

Revisiones

Adaptaciones lipídicas musculares y hepáticas inducidas por el ejercicio en la diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática



Eduardo Joel Cruzat^a , Mauricio Tauda^{a,*} 

^a Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Chile.

RESUMEN

Introducción: La diabetes tipo 2 (DT2) se caracteriza por resistencia a la insulina y acumulación de lípidos ectópicos en músculo e hígado. Esta disfunción contribuye al deterioro metabólico y aumenta el riesgo cardiovascular. El ejercicio físico se considera un pilar terapéutico, aunque no están bien definidos los efectos específicos de sus distintas modalidades sobre estos depósitos lipídicos.

Objetivo: Evaluar el impacto del ejercicio sobre los lípidos intramiocelulares (IMCL) e intrahepáticos (IHL) en adultos con DT2 e identificar los protocolos más efectivos.

Métodos: Revisión sistemática según PRISMA 2020 en PubMed, Scopus, Web of Science y Cochrane (2000–2023). Se incluyeron ensayos aleatorizados y cuasi-experimentales que analizaran ejercicio aeróbico, HIIT, fuerza o combinado, midiendo IMCL/IHL mediante RMN, ¹H-MRS o biopsia. El riesgo de sesgo se evaluó con RoB 2/ROBINS-I y la certeza de la evidencia con GRADE.

Resultados: Doce estudios (≈296 participantes, 49–59 años) fueron incluidos. El ejercicio aeróbico y el HIIT redujeron IHL entre un 30–45 %, incluso sin pérdida de peso. El entrenamiento combinado produjo efectos similares y mejoras adicionales en fuerza y perfil muscular. Los cambios en IMCL reflejaron una reorganización favorable hacia un “fenotipo tipo atleta”, caracterizado por gotas lipídicas pequeñas, intramiofibrilares y acopladas a mitocondrias (↑ PLIN5), asociado con mayor flexibilidad metabólica.

Conclusiones: El ejercicio, en especial el HIIT y los programas combinados, es eficaz para reducir IHL y optimizar el perfil de IMCL en DT2. Su prescripción debe individualizarse y puede potenciarse mediante estrategias dietéticas.

Palabras clave: Entrenamiento interválico de alta intensidad 1; resistencia a la insulina 2; diabetes 3; control glucémico 4; ejercicio físico 5.

Exercise-Induced Muscular and Hepatic Lipid Adaptations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes (T2D) is characterized by insulin resistance and ectopic lipid accumulation in muscle and liver. This dysfunction contributes to metabolic impairment and increased cardiovascular risk. Physical exercise is considered a cornerstone therapy, although the specific effects of different exercise modalities on these lipid depots are not fully defined.

Objective: To evaluate the impact of exercise on intramyocellular lipids (IMCL) and intrahepatic lipids (IHL) in adults with T2D and to identify the most effective protocols.

Methods: A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines in PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane (2000–2023). Randomized and quasi-experimental trials analyzing aerobic, HIIT, resistance, or combined training and assessing IMCL/IHL via MRI, ¹H-MRS, or biopsy were included. Risk of bias was evaluated with RoB 2/ROBINS-I, and certainty of evidence was rated using GRADE.

Results: Twelve studies (≈296 participants, 49–59 years) were included. Aerobic exercise and HIIT reduced IHL by 30–45 %, even without weight loss. Combined training produced similar reductions and additional improvements in strength and muscle profile. Changes in IMCL reflected a favorable reorganization toward an “athlete-like phenotype,” characterized by small, intramyofibrillar lipid droplets coupled to mitochondria (↑ PLIN5), associated with greater metabolic flexibility.

Conclusions: Exercise, particularly HIIT and combined programs, is effective in reducing IHL and optimizing IMCL profile in T2D. Prescription should be individualized and may be enhanced by dietary strategies.

* Autor de correspondencia: Mauricio Tauda. Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Valdivia, Chile. E-mail: mauro.tuada@gmail.com (Mauricio Tauda)

Keywords: High-Intensity interval training 1; insulin resistance 2; diabetes 3; glycemic control 4; physical exercise 5.

Adaptações lipídicas musculares e hepáticas induzidas pelo exercício no diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática

RESUMO

Introdução: O diabetes tipo 2 (DT2) caracteriza-se pela resistência à insulina e pelo acúmulo de lipídios ectópicos no músculo e no fígado. Essa disfunção contribui para a deterioração metabólica e aumenta o risco cardiovascular. O exercício físico é considerado um dos pilares do tratamento, embora os efeitos específicos de suas diferentes modalidades sobre esses depósitos lipídicos ainda não estejam bem definidos.

Objetivo: Avaliar o impacto do exercício sobre os lipídios intramiocelulares (IMCL) e intra-hepáticos (IHL) em adultos com DT2 e identificar os protocolos mais eficazes.

Métodos: Revisão sistemática segundo as diretrizes PRISMA 2020 nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane (2000–2023). Foram incluídos ensaios randomizados e estudos quase experimentais que analisaram exercício aeróbico, HIIT, treinamento de força ou treinamento combinado, avaliando IMCL/IHL por meio de ressonância magnética, ¹H-MRS ou biópsia. O risco de viés foi avaliado com RoB 2/ROBINS-I, e a certeza da evidência, com GRADE.

Resultados: Foram incluídos 12 estudos (~296 participantes, 49–59 anos). O exercício aeróbico e o HIIT reduziram os IHL entre 30 % e 45 %, mesmo sem perda de peso. O treinamento combinado produziu efeitos semelhantes e melhorias adicionais na força e no perfil muscular. As alterações nos IMCL refletiram uma reorganização favorável em direção a um “fenótipo semelhante ao de atleta”, caracterizado por pequenas gotículas lipídicas intramiocelulares acopladas às mitocôndrias (↑ PLIN5), associado a uma maior flexibilidade metabólica.

Conclusões: O exercício, especialmente o HIIT e os programas combinados, é eficaz na redução dos IHL e na otimização do perfil dos IMCL em adultos com DT2. Sua prescrição deve ser individualizada e pode ser potencializada por estratégias dietéticas.

Palavras-chave: treinamento intervalado de alta intensidade; resistência à insulina; diabetes tipo 2; controle glicêmico; exercício físico.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DT2) constituye una de las principales enfermedades metabólicas crónicas a nivel mundial, representando más del 90 % de los casos de diabetes y afectando a más de 500 millones de personas adultas (1). Su etiología involucra una compleja interacción entre predisposición genética, estilos de vida y factores ambientales, caracterizándose por hiperglucemia crónica secundaria a defectos combinados en la secreción de insulina y en su acción periférica (2). La resistencia a la insulina es el elemento fisiopatológico central de la DT2 y el principal determinante de sus complicaciones micro y macrovasculares (3). En este contexto, la alteración del metabolismo lipídico emerge como un componente clave, ya que la acumulación ectópica de lípidos en tejidos no adiposos, particularmente en músculo esquelético e hígado, se asocia estrechamente con disfunción metabólica y deterioro de la sensibilidad a la insulina (4,5).

En el músculo esquelético, los ácidos grasos se almacenan como triglicéridos intramiocelulares (IMCL) en gotas lipídicas que actúan como organelos dinámicos, cuya movilización depende de las demandas energéticas celulares (6). El tamaño, número y localización subcelular de estas gotas, así como su asociación con proteínas de la familia perilipina (PLIN), determinan su destino metabólico y su impacto en la señalización insulínica (7). En este sentido, la perilipina-2 (PLIN2) se asocia a un almacenamiento más estático de triglicéridos, limitando el acceso de lipasas como la adiposa triglyceride lipase (ATGL), mientras que la perilipina-5 (PLIN5) favorece la movilización y oxidación de ácidos grasos al facilitar la interacción funcional entre la gota lipídica y la mitocondria (7,8). Este proceso, conocido como tethering o interacción gota-mitocondria, optimiza la transferencia de ácidos grasos para su oxidación durante la contracción muscular.

En personas con DT2, la organización de las gotas lipídicas difiere notablemente de la observada en atletas de resistencia. En sujetos insulinoresistentes, el exceso de IMCL se acumula en

pocas gotas de gran tamaño, predominantemente subsarcolémicas, con elevada expresión de PLIN2 y escasa asociación mitocondrial. En contraste, en atletas entrenados predominan numerosas gotas pequeñas localizadas en la región intramiocelular, estrechamente acopladas a mitocondrias y recubiertas de PLIN5 (9,10). Esta configuración, conocida como “fenotipo tipo atleta”, se asocia con una elevada capacidad oxidativa y mayor flexibilidad metabólica, explicando la denominada paradoja del atleta: altos niveles de IMCL coexistiendo con una excelente sensibilidad a la insulina (10,11).

De forma análoga, el hígado en personas con DT2 presenta con frecuencia acumulación de lípidos intrahepáticos (IHL), contribuyendo al desarrollo de hígado graso no alcohólico y a la resistencia hepática a la insulina (4,5). A diferencia del músculo, donde las adaptaciones inducidas por el ejercicio son principalmente cualitativas, en el hígado el entrenamiento físico suele inducir una reducción cuantitativa del contenido de triglicéridos intrahepáticos (12-14). Esta disminución de IHL puede ocurrir incluso sin pérdida de peso significativa y se asocia a mejoras en la homeostasis glucémica y en la sensibilidad insulínica global (14,15). Entre los mecanismos propuestos se incluyen una menor disponibilidad de ácidos grasos circulantes hacia el hígado, reducción de la lipogénesis de novo y un aumento del uso oxidativo de lípidos inducido por el entrenamiento (16).

El ejercicio físico se ha consolidado como una intervención terapéutica fundamental en el manejo de la DT2 por su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la glucemia y modular los depósitos lipídicos ectópicos. Sin embargo, persisten vacíos relevantes en la literatura. La mayoría de los estudios se han realizado en población sana u obesa, mientras que los datos específicos en personas con DT2 siguen siendo limitados (17). Además, los efectos diferenciales del ejercicio agudo frente al entrenamiento crónico sobre la remodelación de IMCL e IHL, así como el impacto relativo de distintas modalidades de ejercicio y del estado nutricional, no han sido sistemáticamente evaluados en esta población.

La heterogeneidad metodológica de los estudios disponibles y la ausencia de síntesis integradoras dificultan establecer conclusiones firmes que orienten la práctica clínica y la prescripción del ejercicio en personas con DT2. En este contexto, resulta necesaria una revisión sistemática que integre la evidencia actual, identifique patrones de respuesta y señale lagunas de conocimiento. Por ello, el objetivo de la presente revisión es analizar de manera exhaustiva los efectos agudos y crónicos del ejercicio físico sobre los depósitos lipídicos intramiocelulares e intrahepáticos y su relación con la sensibilidad a la insulina en adultos con DT2.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y criterios de elegibilidad

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020. Se consideraron elegibles los ensayos clínicos aleatorizados, los estudios clínicos controlados no aleatorizados y los estudios cuasiexperimentales realizados en adultos de 18 años o más con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 2 según criterios clínicos reconocidos. Los estudios debían analizar intervenciones de ejercicio aeróbico, entrenamiento interválico de alta intensidad —incluidos HIIT o SIT— o programas combinados de ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza. Se admitieron tanto intervenciones agudas, correspondientes a una única sesión, como intervenciones crónicas con una duración mínima de dos semanas. Como comparador se aceptó el estado basal del mismo grupo o un grupo control sin intervención de ejercicio.

Los desenlaces primarios fueron los cambios en el contenido o en las características de los lípidos intramiocelulares (IMCL) y los lípidos intrahepáticos (IHL), evaluados mediante técnicas validadas como resonancia magnética, espectroscopia o biopsia. Como desenlaces secundarios se consideraron los cambios en la morfología de las gotas lipídicas, la expresión de PLIN2 y PLIN5, la interacción entre las gotas lipídicas y las mitocondrias, la oxidación de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina. Se incluyeron estudios publicados en inglés o español desde el año 2000 hasta diciembre de 2025.

Se excluyeron los estudios realizados en animales o mediante modelos *in vitro*, así como las revisiones narrativas, editoriales, cartas y comentarios. También se excluyeron las intervenciones multifactoriales en las que no fuera posible analizar de forma independiente el efecto del ejercicio, como los programas combinados de ejercicio y dieta sin presentación separada de los resultados. Asimismo, se descartaron los estudios que no incluyeran mediciones directas o indirectas de IMCL o IHL, las publicaciones duplicadas y aquellas con información incompleta.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática se realizó en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Google Scholar. De forma complementaria, se revisaron las listas de referencias de los artículos incluidos y los registros de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov y WHO ICTRP. La última búsqueda se efectuó el 15 de diciembre de 2025.

La estrategia de búsqueda combinó términos controlados, incluidos descriptores MeSH y Emtree, con palabras libres relacionadas con el ejercicio físico, los lípidos intramiocelulares e intrahepáticos y la diabetes tipo 2. La ecuación general de búsqueda fue la siguiente:

("Exercise"[Mesh] OR "physical activity" OR "aerobic training" OR "high-intensity interval training" OR HIIT) AND ("Intramyocellular lipid" OR IMCL OR "Intrahepatic lipid" OR IHL OR "Lipid droplets"

OR "Perilipin" OR PLIN2 OR PLIN5) AND ("Mitochondria" OR "Fat oxidation" OR "Insulin sensitivity") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR T2DM).

Selección de los estudios y extracción de datos

Dos revisores evaluaron de forma independiente los registros identificados. El proceso de selección se desarrolló en dos etapas: inicialmente se realizó el cribado de los títulos y resúmenes y, posteriormente, se revisaron los textos completos para confirmar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron mediante consenso o con la participación de un tercer revisor. El proceso completo de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios se representó mediante un diagrama de flujo PRISMA 2020.

La información se recopiló mediante una hoja de extracción estandarizada. Para cada estudio se registraron el autor y el año de publicación, el país, el diseño, las características de la población —incluidos el tamaño muestral, la edad y el índice de masa corporal—, las características de la intervención —tipo, intensidad, duración y modalidad—, los métodos de medición y los resultados primarios y secundarios. La extracción de los datos fue realizada de forma independiente por dos revisores.

Evaluación metodológica y síntesis de los resultados

El riesgo de sesgo de los ensayos aleatorizados se evaluó mediante la herramienta RoB 2 de Cochrane. Dado que el análisis principal se centró en los ensayos aleatorizados, no se aplicó la herramienta ROBINS-I a los estudios no aleatorizados.

Los resultados se expresaron como cambios absolutos o relativos en los IMCL y los IHL, acompañados de sus intervalos de confianza del 95 % cuando estuvieron disponibles. Debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, no se realizó un metaanálisis. En su lugar, se llevó a cabo una síntesis narrativa estructurada, agrupando los resultados según el tipo de ejercicio, la modalidad aguda o crónica de la intervención, la localización del depósito lipídico —IMCL o IHL— y las características metabólicas de la población.

La certeza global de la evidencia para cada desenlace primario se evaluó mediante el enfoque GRADE, considerando el riesgo de sesgo, la inconsistencia, la indirectitud, la imprecisión y el sesgo de publicación. La evidencia se clasificó como de certeza alta, moderada, baja o muy baja, y los resultados se presentaron en tablas de resumen de hallazgos (*Summary of Findings*).

RESULTADOS

Se identificaron 1.230 registros en las bases de datos electrónicas. Tras eliminar 250 duplicados, se cribaron 980 títulos y resúmenes, de los cuales 900 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Se evaluaron 80 textos completos y finalmente se incluyeron 12 estudios en la síntesis narrativa (Figura 1, diagrama PRISMA). Los estudios incluidos (8 ensayos clínicos aleatorizados y 4 cuasiexperimentales), publicados entre 2001 y 2019, abarcaron aproximadamente 296 adultos con diabetes mellitus tipo 2, algunos con diagnóstico concomitante de hígado graso no alcohólico. La edad media osciló entre 49 y 59 años. La duración de las intervenciones varió entre 2 semanas y 6 meses.

Las intervenciones incluyeron entrenamiento aeróbico continuo de intensidad moderada (50–70 % $\text{VO}_2\text{máx}$), entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT/SIT; 85–100 % VO_2pico), entrenamiento de fuerza, programas combinados aeróbico-fuerza y, en algunos casos, ejercicio asociado a intervención dietética. La frecuencia fue generalmente de 3 sesiones semanales, con

Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgo ROB.

Estudio (año)	Generación aleatoria	Ocultación de la asignación	Desviaciones de la intervención	Datos faltantes	Medición del resultado	Riesgo global
Bacchi et al., 2013 (12)	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sullivan et al., 2012 (15)	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Shaw et al., 2012 (18)	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Meex et al., 2010 (19)	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Tamura et al., 2005 (20)	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Otten et al., 2017 (21)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sjöros et al., 2019 (22)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Shepherd et al., 2013 (23)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Nielsen et al., 2010 (24)	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Boudou et al., 2001 (25)	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Winding et al., 2018 (26)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cassidy et al., 2016 (13)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

duraciones de 30–60 minutos por sesión. Los métodos de evaluación incluyeron resonancia magnética, espectroscopía por protón y biopsias musculares para cuantificar lípidos intrahepáticos (IHL), intramiocelulares (IMCL) y proteínas asociadas a gotas lipídicas (PLIN2, PLIN5).

La mayoría de los estudios reportó reducciones significativas del IHL, con descensos aproximados del 30–45 % tras programas aeróbicos o HIIT, incluso en ausencia de pérdida de peso significativa. La combinación de ejercicio con dieta hipocalórica o paleolítica produjo reducciones aún mayores, alcanzando valores cercanos al 45 % en intervenciones de corta duración. Los protocolos HIIT mostraron efectos similares o superiores al entrenamiento continuo, pese a un menor volumen total de ejercicio.

En el músculo esquelético, varios estudios describieron un aumento del IMCL asociado a un “fenotipo tipo atleta”, caracterizado por una redistribución hacia gotas lipídicas más pequeñas, intramiofibrilares y estrechamente acopladas a mitocondrias, junto con mayor expresión de PLIN5. Este patrón se asoció a mejoras en la oxidación de ácidos grasos y sensibilidad a la insulina, en contraste con la acumulación lipídica subsarcoplémica y rica en PLIN2 observada en sujetos sedentarios con DT2. El HIIT favoreció una remodelación rápida del IMCL, mientras que el entrenamiento de fuerza contribuyó a adaptaciones estructurales complementarias.

El riesgo de sesgo fue predominantemente bajo, aunque algunos estudios presentaron información incompleta sobre los procesos de aleatorización y ocultación de la asignación. Según el enfoque GRADE, la certeza de la evidencia fue **moderada** para los desenlaces primarios (IMCL e IHL), limitada principalmente por el tamaño reducido de las muestras y la heterogeneidad metodológica.

de los cuales se excluyeron 900 por no cumplir los criterios de inclusión. Se evaluaron 80 textos completos y se excluyeron 68 por razones metodológicas o de diseño (p. ej., no evaluaban lípidos, ausencia de ejercicio supervisado, intervenciones multifactoriales o datos insuficientes). Finalmente, se incluyeron 12 estudios en la revisión sistemática.

La evaluación del riesgo de sesgo [Tabla 1](#), mediante la herramienta RoB 2 indicó un riesgo global bajo en la mayoría de los estudios. Se identificaron algunas preocupaciones relacionadas con la generación aleatoria y la ocultación de la asignación en ciertos trabajos, debido a descripciones metodológicas incompletas. Las desviaciones de la intervención presentaron bajo riesgo en todos los estudios, ya que los programas de ejercicio fueron controlados y supervisados. El riesgo por datos faltantes fue generalmente bajo, con excepciones puntuales asociadas a pérdidas de seguimiento. La medición de los resultados mostró bajo riesgo en todos los estudios, dado el uso de técnicas objetivas y validadas para la evaluación de IMCL e IHL. En conjunto, no se identificaron sesgos sistemáticos que comprometan la validez global de la síntesis narrativa.

Además la certeza de la evidencia para ambos resultados primarios se califica como moderada debido a: Limitaciones metodológicas en algunos estudios (riesgo de sesgo por falta de detalles en aleatorización y ocultación). Tamaños muestrales relativamente pequeños que generan cierta imprecisión. A pesar de ello, los efectos son consistentes y directamente aplicables a la población con DT2.

La revisión incluyó 12 estudios (8 ensayos clínicos aleatorizados y 4 cuasi-experimentales) publicados entre 2001 y 2019, con un total aproximado de 296 participantes adultos con diabetes tipo 2 (algunos con NAFLD). Las muestras fueron predominantemente mixtas en sexo, con edades promedio entre 49 y 59 años. Las intervenciones abarcaron ejercicio aeróbico continuo, entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT o SIT), programas combinados aeróbico + fuerza y, en algunos casos, ejercicio asociado a dieta. La duración de los programas varió de 2 semanas (intervenciones agudas) a 6 meses (entrenamiento prolongado), con frecuencias de 3 a 5 sesiones por semana. Las mediciones de los depósitos lipídicos se realizaron principalmente mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopía por protón (¹H-MRS) para IHL, y biopsias musculares para IMCL y proteínas asociadas (PLIN2, PLIN5). Algunos estudios evaluaron parámetros adicionales como contacto gota-mitocondria, grasa visceral o sensibilidad a la insulina. En conjunto, los estudios reportaron una reducción consistente de IHL del orden del 30–45 % tras programas aeróbicos o HIIT, independiente de la pérdida de peso. En IMCL, se observó una reorganización cualitativa hacia el “fenotipo tipo atleta”, con aumento de PLIN5 y contacto gota-mitocondria, asociado a mejora de la flexibilidad metabólica y la sensibilidad insulínica.

Los estudios analizados identifican cuatro modalidades principales de entrenamiento aplicadas en individuos con diabetes tipo 2 (DT2) y/o enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD): aeróbico continuo (MICT), interválico de alta intensidad (HIIT/SIT), fuerza/resistencia y entrenamiento combi-nado. Cada modalidad

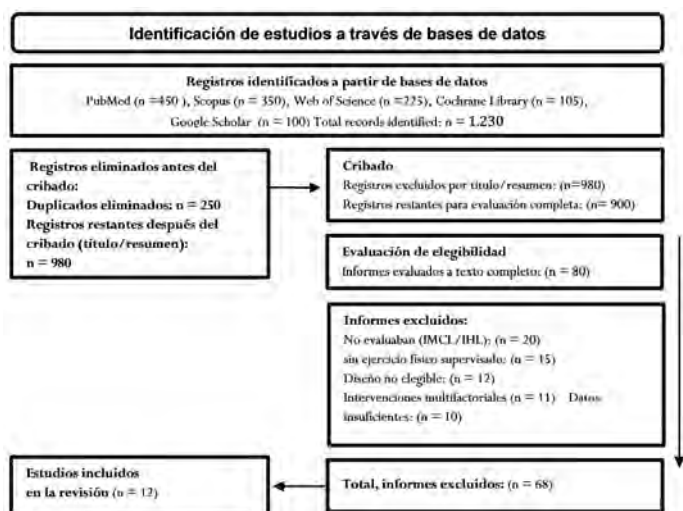
**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA 2020.

Figura 1. Se identificaron 1.230 registros en las bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Google Scholar). Tras eliminar 250 duplicados, se cribaron 980 títulos y resúmenes,

Tabla 2. Características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño	N (H/M)	Edad (años)	Población	Modalidad de ejercicio	Duración	Intensidad	Medición IMCL / IHL	Principal hallazgo
Bacchi et al., 2013 (12)	ECA	50 (28/22)	59 ± 7	DT2 + NAFLD	Aeróbico vs fuerza	16 sem	60–70% VO ₂ máx / 70% 1RM	RMN hepática (IHL)	↓ IHL 30–35 % en ambos grupos
Sullivan et al., 2012 (15)	ECA	18 (9/9)	49 ± 10	NAFLD (algunos DT2)	Aeróbico continuo	4 sem	~50–60% VO ₂ máx	RMN hepática (IHL)	↓ IHL 10.3 % sin pérdida de peso
Shaw et al., 2012 (18)	Cuasi-ECA	18 (10/8)	58 ± 6	DT2	Aeróbico prolongado	6 meses	55–70% VO ₂ máx	Biopsia muscular (IMCL, PLIN2)	Reorganización IMCL con ↓ IMCL ~40 %
Meex et al., 2010 (19)	Cuasi-ECA	12 (NR)	59 ± 8	DT2 vs controles	Aeróbico + fuerza	12 sem	60–70% VO ₂ máx / 65–70% 1RM	¹ H-MRS + biopsia	Fenotipo “tipo atleta” con ↓ IMCL 45–50 %
Tamura et al., 2005 (20)	ECA	20 (12/8)	54 ± 9	DT2	Dieta + ejercicio	2 sem	50–60% VO ₂ máx	RMN hepática y muscular	↓ IHL ~40 % y ↓ IMCL
Otten et al., 2017 (21)	ECA	32 (12/20)	59 ± 7	DT2	Dieta paleolítica ± ejercicio	12 sem	60–70% FC reserva	RMN hepática (IHL)	↓ IHL 35–45 % (grasa hepática)
Sjöros et al., 2019 (22)	ECA	44 (NR)	54 ± 8	DT2 / prediabetes	SIT vs MICT	2 sem	SIT: ~200% VO ₂ pico / MICT: 60% VO ₂ pico	¹ H-MRS (IMCL)	Respuesta heterogénea IMCL con ↓ IMCL 20–30 %
Shepherd et al., 2013 (23)	ECA	16 (H)	53 ± 6	DT2	HIIT vs continuo	6 sem	HIIT: ~200% Wpico	Biopsia muscular (IMCL, PLIN)	↓ PLIN5 (~30 %) y mayor degradación de IMTG
Nielsen et al., 2010 (24)	Cuasi-ECA	14 (NR)	56 ± 7	DT2 sedentarios	Endurance	10 sem	~65% VO ₂ máx	Biopsia + EM	↓ contacto gota-mitocondria (reorganización cualitativa IMCL)
Boudou et al., 2001 (25)	ECA	12 (H)	52 ± 6	DT2	Aeróbico intermitente	8 sem	60–70% VO ₂ máx	MRI (grasa visceral)	↓ grasa visceral ~20 %
Winding et al., 2018 (26)	ECA	32 (NR)	57 ± 8	DT2	HIIT bajo volumen	12 sem	~90% VO ₂ pico	¹ H-MRS hepática (IHL)	↓ IHL ~30 % y mejora de HbA1c
Cassidy et al., 2016 (13)	ECA	28 (NR)	56 ± 9	DT2	HIIT intermitente	12 sem	~90% VO ₂ pico	MRI hepática (IHL)	↓ IHL 25–35 %

Nota Estudios incluidos en la revisión. IMCL: Intramiocelular lipid (lípidos intramiocelulares) IHL: Intrahepatic lipid (lípidos intrahepáticos) HIIT: High-intensity interval training (entrenamiento interválico de alta intensidad) SIT: Sprint interval training (entrenamiento por intervalos de sprints). MICT: Moderate-intensity continuous training (entrenamiento continuo de intensidad moderada). DT2: Diabetes mellitus tipo 2. NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease (enfermedad hepática grasa no alcohólica). RMN / MRI: Resonancia magnética nuclear. MRS: Magnetic resonance spectroscopy (espectroscopia por resonancia magnética)

Tabla 3. Parámetros de entrenamiento recomendados.

Modalidad de ejercicio	Intensidad recomendada	Frecuencia	Volumen	Duración mínima eficaz	Observaciones
Aeróbico continuo (MICT)	50–70 % VO ₂ máx o 60–75 % FC reserva	3–5 veces/semana	30–60 min por sesión	≥ 4–12 semanas	Reducción consistente del IHL y mejora de la sensibilidad a la insulina, independiente de la pérdida de peso corporal (12,15).
Entrenamiento interválico (HIIT/SIT)	85–100 % VO ₂ pico (intervalos de 30 s–1 min)	3 veces/semana	4–10 intervalos con recuperación activa	≥ 2–12 semanas	Reducciones rápidas del IHL y reorganización favorable del IMCL, con alta eficiencia temporal y potencial mejor adherencia (13,22,26).
Fuerza / resistencia	60–80 % 1RM (progresivo)	2–3 veces/semana	2–3 series de 8–12 repeticiones	≥ 12 semanas	Utilizado principalmente en programas combinados, mejora la fuerza y promueve una reorganización del IMCL hacia un “fenotipo tipo atleta”, favoreciendo la flexibilidad metabólica (12,19).
Combinado (aeróbico + fuerza)	60–70 % VO ₂ máx + 60–70 % 1RM	3 veces/semana	Aeróbico ~30 min + fuerza 2–3 series	≥ 12 semanas	Efecto sinérgico: reducción del IHL y optimización simultánea del perfil muscular y metabólico, observado de forma consistente en intervenciones de mediana duración (19,27).

Nota MICT: Moderate-intensity continuous training (entrenamiento continuo de intensidad moderada). HIIT: High-intensity interval training (entrenamiento interválico de alta intensidad). SIT: Sprint interval training (entrenamiento interválico de sprints). VO₂ máx: Consumo máximo de oxígeno. VO₂ pico: Consumo pico de oxígeno. 1RM: Repetición máxima. FC reserva: Frecuencia cardíaca de reserva. IMCL: Intramiocelular lipid (lípidos intramiocelulares). IHL: Intrahepatic lipid (lípidos intrahepáticos). NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease (enfermedad hepática grasa no alcohólica)

presenta diferencias en intensidad, frecuencia, volumen y duración, pero todas comparten un objetivo común: modular el contenido de lípidos hepáticos (IHL) e intramiocelulares (IMCL) y mejorar la flexibilidad metabólica.

En los programas de ejercicio aeróbico continuo de intensidad moderada (MICT), la intensidad se situó entre el 50 % y el 70 % del VO₂ máx o entre el 60 % y el 75 % de la frecuencia cardíaca de reserva. Las intervenciones comprendieron entre tres y cinco sesiones semanales de 30 a 60 minutos, desarrolladas durante periodos de entre 4 y 12 semanas. Los estudios incluidos mostraron reducciones significativas del contenido de lípidos intrahepáticos (IHL), incluso en ausencia de pérdida de peso, junto con mejoras en la sensibilidad a la insulina y en diferentes parámetros cardiometabólicos (12,15).

El entrenamiento interválico de alta intensidad, incluidas las modalidades HIIT y SIT, se caracterizó por esfuerzos próximos al 85–100 % del VO₂ pico, generalmente organizados en intervalos de entre 30 segundos y 1 minuto. Los protocolos se realizaron habitualmente tres veces por semana e incluyeron entre 4 y 10 intervalos con periodos de recuperación activa. Se observaron adaptaciones desde las 2 semanas de intervención, aunque otros programas se prolongaron hasta las 12 semanas (22,26). Esta modalidad produjo reducciones rápidas del contenido de IHL y una reorganización favorable de los lípidos intramiocelulares (IMCL) hacia un perfil «tipo atleta», asociada con una mayor oxidación lipídica y una mejor sensibilidad a la insulina. Además, el menor tiempo necesario para completar las sesiones puede favorecer la adherencia al programa.

En relación con el entrenamiento de fuerza o contra resistencia, los protocolos emplearon intensidades comprendidas entre el 60 % y el 80 % de una repetición máxima (1RM), con una progresión gradual de la carga. Generalmente, se realizaron entre dos y tres sesiones semanales, compuestas por dos o tres series de 8 a 12 repeticiones. Las intervenciones tuvieron una duración mínima aproximada de 12 semanas para observar modificaciones relevantes en los IMCL. Aunque esta modalidad no produjo reducciones del contenido de IHL tan marcadas como las observadas con el ejercicio aeróbico, favoreció una reorganización de los depósitos lipídicos intramusculares hacia un perfil metabólicamente más funcional y mejoró la flexibilidad metabólica y la fuerza muscular (12,19).

Los programas de entrenamiento combinado integraron ejercicio aeróbico realizado aproximadamente al 60–70 % del VO_2 máx y entrenamiento de fuerza con cargas cercanas al 60–70 % de 1RM. Habitualmente se desarrollaron tres sesiones semanales, en las que se combinaron alrededor de 30 minutos de ejercicio aeróbico con dos o tres series de ejercicios de fuerza, durante intervenciones de aproximadamente 12 semanas. Esta modalidad produjo efectos complementarios, ya que redujo el contenido de IHL de forma comparable al ejercicio aeróbico continuo y, simultáneamente, mejoró la fuerza muscular, el perfil de los IMCL, la oxidación de lípidos y la capacidad funcional (19,27).

En conjunto, las modalidades de ejercicio analizadas mostraron efectos favorables sobre el metabolismo lipídico en adultos con diabetes tipo 2. No obstante, el HIIT y los programas combinados parecen producir adaptaciones más rápidas o más amplias, especialmente en relación con la reducción del contenido de IHL y la mejora de la flexibilidad metabólica. Por tanto, la selección del programa debe individualizarse de acuerdo con el estado físico inicial, las preferencias y la disponibilidad de tiempo de cada paciente.

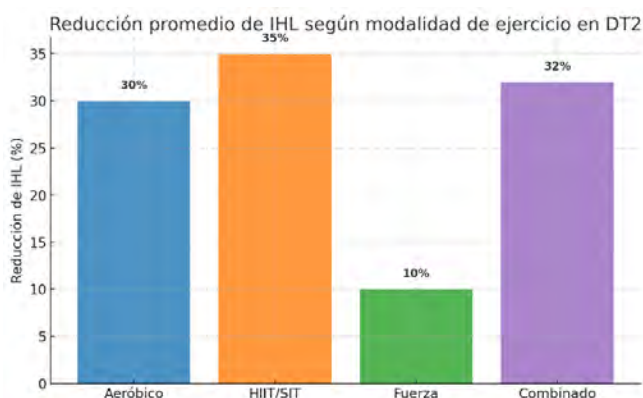


Figura 2. Efecto de las modalidades de ejercicio sobre IHL e IMCL en DT2.

La imagen muestra un gráfico de barras que compara la reducción del contenido de lípidos intrahepáticos (IHL) según diferentes modalidades de ejercicio. El entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT/SIT) presenta la mayor disminución, con un 35 %, seguido del entrenamiento combinado aeróbico y de fuerza con un 32 %. El ejercicio aeróbico continuo (MICT) logra una reducción del 30 %, mientras que el entrenamiento de fuerza aislado muestra el menor efecto, con apenas un 10 %. Estos datos indican que las modalidades interválicas y combinadas son las más eficaces para reducir IHL, superando al aeróbico continuo y, especialmente, al entrenamiento de fuerza por sí solo.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática sintetiza la evidencia disponible sobre los efectos del ejercicio físico en los depósitos lipídicos intramiocelulares (IMCL) e intrahepáticos (IHL) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DT2), integrando los resultados de 12 estudios (8 ensayos clínicos aleatorizados y 4 estudios cuasi-experimentales). En conjunto, los hallazgos confirman que el ejercicio

induce adaptaciones metabólicas favorables tanto a nivel hepático como muscular, aunque a través de mecanismos diferenciados según el tejido, la modalidad de ejercicio y la duración de la intervención.

Uno de los principales hallazgos de esta revisión es la reducción consistente del contenido de lípidos intrahepáticos, con disminuciones del orden del 30–45 % tras programas de ejercicio aeróbico continuo o entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT), incluso en ausencia de pérdida de peso significativa. Este efecto refuerza la noción de que el ejercicio ejerce beneficios directos sobre el metabolismo hepático, más allá de los cambios en la masa corporal, probablemente mediados por una menor disponibilidad de ácidos grasos circulantes, una reducción de la lipogénesis de novo y un aumento del uso oxidativo de lípidos. Desde una perspectiva clínica, estos resultados respaldan el papel del ejercicio como intervención clave en la reducción del riesgo metabólico asociado al hígado graso no alcohólico en personas con DT2.

En concordancia con revisiones previas, los programas aeróbicos de intensidad moderada y el HIIT demostraron ser eficaces para reducir el IHL (17). Sin embargo, el presente trabajo amplía la evidencia existente al mostrar que el HIIT puede inducir reducciones comparables o incluso superiores con un menor volumen total de ejercicio y en periodos más cortos. Este hallazgo es particularmente relevante en poblaciones con baja adherencia al ejercicio o con limitaciones de tiempo, sugiriendo que protocolos interválicos podrían representar una estrategia terapéutica eficiente y factible en el manejo de la DT2 (13,26).

En contraste con el patrón observado en el hígado, los cambios en el músculo esquelético no se caracterizan necesariamente por una disminución del contenido total de IMCL, sino por una reorganización cualitativa de los depósitos lipídicos (9,19). Los estudios incluidos muestran de forma consistente un desplazamiento hacia un “fenotipo tipo atleta”, con gotas lipídicas más pequeñas, localizadas en la región intramiofibrilar, mayor acoplamiento con mitocondrias y aumento de la expresión de PLIN5 (7). Esta reorganización se asocia con una mejora de la flexibilidad metabólica y de la sensibilidad a la insulina, lo que permite reconciliar la aparente contradicción descrita en la literatura entre altos niveles de IMCL y buen control metabólico, conocida como la “paradoja del atleta” (10,11).

Este hallazgo aporta un matiz relevante a estudios previos que reportaron asociaciones inconsistentes entre IMCL y resistencia a la insulina (28,29), subrayando que el impacto metabólico de los lípidos intramusculares depende más de su organización subcelular y de su interacción con la maquinaria oxidativa que de su cantidad absoluta (9). En este sentido, la evidencia analizada sugiere que el ejercicio transforma un almacenamiento lipídico potencialmente lipotóxico en un reservorio energético funcional, especialmente en sujetos con DT2.

No obstante, la interpretación de estos resultados debe considerar varias limitaciones. Existe una heterogeneidad considerable en los protocolos de ejercicio, con duraciones que oscilan entre 2 y 24 semanas, diferentes intensidades y modalidades de entrenamiento, así como variabilidad en los métodos de medición de IMCL e IHL (^1H -MRS, resonancia magnética y biopsias musculares (30)). Además, varios estudios presentan tamaños muestrales reducidos y reportan información incompleta sobre los procedimientos de aleatorización y ocultación de la asignación, lo que introduce cierta incertidumbre en la evaluación del riesgo de sesgo. Estas limitaciones metodológicas impidieron la realización de un metaanálisis cuantitativo y obligan a interpretar los resultados con cautela.

A pesar de estas limitaciones, la consistencia de los hallazgos —reducción del IHL y reorganización favorable del IMCL— respalda la solidez global de la evidencia. En conjunto, esta revisión refuerza la consideración del ejercicio físico como una terapia de primera línea en el manejo de la DT2 asociada a acumulación ectópica de lípidos, y destaca la necesidad de enfoques de entrenamiento que no solo busquen reducir la grasa hepática, sino también optimizar la calidad del almacenamiento lipídico muscular (31). Futuros estudios

con mayor tamaño muestral, seguimiento prolongado y evaluación integrada de variables moleculares y clínicas permitirán profundizar en estos mecanismos y afinar las recomendaciones de prescripción del ejercicio en esta población.

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática demuestra que el ejercicio físico supervisado y estructurado induce adaptaciones favorables en el metabolismo lipídico del músculo esquelético y del hígado en adultos con diabetes tipo 2. Los programas de entrenamiento aeróbico continuo y, especialmente, el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT/SIT) reducen de manera consistente el contenido de lípidos intrahepáticos entre un 30 % y 45 %, efecto que ocurre incluso sin pérdida de peso significativa y que se potencia cuando el ejercicio se combina con intervenciones dietéticas. A nivel muscular, el ejercicio no necesariamente disminuye los triglicéridos intramiocelulares (IMCL), sino que reorganiza su distribución hacia un patrón "tipo atleta", caracterizado por gotas lipídicas más pequeñas y acopladas a mitocondrias, con incremento de proteínas como PLIN5 y mejora de la flexibilidad metabólica y la sensibilidad a la insulina. Entre las modalidades evaluadas, el HIIT destaca por su alta eficiencia en tiempo y magnitud de efectos, mientras que los programas combinados aeróbico + fuerza ofrecen beneficios sinérgicos al reducir IHL y optimizar el perfil muscular.

Estos hallazgos respaldan la inclusión del ejercicio como intervención de primera línea en el manejo de la diabetes tipo 2 con acumulación lipídica ectópica y sugieren que la prescripción debe individualizarse considerando el estado metabólico y las preferencias del paciente. Sin embargo, la evidencia disponible presenta limitaciones relacionadas con tamaños muestrales pequeños, heterogeneidad en protocolos y ausencia de seguimiento a largo plazo, por lo que se requieren estudios más amplios y prolongados que evalúen la sostenibilidad de estas adaptaciones y su impacto en desenlaces clínicos relevantes.

REFERENCIAS

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. doi:10.1038/nrdp.2015.19.
- American Diabetes Association. Standards of care in diabetes —2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S1-S291. doi:10.2337/dc23-S001.
- Brouwers M, Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME. Elevated ectopic fat storage in muscle and liver contributes to insulin resistance: pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1535-92. doi:10.1152/physrev.00021.2015.
- Brouwers B, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Ectopic fat accumulation and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(4):277-83. doi:10.1097/MCO.0000000000000280.
- Gemmink A, Daemen S, Schrauwen-Hinderling VB. The effect of diet and exercise on lipid droplet dynamics in human skeletal muscle: implications for insulin sensitivity. *J Exp Biol*. 2018;221(Suppl 1):jeb167015. doi:10.1242/jeb.167015.
- Gemmink A, Daemen S, Jørgensen JA, Blaauw B, Schaart G, Hesselink MKC, et al. Super-resolution microscopy localizes perilipin 5 at lipid droplet-mitochondria interaction sites and reveals a link to recruitment of oxidative capacity. *FASEB J*. 2017;31(11):4667-78. doi:10.1096/fj.201700399RRR.
- Harris LALS, Skinner JR, Shew TM, Pietka TA, Abumrad NA, Wolins NE. Perilipin 5-driven lipid droplet accumulation in skeletal muscle stimulates the expression of fibroblast growth factor 21. *Diabetes*. 2015;64(8):2757-68. doi:10.2337/db14-1035.
- Daemen S, Gemmink A, Brouwers B, Meex RCR, Huntjens PR, Schaart G, et al. Distinct lipid droplet characteristics and distribution unmask the apparent contradiction of the athlete's paradox. *Mol Metab*. 2018;17:71-81. doi:10.1016/j.molmet.2018.08.004.
- Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5755-61. doi:10.1210/jcem.86.12.5755.
- Kelley DE, Goodpaster BH. Intramyocellular lipid content in type 2 diabetes compared with endurance-trained athletes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(5):E1139-45. doi:10.1152/ajpendo.00464.2003.
- Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease: the RAED2 randomized trial. *Hepatology*. 2013;58(4):1287-95. doi:10.1002/hep.26393.
- Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(1):56-66. doi:10.1007/s00125-015-3741-2.
- Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011;60(9):1278-83. doi:10.1136/gut.2011.242073.
- Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(6):1738-45. doi:10.1002/hep.25548.
- Shojaee-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC, et al. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia*. 2007;50(2):404-13. doi:10.1007/s00125-006-0498-7.
- Feng J, Zhang Q, Chen B, Chen J, Wang W, Hu Y, et al. Effects of high-intensity intermittent exercise on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1360998. doi:10.3389/fendo.2024.1360998.
- Shaw CS, Shepherd SO, Wagenmakers AJM, Hansen D, Dendale P, van Loon LJC. Prolonged exercise training increases intramuscular lipid content and perilipin 2 expression in type I muscle fibres of patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(9):E1158-65. doi:10.1152/ajpendo.00272.2012.
- Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Schrauwen P, Hesselink MKC. Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes*. 2010;59(3):572-9. doi:10.2337/db09-1322.
- Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3191-6. doi:10.1210/jc.2004-1959.

21. Otten J, Stomby A, Waling M, Isaksson A, Tellström A, Lundin-Olsson L, et al. Effects of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(1):e2828. doi:10.1002/dmrr.2828.
22. Sjöros TJ, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Löyttyniemi E, Heiskanen MA, Motiani KK, et al. Intramyocellular lipid accumulation after sprint interval and moderate-intensity continuous training in healthy and diabetic subjects. *Physiol Rep.* 2019;7(3):e13980. doi:10.14814/phy2.13980.
23. Shepherd SO, Cocks M, Tipton KD, Ranasinghe AM, Barker TA, Burniston JG, et al. Sprint interval and traditional endurance training increase net intramuscular triglyceride breakdown and expression of perilipin 2 and 5. *J Physiol.* 2013;591(3):657-75. doi:10.1113/jphysiol.2012.240952.
24. Nielsen J, Mogensen M, Vind BF, Sahlin K, Højlund K, Schrøder HD, et al. Increased subsarcolemmal lipids in type 2 diabetes: effect of training on localization of lipids, mitochondria, and glycogen in sedentary human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(3):E706-13. doi:10.1152/ajpendo.00692.2009.
25. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adipose tissue lipolysis in type 2 diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(5):651-8. doi:10.1038/sj.ijo.0801637.
26. Winding KM, Munch GW, Iepsen UW, van Hall G, Pedersen BK, Mortensen SP. The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1131-9. doi:10.1111/dom.13198.
27. Magalhães JP, Santos DA, Correia IR, Hetherington-Rauth M, Ribeiro R, Raposo JF, et al. Impact of combined training with different exercise intensities on inflammatory and lipid markers in type 2 diabetes: a secondary analysis from a 1-year randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):169. doi:10.1186/s12933-020-01136-y.
28. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia.* 1999;42(1):113-6. doi:10.1007/s001250051123.
29. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of insulin resistance in humans. *Diabetes.* 1999;48(8):1600-6. doi:10.2337/diabetes.48.8.1600.
30. Thomas EL, Bell JD. Imaging the pathophysiology of obesity and its complications using quantitative magnetic resonance techniques. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(6):453-9. doi:10.1097/MCO.0000000000000613.
31. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell.* 2014;159(4):738-49. doi:10.1016/j.cell.2014.10.029.