



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

ISSN: 2448-5667

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Hernández-Puga, Gerardo; Laguna-Maldonado, Kevin David; Gregg-García, Raúl;
Barrera-Zárate, Giselle; López-Ortiz, Feliciano David; Matuz-Mares, Deyamira

La AMPK como diana terapéutica del síndrome metabólico

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social,
vol. 58, núm. 5, 2020, Septiembre-Octubre, pp. 612-621

Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

DOI: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000091>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457768466010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

La AMPK como diana terapéutica del síndrome metabólico

AMPK as a therapeutic target for metabolic syndrome

Gerardo Hernández-Puga, Kevin David Laguna-Maldonado, Raúl Gregg-García, Giselle Barrera-Zárate, Feliciano David López-Ortiz y Deyamira Matuz-Mares*

Resumen

La cinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima crucial en la regulación del metabolismo energético celular, cuya actividad se encuentra regulada por diversos mecanismos, entre los cuales el principal es el aumento en la concentración intracelular de AMP. Esta enzima cataliza la fosforilación de múltiples proteínas reguladoras de las vías metabólicas de lípidos y de hidratos de carbono, con lo que favorecen su catabolismo. Debido a esto, ejerce un papel importante en la fisiopatología de enfermedades como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2, las cuales tienen una alta prevalencia en la población mexicana. En vista de lo anterior, la AMPK se ha convertido en diana terapéutica relevante en el que actúan diversos fármacos utilizados en el manejo de estas patologías, como es el caso de la metformina y la pioglitazona.

Palabras clave: Síndrome Metabólico; Diabetes Mellitus Tipo 2; Proteínas Cinasas Activadas por AMP; Metformina

Abstract

The AMP-activated kinase (AMPK) is an important enzyme involved in the regulation of cell metabolism, whose activity is regulated by several mechanisms, mainly the increased concentration of AMP. This enzyme catalyzes the phosphorylation of several regulatory proteins implicated in the metabolism of lipids and carbohydrates, upregulating their catabolism. Thus, the AMPK plays an important role in the pathophysiology of some diseases, such as metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, which have a high prevalence among Mexican population. Because of this, the AMPK has become a relevant target for several drugs used in the management of these pathologies, e.g. metformin and pioglitazone.

Keywords: Metabolic Syndrome; Diabetes Mellitus, Type 2; AMP-Activated Protein Kinases; Metformin

Introducción

La población mexicana es una de las que tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico en el mundo; según González-Chávez *et al.*,¹ tan solo en la Ciudad de México la prevalencia en la población general es del 43.3% (49.2% para los hombres y 40.3% para las mujeres), y dada la muestra del estudio, es muy factible que estas cifras estén por debajo de lo que realmente representa este problema de salud pública.

El síndrome metabólico comprende una serie de factores de riesgo (obesidad evidenciada por aumento en el diámetro de la cintura, presión arterial alta, concentraciones séricas altas de glucosa y triacilglicérol, y concentraciones séricas bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL]) para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2,² que en conjunto representan el 43.19% de la mortalidad en nuestro país de acuerdo con el Instituto Nacional

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Deyamira Matuz-Mares

E-mail: deyabq@comunidad.unam.mx

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10/03/2020

Fecha de aceptación: 27/05/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000091

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(5):612-621

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Cuadro I. Criterios diagnósticos para el síndrome metabólico²

	Hombres	Mujeres
Cintura	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Triacilgliceroles	≥ 150 mg/dl*	
Colesterol-HDL	< 40 mg/dl†	< 50 mg/dl†
Presión arterial	Sistólica ≥ 130 mmHg‡ Diastólica ≥ 85 mmHg‡	
Glucosa	≥ 100 mg/dl§	

*0 estar en tratamiento farmacológico para triacilgliceroles elevados.

†0 estar en tratamiento farmacológico para colesterol-HDL bajo.

‡0 estar en tratamiento farmacológico antihipertensivo en un paciente con historia de hipertensión.

§0 estar en tratamiento farmacológico para glucosa elevada.

La presencia de tres a cinco factores establece el diagnóstico.

de Estadística y Geografía (2017). La predisposición genética, la falta de ejercicio y la distribución de la grasa corporal son factores que contribuyen a que una persona pueda desarrollar estas enfermedades.

Diversas organizaciones internacionales han establecido criterios diagnósticos más estrictos para el síndrome metabólico y así poder intervenir anticipadamente, disminuir el daño endotelial y retrasar las complicaciones crónicas (Cuadro I).

Este trastorno generalmente es asintomático, por lo que puede pasar inadvertido. Para afrontar esto, el Instituto Mexicano del Seguro Social diseñó en el 2013 la campaña *Chécate, mídete, muévete* para la prevención y el control del sobrepeso y la obesidad en nuestro país, en la que exhorta a las personas a tener vigilancia médica del estado de salud, la alimentación sana y la actividad física.³ Dicha campaña recomienda realizar ejercicio aeróbico (caminar, correr, nadar, hacer zumba, ciclismo, elíptica, remo, etc.) de intensidad moderada 30 minutos diarios, cinco veces a la semana, lo cual promueve la utilización de energía en forma de ATP, generando eventualmente AMP, cuyo exceso activa a la AMPK para regenerar ulteriormente ATP. Esta activación permite, entre otras cosas, la entrada masiva de glucosa al músculo, lo cual disminuye, por lo tanto, las concentraciones séricas de glucosa. Si bien esta cascada se favorece con el ejercicio aeróbico, no es la única forma en la que los intermediarios se pueden presentar.

La AMPK es, desde un punto de vista bioquímico/fisiológico, un regulador metabólico maestro que mantiene la homeostasis energética celular. Una vez activa, esta enzima desencadena procesos regulatorios a

corto plazo (promueve la actividad de las vías catabólicas) y a largo plazo (modifica la expresión genética y la síntesis proteica), principalmente en el hígado, el músculo esquelético, el corazón, el tejido adiposo y el hipotálamo. Además del ejercicio, esta enzima puede ser activada por múltiples factores, como algunas plantas medicinales tradicionales y diversos medicamentos, por ejemplo la metformina.

Estructura de la AMPK

La AMPK es una serina/treonina cinasa que media la homeostasis de la energía celular a través de su actividad enzimática estimulada por fosforilación. En los humanos, la AMPK es un complejo que consta de tres subunidades: alfa (alfa-1 y alfa-2), beta (beta-1 y beta-2) y gamma (gamma-1, gamma-2 y gamma-3), codificadas por siete genes diferentes.⁴

La fosforilación de la subunidad alfa catalítica es crítica para la actividad de la enzima;⁴ además de esta regulación, posee una secuencia autoinhibitoria.⁵ La subunidad beta sirve como andamio para el ensamblaje del complejo alfa-beta-gamma⁶ y contiene un dominio de unión al glucógeno.⁷ La subunidad gamma presenta cuatro sitios que se regulan a través de la unión de los nucleótidos AMP, ADP y ATP;⁸ el sitio 1 es de alta afinidad solo para AMP y ATP, el 3 es de baja afinidad para AMP, ADP y ATP, el 4 une AMP;^{8,9} y aún no se ha descrito la función del sitio 2.

El gasto de ATP incrementa las concentraciones de AMP y ADP, y conduce a la activación de la AMPK por tres mecanismos: 1) alostérico, a través de la unión del AMP y del ADP a la subunidad gamma; 2) fosforilación de la subunidad alfa por la cinasa hepática B1 (LKB1, por sus siglas en inglés), la cual es estimulada por la unión del AMP a la subunidad gamma; y 3) fosforilación de la subunidad alfa por la proteína cinasa cinasa beta, dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKKbeta, por sus siglas en inglés), favorecida por la unión del ADP. Este último mecanismo parece ser más importante durante el ejercicio de larga duración y baja intensidad.^{10,11}

Una vez activa en los tejidos, la AMPK regula el metabolismo energético de manera tanto directa como indirecta, modificando múltiples procesos y vías metabólicas cruciales, mediante la fosforilación de diversas enzimas y otras proteínas reguladoras.

Entre las enzimas y proteínas blanco más relevantes de la AMPK se encuentra la acetil-CoA carboxilasa (ACC), que constituye el principal punto de regulación en el metabolismo de los ácidos grasos. La AMPK

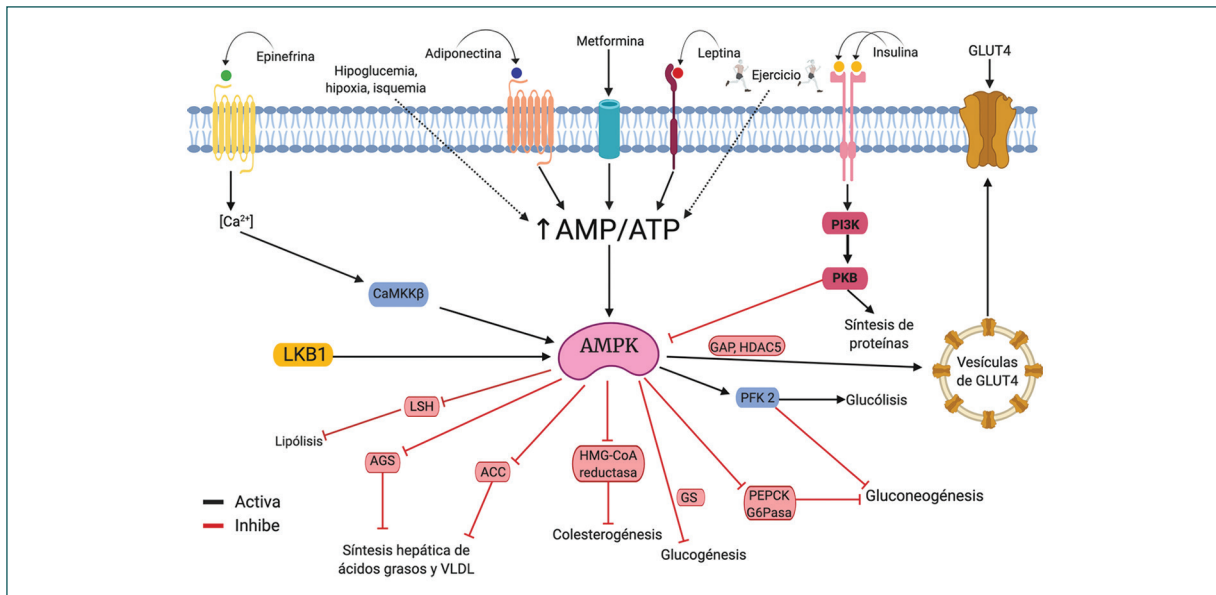


Figura 1. La AMPK es una enzima que se encarga de regular el metabolismo energético. Existen múltiples factores que pueden activar la AMPK (ejercicio, hormonas y xenobióticos), los cuales tienen en común el aumento de la relación AMP/ATP. En cuanto al metabolismo de los lípidos, una vez activa la AMPK, inhibe a la ACC y la AGS, con la consecuente disminución de la síntesis de ácidos grasos; por otro lado, inactiva a la LSH, lo cual disminuye la degradación de triacilglicérols, y además inhibe la expresión de la HMG CoA reductasa, con lo que disminuye la síntesis de colesterol. En el metabolismo de los hidratos de carbono inhibe la gluconeogénesis mediante la represión génica de PEPCK y G6Pasa, e inhibe la glucogénesis mediante la represión génica de GS, mientras que estimula la glucólisis al favorecer la fosforilación de PFK2 y, en consecuencia, la actividad de PFK1 (enzima reguladora de la glucólisis). Favorece la captación de glucosa mediante la inactivación de GAP y HDAC5, lo que permite un incremento en la expresión y translocación de los GLUT4. ACC: acetil coenzima A carboxilasa; AGS: ácido graso sintasa; CaMKK beta: proteína cinasa cinasa beta dependiente de calcio/calmodulina; G6Pasa: glucosa 6 fosfatasa; GAP: proteínas activadoras de Rab-GTPasa; GS: glucógeno sintasa; HDAC5: histona desacetilasa 5; LKB1: cinasa hepática B1; LSH: lipasa sensible a hormona; PKB: proteína cinasa B, también conocida como Akt; PI3K: fosfatidilinositol 3 cinasa; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxicinas; Fuente: elaboración propia.

inactiva a la ACC, inhibiendo la síntesis de ácidos grasos y aumentando su transporte a la mitocondria para su degradación.¹² Además, modifica la expresión de genes involucrados en la biogénesis y la capacidad oxidativa mitocondrial.¹³

Por otro lado, la AMPK inhibe la síntesis de glucosa mediante la represión de la transcripción génica de dos enzimas reguladoras de esta vía, la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK, por sus siglas en inglés) y la glucosa 6 fosfatasa (G6Pasa), a través de la fosforilación del coactivador de la transcripción regulado por CREB (CREB-regulated transcription coactivator 2 [CRTC2], por sus siglas en inglés; cAMP-responsive element-binding protein [CREB]: proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc, por sus siglas en inglés).¹⁴

Por estos mecanismos, la AMPK regula de forma general el metabolismo; sin embargo, existen particularidades en los efectos en diferentes órganos y tejidos de importancia metabólica, como el músculo, el

corazón, el hígado, el tejido adiposo y el hipotálamo. En la **figura 1** se describe de forma detallada.

Funciones de la AMPK en tejidos clave

Músculo

El músculo esquelético posee una alta capacidad de adaptación en respuesta al ejercicio. Una parte importante de dicha adaptación se debe a alteraciones en la expresión de múltiples proteínas celulares y mitocondriales en respuesta a alteraciones en la homeostasis de la fibra muscular, como cambios en la concentración de calcio y ATP, con la consecuente activación de cinasas hacia abajo.¹⁵

El grado de fosforilación y la actividad de la AMPK en el músculo esquelético en reposo es bajo y aumenta durante la contracción. Diversos estudios^{16,17,18} han sugerido que la actividad de las diferentes isoformas de la AMPK varían de acuerdo con la intensidad del

ejercicio. En general, se observó que existe una actividad constitutiva de la AMPK en reposo, la cual aumenta moderadamente (de 1.5 a 2 veces) durante el ejercicio de intensidad media y alta, relacionado con el cambio en la relación AMP/ATP.¹⁹

En respuesta al ejercicio, la activación de la AMPK ha demostrado promover la captación de glucosa, así como la oxidación de ácidos grasos, mientras inhibe la síntesis de glucógeno y de proteínas. Además, incrementa la capacidad oxidativa de las fibras musculares al estimular la biogénesis mitocondrial.²⁰

El incremento en la captación de glucosa se explica debido a que durante el ejercicio, cuando hay bajas concentraciones de glucógeno en el músculo esquelético, la AMPK inactiva a la histona desacetilasa 5 (HDAC5, por sus siglas en inglés), un represor de la transcripción del gen GLUT4, y a las proteínas activadoras de Rab-GTPasa (GAP, por sus siglas en inglés), eventos que llevan a un incremento de la expresión y a la traslocación del GLUT4 a la membrana celular, lo cual favorece la captación de glucosa por parte de este órgano.^{21,22}

Por otro lado, la adiponectina regula la glucemia y la oxidación de ácidos grasos, induce la fosforilación y la activación de la AMPK en el músculo esquelético, inhibiendo la ACC y favoreciendo la oxidación de ácidos grasos, lo cual incrementa el consumo de glucosa y la producción de lactato en los miocitos, con lo que se reducen las concentraciones de glucosa.²³

Corazón

El músculo cardíaco se distingue por su actividad contráctil continua, la cual requiere grandes cantidades de ATP. En condiciones fisiológicas, la oxidación de ácidos grasos proporciona un 50-70% de este requerimiento energético, mientras que la oxidación de los hidratos de carbono aporta únicamente un 20-30%.²⁴ Es prioritaria la existencia de mecanismos regulatorios que garanticen la disponibilidad de ATP en las fibras musculares cardíacas, sobre todo en situaciones de estrés metabólico; parte importante de estos mecanismos corresponde a cinasas intracelulares.¹²

La AMPK favorece la captación de ácidos grasos libres y su consecuente oxidación mitocondrial para la generación de ATP.⁸ Esto se logra mediante modificaciones en los microfilamentos del citoesqueleto, lo que facilita la traslocación de las vesículas que contienen lipoproteína lipasa hacia la superficie celular, la cual es finalmente transportada hacia el lumen de los capilares coronarios, promoviendo la disponibilidad de ácidos grasos libres.²⁵ Adicionalmente, la AMPK también

incrementa la expresión en la superficie celular de otras dos proteínas: 1) CD36, una proteína que participa en la captación de dichos ácidos grasos,²⁶ y 2) el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el cual media en la captación de las VLDL con un alto contenido de triacilglicerol.²⁷

Lo anterior conduce a una mayor disponibilidad de ácidos grasos dentro de la fibra muscular, los cuales posteriormente sufrirán un proceso de oxidación para la obtención de energía. De forma similar a lo que sucede en el músculo esquelético, la AMPK favorece la entrada y la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria al inhibir la ACC.⁸

Por otro lado, la AMPK favorece la captación de glucosa al inducir la traslocación del transportador GLUT4 al sarcolema, efecto que solo ocurre cuando la concentración intracelular de glucógeno es mínima.²⁸ Aunado a esto, la AMPK promueve la glucólisis mediante la fosforilación y la activación de la fosfofructocinasa 2 (PFK2, por sus siglas en inglés), lo que incrementa la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato, el principal regulador positivo de la PFK1, la enzima limitante de la glucólisis.²⁹ Finalmente, la AMPK favorece la degradación de glucógeno e inhibe su síntesis; las mutaciones en algunas subunidades de la AMPK se han asociado con trastornos del almacenamiento del glucógeno, así como con miocardiopatía hipertrófica y defectos en el sistema de conducción.³⁰

Hígado

El hígado es un órgano clave en el metabolismo energético; es el principal sitio donde se lleva a cabo la síntesis *de novo* de glucosa, así como su almacenamiento en forma de glucógeno, y también ahí se lleva a cabo la mayor parte de la síntesis de lípidos, tanto de triacilglicerol como de colesterol, para su posterior distribución al resto de los tejidos. Debido a esto, es indispensable que existan mecanismos estrictos en la regulación del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono en este órgano; diversas cinasas, como la AMPK, desempeñan un papel importante en dicha regulación.^{30,31}

Durante un estado de estrés, la AMPK regula de forma importante el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono a través de algunas de las rutas antes mencionadas. Por ejemplo, se inhibe la lipogénesis, al inactivar a la ACC, lo cual disminuye la formación de malonil-CoA. A su vez, se estimula la oxidación mitocondrial de ácidos grasos a través del mismo efecto.^{32,33}

En el caso de la vía glucolítica, la AMPK fosforila el complejo PFK2/fructosa 2,6 bisfosfatasa 2 estimulando la síntesis de fructosa 2,6-bisfosfato,²⁹ efecto similar al que se presenta en el músculo. Por otro lado, la AMPK regula negativamente la síntesis de glucógeno, inactivando la glucógeno sintasa, y al mismo tiempo estimula la degradación del glucógeno al activar la glucógeno fosforilasa.¹⁰ Paradójicamente, la activación crónica de la AMPK ha demostrado estimular la síntesis de glucógeno por un mecanismo no dilucidado.³⁴

La síntesis de glucosa no solo se ve inhibida por el efecto de la fructosa 2,6-bisfosfato, sino también por la disminución en la transcripción génica del factor nuclear de hepatocitos 4 y del CREB, que normalmente estimulan la transcripción de enzimas gluconeogénicas, como se mencionó anteriormente.^{35,36}

Tejido adiposo

El tejido adiposo desempeña diversas funciones, entre las que destacan el almacenamiento de energía en forma de triacilglicerol y el control de la homeostasis mediante la regulación endocrina a través de la liberación de adipocinas (leptina y adiponectina, entre otras). La adiponectina incrementa la captación de glucosa de forma independiente de los efectos de la insulina, por fosforilación del GLUT4, y por ende su oxidación, además de la síntesis de ácidos grasos. Este efecto no se observa al inducir la activación de la AMPK derivada del aumento en la concentración de 5-aminoimidazol 4-carboxiamida 1-beta-D ribofuranosa y de leptina.^{10,37}

La AMPK inactiva a la lipasa sensible a hormonas (LSH) y disminuye la degradación de triacilglicerol, con lo que, por un lado, evita la reesterificación de los ácidos grasos libres no metabolizados por el hígado y el músculo, y por el otro, que con ello se presente un ciclo fútil.^{38,39} Esto se contrapone al efecto fisiológico del glucagón, el cortisol y las catecolaminas que fosforilan a la LSH en un sitio diferente al que fosforiló la AMPK, con lo que se activa la degradación de triacilglicerol.⁴⁰

A diferencia de otros tejidos, se ha demostrado que la activación de la AMPK y la fosforilación de la ACC en el tejido adiposo no estimulan la oxidación de ácidos grasos. Esto parece tener como fin inducir la remodelación celular prolongada a través de la biogénesis mitocondrial.⁷

Hipotálamo

El hipotálamo regula una gran cantidad de funciones homeostáticas, entre ellas los ejes endocrinos, el

balance energético, la saciedad y el apetito. En el caso de estos últimos, la respuesta de los núcleos hipotálamicos a los nutrientes y a las hormonas promueve cambios en la ingesta y en el gasto energético.⁴¹

El núcleo arqueado es considerado el «centro maestro del hipotálamo» para el control de la ingesta de alimentos. Dos grupos de neuronas diferentes en este núcleo reciben señales periféricas que regulan el apetito. Un grupo de neuronas libera los neuropéptidos orexigénicos: el péptido relacionado con agouti y el neuropéptido Y. El otro grupo secreta los productos anorexigénicos: la hormona estimulante de melanocitos alfa (alfa-MSH) y el péptido relacionado con la cocaína y la anfetamina.⁴¹

Durante el ayuno, la AMPK estimula el apetito y la ganancia de peso corporal, mientras que al ser inhibida fomenta la saciedad y la pérdida de peso. Estas funciones son promovidas por las hormonas leptina y ghrelina.^{30,41} La ghrelina, secretada por el estómago, controla el metabolismo central y periférico de los lípidos a través de la AMPK.⁴¹ La leptina, secretada por el tejido adiposo, inhibe la actividad de la AMPK mediante su desfosforilación, al reducir la ingesta de alimentos.^{23,30}

Fisiopatología del síndrome metabólico

En el síndrome metabólico, la obesidad abdominal desempeña un papel importante, ya que el tejido adiposo libera grandes cantidades de ácidos grasos libres (AGL), los cuales generan resistencia a la insulina al modificar la señalización hacia abajo. En el hígado, estos AGL incrementan la producción de glucosa y triacilglicerol, y la liberación de VLDL, así como la disminución de las HDL. Por otro lado, los AGL también reducen la sensibilidad a la insulina en el músculo al inhibir la entrada de glucosa mediada por insulina.⁴² El incremento en los niveles circulantes de glucosa y de AGL estimula la secreción de insulina pancreática, lo cual resulta en una hiperinsulinemia⁴³ que favorece la reabsorción de sodio y la actividad del sistema nervioso simpático, con lo que contribuye a la hipertensión arterial.⁴⁴

La liberación de diversas citocinas, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), por el adipocito y los macrófagos favorece un estado proinflamatorio (además de estimular la producción de proteína C reactiva) y protrombótico (al incrementar la producción hepática de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno 1 por parte del adipocito), mayor resistencia a la insulina, aumenta

la lipólisis (se incrementan los AGL circulantes), incrementa la producción hepática de glucosa y VLDL, y lleva a hipertensión arterial sistémica.⁴⁵ La obesidad disminuye la producción de adiponectina, la cual es una citocina antiinflamatoria y sensibilizadora de insulina, y aumenta la producción de leptina (por resistencia a la misma), la cual, además de disminuir el apetito, promueve el gasto energético, mejora la sensibilidad a la insulina y regula la función cardíaca y vascular.⁴⁶

Si se considera que en la fisiopatología de este trastorno están alteradas diversas vías metabólicas y que una enzima clave está involucrada en la mayoría de estas, es lógico pensar que esta enzima sea vista como un blanco terapéutico para combatir las enfermedades que tienen este trasfondo.

Medicamentos que activan la AMPK

Actualmente hay una gran variedad de agentes farmacológicos, ya sean sintéticos o derivados de plantas, con diferentes características estructurales, dirigidos a la activación de la AMPK por diversos mecanismos. Los activadores directos interactúan con una o más subunidades de la AMPK, mientras que los activadores indirectos intervienen a través de un número de intermediarios en las vías metabólicas y de señalización; ejemplos de estos últimos son la metformina, la pioglitazona y algunos fitoquímicos derivados de medicinas tradicionales, como los polifenoles. La mayoría de los activadores indirectos activan a la AMPK mediante la inhibición de la producción de ATP mitocondrial.⁹ Adicionalmente, la metformina utiliza un mecanismo que involucra a la cinasa LKB1.³⁰ Aun a pesar de este conocimiento, no hay ensayos clínicos aleatorizados que respalden el uso de estos medicamentos en el tratamiento del síndrome metabólico, y por lo tanto no se han establecido sus dosis en ese ámbito.^{23,47,48}

Metformina

La metformina es una biguanida que se ha utilizado desde 1957 por su efecto antihiper glucemiante. Sin embargo, a pesar de ser el fármaco que se prescribe con mayor frecuencia en todo el mundo como tratamiento de elección para la diabetes *mellitus* tipo 2, su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo.¹⁴ Este fármaco es introducido en las células mediante el transportador de cationes orgánicos 1, que se expresa principalmente en el hígado.^{30,49} Una vez en el citoplasma, la metformina activa la AMPK e inhibe

la gluconeogénesis, activa la oxidación de ácidos grasos,⁵⁰ antagoniza la acción del glucagón⁴⁹ y, en menor medida, aumenta la captación de glucosa estimulada por insulina en el músculo esquelético mediante un incremento de la actividad de la tirosina cinasa del receptor de insulina y del sustrato del receptor de insulina 2, al favorecer la translocación de transportadores de glucosa como GLUT1 y GLUT4 a la membrana plasmática.

Además, la incorporación de sustratos gluconeogénicos como alanina y lactato al hígado está disminuida en presencia de metformina, posiblemente debido a la despolarización de la membrana del hepatocito a través del flujo de cloro. Por otro lado, retrasa ligeramente la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal, disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal, probablemente al incrementar los niveles de péptido parecido al glucagón 1 y por su interacción con la señalización de otras hormonas, como la ghrelina, la leptina y la insulina.¹⁴ La metformina activa indirectamente a la AMPK a través de la inhibición del complejo I de la cadena de transporte de electrones, lo que conduce a una reducción en la síntesis de ATP y un incremento de la relación AMP/ATP en la célula,^{49,50,51} lo cual contribuye a la elevación del lactato plasmático en los pacientes en tratamiento con metformina, que en casos muy raros puede agravarse en acidosis láctica.^{23,52} Asimismo, la disminución de la producción de ATP inhibe al glucagón inducido por la síntesis de AMPc.¹⁴

Pioglitazona

La pioglitazona es una tiazolidinediona con efecto antihiper glucemiante que causa un rápido aumento en la actividad de la AMPK. Al igual que la metformina, inhibe el complejo I de la cadena transportadora de electrones con el subsecuente aumento de AMP (*in vitro*). También se ha demostrado que es un ligando de alta afinidad de los receptores activados por el proliferador del peroxisoma gamma expresados principalmente en los adipocitos, aumenta la secreción del factor de sensibilización a la insulina y estimula la secreción de insulina en las células beta pancreáticas.^{23,30} La pioglitazona incrementa la fosforilación de AMPK al aumentar la relación AMP/ATP. En los adipocitos favorece la secreción de adiponectina, principal mecanismo de activación de la AMPK,⁵¹ lo cual estimula la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el músculo, y en el hígado disminuye la gluconeogénesis e incrementa la glucogénesis.^{23,30}

Además, inhibe la lipólisis al disminuir el TNF-alfa y los ácidos grasos en el torrente sanguíneo al acelerar su captación por los adipocitos, con lo que reduce su acumulación en los tejidos periféricos.⁵¹ Asimismo, inhibe la liberación de varias adipocinas, como la IL-6 y la resistina, involucradas en la resistencia a la insulina en el músculo.³⁰

En los pacientes con resistencia a la insulina, tanto la pioglitazona como la metformina mejoran el metabolismo de la glucosa en los tejidos blanco de esta hormona, mediante diferentes mecanismos: la metformina reduce principalmente la liberación de glucosa hepática y la pioglitazona incrementa la disponibilidad de glucosa estimulada por insulina en el músculo esquelético.⁵²

Salicilatos

Los salicilatos son un producto natural y un metabolito del ácido acetilsalicílico que inhiben a la ciclooxigenasa, enzima que sintetiza prostaglandinas y tromboxanos. Estos medicamentos activan la AMPK por fosforilación de la subunidad alfa de la AMPK y mediante su interacción con la subunidad beta. Este efecto directo en la activación de la AMPK podría explicar los efectos antiinflamatorios de la aspirina.^{10,47} Dichos fármacos ocasionan el desacoplamiento de la cadena de transporte de electrones, lo que provoca la activación de la AMPK a través de la reducción de ATP e incrementando el AMP y el ADP.²³ La aspirina reduce la circulación de ácidos grasos libres y los niveles de triacilglicéridos en los pacientes obesos con diabetes *mellitus* tipo 2, e incrementa la oxidación de ácidos grasos durante el ayuno en los individuos sanos, lo cual podría ser explicado por su efecto directo en la activación de la AMPK.¹⁰ Se ha demostrado que regula la producción de apolipoproteínas y las concentraciones séricas de quemerina, además de disminuir la inflamación del tejido adiposo.⁴⁷

La metformina y los salicilatos estimulan sinérgicamente la actividad de la AMPK hepática por diferentes mecanismos: inhibiendo la respiración mitocondrial y aumentando los niveles de AMP, e interactuando directamente con la subunidad beta de la AMPK, que resulta en una reducción de la lipogénesis hepática y una mejora de la sensibilidad a la insulina en hepatocitos humanos primarios; los pacientes con hiperglucemia muestran mejoras adicionales cuando se tratan con ambos fármacos en comparación con uno solo.⁴⁸ Además, en conjunto suprimen la inflamación crónica, lo cual podría prevenir el desarrollo de diabetes.¹⁰

Polifenoles

Existe una gran diversidad de xenobióticos derivados de alimentos y bebidas que contienen polifenoles (isoflavona y residuos similares a la isoflavona), como el resveratrol (presente en pequeñas cantidades en el vino tinto), la quercetina (que está en algunas frutas y verduras) y la berberina (un colorante amarillo derivado de una planta usada en la medicina tradicional china),⁹ los cuales han demostrado activar a la AMPK mediante las vías de la CaMKK-beta y la LKB1. Estos inhiben la producción de ATP mitocondrial, incrementan la sensibilidad a la insulina y tienen efectos hipolipidémicos. Por ejemplo, el té negro y el té verde disminuyen el colesterol al inhibir la hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.³⁰ Por otra parte, se ha demostrado que la berberina (una planta utilizada en la medicina tradicional en Asia) actúa de manera similar a la metformina y a la pioglitazona al inhibir el complejo I de la cadena transportadora de electrones. La inhibición parcial de este complejo podría conducir a un aumento en la dependencia de transferencia de electrones vinculada a FAD, que está en gran medida acoplada a la oxidación de ácidos grasos, y por lo tanto la incrementa (facilitado por la activación de AMPK), mientras que la pérdida de grasa puede ser consecuencia de un transporte de electrones menos eficiente para sostener la fosforilación oxidativa.⁵¹

Conclusiones

El síndrome metabólico es un gran problema de salud pública en nuestro país que está involucrado en la génesis de otras enfermedades no metabólicas (por ejemplo, el cáncer), es la principal causa subyacente de hospitalización en el segundo nivel y contribuye a las dos primeras causas de mortalidad. Las campañas de difusión, como *Chécate, mídete, muévete*, sensibilizan a la población para tener un mayor autocuidado de su salud y acudir preventivamente al médico. El papel preventivo del primer nivel de atención en salud en este trastorno, como en cualquier otro, concientiza a las personas para ser responsables de su salud, mejora su calidad de vida y disminuye las potenciales complicaciones que conllevan un mayor gasto económico.

En la fisiopatología de este trastorno hay múltiples moléculas involucradas; sin embargo, la AMPK se perfila como un regulador maestro y blanco terapéutico clave. Las medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio aeróbico) son un pilar en el manejo de este padecimiento y deben reforzarse en cada visita que haga el paciente al

médico. El potencial tratamiento farmacológico está al alcance de toda la población al ser parte del cuadro básico, y tan solo debe alertarse de los posibles efectos adversos (principalmente gastrointestinales de la metformina) para evitar un mal apego. Además, para aquellos sectores de la población que recurren a tratamientos alternativos existen múltiples tés y plantas medicinales que mejoran la sensibilidad a la insulina, por lo que hacer del conocimiento de estos por parte del médico al paciente cuando este lo comenta puede mejorar la empatía en la relación médico-paciente y, por ende, el apego. Sin embargo, el papel más importante del médico en esta enfermedad tal vez sea educar al paciente; sin esto, todas las acciones gubernamentales y las del propio médico estarán condenadas al fracaso.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S, Sánchez-Zúñiga J, Gutiérrez-Salgado G, Guerrero-Romero F. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATPIII e IDF. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2008;71(1):11-9.
- Kaartinen K, Syrjänen J, Pörsti I, Harmoinen A, Huhtala H, Mustonen J. Metabolic syndrome in IgA glomerulonephritis. *Nephron Extra*. 2014;4(2):138-45.
- Salazar-Coronel AA, Martínez-Tapia B, Mundo-Rosas V, Gómez-Humarán IM, Uribe-Carvajal R. Conocimiento y nivel de comprensión de la campaña Chécate, Mídete, Muévete en adultos mexicanos. *Salud Publica Mex*. 2018;60(3):356-64.
- Hawley SA, Davison M, Woods A, Davies SP, Beri RK, Carling D, et al. Characterization of the AMP-activated protein kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 1996;271(44):27879-87.
- Pang T, Xiong B, Li JY, Qiu BY, Jin GZ, Shen JK, et al. Conserved α -helix acts as autoinhibitory sequence in AMP-activated protein kinase α subunits. *J Biol Chem*. 2007;282(1):495-506.
- Bendayan M, Londono I, Kemp BE, Hardie GD, Ruderman N, Prentki M. Association of AMP-activated protein kinase subunits with glycogen particles as revealed in situ by immunoelectron microscopy. *J Histochem Cytochem*. 2009;57(10):963-71.
- Ceddia RB. The role of AMP-activated protein kinase in regulating white adipose tissue metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;366(2):194-203.
- Nagendran J, Waller TJ, Dyck JRB. AMPK signalling and the control of substrate use in the heart. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;366(2):180-93.
- Hardie DG, Carling D, Gamblin SJ. AMP-activated protein kinase: also regulated by ADP? *Trends Biochem Sci*. 2011;36(9):470-7.
- Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016;48(7):e245.
- Jensen TE, Rose AJ, Jørgensen SB, Brandt N, Schjerling P, Wojtaszewski JFP, et al. Possible CaMKK-dependent regulation of AMPK phosphorylation and glucose uptake at the onset of mild tetanic skeletal muscle contraction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(5):1308-17.
- Dzambo NL, Steinberg GR. AMPK-dependent hormonal regulation of whole-body energy metabolism. *Acta Physiol*. 2009;196(1):115-27.
- Philp A, Burke LM, Baar K. Altering endogenous carbohydrate availability to support training adaptations. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2011;69:19-31.
- Pernicova I, Korbonits M. Metformin — mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143-56.
- Hood DA, Irrcher I, Ljubcic V, Joseph AM. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *J Exp Biol*. 2006;209(12):2265-75.
- Fujii N, Hayashi T, Hirshman MF, Smith JT, Habinowski SA, Kaijser L, et al. Exercise induces isoform-specific increase in 5' AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273(3):1150-5.
- Wojtaszewski JFP, Nielsen P, Hansen BF, Richter EA, Kiens B. Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2000;528(1):221-6.
- Stephens TJ, Chen ZP, Canny BJ, Michell BJ, Kemp BE, McConnell GK. Progressive increase in human skeletal muscle AMPK α 2 activity and ACC phosphorylation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(3):688-94.
- Chen ZP, Stephens TJ, Murthy S, Canny BJ, Hargreaves M, Witters LA, et al. Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. *Diabetes*. 2003;52(9):2205-12.

20. Smith BK, Steinberg GR. AMP-activated protein kinase, fatty acid metabolism, and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(4):248-53.
21. McGee SL, Hargreaves M. Exercise and myocyte enhancer factor 2 regulation in human skeletal muscle. *Diabetes*. 2004;53(5):1208-14.
22. Chavez JA, Roach WG, Keller SR, Lane WS, Lienhard GE. Inhibition of GLUT4 translocation by Tbc1d1, a Rab GTPase-activating protein abundant in skeletal muscle, is partially relieved by AMP-activated protein kinase activation. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9187-95.
23. Vazirian M, Nabavi SM, Jafari S, Manayi A. Natural activators of adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) and their pharmacological activities. *Food Chem Toxicol*. 2018;122:69-79.
24. McVeigh JJ, Lopaschuk GD. Dichloroacetate stimulation of glucose oxidation improves recovery of ischemic rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1990;259(4 Pt 2):H1079-85.
25. Puthanveetil P, Wang F, Kewalramani G, Min SK, Hosseini-Beheshti E, Ng N, et al. Cardiac glycogen accumulation after dexamethasone is regulated by AMPK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(4):H1753-62.
26. Habets DDJ, Coumans WA, El Hasnaoui M, Zarrinpashneh E, Bertrand L, Viollet B, et al. Crucial role for LKB1 to AMPK α 2 axis in the regulation of CD36-mediated long-chain fatty acid uptake into cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(3):212-9.
27. Zenimaru Y, Takahashi S, Takahashi M, Yamada K, Iwasaki T, Hattori H, et al. Glucose deprivation accelerates VLDL receptor-mediated TG-rich lipoprotein uptake by AMPK activation in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;368(3):716-22.
28. Omar MA, Fraser H, Clanachan AS. Ischemia-induced activation of AMPK does not increase glucose uptake in glycogen-replete isolated working rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(3):1266-73.
29. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH, Deprez J, Beauloye C, Vincent MF, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr Biol*. 2000;10(20):1247-55.
30. Srivastava RAK, Pinkosky SL, Filippov S, Hanselman JC, Cramer CT, Newton RS. AMP-activated protein kinase: an emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2490-514.
31. Andreelli F, Foretz M, Knauf C, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, et al. Liver adenosine monophosphate-activated kinase- α 2 catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin. *Endocrinology*. 2006;147(5):2432-41.
32. Boudaba N, Marion A, Huet C, Pierre R, Viollet B, Foretz M. AMPK re-activation suppresses hepatic steatosis but its downregulation does not promote fatty liver development. *EBioMedicine*. 2018;28:194-209.
33. Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 2002;277(6):3829-35.
34. Hunter RW, Treebak JT, Wojtaszewski JFP, Sakamoto K. Molecular mechanism by which AMP-activated protein kinase activation promotes glycogen accumulation in muscle. *Diabetes*. 2011;60(3):766-74.
35. Koo SH, Flechner L, Qi L, Zhang X, Srean RA, Jeffries S, et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*. 2005;437(7062):1109-14.
36. Rutter GA, Da Silva Xavier G, Leclerc I. Roles of 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) in mammalian glucose homeostasis. *Biochem J*. 2003;375(1):1-16.
37. McInnes KJ, Brown KA, Hunger NI, Simpson ER. Regulation of LKB1 expression by sex hormones in adipocytes. *Int J Obes*. 2012;36(7):982-5.
38. Brooks BJ, Arch JRS, Newsholme EA. Effects of hormones on the rate of the triacylglycerol/fatty acid substrate cycle in adipocytes and epididymal fat cells. *FEBS Lett*. 1982;146(2):327-30.
39. Gauthier MS, Miyoshi H, Souza SC, Cacicedo JM, Saha AK, Greenberg AS, et al. AMP-activated protein kinase is activated as a consequence of lipolysis in the adipocyte. *J Biol Chem*. 2008;283:16514-24.
40. Anthony NM, Gaidhu MP, Ceddia RB. Regulation of visceral and subcutaneous adipocyte lipolysis by acute AICAR-induced AMPK activation. *Obesity*. 2009;17(7):1312-7.
41. De Morentin PBM, González CR, Saha AK, Martins L, Diéguez C, Vidal-Puig A, et al. Hypothalamic AMP-activated protein kinase as a mediator of whole body energy balance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(3):127-40.
42. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*. 1989;320(16):1060-89.
43. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes*. 1989;38(12):1595-601.
44. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*. 2000;247(4):425-31.
45. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004;2(2):82-104.
46. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(3):2819.
47. He Z, Peng Y, Duan W, Tian Y, Zhang J, Hu T, et al. Aspirin regulates hepatocellular lipid metabolism by activating AMPK signaling pathway. *J Toxicol Sci*. 2015;40(1):127-36.
48. Ford RJ, Fullerton MD, Pinkosky SL, Day EA, Scott JW, Oakhill JS, et al. Metformin and salicylate synergistically activate liver AMPK, inhibit lipogenesis and improve insulin sensitivity. *Biochem J*. 2015;468(1):125-32.
49. Luizon MR, Eckalbar WL, Wang Y, Jones SL, Smith RP, Lurance M, et al. Genomic characterization of metformin hepatic response. *PLoS Genet*. 2016;12(11):1-27.
50. Bang S, Chen Y, Ahima RS, Kim SF. Convergence of IPMK and LKB1-AMPK signaling pathways on metformin action. *Mol Endocrinol*. 2014;28(7):1186-93.

51. Hegarty BD, Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW. Insulin resistance and fuel homeostasis: the role of AMP-activated protein kinase. *Acta Physiol.* 2009;196(1):129-45.
52. Walker RM. Managing distributed control system data bases using host computers. *Proc Annu Control Eng Conf.* 1985;53(April):483-7.

Cómo citar este artículo:

Hernández-Puga G, Laguna-Maldonado KD, Gregg-García R, Barrera-Zárate G, López-Ortiz FD, Matuz-Mares D. La AMPK como diana terapéutica del síndrome metabólico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(5):612-621.