



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



**LA ENZIMA QUINASA DEPENDIENTE
DE 5'-ADENOSIL MONOFOSFATO (AMPK):
PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS**

DIANA SÁNCHEZ JUNCO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**LA ENZIMA QUINASA DEPENDIENTE DE
5'-ADENOSIL MONOFOSFATO (AMPK):
PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS**

Diana Sánchez Junco

Tutora: Dra. Consuelo Santa María Pérez
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Revisión bibliográfica

Sevilla, 7 de Julio de 2016

ÍNDICE

1.	RESUMEN	2
2.	OBJETIVOS	4
3.	METODOLOGÍA.....	4
4.	INTRODUCCIÓN	5
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
	5.1 Antecedentes	7
	5.2 Estructura de la AMPK.....	7
	5.3 Regulación de la AMPK.....	9
	5.4 Funciones de la AMPK.....	11
	5.4.1 Función de la AMPK en el hígado.....	12
	5.4.2 Funciones de la AMPK en el músculo esquelético	14
	5.4.3 Funciones de la AMPK en el tejido adiposo	15
	5.4.4 Funciones de la AMPK en el corazón	16
	5.5 Moléculas activadoras de la AMPK	17
	5.6 Relación de la AMPK con la Diabetes Mellitus tipo 2.....	18
	5.6.1 Papel de la AMPK en el control de la homeostasis de la glucosa.	18
	5.6.2 Papel de AMPK en el control del metabolismo de lípidos	21
	5.6.3 Gestión de la enfermedad del hígado graso por la activación de AMPK... ..	23
	5.6.4 Control de enfermedades cardiovasculares mediante la activación de AMPK.....	24
6	CONCLUSIONES	26
7	BIBLIOGRAFÍA.....	27

1. RESUMEN

En este trabajo nos centraremos en el estudio de la enzima quinasa dependiente de 5'-adenosil monofosfato (AMPK). La AMPK actúa como un sensor de energía y nutrientes y regula el balance energético. Se activa con el aumento de la relación AMP/ATP dentro de la célula y está implicada en numerosos procesos metabólicos, destacando la captación de glucosa y de ácidos grasos por la célula.

La AMPK está formada por tres subunidades: α , β y γ , cada una de ellas con varias isoformas. Cabe destacar que la subunidad β está en contacto con depósitos de glucógeno, permitiéndole interactuar rápidamente e intervenir en el metabolismo energético.

La AMPK se activa por diferentes mecanismos y se encarga de fosforilar a una serie de enzimas que están implicadas en el anabolismo, lo cual evita el consumo de ATP y también en el catabolismo, produciendo un aumento de la generación de ATP, consiguiendo de este modo mantener la homeostasis energética.

Esta enzima está presente en la mayoría de los órganos, principalmente en hígado, músculo esquelético, corazón, hipotálamo y células adiposas.

Puesto que la AMPK participa en la regulación de la glucólisis, la captación de glucosa, la oxidación y la síntesis de ácidos grasos, la síntesis de colesterol y en la gluconeogénesis, es considerada como una enzima diana en el posible tratamiento de algunas enfermedades como son la Diabetes Mellitus tipo 2.

Para llegar a conocer todos estos aspectos de la enzima haremos un estudio general de su estructura, de sus activadores y de la función que lleva a cabo en los diversos tejidos.

PALABRAS CLAVES

AMPK, sensor de nutrientes, balance energético, activación alostérica, diabetes mellitus tipo 2.

ABREVIATURAS

ACC, Acetil-CoA carboxilasa

AICAR, ribonucleótido 5-aminoimidazol-4-carboxamida

AIS, secuencia de auto-inhibición

AMP, adenosín monofosfato

AMPK, proteína quinasa activada por AMP

ATP, adenosín trifosfato

CaMKK, quinasa dependiente de calmodulina

CBS, β -sintasa cistationina

CPT1, carnitina palmitoil transferasa

eEF2, factor de elongación 2

eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial

G6Pasa, glucosa-6-fosfatasa

GBD, dominio de unión a glucógeno

GLUT4, transportador de glucosa 4

HMG-CoA reductasa, 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

HSL, lipasa sensible a insulina

IMP, monofosfato de inosina

LKB1, quinasa del hígado B1

MCD, malonil coenzima A descarboxilasa

MO25, proteína de ratón 25 α

PEPCK, fosfoenol piruvato carboxiquinasa

PKA, proteína quinasa A

PKB, proteína quinasa B

PKC, proteína quinasa C

PP2C, fosfoproteína fosfatasa 2

STRAD, proteína quinasa 20 serina/treonina

ZMP, 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1-D-ribofuranosil-5'-monofosfato

2. OBJETIVOS

- Realizar una **revisión bibliográfica** sobre los **conocimientos actuales** en relación a la enzima AMPK.
- Estudiar los **diferentes niveles estructurales** de la enzima AMPK.
- Detallar los **mecanismos reguladores** de la enzima AMPK.
- Revisar las **funciones** de la enzima AMPK.
- Establecer la **relación** entre la enzima **AMPK y la Diabetes Mellitus tipo 2**.
- Analizar las **perspectivas futuras** de la AMPK **como diana farmacológica**.

3. METODOLOGÍA

La metodología a seguir para realizar esta revisión ha consistido en una intensa búsqueda bibliográfica. Se ha utilizado como fuente principal de información la base de datos PubMed y MEDLINE.

Para acotar los resultados inicialmente se utilizaron varias palabras claves como "AMPK", "energy balance" o "sensing of nutrients".

Después de encontrar y revisar una gran variedad de artículos y publicaciones de interés, se seleccionaron aquellos publicados recientemente y cuyos grupos de investigación tienen mayor experiencia en el tema en cuestión. Entre los autores con mayor número de publicaciones sobre la AMPK y más destreza sobre este tema se encuentra **Hardie DG.**, con 215 publicaciones y 60 revisiones de las cuales la más reciente data del presente año. La primera publicación en la que hace referencia a la AMPK es del año 1988: *The low activity of acetyl-CoA carboxylase in basal and glucagon-stimulated hepatocytes is due to phosphorylation by the AMP-activated protein kinase and not cyclic AMP-dependent protein kinase*; mientras que la última publicación es del año 2016: *AMPK causes cell cycle arrest in LKB1-deficient cells via activation of CAMKK2*. Este autor ha realizado su labor de investigación en la Universidad de las Ciencias de la Vida, en Dundee, concretamente en el Departamento de Señalización Celular e Inmunología y en la cual ejerce como profesor de Señalización Celular.

Otros autores importantes en la investigación sobre la AMPK son Carling D. con 124 publicaciones y 19 revisiones, elaboradas en la Universidad Imperial de Londres, y Hawley S.A. con 36 publicaciones y 4 revisiones, llevadas a cabo en la División de Señalización Celular e Inmunología de la Universidad de Dundee.

También cabe destacar la publicación realizada por Monteverde T. en 2015 sobre la evidencia del papel promotor de la AMPK en el cáncer y otras quinasas, elaborada en el Instituto de Ciencias del Cáncer, en la Universidad de Glasgow, Reino Unido. Todo ello con la colaboración de otros autores tales como Muthalagu N, Port J y Murphy DJ.

4. INTRODUCCIÓN

El sistema quinasa dependiente de la 5'-adenosil-monofosfato (AMPK) es un complejo enzimático que actúa como sensor de nutrientes y energía, permitiendo la regulación del balance energético celular y el consumo de calorías. Esta enzima se activa cuando la proporción AMP/ATP aumenta debido a situaciones como estrés

oxidativo, hipoxia, isquemia, ejercicio, cambios de temperatura y producción de tóxicos metabólicos, lo que conduce a una secuencia de reacciones enfocadas a sintetizar ATP. La AMPK activa vías catabólicas, encargadas de producir ATP, como son la glicólisis, la beta oxidación y la captación de glucosa; e inhibe las vías anabólicas, responsables de la degradación de ATP, como por ejemplo la síntesis de ácidos grasos, de colesterol, de glucógeno y la síntesis proteica. De este modo la AMPK conseguirá mantener la homeostasis energética (Figura 1).

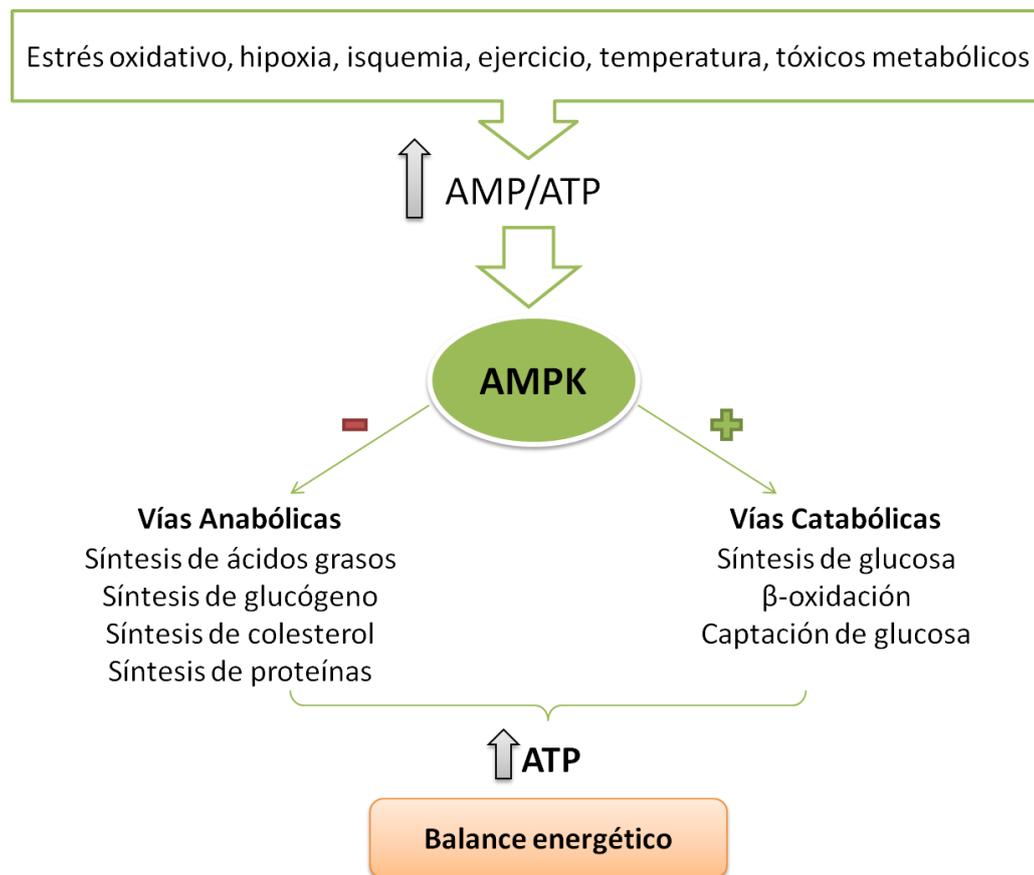


Figura 1. Esquema general del funcionamiento de la AMPK.

Al relacionarse la AMPK con la regulación metabólica, se comienza a considerar como una diana vital de los agentes antihiper glucémicos. Por ello, las investigaciones sobre esta enzima han aumentado muy rápidamente, y la han convertido en una posible diana terapéutica principalmente para la diabetes, además de para el cáncer y la obesidad.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Antecedentes

En el año 1973 se definieron dos fracciones proteicas capaces de inhibir en ausencia de ATP a dos enzimas metabólicas muy importantes en el ser vivo. La primera enzima era la Acetil-CoA carboxilasa (ACC), responsable de la síntesis de los ácidos grasos (Carlson. y cols., 1973) y la segunda, la enzima HMG-CoAr (3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A reductasa), encargada de la síntesis del colesterol (Beg. y cols., 1973).

Fue en 1987, cuando se determinó que las dos fracciones proteicas anteriormente mencionadas pertenecían a la misma enzima (Carling y cols. 1987), denominada quinasa dependiente de la 5'-adenosil-monofosfato (AMPK) (Sim y Hardie en 1988).

El sistema AMPK es el responsable de la regulación global del metabolismo energético en las células eucariotas. La AMPK actúa como sensor de nutrientes y de energía para mantener la homeostasis energética (Hardie y cols., 2012).

5.2 Estructura de la AMPK

La AMPK es una proteína heterotrimérica (Figura 2) formada por una subunidad catalítica (α) y dos subunidades reguladoras (β y γ) (Dyck. Y cols., 1996). Cada subunidad tiene múltiples isoformas (Cheung. Y cols., 2000), y cada una de ellas está codificada por siete genes diferentes en mamíferos. Dos genes que codifican la subunidad α ($\alpha 1$ y $\alpha 2$), dos genes que codifican la subunidad β ($\beta 1$ y $\beta 2$) y tres genes que codifican la subunidad γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$ y $\gamma 3$). La isoforma $\alpha 2$ predomina principalmente en la AMPK del músculo esquelético y cardíaco, mientras que la isoforma $\alpha 1$ es

predominante en las células β del páncreas. Sin embargo, tanto $\alpha 1$ como $\alpha 2$, están distribuidas equitativamente en la AMPK del hígado.

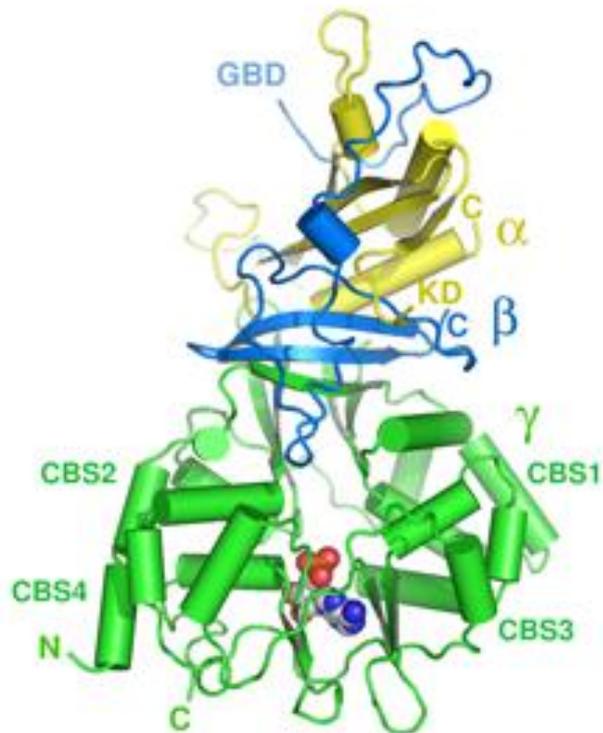


Figura 2. Estructura 3D de la AMPK (Jin. y cols., 2007).

En la subunidad α encontramos un dominio quinasa NH_2 -terminal, seguido de una secuencia de auto-inhibición (AIS) y un dominio de interacción con la subunidad β (α -CTD). El dominio quinasa contiene la treonina 172 (Thr-172) que es el lugar donde ocurre la fosforilación.

En la subunidad β se encuentran un dominio de unión a glucógeno (GBD) y un dominio de interacción con la subunidad γ en el extremo COOH -terminal (β -CTD).

Y por último, la subunidad γ , contiene cuatro secuencias CBS (Cistationina β -sintasa) repetidas en tándem que en conjunto reciben el nombre de Dominios Bateman (Figura 3). A cada uno de estos dominios se une una molécula de AMP, provocando la activación de la enzima. Cualquier mutación en estos dominios reduciría

la unión del AMP y por tanto, su activación (Scott. y cols., 2004). Además, el ATP también es capaz de unirse a los dominios de Bateman pero con menor afinidad que el AMP (Scott. y cols., 2004), lo que explica que altas concentraciones de ATP impidan la activación de la enzima por el AMP (Corton. y cols., 1995).

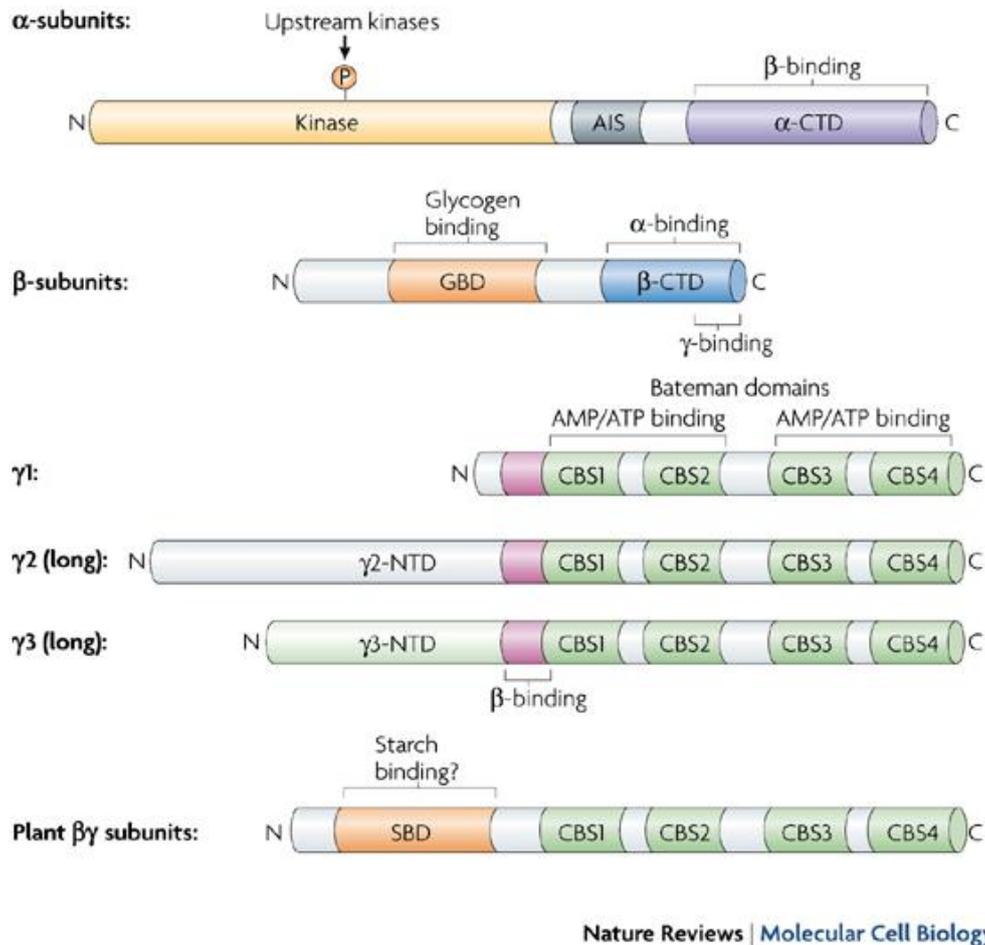


Figura 3. Diagrama esquemático de la estructura de las diferentes isoformas de la subunidad de la AMPK (Hardie DG, 2007).

5.3 Regulación de la AMPK

La AMPK se activa mediante fosforilación en el residuo de Thr-172 por varias quinasas y se inactiva por desfosforilación mediante la fosfoproteína fosfatasa 2 (PP2C) (Figura 4).

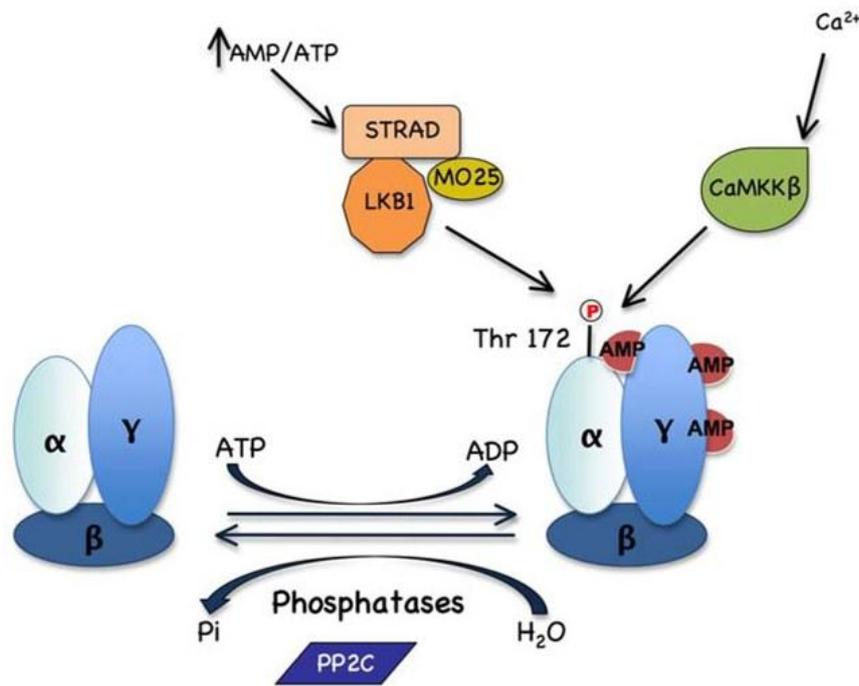


Figura 4. Elementos de regulación de la fosforilación y la desfosforilación de la AMPK (Benoît V. y cols., 2009).

Esta enzima es activada por tres vías diferentes, todas ellas antagonizadas por las altas concentraciones de ATP. Las vías de activación se describen a continuación (Figura 5):

1. Activación alostérica por aumento en los niveles de AMP. El AMP se une a la enzima induciendo un cambio conformacional que produce una activación de menor grado en relación a las otras dos vías (Hardie DG., 2004).
2. Activación por el complejo formado por la quinasa del hígado B1 (LKB 1) y dos subunidades accesorias, la proteína STRAD (proteína adaptadora de proteína quinasa serina/treonina 20) y la proteína MO25 (proteína de ratón α 25) que fosforilan el residuo de Treonina 172 de la subunidad α , provocando una activación de la enzima 100 veces mayor a la producida por la activación alostérica (Hardie DG., 2004). Otras investigaciones han identificado quinasas que pueden activar a la AMPK como la quinasa 1 activada por TGF- β (TAK1) (Momcilovic, y cols., 2006) y la quinasa dependiente de calmodulina (CaMKK β) (Hawley y Hurley, 2005) que permite que señales que activan el incremento de

Ca²⁺ intracelular sean capaces de activar a la AMPK en ausencia de un incremento de la concentración de AMP.

3. Proceso de inhibición de la desfosforilación llevada a cabo por la fosfoproteína fosfatasa 2 (PP2C) (Hardie DG., 2004).

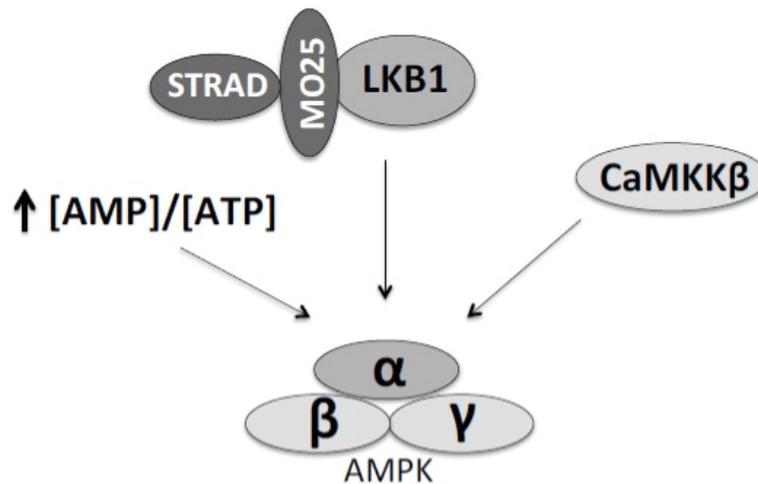


Figura 5. Diferentes vías que activan la AMPK

(Adaptado de Hardie DG, 2004).

Estos tres efectos del AMP sobre la activación de la AMPK hacen al sistema muy sensible a pequeños cambios en la concentración de AMP y además son antagonizadas por altas concentraciones de ATP.

5.4 Funciones de la AMPK

Al activarse la AMPK se inician una serie de cascadas de señalización que tienen efectos sobre el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. Estos efectos son importantes para la regulación de eventos metabólicos en el hígado, corazón, músculo esquelético, y tejido adiposo (Figura 6).

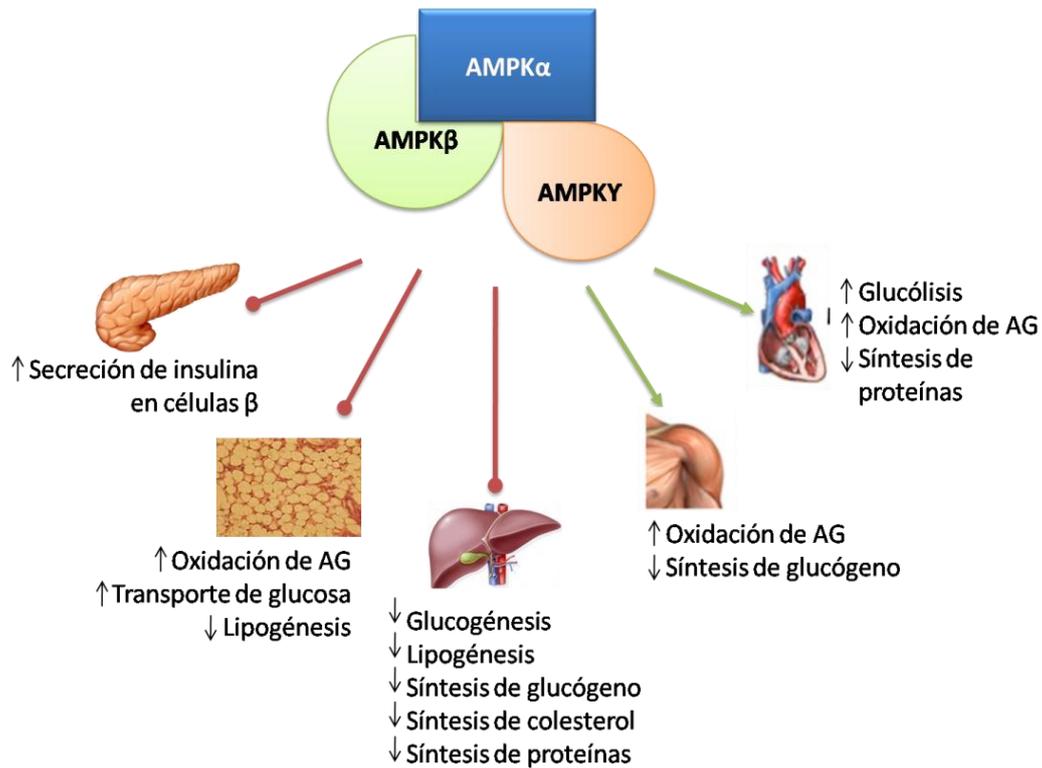


Figura 6. Esquema general de las funciones de la AMPK.

5.4.1 Función de la AMPK en el hígado

El AMPK en el hígado se activa por estímulos fisiológicos tales como el ejercicio y el ayuno, y fisiopatológicos como la inanición prolongada y el consumo crónico de alcohol; mientras que se inhibe en el periodo postprandial (Viollet B. y cols., 2006) (Figura 7).

- **Ayuno:** cuando no hay ingesta de alimentos, los niveles de ATP disminuyen por lo que la enzima AMPK se activa como consecuencia de la demanda de energía (Assifi MM. y cols., 2005). Al activarse la AMPK en el hígado, se inactivan vías anabólicas por medio de la fosforilación de algunas enzimas claves como la HMG-CoAr en el residuo de serina 872 que produce una inhibición de la síntesis de colesterol, o la fosforilación de la ACC en el residuo de serina 79 que inhibe la síntesis de ácidos grasos a través de una disminución en la concentración de

malonil-CoA. De manera indirecta, al inactivar la ACC se activa la CPT1, responsable de aumentar la oxidación de los ácidos grasos (Muoio DM. y cols., 1999). Por último, se activa la quinasa del factor de elongación 2 (eEF2), que al estar fosforilado en el residuo de treonina 56 por acción de la AMPK se inactiva provocando la inhibición de la síntesis de proteínas (Horman S. y cols., 2002).

- **Posprandio:** al consumir alimentos se produce la entrada de glucosa a las células lo que permite que las reservas de glucógeno hepático se restablezcan y que el exceso de hidratos de carbono de la dieta sea convertido en triglicéridos, convirtiéndolos en un almacén de energía a largo plazo. Durante este proceso la AMPK se inactiva y los procesos de las vías anabólicas se restablecen por lo que se incrementa la síntesis de ácidos grasos mediante la activación de la ACC e inactivación de la malonil-CoA descarboxilasa (MCD), y a un aumento en la síntesis de colesterol y de síntesis de proteínas a través de la desfosforilación de los sitios que la mantenían inactivas (Assifi MM. y cols., 2005).

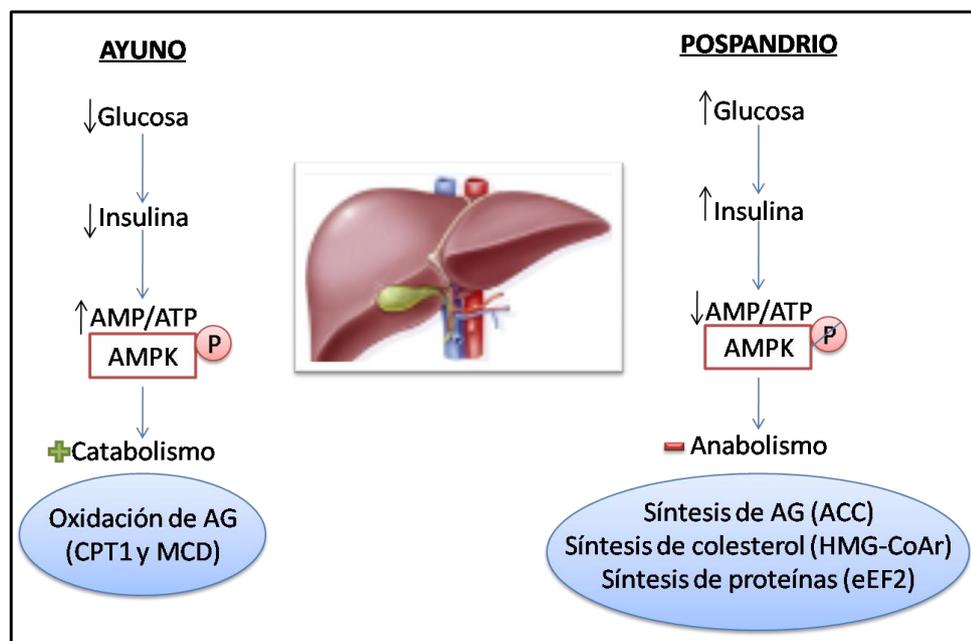


Figura 7. Regulación de la AMPK en el hígado en condiciones de ayuno y posprandio y su efecto en vías catabólicas y anabólicas.

5.4.2 Funciones de la AMPK en el músculo esquelético

Durante el ejercicio, la AMPK en el músculo fosforila a la ACC en el residuo de serina 221 inactivándola (Abu-Elheiga L. y cols., 2001), y además aumenta la activación de la malonil-CoA descarboxilasa (MCD) (Saha AK. Y cols., 2000), lo que conlleva a una disminución de la concentración de malonil-CoA y se desinhibe a la CPT1 y con ello se incrementa el ingreso de ácidos grasos a la mitocondria y aumenta la oxidación de ácidos grasos para generar ATP y mantener la actividad física. Además, durante el ejercicio, al haber un consumo acelerado de ATP aumenta la relación AMP/ATP que activa a la AMPK y por tanto la hidrólisis de glucógeno por medio de la glucógeno fosforilasa, ocasionando que la concentración de glucógeno disminuya y que incremente la oxidación de glucosa y de ácidos grasos para la obtención de energía (Hardie DG. y cols., 2003). Por último, también es capaz de promover la entrada de glucosa a la célula de forma independiente a la insulina mediante la translocación de GLUT4 (Kurth-Kraczek EJ. y cols., 1999) (Figura 8).

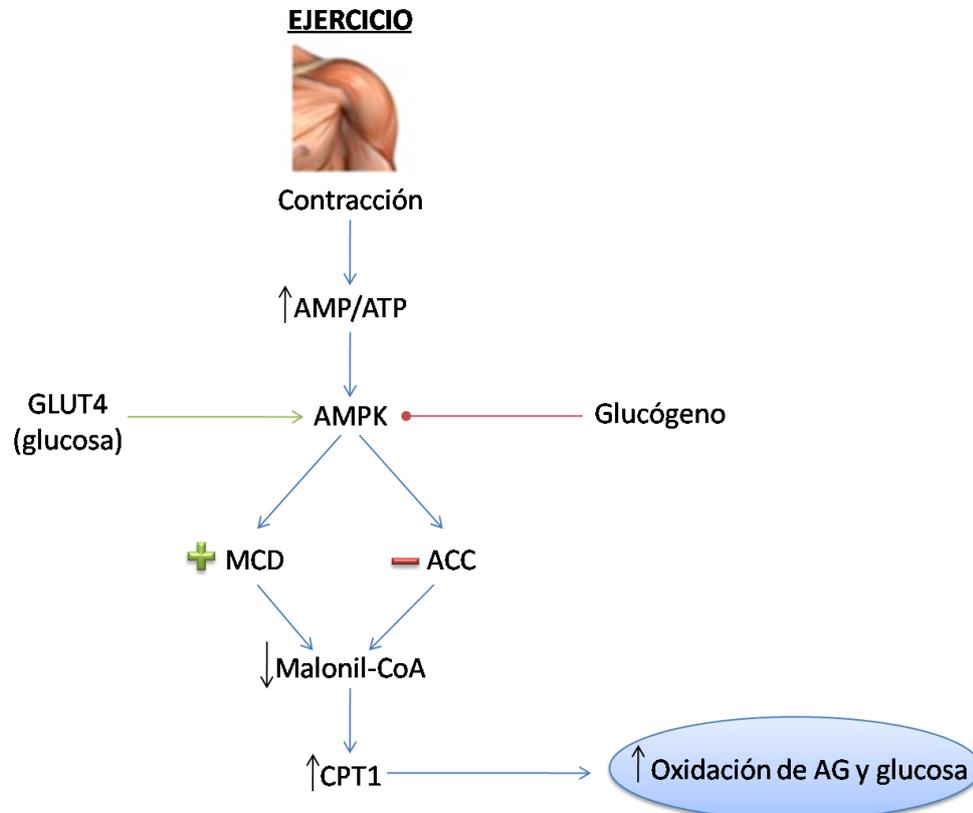


Figura 8. Regulación de la AMPK durante el ejercicio en el músculo esquelético.

5.4.3 Funciones de la AMPK en el tejido adiposo

Durante el ejercicio y el ayuno se activa la AMPK que disminuye la lipólisis en los adipocitos (Sullivan JE. y cols., 1994). Esta activación se produce a través de la fosforilación de la lipasa sensible a hormona (HSL) en el residuo de serina 565 en los adipocitos (Garton AJ. y cols., 1989). Su actividad es controlada por los niveles de proteína quinasa A (PKA). La PKA fosforila a la HSL en el residuo de serina 563 ocasionando un incremento en su actividad y su translocación a la membrana celular (Figura 9). Además provoca una disminución en la disponibilidad de ácidos grasos en el plasma, pudiendo contribuir de este modo a disminuir el desarrollo de resistencia a la insulina (Daval M. y cols., 2006). Sin embargo, el papel de la AMPK en la disminución de la lipólisis es controvertido ya que algunos estudios han detectado una estimulación de la lipólisis por la AMPK (Yin W. y cols., 2003).

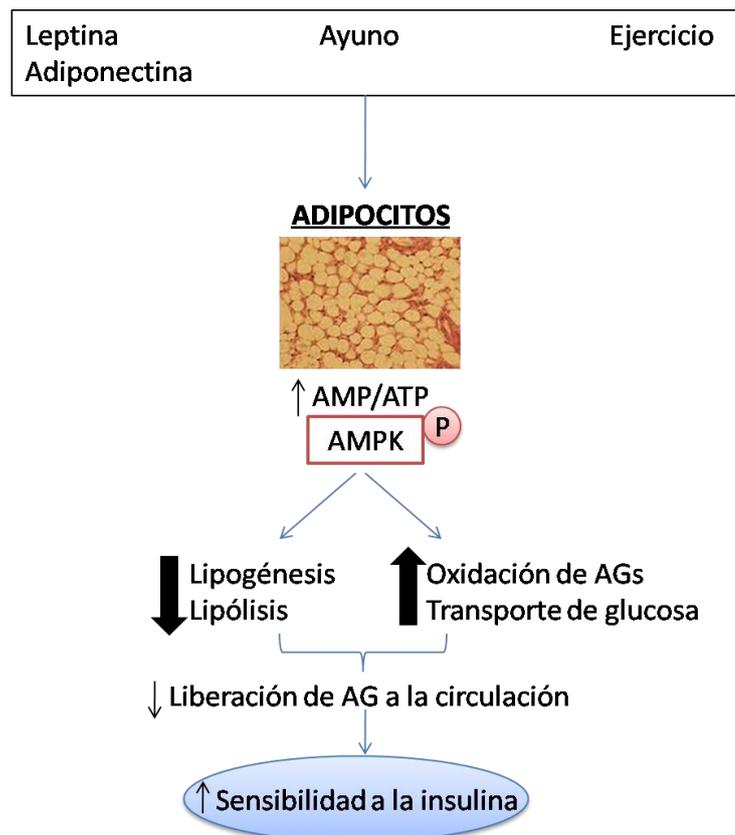


Figura 9. Activación de la AMPK en el tejido adiposo y su relación con la sensibilidad a la insulina.

5.4.4 Funciones de la AMPK en el corazón

La demanda de ATP en el corazón es elevada puesto que además del metabolismo basal requiere una gran cantidad de energía para su contracción. La AMPK es activada mediante el incremento de la relación AMP/ATP durante la hipertrofia cardiaca, la isquemia o durante el ejercicio aeróbico (Kahn BB. y cols., 2005). Las enzimas reguladas por la AMPK en el corazón son la fosfofructoquinasa que produce un aumento de la glucólisis; el complejo p38 MAPK/TAB1 que incrementa el transportador GLUT4; la ACC que es inhibida provocando un incremento indirecto de la oxidación de ácidos grasos, y por último, la quinasa del eEF2 encargada de disminuir la síntesis de proteínas (Dyck JR. y cols., 2006). También influye sobre el transporte de glucosa a través de la activación de la vía de señalización del óxido nítrico, mediante la activación de la proteína quinasa B (PKB) (Daniel T. y cols., 2002). La activación de la AMPK en el músculo cardiaco incrementa la producción de energía e inhibe la apoptosis, por lo que protege al corazón de la isquemia (Figura 10).

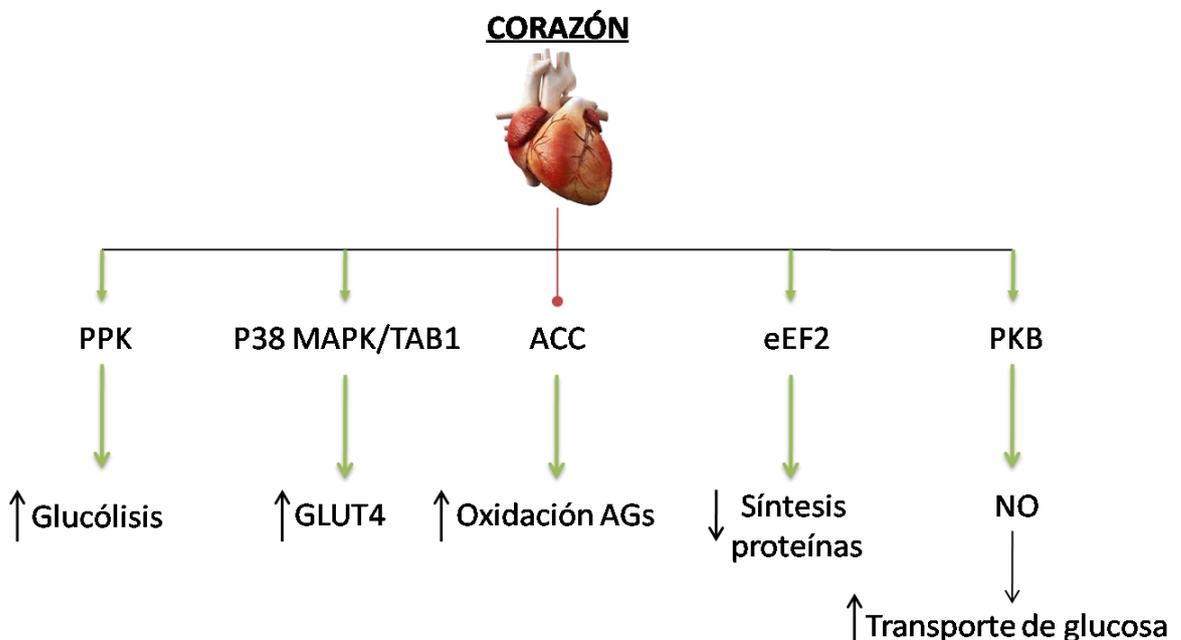


Figura 10. Esquema de la acción de la AMPK en el corazón.

5.5 Moléculas activadoras de la AMPK

- A. Profármacos convertidos en el interior de la célula en **análogos de AMP**, como es el caso del ribonucleótido 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AICAR). El AICAR es un intermediario en la generación de monofosfato de inosina (IMP) capaz de estimular la AMPK.
- B. Compuestos que forman **enlaces con el dominio de unión a glucógeno β** (β -CBM) como por ejemplo el salicilato y A-769662.
- C. Compuestos **inhibidores de la síntesis de ATP mitocondrial** e incrementan el AMP celular entre ellos metformina y resveratrol (Figura 11).

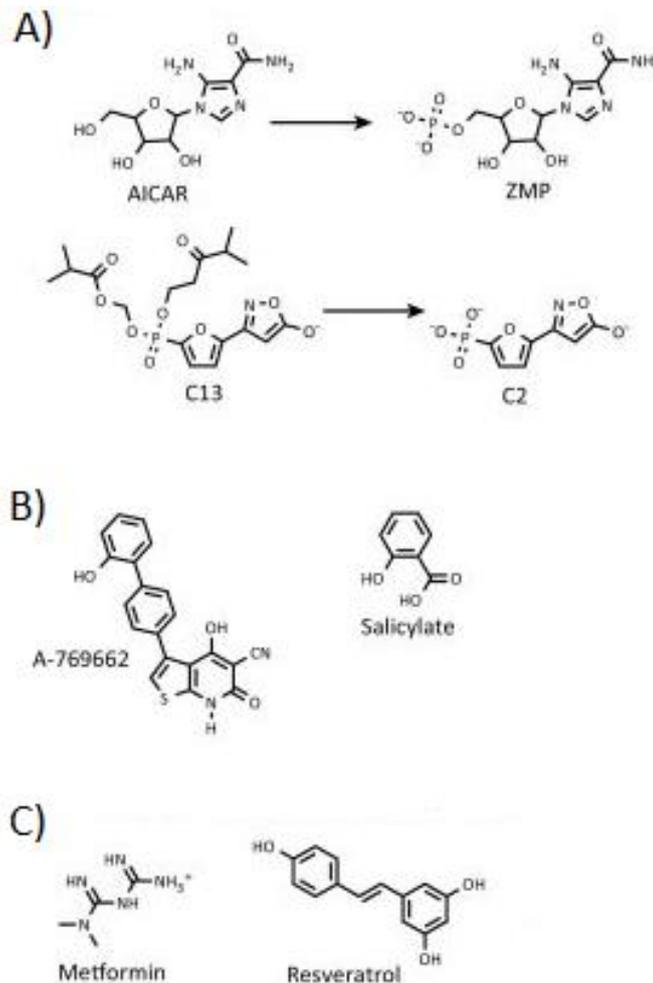


Figura 11. Selección de compuestos activadores de la AMPK agrupados según su mecanismo de acción (Hardie DG., 2015).

5.6 Relación de la AMPK con la Diabetes Mellitus tipo 2

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que surge cuando el páncreas no produce suficiente cantidad de insulina o cuando no utiliza correctamente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula los niveles de azúcar de la sangre. El efecto que caracteriza una diabetes no controlada es la hiperglucemia, es decir, un aumento del azúcar en sangre. A largo plazo puede dañar muchos órganos y sistemas. La Diabetes Tipo 1 se caracteriza por una producción deficiente de insulina por lo que requiere la administración diaria de esta hormona. Sin embargo la más común es la Diabetes Tipo 2 en la que se produce una utilización ineficaz de la insulina, que se debe principalmente a un peso corporal excesivo y a la inactividad física.

5.6.1 Papel de la AMPK en el control de la homeostasis de la glucosa.

La homeostasis de la glucosa es mantenida por el balance entre la producción y el consumo de glucosa por los tejidos periféricos. La elevada producción de glucosa hepática (HGP) es la mayor causa de hiperglucemia en los individuos diabéticos.

En el **hígado**, durante el pospandrio, la AMPK se encarga de inhibir la gluconeogénesis, lo que impide la síntesis de glucosa hepática. Este proceso lo lleva a cabo mediante la inhibición de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) (Foretz M. y cols., 2005). De este modo evita la hiperglucemia en los diabéticos (Figura 12).

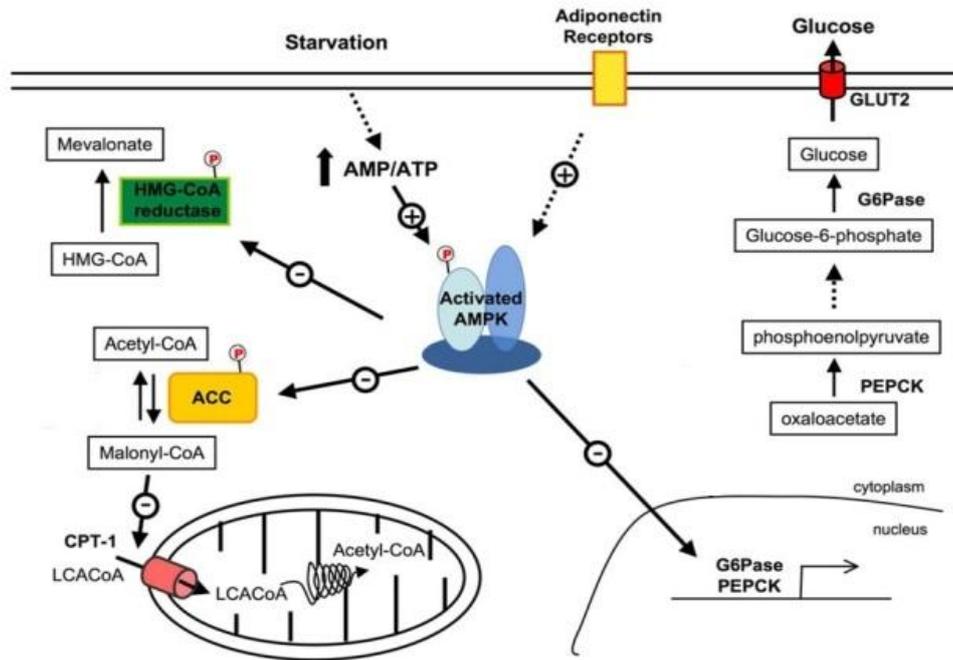


Figura 12. AMPK y la regulación del metabolismo hepático
(Benoît V. y cols., 2009).

Por otro lado, el principal lugar para la utilización de glucosa es el **músculo esquelético** (Figura 13). En presencia de insulina, aumenta la captación de glucosa en el músculo esquelético gracias a que aumenta la translocación del transportador de glucosa GLUT4 que permite el paso de glucosa desde el citoplasma a la membrana celular. Se ha demostrado que la activación de la AMPK muscular, ya sea por la realización de ejercicio o por el intermediario AICAR, estimula la captación de glucosa en el músculo, y esto se produce a través de un mecanismo independiente de la vía de señalización de la insulina. El AICAR puede aumentar el transporte de glucosa y la translocación de GLUT4 en el músculo esquelético, en sujetos delgados y también en individuos diabéticos tipo 2 (Koistinen HA. y cols., 2003).

Por lo tanto, se puede observar en el músculo esquelético de individuos resistentes a la insulina, tanto de roedores como de seres humanos, un aumento en el transporte de glucosa independiente de la insulina, proporcionando pruebas de que la vía de AMPK se puede activar en este caso (Hardie DG. y cols., 2004). La estimulación de AMPK en el músculo podría ser un método eficaz para aumentar la captación de glucosa de una manera independiente de la insulina, evitando así la

señalización de insulina defectuosa, tal como se ha observado en pacientes con diabetes tipo 2.

Aunque los estímulos que conducen a la activación de la AMPK son relativamente bien conocidos, los mecanismos de señalización sobre cómo el AMPK regula el transporte de glucosa muscular no están aún bien comprendidos.

Además, varias citoquinas han demostrado que estimulan el transporte de glucosa en el músculo de una manera dependiente de la AMPK. La **leptina** es una adipocina que ha demostrado mejorar la acción de la insulina en el músculo de los pacientes con lipodistrofia y estimula la captación de glucosa en el tejido periférico (Kamohara y Minokoshi, 1997-1999). Concretamente se ha descrito que la leptina estimula selectivamente la fosforilación y la activación de la AMPK- α 2 en el músculo esquelético, lo que confirma el papel de la AMPK en la estimulación mediada por leptina del transporte de glucosa (Minokoshi Y. y cols., 2002). La **adiponectina**, que es otra adipocina, también aumenta el transporte de glucosa en el músculo esquelético tanto de individuos delgados como de individuos obesos, aunque el efecto es menos importante en este último (Bruce CR. Y cols., 2005). Esto sugiere un posible desarrollo de resistencia a la adiponectina relacionados a la inflexibilidad metabólica observada en el músculo esquelético de los individuos obesos. Por lo tanto, la AMPK podría tener un papel importante en la modificación del metabolismo de la glucosa del músculo, estableciendo de este modo la vía de AMPK como un objetivo atractivo para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

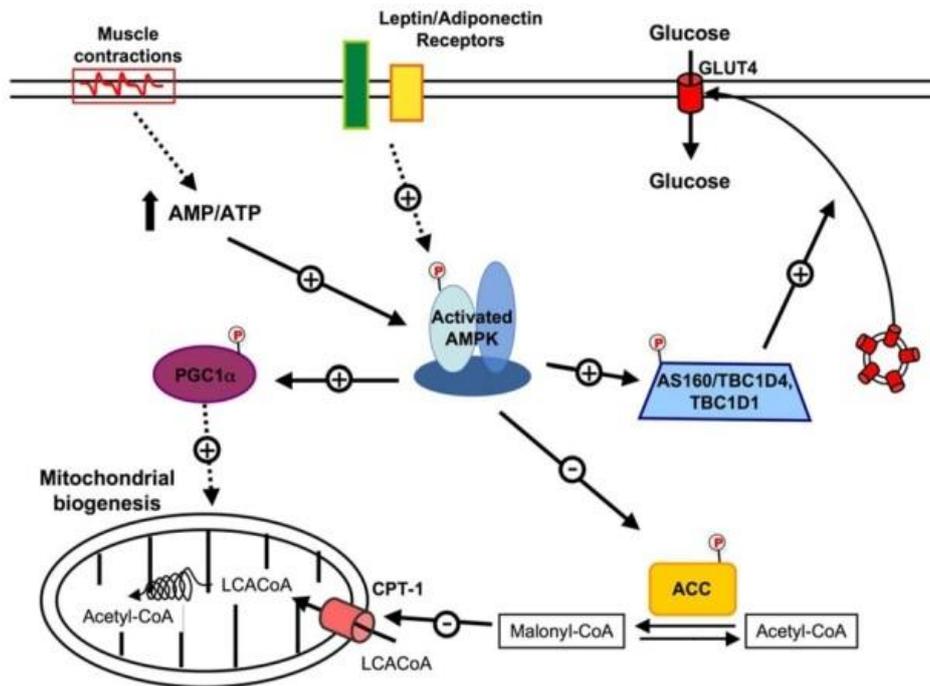


Figura 13. AMPK y regulación del metabolismo del músculo esquelético

(Benoît V. y cols., 2009).

5.6.2 Papel de AMPK en el control del metabolismo de lípidos

Tanto la resistencia a la insulina como la diabetes tipo 2 se caracterizan por la **dislipidemia**, que es un factor de riesgo común para la enfermedad cardiovascular. La dislipidemia diabética es un conjunto de anomalías de lípidos y lipoproteínas aterogénicas que se interrelacionan metabólicamente. La AMPK coordina los cambios en el metabolismo de los lípidos hepáticos y, así, regula la partición de los ácidos grasos en oxidaciones y rutas biosintéticas. De tal forma que una vez activada la AMPK fosforila e inactiva una serie de enzimas metabólicas implicadas en utilizar ATP como 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoAr) y acetil-CoA carboxilasa (ACC), que son enzimas clave en la síntesis de ácidos grasos y colesterol hepático. Además, la AMPK suprime la expresión de los genes asociados a la lipogénesis, tales como ácido graso sintasa, piruvato quinasa y el ACC (Foretz M. y cols., 2005). La ACC es una enzima que controla la velocidad para la síntesis de

malonil-CoA, que es tanto un precursor crítico para la biosíntesis de ácidos grasos como un potente inhibidor de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La inhibición de la ACC por la AMPK conduce a un descenso en el contenido de la malonil-CoA y una posterior disminución de la síntesis de ácidos grasos y un aumento de la oxidación de ácidos grasos (Assifi MM. y cols., 2005), reduciendo así el almacenamiento excesivo de triglicéridos. Este mismo mecanismo tiene lugar porque la AMPK activa, además, la malonil-CoA descarboxilasa, que disminuye también los niveles de malonil-CoA (Figura 14).

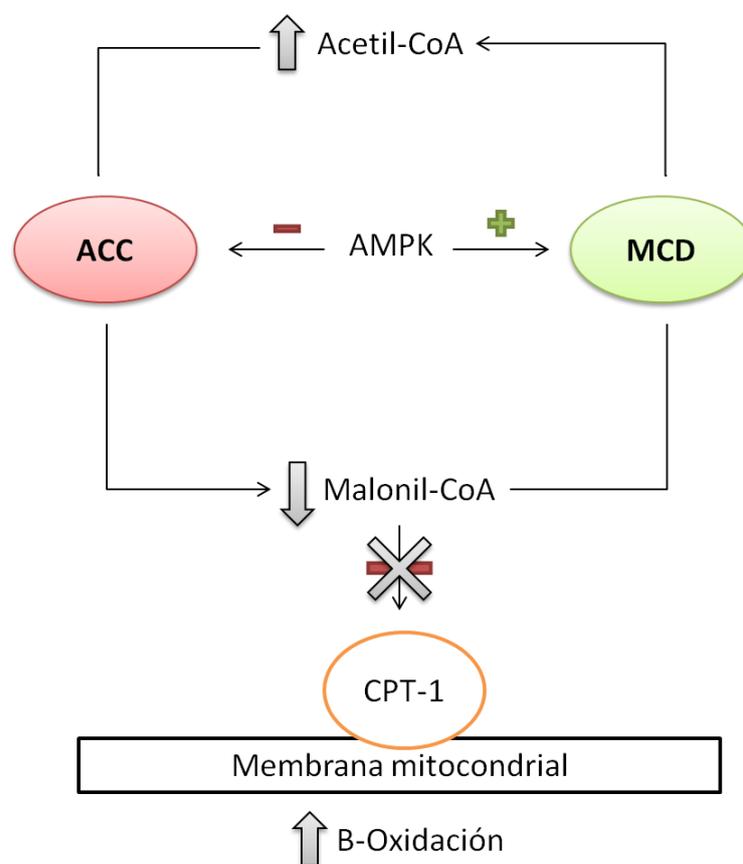


Figura 14. Esquema general de la acción de la AMPK en el metabolismo lipídico.

La sobreexpresión de AMPK- α 2 en el hígado, el tratamiento con AICAR y/o metformina en roedores delgados y obesos aumentan los niveles plasmáticos de β -hidroxibutirato, lo que sugiere una elevada oxidación hepática de lípidos, y a la misma vez, una disminución en plasma de los niveles de triglicéridos (Bergeron R. y cols., 2001). Por el contrario, la delección de la AMPK- α 2 específica del hígado conduce a un aumento de los niveles de triglicéridos en plasma y aumenta la

lipogénesis hepática (Andreelli F. y cols., 2006). Estos datos subrayan el papel crítico de la AMPK en el control de la deposición de lípidos hepáticos a través de la disminución de la lipogénesis y el aumento de la oxidación de lípidos, mejorando el perfil de lípidos en la diabetes tipo 2.

Además, la AMPK también surgió como un factor clave en la regulación de la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético (Figura 13). En el músculo esquelético de roedores, la estimulación de AMPK por AICAR aumentó la oxidación de palmitato (Lee WJ. y cols., 2006). La leptina, es una hormona secretada por los adipocitos que desempeña un papel fundamental en la regulación del gasto energético, y que aumenta la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético mediante la activación de AMPK (Minokoshi Y. y cols., 2002). La leptina es activada por la AMPK a partir de un efecto dual, por un lado la activación transitoria de AMPK por la leptina directamente a nivel de los músculos y por el otro, una activación más sostenida mediada a través del eje hipotalámico del sistema nervioso simpático y receptores α -adrenérgicos en el músculo. Los ratones que albergan una ganancia de función de la subunidad $\gamma 3$ (R225Q) en el músculo esquelético, demuestran un menor contenido intramuscular de triglicéridos, menor oxidación de lípidos y menor protección contra el aumento de resistencia a la insulina inducida por la dieta (Barnes BR. Y cols., 2004).

5.6.3 Gestión de la enfermedad del hígado graso por la activación de AMPK

Una de las complicaciones más crítica de la diabetes tipo 2 es la enfermedad del **hígado graso no alcohólico** (NAFLD). Se trata de un trastorno de acumulación de triglicéridos en el hígado que tiene suficiente potencial para convertirse en una insuficiencia hepática en fase terminal. La resistencia a la insulina es una importante característica del hígado graso no alcohólico y los estudios en humanos y en varios modelos animales sugieren que los esfuerzos para mejorar la sensibilidad a la insulina podrían mejorar la enfermedad de hígado graso.

La eficacia de la metformina como tratamiento para esta enfermedad se confirma en obesos que desarrollan hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hígado graso (Lin HZ. Y cols., 2000). Del mismo modo, el tratamiento con adiponectina restaura la sensibilidad a la insulina y disminuye la esteatosis hepática mediante la reducción del contenido de triglicéridos en el hígado de ratones obesos (Xu A. y cols., 2003). La mejora metabólica de la adiponectina está vinculada a una activación de la AMPK en el hígado, que disminuye la biosíntesis de ácidos grasos y aumenta la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (Yamauchi T. y cols., 2001).

Todo lo descrito anteriormente queda confirmado porque hay una disminución de triglicéridos contenidos en el hígado de ratas delgadas y obesas durante la infusión con AICAR y el tratamiento con pequeñas moléculas activadores de AMPK (Cool B. y cols., 2006). El aumento del contenido de grasa en el hígado intracelular asociado con la resistencia a la insulina conduce a la hipótesis de que una disfunción mitocondrial en la oxidación de sustrato es un defecto primario en resistentes a la insulina.

El papel del sistema AMPK en el tratamiento de enfermedades del hígado graso queda claramente establecido en seres humanos. Su importancia está fuertemente indicada por estudios recientes con infusión con AICAR en pacientes diabéticos tipo 2. Este estudio confirmó que la **infusión** con **AICAR** dio lugar a una significativa disminución en los niveles de ácidos grasos no esterificados en plasma, lo que sugiere la estimulación de la oxidación hepática de ácidos grasos y / o reducción de la tasa lipolítica en todo el cuerpo (Boon H. y cols., 2008).

5.6.4 Control de enfermedades cardiovasculares mediante la activación de AMPK

La diabetes tipo 2 está relacionada con un mayor riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular y mortalidad por una enfermedad cardíaca coronaria. Las altas demandas de energía del corazón se rigen principalmente por el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa, ambos procesos están regulados por AMPK.

Además, la AMPK estimula la glicolisis y sostiene el suministro de energía durante el estrés isquémico.

Un enfoque terapéutico con altas expectativas sobre las condiciones de isquemia miocárdicas en el corazón se basaría en llevar a cabo la oxidación de la glucosa o la inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Este mecanismo se ha podido demostrar durante un fenómeno conocido como **preacondicionamiento isquémico**. Episodios breves de isquemia miocárdica hacen que el corazón sea más resistente a episodios isquémicos posteriores (Murry CE. y cols., 1986). Se sabe que el preacondicionamiento isquémico induce mecanismos protectores endógenos en el corazón. Durante este fenómeno se activa la AMPK de una manera dependiente de la proteína quinasa C (PKC) y promueve la utilización de la glucosa en las células del miocardio, lo que apoya a la resistencia hacia consecuencias isquémicas (Nishino Y. y cols., 2004). Por lo tanto, los activadores de AMPK podría ser de particular interés para la gestión de la isquemia miocárdica.

Otra alternativa conocida es que la adiponectina protege al corazón de la isquemia mediante la activación de AMPK y el incremento de energía de las células del corazón (Shibata R. y cols., 2005). Además, también se ha informado de que la adiponectina atenúa la hipertrofia cardíaca a través de la activación de la vía de señalización de AMPK (Fujioka D. y cols., 2006).

Se piensa que la presencia de una disfunción en la célula endotelial en pacientes con diabetes tipo 2, debida a una alteración de la relajación vascular o aumento de la circulación de moléculas de adhesión celular vascular, es uno de los componentes del proceso inflamatorio al iniciar la aterogénesis. Debido a ello, se ha propuesto el tratamiento con metformina para mejorar la función del endotelio en la diabetes, puesto que favorece la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) mediante la activación de AMPK (Davis BJ. Y cols., 2006).

6. CONCLUSIONES

- Una vez realizada la revisión bibliográfica concluimos que la enzima AMPK lleva a cabo un papel muy importante en la regulación del balance energético de todo el organismo. Se considera como un sensor de energía y un regulador metabólico muy versátil que desempeña una función regulatoria en el hipotálamo y en diversos tejidos periféricos.
- Respecto a la estructura de la AMPK es una enzima heterotrimérica con una subunidad catalítica (α) y dos reguladoras (β y γ). Cada una de las cuales tiene múltiples isoformas y están codificadas por siete genes diferentes en mamíferos.
- La AMPK puede ser activada por diferentes quinasas a través de diversas vías. La fosforilación de la enzima tiene lugar en el residuo de treonina 172. Las quinasas se inhiben por altas concentraciones de ATP. La enzima se inactiva por desfosforilación mediante la fosfoproteína fosfatasa 2.
- La activación de la AMPK inicia una serie de cascadas de señalización que tienen efectos sobre el metabolismo de la glucosa, de lípidos y de proteínas, principalmente en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo.
- El conjunto de todos los mecanismos que intervienen en la regulación de la AMPK impulsa a un ambiente metabólico favorable para la prevención o tratamiento de la diabetes tipo 2.
- La AMPK supone una diana farmacológica que puede servir de herramienta para el tratamiento y control de diversas enfermedades. Aunque conociendo los numerosos efectos favorables de la AMPK sobre las vías metabólicas, hay algunos efectos en otros órganos o tejidos que deben evaluarse cuidadosamente ya que pueden ser perjudiciales.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abu-Elheiga L, Matzuk MM, Abo-Hashema KA, Wakil SJ. Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase 2. *Science*. 2001; 291:2613-6. *Artículo en el que se investiga sobre la continua oxidación de ácidos grasos y su menor almacenamiento en ratones que no disponen de la enzima ACC2.*

Andreelli F, Foretz M, Knauf C, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, Pillot B, Bado A, Tronche F, Mithieux G, Vaulont S, Burcelin R, Viollet B. 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. *Artículo en el que se describe la AMPK como un objetivo clave para el control de la producción hepática de glucosa por adiponectina y la leptina, pero no a la insulina.*

Assifi MM, Suchankova G, Constant S, Prentki M, Saha AK, Ruderman NB. AMP-activated protein kinase and coordination of hepatic fatty acid metabolism of starved/carbohydrate-refed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289(5): E794–800. *Artículo en el que se hace una estudio sobre la AMPK y la coordinación con el metabolismo hepático en ratas hambrientas y ratas alimentadas con carbohidratos.*

Barnes BR, Marklund S, Steiler TL, Walter M, Hjalpm G, Amarger V, Mahlapuu M, Leng Y, Johansson C, Galuska D, Lindgren K, Abrink M, Stapleton D, Zierath JR, Andersson L. The 5'-AMP-activated protein kinase γ 3 isoform has a key role in carbohydrate and lipid metabolism in glycolytic skeletal muscle. *BiolChem*. 2004; 279(37): 38441–7. *Artículo en el que se determina que la isoforma γ 3 de la AMPK tiene un papel clave en el metabolismo de de carbohidratos y lípidos del musculo esquelético.*

Beg ZH, Allmann DW, Gibson DM. Modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity with cAMP and with protein fractions of rat liver cytosol. *Biochem Biophys Res Commun*. 1973; 54: 1362-1369.

Benoît V, Louise L, Jocelyne Devin-Leclerc, Sophie H, Chloé A, Remi M, Marc F, Fabrizio A. Targeting the AMPK pathway for the treatment of Type 2 diabetes. *Front Biosci.* 2009; 14: 3380-3400.

Bergeron R, Previs SF, Cline GW, Perret P, Russell RR, 3rd, Young LH, Shulman GI. Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose and lipid metabolism in lean and obese rats. *Diabetes.* 2001; 50(5): 1076–82.

Boon H, Bosselaar M, Praet SF, Blaak EE, Saris WH, Wagenmakers AJ, McGee SL, Tack CJ, Smits P, Hargreaves M, van Loon LJ. Intravenous AICAR administration reduces hepatic glucose output and inhibits whole body lipolysis in type 2 diabetic patients. *Diabetología.* 2008; 51(10):1893–900.

Bruce CR, Mertz VA, Heigenhauser GJ, Dyck DJ. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes.* 2005; 54(11): 3154–60.

Carling D, Zammit VA, Hardie DG. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett.* 1987; 223: 217-222.

Carlson CA, Kim KH, Beg ZH. Regulation of hepatic acetyl coenzyme A carboxylase by phosphorylation and dephosphorylation. *J Biol Chem.* 1973; 248: 378-380.

Cheung PC, Salt IP, Davies SP, Hardie DG, Carling D. Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J.* 2000 Mar 15; 346 Pt 3: 659-69.

Cool B, Zinker B, Chiou W, Kifle L, Cao N, Perham M, Dickinson R, Adler A, Gagne G, Iyengar R, Zhao G, Marsh K, Kym P, Jung P, Camp HS, Frevert E. Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2006; 3(6): 403–16.

Corton JM, Gillespie JG, Hawley SA, Hardie DG. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside, A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?. *Eur J Biochem.* 1995; 229: 558-565. *Artículo en el cual se estudia el AICAR*

como un método específico para la activación de la proteína quinasa activada por AMP en células intactas.

Daniel T, Carling D. Functional analysis of mutations in the gamma 2 subunit of AMP-activated protein kinase associated with cardiac hypertrophy and Wolff-Parkinson-White syndrome. J BiolChem. 2002; 277: 51017-24. *Artículo en el cual se describe el análisis funcional de las mutaciones en la subunidad gamma 2 de la AMPK asociada con la hipertrofia cardiaca y el síndrome de Wolff -Parkinson –White.*

Daval M, Foufelle F, Ferre P. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue. J Physiol. 2006; 574: 55-62. *Artículo en el que se describen las funciones de la AMPK en el tejido adiposo.*

Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. Diabetes. 2006; 55(2):496–505. *Artículo en el que se contempla la activación de la AMPK por la metformina, fármaco antidiabético que estimula la síntesis de óxido nítrico in vivo mediante la promoción de la asociación de la proteína con un choque térmico de 90º y la óxido nítrico sintasa endotelial.*

Dyck JR, Lopaschuk GD. AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally?. J Physiol. 2006; 574: 95-112.

Dyck JRB, Gao G, Widmer J, Stapleton D, Fernandez CS, Kemp BE, and Witters LA. Regulation of 5'-AMP-activated protein kinase activity by the non catalytic β and γ subunits. J Biol Chem. 1996; 271: 17798–17803. *Artículo en el que se discute la regulación de la AMPK por las subunidades no catalíticas (β y γ).*

Foretz M, Ancellin N, Andreelli F, Saintillan Y, Grondin P, Kahn A, Thorens B, Vaulont S, Viollet B. Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. Diabetes. 2005; 54(5):1331–9. *Artículo en el que se comenta si una sobreexpresión a corto plazo de la forma activa de la AMPK en el hígado conduce a la hipoglucemia leve y el hígado graso.*

Fujioka D, Kawabata K, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Obata JE, Kitta Y, Umetani K, Kugiyama K. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(6): H2409–16. *Artículo que explica el papel de los receptores de adiponectina en la hipertrofia celular inducida por endotelina, en cultivos de cardiomiocitos y su expresión en el corazón infartado.*

Garton AJ, Campbell DG, Carling D, Hardie DG, Colbran RJ, Yeaman SJ. Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein kinase. A possible antilipolytic mechanism. *Eur J Biochem.* 1989; 179: 249-54. *Artículo en el que se analiza la fosforilación de la lipasa sensible a hormonas de bovinos por la AMPK.*

Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13: 251–262.

Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett* 2003; 546: 113-20.

Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2007 October 8; 774-785.

Hardie DG. Regulation of AMP-activated protein kinase by natural and synthetic activators. *Acta Pharm Sin.* 2015 July 21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2015.06.002>. *Artículo de revisión en el que se repasa la regulación de la AMPK por los activadores naturales y sintéticos.*

Hardie DG. The AMP-activated protein kinase pathway--new players upstream and downstream. *J Cell Sci.* 2004; 117 (Pt 23): 5479–87. *Artículo de revisión en el que se determinan nuevos caminos para la activación de la AMPK.*

Hawley SA, Pan DA, Mustard KJ, Ross L, Bain J, Edelman AM, Frenguelli BG, Hardie DG. Calmodulin-dependent protein kinase-beta is an alternative upstream kinase for AMP activated protein kinase. *Cell Metab.* 2005; 2: 9-19. *Artículo en el que se comenta que la CaMKK-β es una alternativa para activar la AMPK.*

Horman S, Browne GJ, Krause U, Patel JV, Vertommen D, Bertrand L, et al. Activation of AMP-activated protein kinase leads to the phosphorylation of elongation factor 2 and an inhibition of protein synthesis. *Curr Biol.* 2002; 12: 1419-23. *Artículo que determina que la activación de la AMPK conduce a la fosforilación del factor de elongación 2 y a la inhibición de la síntesis de proteínas.*

Hurley RL, Anderson KA, Franzone JM, Kemp BE, Means AR, Witters LA. The Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *J Biol Chem.* 2005; 280: 29060-29066. *Artículo en el que se esclarece que las calmodulinas dependientes de calcio son activadas por AMPK.*

Jin X, Townley R, Shapiro L. Structural insight into AMPK regulation: ADP comes into play. *Structure.* 2007 Oct; 15(10): 1285-95.

Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie G. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005; 1: 15-25. *Artículo en el que se comenta que la AMPK es conocido como antiguo medidor de energía que proporciona pistas para la comprensión del metabolismo en la actualidad.*

Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature.* 1997; 389(6649):374–7. *Artículo en el que se estudia la estimulación aguda del metabolismo de la glucosa en ratones mediante el tratamiento con leptina.*

Koistinen HA, Galuska D, Chibalin AV, Yang J, Zierath JR, Holman GD, Wallberg-Henriksson H. 5-amino-imidazole carboxamide riboside increases glucose transport and cell-surface GLUT4 content in skeletal muscle from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52(5): 1066–72. *Artículo en el que se describe como el AICAR aumenta los niveles de glucosa en la superficie celular del músculo esquelético a través de la estimulación del GLUT4 en pacientes diabéticos.*

Kurth-Kraczek EJ, Hirshman MF, Goodyear LJ, Winder WW. 5' AMP-activated protein kinase activation causes GLUT 4 translocation in skeletal muscle. *Diabetes.* 1999; 48: 1667-71. *Artículo en el que se demuestra que la activación de la AMPK causa la translocación de GLUT4 en el músculo esquelético.*

Lee WJ, Kim M, Park HS, Kim HS, Jeon MJ, Oh KS, Koh EH, Won JC, Kim MS, Oh GT, Yoon M, Lee KU, Park JY. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR alpha and PGC-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340(1): 291–5. *Artículo en el que se explica que la activación de la AMPK aumenta la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético mediante la activación de PPAR y PGC- 1.*

Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med.* 2000; 6(9): 998–1003.

Minokoshi Y, Haque MS, Shimazu T. Microinjection of leptin into the ventromedial hypothalamus increases glucose uptake in peripheral tissues in rats. *Diabetes.* 1999; 48(2): 287–91. *Artículo en que se comenta los efectos que produce la microinyección de la leptina en el hipotálamo ventromedial responsable de aumentar la captación de glucosa en los tejidos periféricos en ratas.*

Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature.* 2002; 415(6869):339–43. *Artículo en el que se describe que la leptina estimula la oxidación de ácidos grasos mediante la activación de la AMPK.*

Momcilovic M, Hong SP, Carlson M. Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase in vitro. *J Biol Chem.* 2006; 281: 25336-25343.

Muoio DM, Seefeld K, Witters LA, Coleman RA. AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3- phosphate acyltransferase is a novel target. *Biochem J.* 1999; 338(Pt 3): 783-91. *Artículo en el que se confirma que la AMPK regula de igual manera la síntesis de triglicéridos y la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo.*

Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74(5): 1124–36. *Artículo en el que se presenta el fenómeno de preacondicionamiento isquémico responsable de retrasar la lesión celular letal en el miocardio.*

Nishino Y, Miura T, Miki T, Sakamoto J, Nakamura Y, Ikeda Y, Kobayashi H, Shimamoto K. Ischemic preconditioning activates AMPK in a PKC-dependent manner and induces GLUT4 up-regulation in the late phase of cardioprotection. *Cardiovascular research*. 2004; 61(3): 610–9.

Saha AK, Schwarsin AJ, Roduit R, Masse F, Kaushik V, Tornheim K, et al. Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside. *J Biol Chem*. 2000; 275: 24279-83.

Scott JW, Hawley SA, Green KA, Anis M, Stewart G, Scullion GA, Norman DG, Hardie DG. CBS domains form energy-sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations. *J Clin Invest*. 2004; 113: 274-284.

Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med*. 2005; 11(10): 1096–103. *Artículo en el que se presenta a la adiponectina como enzima protectora de la lesión miocárdica mediante la activación de mecanismos dependientes de AMPK y COX-2.*

Sim AT, Hardie DG. The low activity of acetyl-CoA carboxylase in basal and glucagon stimulated hepatocytes is due to phosphorylation by the AMP-activated protein kinase and not cyclic AMP-dependent protein kinase. *FEBS Lett*. 1988; 233: 294-298.

Sullivan JE, Brocklehurst KJ, Marley AE, Carey F, Carling D, Beri RK. Inhibition of lipolysis and lipogenesis in isolated rat adipocytes with AICAR, a cell-permeable activator of AMP-activated protein kinase. *FEBS Lett*. 1994; 353: 33-6. *Artículo que explica la inhibición de la lipólisis y la lipogénesis en adipocitos de rata aislados con AICAR.*

Viollet B, Foretz M, Guigas B, Horman S, Dentin R, Bertrand L. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J Physiol*. 2006; 574: 41-53.

Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin*

Invest. 2003; 112(1): 91–100. *Artículo que determina que la adiponectina derivada de la grasa alivia las enfermedades del hígado graso alcohólicas y no alcohólicas en ratones.*

Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. Nat Med. 2001; 7(8):941–6. *Artículo que comenta que la adiponectina revierte la resistencia a la insulina asociada tanto a la obesidad como a la lipodistrofia.*

Yin W, Mu J, Birnbaum MJ. Role of AMP-activated protein kinase in cyclic AMP-dependent lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. J Biol Chem. 2003; 278: 43074-80.