

## ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

### **El papel de la AMPK en el organismo, su activación durante el ejercicio y su potencial como modelo para el desarrollo de fármacos miméticos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II**

**AMPK role in the organism, it's activation during exercise and it's potential as a model for the development of mimetic drugs in the treatment of type II diabetes mellitus**

**C. M. Ortiz-Vilchis<sup>a,\*</sup>**

Recibido: 04 de diciembre de 2015

Aceptado: 04 de abril de 2016

Handle: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/66662>

#### PALABRAS CLAVE

Diabetes; AMPK;  
Molecular;  
Compuesto 14;  
Mimético; Ejercicio;  
Metformina;  
Diabetes  
mellitus tipo II;  
Insulina; PPRAY;  
Hiperinsulinemia;  
MAP/ERK;  
PI-3K; LKB1; IRS1;  
GLUT4; PFKL;  
ZMP; Endurobol;  
AICAR.

#### RESUMEN

La AMPK es una enzima heretotrimerica que cumple un papel clave en la regulación de vías catabólicas durante el estrés celular. El mecanismo de activación de la enzima AMPK en los tejidos toma lugar en diferentes condiciones fisiológicas, situaciones de ayuno prolongado y ardua actividad física. Su estimulación es principalmente desencadenada por un incremento en el índice de AMP: ATP, que es esencialmente un indicador de inanición celular, ello se traduce con la activación de vías catabólicas (aumentando la producción de ATP), a mencionar, el transporte de glucosa, la glucólisis y la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos; en paralelo desactivando o limitando vías anabólicas, como la síntesis de proteínas y la gluconeogénesis. La metformina, fármaco de primera línea usado para el tratamiento de la enfermedad diabética, cuyo mecanismo de acción se mantuvo en el misterio hasta hace poco, activa AMPK al incrementar la concentración de AMP citosólico, lo cual ha llevado al concepto de que la AMPK posee un potencial farmacéutico importante para el tratamiento de pacientes con resistencia a la insulina (como en la diabetes tipo 2) y es de hecho, el objetivo de los medicamentos existentes y las hormonas que mejoran la sensibilidad a la insulina.

<sup>a</sup> Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.

\* Autor para correspondencia: [halcyonatic@gmail.com](mailto:halcyonatic@gmail.com) (Ortiz-Vilchis).

**KEYWORDS:**

Diabetes; AMPK; molecular; compound 14; mimetic; exercise; metformin; type II diabetes; insulin; PPRAY; hyperinsulinemia; MAP/ERK; PI-3K; LKB1; IRS1; GLUT4; PFKL; ZMP; endurobol; AICAR.

**ABSTRACT**

AMPK is a heterotrimeric enzyme that plays a key role in the regulation of many catabolic pathways during cellular stress. The mechanism of activation of the enzyme AMPK in the tissues takes place at different physiologic conditions, starvation situations and intensive physical activity. Its stimulation is mainly triggered by an increase in the AMP: ATP ratio, which is essentially an indicator of cellular starvation, this translates in the activation of catabolic pathways (increasing ATP production), to mention, the transport of glucose, glycolysis and the  $\beta$ -oxidation of fatty acids; in parallel deactivating or limiting anabolic pathways, like protein synthesis and gluconeogenesis. Metformin, the first line drug used for the treatment of diabetic disease, which mechanism of action was maintained in the mystery up until lately, activates AMPK by increasing cytosolic AMP concentration. This has led to the concept that AMPK possesses the important pharmaceutical potential for the treatment of patients with insulin resistance (like in type II diabetes) an it's in fact, the objective of existent drugs and hormones that enhance insulin sensibility.

**INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta aproximadamente a 390 millones de personas globalmente, la Federación Internacional de Diabetes FID estima que esta cifra incrementa 50% en 2035<sup>1</sup>. Esta enfermedad resulta en la falla de la glucosa de alcanzar el interior de la célula para procesarse como energía, comúnmente ésta se encuentra en 2 formas cercanamente vinculadas por estados hiperglicémicos<sup>2</sup>; la diabetes tipo 1 (DM1), donde el páncreas cesa de producir insulina, hormona responsable de desencadenar la captación celular de glucosa y la diabetes tipo 2 (DM2) en la cual el problema reside en la insensibilidad de las células del organismo a la presencia de insulina. La DM1 es causada comúnmente por una respuesta autoinmune, la DM2 es generalmente, pero no siempre, causada por una dieta nutricionalmente pobre, cuya consecuencia es la obesidad<sup>3</sup>.

La insulina exógena es requerida para el control de la DM1, mientras que la medicación de la DM2 se centra en fármacos que sirvan para decremento de la glucemia, aumentando su captación celular<sup>3</sup>. Aproximadamente dos tercios de quienes padecen DM2 son indicados con la administración de al menos un fármaco, siendo la mayor parte de las veces la metformina<sup>4</sup>, ésta reduce la producción de glucosa en el hígado, proceso regulado al alza en la diabetes, primariamente como una respuesta a los niveles intracelulares bajos de glucosa<sup>5</sup>. Otros mecanismos de la metformina, como el incremento en la captación de azúcares sanguíneos, no se comprenden totalmente<sup>6</sup>, sin embargo, el más favorecido por teóricos es el incremento en la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), es importante mencionar que existen evidencias que apoyan el trasfondo teórico<sup>7</sup>.

La formación de adenosina trifosfato (ATP) es la meta final de todo sistema energético orgánico, traduciéndose en la degradación de esta molécula que permite al organismo funcionar. La ATP es eventualmente separada a ADP, y posteriormente a AMP (adenosina difosfato y monofosfato, respectivamente) antes de ser refosforilado de vuelta a ATP.

La AMPK es una enzima heterotrimerica formada por una subunidad  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ ; cada una de estas subunidades juega un papel específico tanto en la estabilidad como en la actividad de la AMPK<sup>8</sup>. Además su participación es clave en la regulación de procesos catabólicos, (producción de energía), incluyendo la captación celular de glucosa. La activación de AMPK es primariamente desencadenada por el incremento en el índice AMP: ATP, que es esencial como indicador de la inanición celular, detectada específicamente por la subunidad  $\gamma$  que incluye 4 dominios particulares de cistation beta sintasa (CBS), dando a la AMPK sensibilidad a los cambios al alza de la concentración citosólica de AMP<sup>9</sup>. La metformina, fármaco de primera línea usado para el tratamiento de la enfermedad diabética, cuyo mecanismo de acción se mantuvo en el misterio hasta hace poco, activa AMPK al incrementar la concentración de AMP citosólico<sup>10</sup>.

**LA PATOLOGÍA DE LA DIABETES**

La diabetes mellitus tipo 2 es causada por una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y una inadecuada respuesta secretora por las células beta pancreáticas (deficiencia relativa de insulina). Aproximadamente entre 90% y 95% de los pacientes diabéticos presentan este tipo 2 de la enfermedad; la mayoría presentan sobrepeso (índice de masa corporal superior

a 24.99). Aunque esta enfermedad se considera clásicamente de inicio adulto la prevalencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes ha ido en incremento debido a los altos índices de obesidad entre niños y adolescentes de 5 a 20 años de edad<sup>11</sup>.

La diabetes mellitus no es sólo una enfermedad, sino una constelación de desórdenes metabólicos cuya característica común es la hiperglicemia, ésta resulta de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglicemia crónica y la desregulación metabólica de la diabetes mellitus pueden estar asociadas con daños secundarios a múltiples sistemas orgánicos, especialmente en riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos, siendo la principal causa de la nefropatía terminal, ceguera en edad adulta, y amputaciones no traumáticas de extremidades<sup>12</sup>.

### Diagnóstico

Los niveles de glucosa sanguínea normalmente son mantenidos en un rango muy estrecho, usualmente de 79-120 mg/dL. El diagnóstico de la diabetes es establecido por la elevación en la glucosa sanguínea, medida por uno de los siguientes 3 criterios:

**Tabla 1. Criterios de la elevación en la glucosa sanguínea**

Criterios	
Medición aleatoria de glucemia	Concentración de 200 mg/dL o mayor a ésta, con signos y síntomas clásicos (nausea, vomito, dificultad respiratoria respiración de Kussmaul por cetoacidosis).
Concentración de glucosa en el ayuno	Concentraciones iguales o mayores a 126 mg/dL de glicemia en más de 2 consultas externas
Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)	Utilizando una bebida o solución de dextrosa de 100 mg se mide una concentración de glucosa de 200 mg/dL o mayor 2 horas después de la carga estándar del carbohidrato (79g de glucosa).
Los desequilibrios en el metabolismo de carbohidratos progresan en un continuo. Las personas con valores de glucosa sérica en ayuno menores a 110 mg/dL o menos de 140 mg/dL para una prueba OGTT, son considerados euglicémicos. Sin embargo, aquellos con una glucosa sérica en ayuno mayor a 110, pero menor a 126 mg/dL son considerados de padecer tolerancia disfuncional a la glucosa, conocidos también como prediabéticos <sup>13</sup> .	

Las personas con tolerancia disfuncional a la glucosa tienen mayor riesgo de sufrir diabetes franca si no son tratadas adecuadamente, entre 5% y 10% desarrollan enfermedades secundarias a la diabetes (retinopatía, nefropatía o neuropatía) en un periodo mínimo de 10 años. Asimismo el riesgo cardiovascular específico aumenta, lo cual predispone de manera marcada al desarrollo de aterosclerosis, como consecuencia del metabolismo anormal de carbohidratos y la coexistencia de manifestaciones acompañantes al síndrome metabólico, como son la presencia de dislipidemias<sup>14</sup>.

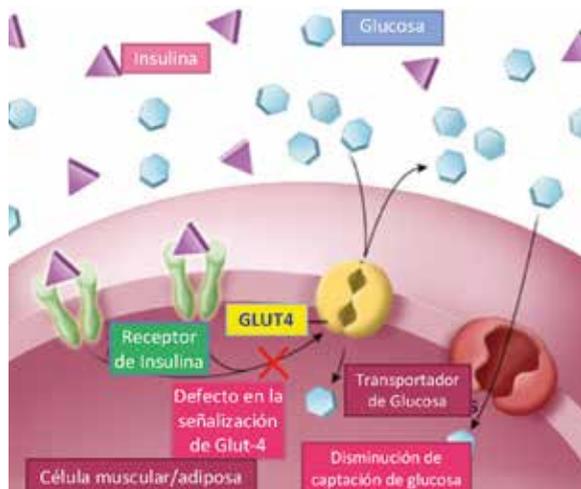
### Base molecular de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es definida como la falla en la respuesta de los tejidos del organismo para responder a las funciones de ésta, lo cual genera decremento en la captación de la glucosa en el musculo, reducida glucólisis y oxidación de ácidos grasos en el hígado e inhabilidad de suprimir la gluconeogénesis hepática.

La explicación más aceptada para esta deficiencia es la incapacidad de translocación normal de los transportadores GLUT4 (Figura 1) a la membrana celular, especialmente presentes en el musculo esquelético y tejido adiposo, debido a un defecto en la vía de señalización de la insulina mediada por receptores de tipo tirosina quinasa<sup>15</sup>.

Una variedad de defectos funcionales ha sido reportada en las vías de señalización de la insulina en estados de resistencia a ésta (por ejemplo, la reducción en la fosforilación dependiente de la activación del receptor de insulina y la cascada de señalización de la misma), ello atenúa la transducción de señales. Ciertos factores como la obesidad juegan un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina<sup>16</sup>.

**Figura 1. Diabetes Tipo 2: resistencia a la Insulina**



Esta imagen es un posible mecanismo de la resistencia a la insulina en la célula debido a una deficiencia en la vía de señalización celular para la translocación de transportadores GLUT4.<sup>27</sup>

Particularmente, en la obesidad el tejido adiposo no es únicamente un medio de almacenaje pasivo de grasa; éste puede operar como un órgano endocrino funcional, liberando adipocinas en respuesta a estímulo extracelular o cambios en el estado metabólico. Estas adipocinas son citosinas especializadas que permiten la liberación concomitante de mediadores inflamatorios y a su vez potencian la inhibición de vías de señalización para la sensibilización de insulina en los tejidos periféricos del organismo<sup>17</sup>.

### El papel del exceso de ácidos grasos libres (FFAs)

Estudios de cohorte han demostrado correlación inversa entre los ácidos grasos libres (FFAs) durante el ayuno y la sensibilidad a la insulina. El nivel de triglicéridos intracelulares usualmente está incrementado en el músculo y tejidos hepáticos de personas obesas debido a que el exceso de FFAs se encuentra depositado en estos órganos.

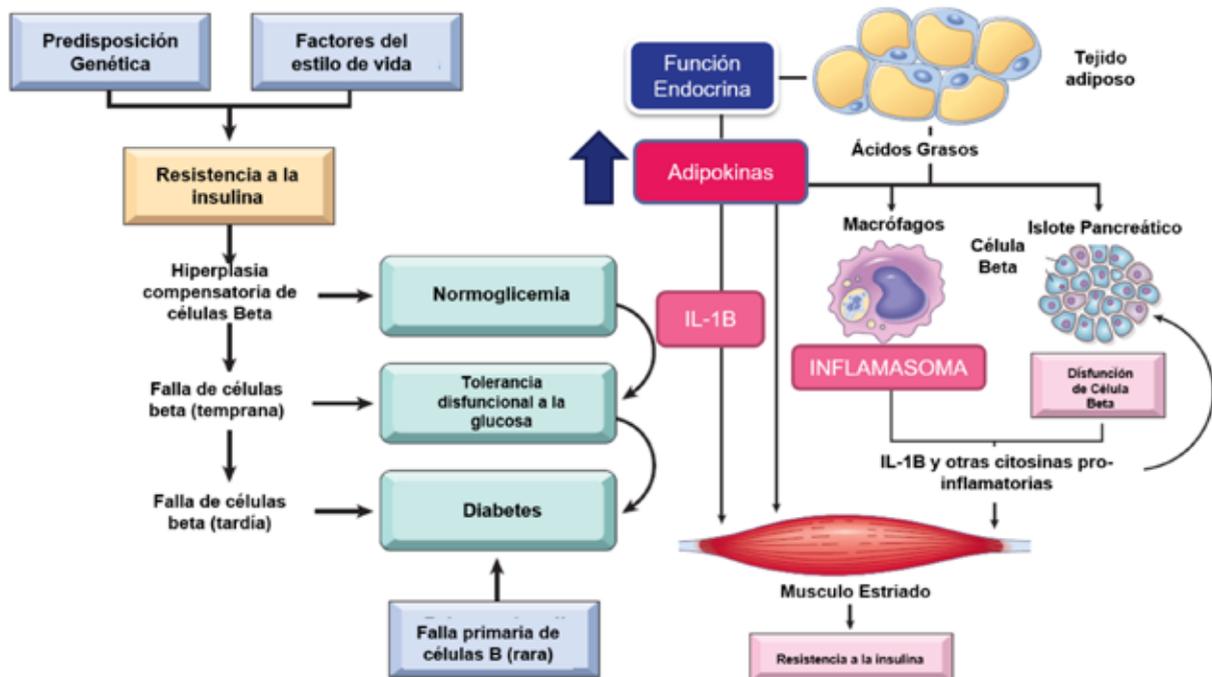
Los triglicéridos intracelulares y productos del metabolismo de ácidos grasos son potentes inhibidores de la señalización de insulina y resultante en un estado adquirido de resistencia a ésta. Los efectos lipotóxicos de los FFAs son mediados a través del decremento en la actividad clave de proteínas señalizadoras de la insulina<sup>18</sup>.

### Papel de la inflamación

En los últimos años, la inflamación ha surgido como una variable importante en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. Actualmente, esta inflamación permisiva (no mediada de manera autoinmune como la diabetes tipo 1 sino más bien por citosinas proinflamatorias que son secretadas en respuesta a nutrientes en exceso como los FFAs) resulta tanto en resistencia periférica a la insulina como en disfunción de células beta pancreáticas.

El exceso de FFAs dentro de los macrófagos y células beta pancreáticas puede activar el denominado inflammasoma, un complejo multiproteico citoplasmático que lleva a cabo la secreción de la citosina interleucina IL-1 $\beta$  (figura 2), la cual media la secreción de citosinas pro-inflamatorias adicionales desde los macrófagos, islotes pancreáticos, y otras células que son liberadas a la circulación y actúan en los sitios principales de acción de la insulina para promover la resistencia del tejido a ésta<sup>19</sup>. Por lo tanto, el exceso de FFAs puede impedir la señalización de la insulina directamente en los tejidos periféricos, así como indirectamente a través de la liberación de citosinas inflamatorias. Con base en esta premisa se justifica el uso de fármacos antagonistas de la IL-1 $\beta$ .

Figura 2. Patofisiología de la diabetes mellitus tipo II



Evolución completa de la enfermedad de la diabetes mellitus tipo II, involucrando los cambios moleculares y fisiológicos del organismo en respuesta a la liberación de citosinas pro-inflamatorias y su efecto en los tejidos diana al irrumpir con las vías de señalización celular disminuyendo la acción de la insulina sobre estos, derivando en el desarrollo de resistencia a la insulina periférica.<sup>28</sup>

El papel de la AMPK en el organismo, su activación durante el ejercicio y su potencial como modelo para el desarrollo de fármacos miméticos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II

C. M. Ortiz-Vilchis

### Acción de la AMPK en el organismo

La AMPK actúa como un interruptor metabólico maestro, regula diversos sistemas intracelulares, incluyendo la captación de glucosa, beta oxidación de ácidos grasos y la biogénesis del transportador de glucosa 4 (GLUT4), así como el mantenimiento de la mitocondria. (Figura 3)

**Figura 3. Acción de la AMPK en respuesta al estrés celular (bajo ATP)**



Acción de la AMPK en respuesta al estrés celular (bajo ATP), activando vías de señalización para la translocación de receptores GLUT4, así como la redirección del metabolismo celular a preferencia de vías catabólicas.

La capacidad energética sensitiva de la AMPK puede atribuirse a su habilidad para detectar las fluctuaciones en el índice AMP: ATP que toman lugar durante el descanso y ejercicio (implicando una estimulación del músculo esquelético).

Durante esta estimulación el AMP citosólico incrementa, mientras el ATP disminuye, permitiendo el cambio al alza de la AMPK como buen sustrato para su activación vía un complejo en cascada de quinasas, los niveles elevados de AMP mantienen activada a la AMPK por una fosforilación en su unidad de treonina 172 (unidad que es inactivada por la fosforilación dada por la enzima 2C $\alpha$ )<sup>20</sup>. El complejo enzimático de la AMPK está conformado por 3 proteínas: adaptador relacionado a STE, proteína MO25 y LKB1 (quinasa serina/treonina).

Durante el ejercicio físico extenuante la actividad de la AMPK incrementa y la célula muscular experimenta estrés metabólico originado por una demanda extrema de ATP. Posterior activación, la AMPK incrementa los niveles de energía celular al inhibir vías anabólicas consumidoras de energía (síntesis de ácidos grasos, síntesis de proteína, etc.) mientras que se estimulan vías catabólicas productoras de energía (oxidación de ácidos grasos, transporte de glucosa, etc.).

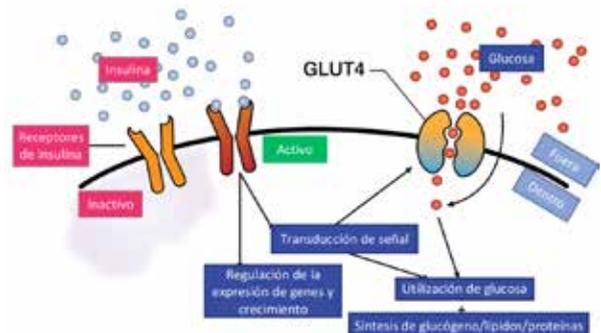
Varias adaptaciones bioquímicas del músculo esquelético que toman lugar durante un episodio de ejercicio o una extendida duración de entrenamiento, como el incremento en la biogénesis y capacidad mitocondrial,

incremento en el glucógeno muscular e incremento en las enzimas que se especializan en la captación de glucosa en las células como GLUT4 y hexoquinasa II son mediadas en parte por el complejo de la AMPK activado<sup>21</sup>.

El efecto en cadena comienza con la mejora en la expresión de IRS1 (receptor del sustrato de insulina 1) en la membrana celular permitiendo sensibilizarla a las acciones de la insulina, ésta desencadena la vía MAP quinasa encargada de la expresión de la quinasa LKB1 (supresor tumoral) que inactiva vías anabólicas en la célula; en paralelo, la activación de la vía fosfoinositol 3-quinasa (PI-3K) promueve la expresión de la enzima hexoquinasa II (encargada de la conversión de glucosa a glucosa 6 fosfato) y de la enzima PFKL (fosfofructoquinasa de tipo hepática, encargada de la transformación de fructosa 6 fosfato a fructosa 1, 6 bifosfato, elemental durante la glucólisis)<sup>22</sup>.

Una de las más importantes funciones de la vía PI-3K es la biosíntesis y translocación de transportadores GLUT4 a la membrana de células musculares y tejido adiposo, permitiendo mejorar enormemente la captación de glucosa al interior de éstas:

**Figura 4. Acción de la insulina en la activación de la vía PI-3K**



Acción de la insulina en la activación de la vía PI-3K, promoviendo la transducción de señales para la translocación de transportadores GLUT4 a la membrana celular, mejorando la captación y utilización de glucosa.<sup>30</sup>

Tomando en cuenta esta cadena de adaptación celular podemos observar la gestión de la AMPK como interruptor en la redirección de vías metabólicas celulares en preferencia de procesos catabólicos durante estados de estrés, mejorando la posibilidad de supervivencia de la célula y el aprovechamiento íntegro de sus nutrientes en reserva<sup>23</sup>.

Siendo uno de los recursos más importantes del organismo durante el ejercicio, la isquemia y la enfermedad diabética para compensar, tanto la demanda extrema de nutrientes en los tejidos metabólicamente activos como durante los estados de estrés celular, mediados por inanición celular derivada de la falta de captación de nutrientes por éstas.



Como consecuencia, se promueven los mecanismos antes explicados de la AMPK; la metformina y otros biguanidos antagonizan la acción del glucagón, reduciendo los niveles de glucosa durante el ayuno, concomitante existe un incremento en la secreción de péptido similar a glucagón 1, el cual modifica la microbiota intestinal mejorando la captación de glucosa en está restringiendo su entrada al organismo<sup>26</sup>. Estos efectos en conjunto denotan la característica pérdida de peso del diabético bajo tratamiento farmacológico.

## CONCLUSIÓN

Diversos estudios han demostrado que el ejercicio induce la activación del AMPK en sujetos diabéticos y no diabéticos. Conociendo el funcionamiento del AMPK podemos decir que el ejercicio solo es la mejor forma de prevenir la progresión de enfermedades como la diabetes y limitar sus asociaciones; las posibilidades de combinar medicamentos como la metformina con regímenes de ejercicio han demostrado un completo éxito en la mejora de la calidad de vida. Si algo es cierto es que ningún tratamiento farmacológico es satisfactorio si este no toma en cuenta la integridad del paciente y su entorno, desde el tipo de alimentación hasta la cantidad de actividad física que realice diariamente, sin olvidar la evaluación del tratamiento a largo plazo permitiendo confirmar su índice de efectividad en la patología determinada del paciente.

Probablemente en los próximos años el desarrollo de nuevos medicamentos antidiabéticos sea una realidad, los cuales se caracterizarán por mecanismos de acción dirigidos específicamente a las subunidades determinantes de la activación de moléculas como la AMPK, sin dañar los complejos enzimáticos y energéticos de la célula que predispongan a simular situaciones de emergencia que formen a la célula a un estrés innecesario, como tiene a realizarlo la metformina. El desarrollo de un fármaco que logre englobar las acciones de los mencionados en este artículo sería un eficiente progreso en el tratamiento y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes diabéticos, limitando los efectos secundarios que los regímenes farmacológicos puedan causar actualmente.

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Federation, International Diabetes. IDF DIABETES ATLAS. 6th ed. 166 Chaussee de La Hulpe B-1170 Brussels, Belgium: De Visu Digital Document Design; 2013.
2. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335–1343
3. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. RSSDI textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. New Delhi: New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
4. Ripsin CM KHUR. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *American family physician*. 2009;79(1):29–36.
5. Rippe et al. *Manual of intensive care medicine*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
6. Rena G. R. Pearson E. Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013;56:1898–1906.
7. R Burcelin. The antidiabetic gutsy role of metformin uncovered?. *Gut*. 2013;63(5):706–707.
8. Stapleton D, Mitchelhill KI, Gao G, et al. Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(2):611-614.
9. Adams J et al. Intrasteric control of AMPK via the gamma1 subunit AMP allosteric regulatory site. *Protein Science*. 2004;13:155-65.
10. Zhou G et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;108:1167-1174.
11. Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Medicine*, 2006 Enero;12(1):75-80.
12. Consultado el 2 de diciembre de 2015. [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index3.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html).
13. International Expert, Committee. "International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32(7):1327-34.
14. John A Colwell et al. Pathogenesis of Atherosclerosis in Diabetes Mellitus. *American Diabetes Association*. 1981;4(1):121-133.
15. EO O. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscleuced muscle mitochondrial marker enzyme expression in mice. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(2):275-8.
16. Shlomo M et al. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

17. Minokoshi Y et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415:339-43.
18. Risérus Uf, et al. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res*. 2009;48(1):44-51.
19. Dinarello CA et al. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;14(4):314-2.
20. Suter M et al. Dissecting the role of 5'-AMP for allosteric stimulation, activation, and deactivation of AMP-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2006 Octubre;(281): p. 32207-16.
21. Bergeron R et al. Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;282:1340-1346.
22. Holmes BF et al. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *Journal of Applied Physiology*. 1999;87(5):1990-1995.
23. Marsin AS et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr Bio*. 2000 Octubre; 10(20):1247-1255.
24. Taylor EB et al. Long-chain acyl-CoA esters inhibit phosphorylation of AMP-activated protein kinase at threonine-172 by LKB1/STRAD/MO25. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:1055-61.
25. Jones JR et al. Deletion of PPAR $\gamma$  in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(17):6207-6212.
26. R B. The antidiabetic gutsy role of metformin uncovered? *Gut*. 2013 Julio;(63):706-707.
27. Consultado el 13 de octubre de 2015. <http://dte.ucsf.edu/images/charts/1.e.jpg>.
28. Kumar V. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
29. Ortiz-Vilchis CM. Redirección del metabolismo celular y translocación de receptores GLUT4 durante el estrés celular por miedo de la activación de la AMPK. 2015.
30. Consultado el 2 de diciembre de 2015. <http://musom.marshall.edu/graphicdesign/ibooks/website-portfolio-images/Microbiology/Clinical%20Pharmacology/Insulin%20Mechanism%20of%20Action-MU.png>.
31. Korbonits IP&M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *NATURE REVIEWS ENDOCRINOLOGY*. 2014;10:143-156.