un rápido descenso a sus niveles iniciales (6,9-11). Aunque se ha demostrado la producción de IL6 en diferentes tejidos, incluyendo el tejido adiposo, la contracción muscular contribuye con la mayoría de la IL6 presente en la circulación en respuesta al ejercicio, la que se produce en relación directa con la masa muscular involucrada en el trabajo mecánico y el tipo/intensidad/duración de la actividad física (12).

Se ha descrito que la expresión incrementada de IL6 durante el ejercicio físico podría inducir cambios en los niveles séricos de otros marcadores de inflamación, como se demostró

al administrar IL6 recombinante de forma exógena (13). Paralelamente, el aumento de la concentración plasmática de IL6 durante el ejercicio físico es seguido por incrementos de menor intensidad de citoquinas inhibitorias como la Interleuquina-1 (IL1), el antagonista del receptor de IL1 (IL1ra), el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR) y la Interleuquina-10 (IL10) (10, 14) (figura 1).

Existen indicios que indican que IL6 es capaz de modular el apetito y la ingesta en el sistema nervioso central, lo que puede ser especialmente relevante en la regulación a corto plazo de la ingesta post-ejercicio. El objetivo de esta actualización es mostrar la evidencia que apoya la existencia de un vínculo entre la acción de IL6 producida durante el ejercicio físico y su acción sobre la regulación de la ingesta.

Interleuquina-6 y su ruta de señalización

IL6 es considerada como una citoquina de efectos pleiotrópicos que juega un papel importante en la regulación del sistema inmune, en la generación de reactantes de fase aguda, así como en los cambios metabólicos inducidos por el ejercicio (15-17). La concentración plasmática de IL6 en reposo es alrededor de 1 pg/ml en personas adultas sanas (10, 18), la que puede incrementarse hasta niveles de 10000 pg/ml en respuesta a infecciones sistémicas severas (19).

IL6 es una proteína glicosilada con una masa molecular que oscila entre los 22 a 27 kDa, dependiendo del tipo y cantidad de modificaciones post-traduccionales que sufre en diferentes tejidos. Inicialmente IL6 se sintetiza como una proteína precursora de 212 aminoácidos, con 28 residuos de secuencia señal, que resultan en una proteína madura de 184 aminoácidos (20). IL6 pertenece a una familia de citoquinas que incluyen el Factor Inhibidor de Leucemia (LIF), Interleuquina-11 (IL11), el Factor Neurotrófico Ciliar (CNTF), la Oncostatina-M y la Cardiotrofina-1 (CT-1). Debido a sus semejanzas estructurales, estos compuestos se unen al complejo del receptor IL6R y al transductor de señal gp130 (21, 22).

El receptor de IL6 (IL6R) se encuentra unido a la membrana celular o en formas solubles, siendo el efecto de IL6 dependiente de la disponibilidad de ambas formas del receptor. El receptor de membrana de IL6 se expresa de manera

predominante en los hepatocitos y leucocitos con una baja expresión en el músculo esquelético en reposo (14). El receptor soluble de IL6, a diferencia de otros receptores solubles de citoquinas, como el receptor soluble del factor de necrosis tumoral, tiene un efecto agonista al estimular aún más la actividad biológica de su ligando. De esta manera, la formación del complejo binario activo (IL6/sIL6R) extiende considerablemente la vida media plasmática de IL-6 (23). Se ha sugerido que hasta un 70% de la IL6 circulante se encuentra unido al receptor soluble en estado de reposo (24), mientras que los niveles de este complejo aumentan después de ejercicios físicos de resistencia. Se ha propuesto que la forma soluble de la glicoproteína 130 (sgp130: Glicoproteína Transductora de Señal de 130 kDa) actuaría como un inhibidor natural del complejo agonista, como una forma de evitar una estimulación generalizada del complejo IL6/sIL6R, (25).

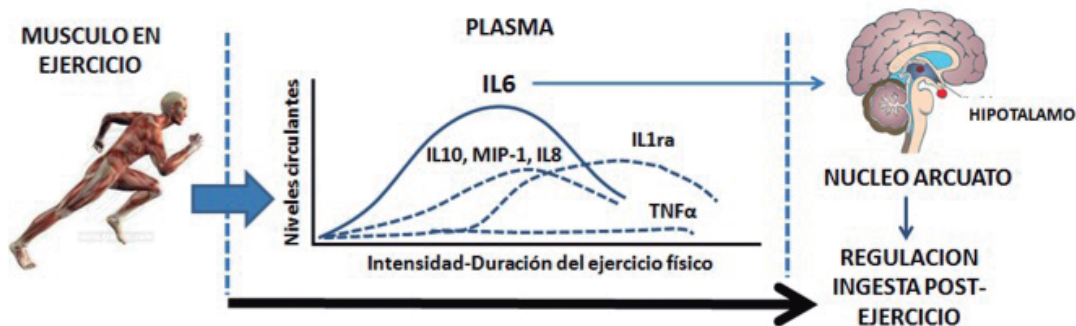
El inicio de la señalización se produce cuando IL6 se une al receptor soluble y a gp130. Este evento desencadena la fosforilación de la subunidad de tirosina de este receptor activando la JAK-quinasa en su dominio intracelular, lo que provoca a su vez la activación de al menos dos vías distintas de señalización: la señal de traducción y activación de transcripción (STAT) y la activación de la proteína quinasa mitogénica (MAPK). De esta forma, el efecto de la IL6 varía en los distintos tejidos dependiendo del equilibrio relativo entre las dos vías antes descritas (23, 26).

Efecto del ejercicio físico en el control de la ingesta

Numerosos estudios han evaluado el efecto de la actividad física sobre la ingesta energética y el balance energético (27, 28), utilizando estudios que presentan una enorme disparidad metodológica, tanto en lo referente a los protocolos experimentales utilizados (ejercicios intermitentes o continuos, aerobios o anaerobios, agudos o crónicos), como en el tipo de información registrada sobre la ingesta (29, 30). A pesar de ello, se reconoce que cuando el ejercicio físico se combina con cambios en la dieta, representa un predictor importante para el éxito en programas de pérdida de peso corporal (9, 31, 32). En animales de experimentación, en los que el control de las intervenciones de actividad física y la homogeneidad en

FIGURA 1

Respuesta plasmática de Interleuquina-6 y su posible implicancia en el control de la ingesta post-ejercicio.



la ingesta es mucho mayor que en los estudios en humanos, se ha observado que el ejercicio físico tiene un claro efecto de supresión del apetito en el corto plazo, por lo que sería posible atribuir al ejercicio físico un rol en la modulación de los mecanismos que impulsan hacia la búsqueda de alimentos y que operan en el SNC (33-35).

Algunos estudios han analizado el impacto del ejercicio físico agudo en los niveles circulantes de péptidos intestinales relacionados con la saciedad y el control del apetito, demostrando que un episodio agudo de ejercicio físico intenso aumenta la concentración plasmática de péptidos intestinales inhibidores de la ingesta tales como el Péptido-1 Similar al Glucagón (GLP-1), Péptido-YY (PYY3-36) y el Polipéptido Pancreático (PP) (36, 37). También se han descrito cambios en concentraciones circulantes de otros péptidos como la Proteína Relacionada con Agouti (AGRP), el Neuropeptido-Y (NPY) y la leptina (3, 38). Otros trabajos indican la posible participación del ejercicio físico sobre los circuitos neuronales que regulan la ingesta en el SNC tales como el factor liberador de corticotropina (CRF), orexinas, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA), noradrenalina y Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro (BDNF) (3, 26, 39). Además, se ha demostrado que el ejercicio reduce la expresión de NPY en el hipotálamo de ratas diabéticas, lo cual sugiere que el ejercicio puede ser capaz de modular la ingestión alimentaria y el gasto energético a través de los circuitos neuronales (40).

Se ha demostrado que el ejercicio físico aumenta la serotonina extracelular (5-HT) y ácido 5-hidroxiindolacético en áreas cerebrales tales como el hipocampo y la corteza (41). Melancon et al. (42) pusieron de manifiesto que la disponibilidad de triptófano en el cerebro podría aumentar significativamente durante el ejercicio sostenido, lo que sugiere que podría haber un incremento en de síntesis de 5-HT en el sistema nervioso central durante el ejercicio. En este contexto, Jacobs y Fornal (43) propusieron que la actividad motora aumenta las señales neuronales de serotonina, lo que resulta en un aumento de la síntesis y liberación de la misma. Es importante mencionar que es controvertido el efecto de la serotonina en la ingesta, habiéndose propuesto un efecto tanto supresor como estimulador de la ingesta de este neurotransmisor (44, 45). De forma interesante, tanto la serotonina y la IL-6 se han propuesto como factores que intervienen en la persistente pérdida de apetito que caracteriza a la anorexia propia de estados terminales de cáncer (46).

Participación de IL6 en la regulación de la ingesta y el peso corporal

Aparte de su participación en procesos inflamatorios, se ha sugerido un papel relevante de la IL6 en la homeostasis energética (47). La administración central aguda de IL6 reduce la ingesta en el corto plazo (48) mientras que la administración central crónica de IL-6 induce una reducción de la ingesta y una pérdida de masa grasa (49). El ratón genéticamente deficiente en IL6 presenta obesidad tardía y diabetes, que se revierte mediante la administración de IL6 (49). Adicionalmente, el ratón con deficiencia genética combinada de IL6 e IL1 se caracteriza por presentar hiperfagia y obesidad marcada (50). Otro indicio que indica una acción relevante de IL6 como elemento regulador de la homeostasis energética es que sus niveles circulantes en humanos se encuentran correlacionados de forma positiva con diversos indicadores de adiposidad, mientras que los niveles de IL6 en líquido cefalorraquídeo se asocian negativamente con el peso corporal, lo indicaría una posible deficiencia de IL6 a nivel central en estados de

obesidad (15, 51). Se ha descrito que el tratamiento con IL6 en roedores estimula el gasto energético a través de su acción en el sistema nervioso central mediante el complejo de IL6R (49, 52, 53). Finalmente, se han sugerido otras acciones de la IL6 en el sistema nervioso central, como su acción estimuladora de la expresión del factor liberador de corticotropina en el núcleo paraventricular (54) y posiblemente en el núcleo dorsomedial (31).

Se ha propuesto que el músculo esquelético podría actuar como un órgano endocrino que secretaría proteínas ("mioquinas") que podrían ejercer efectos en otros órganos (55). En este sentido, los factores liberados por el músculo en contracción podrían interactuar con proteínas hipotalámicas responsables de la homeostasis energética, lo que conduciría a un patrón diferencial de ingesta alimentaria en las ratas ejercitadas, con disminución de la ingesta y menor acumulo adipocitario (26, 56). Desde este punto de vista, se ha señalado que IL6 podría ser generada directamente en el sistema nervioso central durante el ejercicio (57) o alternativamente producida en tejidos periféricos, alcanzando núcleos hipotalámicos relacionados con la ingesta (35, 58).

El núcleo arcuato del hipotálamo es el centro integrador de las señales periféricas procedentes del páncreas, tejido adiposo y tracto gastrointestinal que regulan la ingesta (59). El núcleo arcuato contiene dos poblaciones neuronales con efectos opuestos: las neuronas POMC/CART, que conducen señales represoras de la ingesta, y las neuronas AGRP/NPY, que conducen señales estimuladoras de la ingesta.

Se han identificado dos complejos de proteínas quinasas serina-treonina que son reguladas por la leptina y que monitorean los niveles de nutrientes, la ingesta y el peso corporal en el hipotálamo: la Quinasa Activada por AMP (AMPK) y la Quinasa mTOR ("Mammalian Target of Rapamycin") (figura 2). AMPK es un regulador clave del metabolismo de lípidos en tejidos como el hígado, músculo e hipotálamo, que se activa por fosforilación mediante quinasas y por regulación alostérica por AMP (indicador de un déficit de ATP). Al activarse, AMPK fosforila e inhibe la enzima acetil-CoA carboxilasa que participa en la primera fase de la síntesis de ácidos grasos (dependiente de ATP) y disminuye la expresión del complejo de la sintasa de ácidos grasos (dependiente de NADPH). La síntesis reducida de malonil-CoA promovida por la activación de AMPK representa un potente estímulo para la oxidación de ácidos grasos, dado que la presencia de malonil-CoA inhibe el transporte de acil-CoA hacia la mitocondria por su acción sobre la Carnitina Palmitoil Transferasa 1 (CPT1). Paralelamente, AMPK activa la enzima malonil-CoA decarboxilasa que realiza la reacción reversa de la acetil-CoA carboxilasa (60). En músculo, se ha demostrado que la acción de la leptina activa el AMPK y estimula la oxidación de ácidos grasos, jugando un importante papel en el metabolismo de la glucosa, el glucógeno y la biogénesis mitocondrial (61, 62).

En el hipotálamo, la activación de AMPK se asocia con un aumento de la ingesta, mientras que su inhibición se relaciona con pérdida de peso y disminución de la ingesta (63). Contrariamente a su acción en el músculo, la unión de la leptina a su receptor en el hipotálamo, desencadena una reducción de la actividad de AMPK, lo que se ha relacionado con la capacidad de la leptina como agente supresor de la ingesta (60, 64, 65). Al igual que AMPK, mTOR también se expresa en neuronas POMC/CART y AGRP/NPY. La leptina activa mTOR en el hipotálamo, siendo adicionalmente estimulada por aminoácidos ramificados hidrofóbicos como la leucina. En oposición a AMPK, mTOR es activada por el aumento en los niveles

de ATP celular, jugando un papel relevante en procesos que requieren disponibilidad de nutrientes y energía, tales como el crecimiento celular y la síntesis de proteínas. La activación de AMPK inhibe mTOR, mientras que la reducción de actividad de AMPK en el hipotálamo en respuesta a la leptina puede incrementar la acción de mTOR en la disminución de la ingesta y el peso corporal (66, 67).

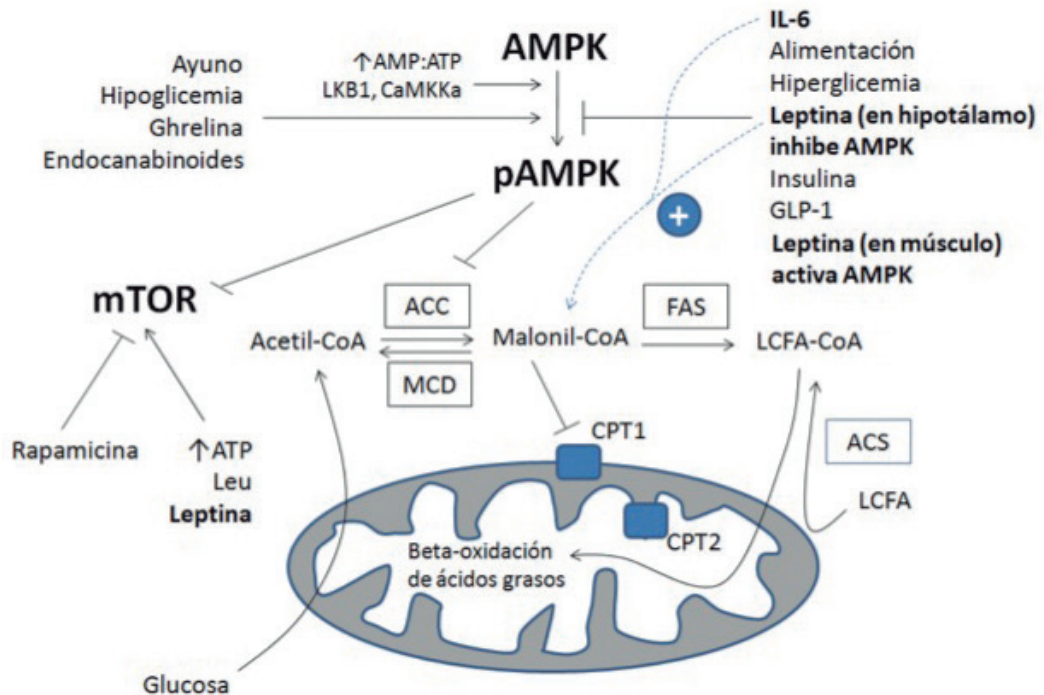
Flores et al. (68) y Ropelle et al. (69) mostraron evidencias que apoyan que IL6 es capaz de reducir la actividad de AMPK hipotalámica e inducir la señalización mTOR favoreciendo la acción supresora de la ingesta de la leptina y alterando la sensibilidad frente a la acción de la insulina. También observaron que el tratamiento previo con insulina y leptina redujo la ingesta en ratas que fueron sometidas a episodios de ejercicio físico, mientras que en ratas sometidas a similares condiciones pero pre-tratadas con anticuerpos anti-IL6, se observó un bloqueo de la hipersensibilidad a la leptina e insulina inducida por el ejercicio físico y una mayor ingesta energética. Al unirse a sus ligandos, los receptores de leptina e insulina actuarían a nivel del sistema nervioso central regulando la ingesta energética favoreciendo la generación de señales supresoras de la ingesta a través de POMC/CART, existiendo adicionalmente un fenómeno de comunicación de ambas rutas de señalización a

través de la ruta PI3K (62). Por tanto, la acción del aumento de la IL-6 en la sensibilidad a la leptina sería mediada por los efectos sobre la vía AMPK/mTOR estudiado en el hipotálamo de los roedores (49, 68, 70) y posiblemente también a través de la inhibición del estrés del retículo endoplasmático (68, 71).

Los efectos periféricos de la señalización de IL6 incluyen la estimulación de la lipólisis en el tejido adiposo (72) y el aumento de la captación de glucosa por parte del músculo durante el ejercicio (73). Cuando el contenido de glucógeno muscular es bajo, aumenta la expresión del RNA mensajero de IL6 sea mayor en el músculo esquelético (74), lo que explicaría que la liberación de IL6 en el músculo en contracción. Algunos estudios han reportado diferentes efectos de la ingesta de carbohidratos sobre la atenuación de la elevación plasmática de IL6 durante el ciclismo o trote (73-76). Se ha propuesto que IL6 tiene efectos metabólicos relacionados con la estimulación de la secreción de insulina (77) y efectos en la producción de GLP-1 en células L del intestino y células α del páncreas, lo que podría influir tanto en la secreción de insulina como en la ingesta energética (78). Sin embargo, el efecto de IL6 es controvertido porque también se ha descrito efectos de inhibición de la secreción de insulina por parte de IL6 (79), así como una supresión de la secreción de insulina

FIGURA 2

AMPK y mTOR como sensores de nutrientes en el hipotálamo en respuesta a la leptina y su posible modulación por la Interleuquina-6



AMPK: quinasa activada por AMP; AMPKp: quinasa fosforilada activada por AMP; mTOR ("mammalian target of rapamycin; LCFA; Long-chain fatty acids; FAS: Fatty acid synthase; CPT1 y 2: carnitina-palmitoil transferasas 1 y 2; LKB1, CaMKKα: quinasas de AMPK; ACS: acyl-CoA synthetase; ACC: acetyl-CoA carboxylase; MCD: malonyl-CoA decarboxylase. IL-6: Interleuquina-6; GLP-1: Péptido-1 similar al glucagón.

con el ejercicio físico mediada por AMPK-UCP2 (80).

Finalmente, es importante también señalar que la cardiotrofina-1, otro miembro de la familia de las citoquinas gp130 junto con IL6, parece jugar un papel importante en la homeostasis energética (81). Esta citoquina se expresa constitucionalmente en músculo, corazón, hígado y tejido adiposo blanco, donde se ha demostrado juega un rol importante en la citoprotección (81, 82). Se ha comprobado que la acción de CT-1 está regulada por el ayuno y la alimentación, y que los animales que carecían de CT-1 presentaban obesidad y diabetes (83). También se comprobó que la administración de esta citoquina en ratones obesos provocó un aumento del uso de lípidos como sustrato energético, así como una reducción del peso corporal y los niveles de glucosa en sangre (81).

Como recapitulación final, esta revisión muestra que existen indicios suficientes que indican que IL6 es capaz de modular el apetito y la ingesta en el sistema nervioso central, lo que puede ser especialmente relevante en la regulación a corto plazo de la ingesta post-ejercicio.

RESUMEN

Numerosos cambios en la concentración plasmática de metabolitos y hormonas ocurren durante el ejercicio físico, tales como el incremento de los niveles de lactato, hormona de crecimiento, cortisol y catecolaminas. Se ha propuesto que el músculo esquelético podría actuar como un órgano endocrino que secretaría proteínas ("mioquinas") que podrían ejercer efectos en localizaciones distantes. Diversos estudios han mostrado que el aumento de los niveles circulantes de Interleuquina-6 (IL6) constituye una de las características más notorias entre los cambios plasmáticos observados durante un episodio de actividad física. Durante el ejercicio físico agudo, el aumento de la concentración de IL6 puede alcanzar entre 2-100 veces su concentración basal dependiendo del tipo, intensidad y duración del ejercicio físico. Paralelamente, se ha observado un efecto de supresión transitoria de la ingesta de alimentos en el corto plazo a través de un fenómeno llamado "anorexia inducida por el ejercicio". Existen indicios que indican que IL6 es capaz de modular el apetito y la ingesta en el sistema nervioso central, lo que puede ser especialmente relevante en la regulación a corto plazo de la ingesta post-ejercicio.

Palabras clave: Interleuquina -6, ingesta energética, gasto energético, actividad física,

Agradecimientos: Financiado por el proyecto FONDECYT 1090388.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frayn K. *Metabolic Regulation: A Human Perspective*. Blackwell Science, Oxford 2010.
2. Martins C, Morgan L, Truby H. A review of the effects of exercise on appetite regulation: obesity perspective. *Internat J Obesity* 2008; 32:1337-47.
3. Blundell JE. *Perspective on the central control of appetite*. *Obesity Res* 2006; 14 (Supplement): 160S-3S.
4. Cook CM, Schoeller DA. *Physical activity and weight control: conflicting findings*. *Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 419-24.
5. King N.A, Burley V.J, Blundell J.E. *Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance*. *Eur J Clin Nutr*. 1994; 48: 715-24.
6. Petersen AMW, Pedersen BK. *The anti-inflammatory effect of exercise*. *J Appl Physiol* 2005a; 98: 1154-62.
7. Jonsdottir IH, Schjerling P, Ostrowski K, Asp S, Richter EA, Pedersen BK. *Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat skeletal muscles*. *J Physiol* 2000; 528 Pt 1: 157-63.
8. Almada C, Cataldo LR, Smalley SV, Diaz E, Serrano A, Hodgson MI, Santos JL. *Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-18 after an acute physical exercise: relation with post-exercise energy intake in twins*. *J Physiol Biochem*. 2012 Jul 19. [Epub ahead of print].
9. Thompson DA, Wolfe LA, Eikelboom R. *Acute effects of exercise intensity on appetite in young men*. *Med Sci Sports Exerc*. 1988; 20: 222-7.
10. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. *Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running*. *J Physiol*. 1998; 508 (Pt 3): 949-53.
11. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen B. K. *Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise*. *Eur J Cell Physiol*. 2001; 84: 244-5.
12. Pedersen B. K., Bruunsgaard H., Klokke M., Kappel M., MacLean D. A., Nielsen H. B., Rohde T., Ullum H., Zacho M. *Exercise-induced immunomodulation — possible roles of neuroendocrine factors and metabolic factors*. *Int J Sports Med*. 1997; 18:S2-S7.
13. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. *IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: E433-E7.
14. Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK. *Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle*. *J Appl Physiol*. 2005; 99: 2075-9.
15. Hoene M, Weigert C. *The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance*. *Obes Rev*. 2008; 9: 20-9.
16. Kishimoto T. *The biology of interleukin-6*. *Blood* 1989; 74: 1-10.
17. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. *Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects*. *J Physiol*. 2001; 536: 329-37.
18. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. *Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage*. *J Physiol*. 1997; (Lond) 499 (Pt 3): 833-41.
19. Friedland JS, Suputtamongkol Y, Remick DG, Chaowagul W, Strieter RM, Kunkel SL, White NJ, Griffin GE. *Prolonged elevation of interleukin-8 and interleukin-6 concentrations in plasma and of leukocyte interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized Pseudomonas pseudomallei infection*. *Infect Immun*. 1992; 60: 2402-8.
20. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, et al. *Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin*. *Nature* 1986; 324(6092):73-6.
21. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. *Interleukin-6 family of cytokines and gp130*. *Blood* 1995; 86: 1243-54.
22. Rose-John S. *Interleukin-6 biology is coordinated by membrane bound and soluble receptors*. *Acta Biochim Pol*. 2003; 50: 603-11.
23. Robson-Ansley PJ, de Milander L, Collins M, Noakes TD. *Acute interleukin-6 administration impairs athletic performance in healthy, trained male runners*. *Can J Appl Physiol*. 2004.; 29: 411-8.
24. Gaillard J, Pugniere M, Tresca J, Mani J, Klein B, Brochier J. *Interleukin-6 receptor signaling. II. Bio-availability of in-*

- terleukin-6 in serum. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 337-4.
25. Jostock T, Mullberg J, Ozbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, Fischer M, Neurath MF, Rose-John S. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem*. 2001; 268: 160-7.
 26. Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med*. 2005; 258: 301-27.
 27. Jakicic JM, Otto AM. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: S226-9.
 28. Long SJ, Hart K, Morgan M. The ability of habitual exercise to influence appetite and food intake in response to high- and low-energy pre-loads in man. *Br J Nutr*. 2002; 87: 517-23.
 29. Donnelly JE, Smith B, Jacobsen DJ, Kirk E, Dubose K, Hyder M, Bailey B, Washburn R. The role of exercise for weight loss and maintenance. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 1009-29.
 30. Melzer K, Kayser B, Saris WHM, Pichard C. Effects of physical activity on food intake. *Clin Nutr*. 2005; 8: 2-11.
 31. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184: 291-318.
 32. Puyau MR, Adolph FA, Zakeri NF, Butte. Prediction of activity energy expenditure using accelerometers in children. *Med Sci Sport Exerc*. 2004; 36: 1625-31.
 33. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
 34. Martins C, Morgan LM, Bloom S, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol*. 2007; 193: 251-8.
 35. Pedersen BK, Fisher CP. Physiological role of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10: 265-71.
 36. Blundell JE. The biology of appetite. *Clin Applied Nutr* 1991; 21-31.
 37. Sullivan SN, Champion MD, Christofides ND, Adrian TE & Bloom SR. Gastrointestinal regulatory peptide responses in long-distance runners. *Physician Sportsmed* 1984; 12 77-82.
 38. Blundell JE, King NA. Physical activity and regulation of food intake: current evidence. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31 (11suppl): 573-83.
 39. Atkinson TJ. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. *Obesity Rev*. 2008; 9: 108-120.
 40. Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Regulación central de la ingestión alimentaria y el gasto energético: acciones moleculares de la insulina, la leptina y el ejercicio físico. *Rev Neurol*. 2007; 45: 672-82.
 41. Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 394-9.
 42. Melancon MO, Lorrain D, Dionne JJ. Exercise increases tryptophan availability to the brain in older men age 57- 70 years. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44(5):881-7.
 43. Jacobs BL, Fornal CA. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 95-155.
 44. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psych*. 1998; 44: 851-64.
 45. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich JA, Guo XE, Tecott LH, Mann JJ, Hen R, Horvath TL, Karsenty G. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*. 2009; 138(5):976-89.
 46. Perboni S, Inui A. Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Phil Trans R Soc B*. 2006; 361: 1281-89.
 47. Coll AP, Farooqi S, O'Rahilli S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007; 129: 251-62.
 48. Wallenius K, Wallenius V, Sunter D, Dickson SL, Jansson JO. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002a; 293: 560-5.
 49. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, Jansson JO. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002b; 8:75-9.
 50. Chida D, Osaka T, Hashimoto O, Iwakura Y. Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice. *Diabetes* 2006; 55: 971-7.
 51. Stenlöf K, Wernstedt I, Fjällman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4379-83.
 52. Gadiant RA, Otten AU. Interleukin-6 and Interleukin-6 Receptor mRNA Expression in Rat Central Nervous System. *Ann New York Acad Sci*. 1995; 762: 403-6.
 53. Rothwell NJ, Busbridge NJ, Lefevre RA, Hardwick AJ, Gauldie J, Hopkins SJ. Interleukin-6 is centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991; 69:1465-9.
 54. Dishman RK. Brain monoamines, exercise, and behavioral stress: animal models. *Med Sci Sports Exerc*. 1997; 29: 63-74.
 55. Trayhurn P, Drevon CA, Eckel J. Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle - adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk. *Arch Physiol Biochem*. 2011; 117(2): 47-56.
 56. Bi S, Scott KA, Hyun J, Ladenheim EE, Moran TH. Running wheel activity prevents hyperphagia and obesity in Otsuka long-evans Tokushima fatty rats: role of hypothalamic signaling. *Endocrinology* 2005; 146: 1646-85.
 57. Nybo L, Nielsen B, Pedersen BK, Møller K, Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *J Physiol*. 2002; 542: 991-5.
 58. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002; 16: 1335-47.
 59. Santos JL, Martínez JA, Pérez F, Albala C. Genetic epidemiology of obesity: family studies. *Rev Med Chil*. 2005; 133(3):349-61.
 60. Lage R, Dieguez C, Vidal-Puig A, López M. AMPK: a metabolic gauge regulation whole-body energy homeostasis. *Cell* 2008; 14: 539-49.
 61. Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. Chronic activation of 5 AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol*. 1999; 87: 1990-5.
 62. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002; 415: 339-43.
 63. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foufelle F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn

- BB.. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 2004; 428: 569–74.
64. López M, Lelliott CJ, Tovar S, Kimber W, Gallego R, Virtue S, Blount M, Vázquez MJ, Finer N, Powles TJ, O'Rahilly S, Saha AK, Diéguez C, Vidal-Puig AJ. Tamoxifen-induced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA. *Diabetes* 2006; 55:1327-36.
 65. Hu Z, Cha SH, van Haasteren G, Wang J, Lane MD. Effect of centrally administered C75, a fatty acid synthase inhibitor, on ghrelin secretion and its downstream effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 3972-7.
 66. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Rossi-Fanelli F. Role of leucine in regulating food intake. *Science* 2006; 313: 1236-7.
 67. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, Seeley RJ. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 2006; 12: 927-30.
 68. Flores MB, Fernandes MF, Ropelle ER, Faria MC, Ueno M, Velloso LA, Saad MJ, Carvalheira JB. Exercise improves insulin and leptin sensitivity in hypothalamus of Wistar rats. *Diabetes* 2006; 55: 2554-61.
 69. Ropelle ER, Fernandes MF, Flores MB, Ueno M, Rocco S, Marin R, intra DE, Velloso LA, Franchini KG, Saad MJ, Carvalheira JB. Central Exercise Action Increases the AMPK and mTOR Response to Leptin. *PLoS ONE* 2008; 3(12): e3856.
 70. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, de Souza CT, Moraes JC, Prada PO, Guadagnini D, Marin RM, Oliveira AG, Augusto TM, Carvalho HF, Velloso LA, Saad MJ, Carvalheira JB. IL-6 and il-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKb and ER stress inhibition. *Plos Biol*. 2010; 8(8): e100046.
 71. Martínez de Morentin PB, López M. "Mens sana in corpore sano": exercise and hypothalamic ER stress. *PLoS Biol*. 2010; 8(8).
 72. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, Saltin B, Pedersen BK. IL-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by preexercise muscle glycogen content. *J Physiol*. 2001; 537: 633-9.
 73. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 2004; 53: 1643-8.
 74. Ostrowski, K., Rohde, T, Zacho, M, Asp, S, Pedersen, B. K. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense long-term muscle activity. *J Physiol London*. 1998; 508: 949–53.
 75. Nehlsen-Canarella, S. L., Fagoaga, O.R., Nieman, D.C. Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 hours of running. *J Cell Physiol*. 1997; 82:1662–7.
 76. Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. *FASEB J*. 2005; 19:1181-3.
 77. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, Prelovsek O, Hohnen-Behrens C, Watt MJ, James DE, Kemp BE, Pedersen BK, Febbraio MA. IL-6 increases insulin stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMPK. *Diabetes*. 2006; 55: 2688-97.
 78. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, Eppler E, Bouzakri K, Wueest S, Muller YD, Hansen AM, Reinecke M, Konrad D, Gassmann M, Reimann F, Halban PA, Gromada J, Drucker DJ, Gribble FM, Ehses JA, Donath MY. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011; 17: 1481-9.
 79. Handschin C, Choi CS, Chin S, Kim S, Kawamori D, Kurpad AJ, Neubauer N, Hu J, Mootha VK, Kim YB, Kulkarni RN, Shulman GI, Spiegelman BM. Abnormal glucose homeostasis in skeletal muscle-specific PGC-1alpha knockout mice reveals skeletal muscle-pancreatic beta cell crosstalk. *J Clin Invest*. 2007; 117(11):3463-74.
 80. Calegari VC, Zoppi CC, Rezende LF, Silveira LR, Carneiro EM, Boschero AC. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. *J Endocrinol*. 2011; 208(3):257-64.
 81. Moreno-Aliaga MJ, Pérez-Echarri N, Marcos-Gómez B, Larrequi E, Gil-Bea FJ, Viollet B, Gimenez I, Martínez JA, Prieto J, Bustos M. Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and Lipid Metabolism. *Cell Metab*. 2011; 14: 242-53.
 82. Iñiguez M, Berasain C, Martínez-Ansó E, Bustos M, Fortes P, Pennica D, Avila MA, Prieto J. Cardiotrophin-1 defends the liver against ischemia-reperfusion injury and mediates the protective effect of ischemic preconditioning. *J Exp Med*. 2006; 203 (13): 2809-15.
 83. Marquéz JM, Belza I, Holtmann B, Pennica D et al. Cardiotrophin-1 is an Essential Factor in the Natural Defense of the Liver Against Apoptosis. *Hepatology* 2007;45: 639-48.