



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**RELACIÓN ENTRE LA SECRECIÓN DE INSULINA ESTIMULADA POR
GLUCOSA Y LOS INHIBIDORES DE LA VÍA DE LAS MAPK**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNO: JUAN ORTIZ VÁSQUEZ
PROFESOR GUÍA: Dr. Cs. TM. SERGIO WEHINGER WEHINGER

TALCA-CHILE
2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

ÍNDICE

Contenidos	Página
1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVOS	8
3.1 Objetivo general	8
3.2 Objetivos específicos	8
4. METODOLOGÍA	9
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	10
5.1 Fisiología del metabolismo de glucosa	10
5.2 Diabetes Mellitus	11
5.2.1 Tipos de Diabetes	12
5.3 Páncreas	15
5.3.1 Islotes de Langerhans	16
5.4 Insulina	17
5.4.1 Actividad de la insulina	19
5.4.2 Transportadores de glucosa	20
5.4.3 Receptor de insulina	22
5.4.4 Vías de señalización	22
5.4.4.1 Vía de las MAPK	23
5.4.4.2 Vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)	24
5.4.5 Resistencia a la insulina	27
5.4.6 MAPK y resistencia insulínica	27
5.4.6.1 ERK1/2	29
5.4.6.2 JNK	31
5.4.6.3 p38	34
6. CONCLUSIÓN	37
7. BIBLIOGRAFÍA	39

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Contenidos	Página
1. Tabla 1. Diferencias entre Diabetes Mellitus tipo 1 y 2.....	15
2. Figura 1. Molécula de insulina	17
3. Tabla 2. Efectos de la insulina sobre tejido adiposo, músculo e hígado.....	20
4. Figura 2. La señalización de insulina regula la exocitosis de GLUT4 al activar la maquinaria de tráfico.....	21
5. Figura 3. Activación de la vía de las MAPK por acción de la insulina...	24
6. Figura 4. Activación de la vía de la PI3K/AKT por la insulina.....	26
7. Figura 5. Las cascadas ERK1/2, P38 y JNK MAPK.....	28
8. Figura 6. Mecanismos moleculares de JNK1 y JNK2 que llevan a resistencia a la insulina en obesos.....	33

1. RESUMEN

Hoy en día la Diabetes Mellitus es una de las enfermedades más prevalentes y asociadas a condiciones de morbilidad y mortalidad, produciendo un gran número de muertes en el mundo. Los factores que pueden llevar a una persona a padecerla son variados, pero el rol que juega la insulina en esta patología es una de las claves para comprender cómo y por qué se produce, también a su vez el estudio de su acción y síntesis en el organismo representa una de las principales líneas para la búsqueda de nuevos y mejores tratamientos.

Actualmente las principales líneas de tratamiento que se utilizan en pacientes que presentan resistencia o nula actividad de la insulina, se basan en la administración de insulina exógena, lo cual en muchos casos es muy invasivo. Es por esto que los últimos estudios buscan una manera de estimular la síntesis de insulina por las células β pancreáticas sin tener que administrarla de manera intradérmica.

Las MAPK son un grupo de enzimas quinasas que regulan una gran variedad de funciones celulares. Se ha visto que el aumento de la expresión de distintas MAP quinasas ligadas a estrés puede afectar la secreción de insulina, y por lo tanto pueden producir Diabetes a largo plazo, es por esto que la siguiente revisión bibliográfica se enfoca en la recopilación de los resultados de una serie de estudios que se han realizado en los últimos años y que buscan evaluar si la respuesta insulínica frente a glucosa puede verse afectada al inhibir distintas MAP quinasas ligadas a estrés.

2. INTRODUCCIÓN

La insulina es una hormona pancreática que tiene como función principal la regulación del metabolismo de la glucosa, ya que al unirse a su receptor en la membrana celular permite que los receptores de glucosa GLUT 4 aumenten en cantidad en la misma y por lo tanto esta comience a entrar a la célula. Cuando existen concentraciones muy altas de glucosa en la sangre o defectos en la secreción de la insulina, se produce una resistencia a la insulina, lo cual puede terminar asociándose a Diabetes Mellitus tipo 2, la cual, si bien tiene tratamiento, trae consigo fuertes consecuencias para quienes las padecen y en muchos casos desencadena complicaciones en diversos órganos, teniendo consecuencias fatales. Actualmente el estilo de vida que lleva la población, la mala alimentación, el sedentarismo y los cambios culturales han llevado a que la Diabetes en general, forme parte de las diez enfermedades que más muertes causan en el mundo.

El músculo esquelético juega un rol fundamental en la regulación del metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética, ya que es el principal tejido responsable del clearance de glucosa dependiente de insulina, explicando más del 80% de la captación de glucosa en todo el cuerpo. A pesar de los altos niveles de captación de glucosa por el músculo, la concentración intracelular de glucosa libre no cambia significativamente, lo que indica que la glucosa es rápidamente metabolizada y que su transporte a través de la membrana es el paso limitante de su velocidad de utilización.

Debido a la importancia de la regulación de funciones metabólicas promotoras de crecimiento y la proliferación celular, las acciones de la insulina son altamente reguladas para promover el adecuado funcionamiento metabólico y balance energético. Cuando existe una alteración de estos mecanismos se produce la resistencia a la insulina, la cual es una de las principales manifestaciones patológicas asociadas con la Diabetes Mellitus tipo 2.

La cascada de MAPK es un grupo de vías de señalización dependiente de enzimas quinasas que regulan una amplia variedad de procesos celulares, los que incluyen: proliferación, diferenciación, apoptosis y respuesta celular a estrés. Una desregulación o un mal funcionamiento de estas cascadas pueden inducir o participar en la aparición de patologías como cáncer, diabetes o enfermedades autoinmunes. Se ha visto que algunas de las quinasas involucradas en estas cascadas, como p38, JNK y ERK 1/2, en condiciones de estrés, pueden inducir una disminución en la secreción de insulina, por lo cual se ha propuesto que su inhibición en células β pancreáticas podría producir un aumento en la secreción de insulina en bajas y altas concentraciones de glucosa *in vitro*. Es por esto que en la presente revisión, se describirá y analizará la literatura más relevante y actualizada al respecto.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

- Establecer la relación entre las MAPK p38, ERK1/2 y JNK sobre la secreción de insulina estimulada por glucosa.

3.2 Objetivos Específicos:

- Describir los mecanismos moleculares y la regulación de la secreción de insulina estimulada por glucosa.
- Detallar las distintas vías de señalización de ERK1/2, JNK y p38.
- Establecer vínculos moleculares entre las vías de señalización de ERK1/2, JNK y p38 con la secreción de insulina estimulada por glucosa.

4. METODOLOGÍA

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática, la cual se realizó principalmente usando PubMed en junio y julio de 2019, utilizando términos de búsqueda como “Insulin secretion” o “Insulin stimulation MAPK” y “MAPK pathways”. Esto resultó en 558581 artículos, de los cuales se limitó a ensayos clínicos (n=3083), filtrado usando el término “human” (n=3021). Se utilizaron también reviews y artículos publicados desde el año 2000, con algunas excepciones, para presentar el conocimiento establecido y determinar el contexto de fondo, mientras que, para identificar las actualizaciones recientes, la búsqueda se redujo a los artículos publicados después de 2010: esto resultó en 1050 artículos. Cada cita incluida fue traducida literalmente para facilitar su entendimiento.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1 Fisiología del metabolismo de la glucosa

Cuando consumimos alimentos, estos son digeridos y absorbidos por el tracto intestinal hacia la sangre. Usualmente ingerimos más de los que hasta cierto punto necesitamos. Una parte de estos alimentos es usada inmediatamente, pero otra parte es almacenada para usarla más tarde. Esto es especialmente cierto para los carbohidratos y las grasas. Las grasas son almacenadas en los adipocitos para usarla como energía a futuro. Los carbohidratos son almacenados como glicógeno en el hígado y el músculo esquelético, también, para ser usado como energía a futuro, especialmente para el cerebro, el cual es completamente dependiente de glucosa para su función. La insulina es necesaria para el transporte de la glucosa al interior de las células de ciertos tejidos, ya sea para utilizarlo como energía o almacenarla. Esto también facilita la captación y almacenamiento de ácidos grasos por los adipocitos, así como también ayuda a la captación de aminoácidos por todas las células. Una deficiencia en la insulina resulta en una reversa de estos procesos y en esencia crea un estado equivalente a la inanición¹.

5.2 Diabetes Mellitus

Actualmente, la Diabetes Mellitus está en el puesto número siete dentro de las diez enfermedades que más muertes causan en el mundo, tendencia que se mantiene en Chile. Si bien dentro de los muchos factores que pueden desencadenarla encontramos el componente genético-familiar, frecuentemente poligénico, hoy este se ve exacerbado debido a la mala alimentación y el sedentarismo de la población, los cuales combinados van a llevar irremediablemente a problemas en el metabolismo de la glucosa y a la progresión hacia ciertos tipos de diabetes, en especial la diabetes tipo 2.

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia que se debe a defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos. La hiperglicemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción y fallo de diferentes órganos o tejidos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos². La insulina juega un rol fundamental en el ingreso del azúcar ingerido en la dieta al interior de la célula para ser utilizada como fuente de energía, por lo tanto si existe cualquier tipo de falla en su síntesis o en la forma en que esta actúa, se comienza a acumular en la sangre generando así daños al organismo.

Durante las últimas décadas, la prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado significativamente, principalmente como resultado del aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2. De acuerdo a las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, más de 422 millones de adultos en el mundo sufrían de diabetes en 2014, lo que

equivale a un 5,7% de la población mundial y se espera un aumento continuo en la prevalencia de esta enfermedad³.

La Diabetes representa la mayor causa de ceguera, falla renal, ataques al corazón y amputación de miembros inferiores. En 2016 se estimó que la causa de muerte de 1,6 millones de personas fue la diabetes y 2,2 millones de muertes fueron atribuidas en alto nivel de glucosa en la sangre en el año 2012, de las cuales más de la mitad fueron en personas menores a 70 años⁴.

5.2.1 Tipos de Diabetes

Existen dos tipos de Diabetes Mellitus, estos van a variar de acuerdo a su etiología (Tabla 1). La Diabetes Mellitus tipo 1 es una enfermedad genética del sistema inmune y los genes responsables de ella están ubicados en la banda DQ del brazo corto del cromosoma 6. Algunos de los genes de este brazo son mejor conocidos como el sistema mayor de histocompatibilidad y participan en el sistema inmune¹. Hasta ahora se han descubierto algunos genes como el *HLA-DQA1*0301*, *HLA-DQA1*0302*, *HLA-DQB-1*0602*, y *HLA-DQW1.2* que tienen relación con esta patología y que pueden llevar a que el propio sistema inmunitario ataque las células β del páncreas, impidiendo así la secreción de insulina. Para que esto ocurra, también es importante que tomar en cuenta los factores ambientales desencadenantes, si bien estos actualmente no están completamente identificados, se han establecidos algunos como por ejemplo algunos virus de la familia Coxsackie⁵ o el consumo

de leche de vaca en la niñez⁶, según algunos estudios incompletos que se han realizado en Escandinavia, donde la prevalencia de esta enfermedad es muy alta. La forma más común de esta patología se da en la edad preadolescente en la cual la masa de células β pancreáticas va disminuyendo considerablemente hasta que se presentan los síntomas y se requiere la administración de insulina exógena.

Por otra parte, tenemos la Diabetes Mellitus tipo 2, la cual es bastante difícil de describir etiológicamente, ya que lo que se conoce de ella va cambiando muy rápidamente a medida que se van realizando nuevos estudios y también ya que se puede clasificar como un conjunto de distintas enfermedades con diferentes bases genéticas y fisiopatológicas pero similares síntomas y progresión. En términos generales se trata de un desorden metabólico caracterizado por la inhabilidad de las células β pancreáticas para secretar insulina suficiente para el mantenimiento de los niveles de glucosa⁷, es la más común y se presenta con mayor frecuencia en personas de mediana edad y adultos mayores. También existe un componente poligenético ligado a ella, pero los genes específicos relacionados no han sido identificados aún, lo que sí se sabe es que estos genes controlan un gran número de reacciones químicas que ocurren en la célula β , como la secreción de insulina, la producción del receptor de insulina por la célula insulino-dependiente y la misma acción de la insulina al interior de la célula, dadas por las vías transduccionales celulares. Un defecto en alguno o varios de los genes relacionados con este proceso puede llevar a la deficiencia en alguna enzima, la cual puede ser clave en alguno de estos pasos, bloqueando así la acción de la insulina. A su vez esto puede interferir en la captación de glucosa por la célula, aumentando la producción de glucosa por el hígado (glucogenólisis y gluconeogénesis), previniendo la captación de glucosa y ácidos grasos por los adipocitos, aumentando la ruptura de los triglicéridos y causar otros defectos metabólicos¹.

El tratamiento para esta patología es variable y va a depender mucho del grado de avance que esta tenga en el paciente. Por ejemplo, en alguien que recién está comenzando con la Diabetes o presenta una prediabetes, con una mejora en el estilo de vida se podrían regular los niveles de glucosa en la sangre, mientras que para un paciente que tenga los niveles de glucosa en sangre muy altos es necesario la administración de algún fármaco hipoglicemiante como por ejemplo la metformina que disminuye la producción hepática de glucosa, retrasa su absorción intestinal y eleva la sensibilidad de la insulina en el músculo⁸.

La Diabetes gestacional es un tipo de Diabetes que afecta a las mujeres durante el embarazo, pero la mayoría de las veces desaparece una vez que nace el bebé, sin embargo, una mujer que sufre de este tipo de Diabetes tiene una mayor probabilidad de sufrir Diabetes tipo 2 más adelante en la vida.

También existen otros tipos de Diabetes que se pueden producir por otras causas, como el síndrome de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis), y la Diabetes inducida por drogas o fármacos (aquellas producidas por el uso de glucocorticoides, en el tratamiento de VIH/SIDA o después del trasplante de algún órgano)⁹.

Tabla 1. Diferencias entre Diabetes Mellitus tipo 1 y 2.

Fuente: Elaboración propia.

	<i>Diabetes Mellitus tipo 1</i>	<i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>
<i>Etiología</i>	Principalmente genética	Multifactorial
<i>Genes relacionados</i>	<i>HLA-DQA1*0301</i> <i>HLA-DQA1*0302</i> <i>HLA-DQB1*0602</i> <i>HLA-DQW1.2</i>	No han sido identificados aún
<i>Factores ambientales</i>	Posiblemente virus Coxsackie o consumo de leche de vaca	Malos hábitos alimenticios y sedentarismo
<i>Fisiopatología</i>	Sistema inmune ataca a las células β del páncreas	Células β pancreáticas no son capaces de secretar suficiente insulina
<i>Edad más frecuente</i>	Preadolescente	Personas de mediana edad y adultos mayores
<i>Tratamiento</i>	Administración de insulina	Mejora de estilo de vida y fármacos hipoglicemiantes

5.3 Páncreas

En los seres humanos consiste en un órgano de 70-150 gramos que mide 15-25 cm de longitud. Está conectado al duodeno por la ampolla de Vater, donde el conducto pancreático principal se une con el conducto biliar común. Los términos cabeza, cuello, cuerpo y cola se usan para designar regiones del órgano de proximal a distal. El páncreas consiste en dos tipos muy diferentes de tejido glandular, las células exocrinas que secretan enzimas en el intestino y las células endocrinas que secretan hormonas en el torrente sanguíneo¹⁰. La función exocrina es fundamental en el proceso de la digestión, ya que el páncreas secreta enzimas como la amilasa y la lipasa que tienen como propósito descomponer químicamente las grasas y proteínas ingeridas en pequeñas porciones que puedan ser absorbidas por el intestino, esta función se encuentra presente en todo el páncreas,

aunque con un claro predominio en la cabeza. La función endocrina tiene relación con la síntesis de hormonas, siendo la más importante de estas la insulina, ya que es fundamental para la regulación de los niveles de azúcar en la sangre. Las células responsables de la producción de esta hormona no se encuentran distribuidas en forma homogénea por todo el páncreas, si no que se concentran n islotes de células denominados Islotes de Langerhans⁹.

5.3.1 Islotes de Langerhans

Los islotes de Langerhans son agrupaciones ovoideas de 76 x 175 uM de células dispersas en todo el páncreas, aunque son más abundantes en la cola que en el cuerpo y en la cabeza de este⁸. Las células presentes en estos islotes pueden dividirse en al menos cuatro tipos diferentes de células: A, secretan glucagón; B, secretan insulina; D, secretan somatostatina y F secretan polipéptido pancreático. Las células β son las más importantes y frecuentes, ya que representan de 60 a 75% de las células de estos islotes, que tienen como principal función la secreción de insulina. Los gránulos de las células β actúan como verdaderos almacenes de insulina, en los cuales esta forma polímeros y complejos con zinc. El número de islotes, así como su tamaño (número de células) varía con la edad, la masa corporal y el peso, siendo mayores en número en la adultez y en tamaño en individuos de mayor peso⁹.

5.4 Insulina

La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de aminoácidos unidas con enlaces disulfuro (Figura 1). Existen diferencias mínimas en la composición de aminoácidos de la molécula entre una especie y otra. Por lo general, estas diferencias no son suficientes para afectar la actividad biológica de una insulina particular en especies heterólogas pero son suficientes para determinar que la insulina sea antigénica. Si se inyecta insulina de una especie durante periodos prolongados a un sujeto de otra especie, los anticuerpos contra la insulina formados inhiben la insulina inyectada. Casi todos los humanos que han recibido insulina bovina comercial durante más de dos meses tienen anticuerpos contra ella, pero el título casi siempre es bajo. La insulina porcina difiere de la humana solo en un residuo de aminoácido, por lo cual su potencia antigénica es baja. En la actualidad se ha extendido en gran medida el uso de insulina humana producida en bacterias mediante tecnología de DNA recombinante para evitar la formación de anticuerpos¹¹.

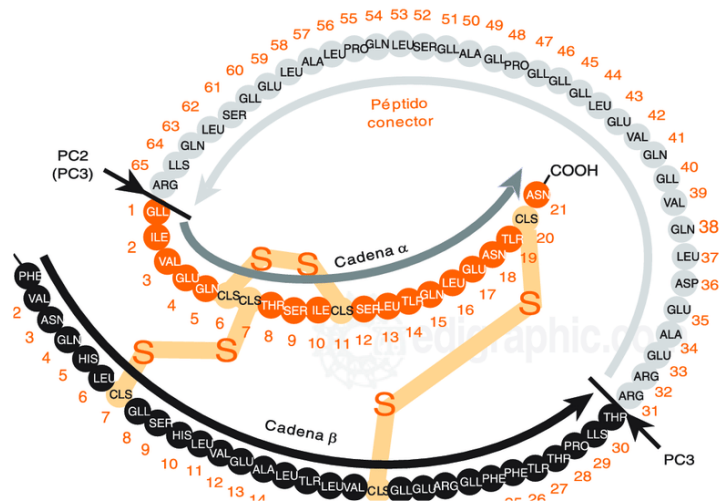


Figura 1. MOLÉCULA DE INSULINA.
Fuente: Lavadia H, 2007

En cuanto a su biosíntesis y secreción, esta hormona se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de las células β , luego es transportada al aparato de Golgi en donde es almacenada en gránulos dentro de vesículas cercanas a la membrana plasmática. Estos gránulos se mueven a la membrana plasmática por un proceso que implica a los microtúbulos y su contenido se expulsa por exocitosis dependiente de calcio. Luego la insulina cruza las láminas basales de las células B y el capilar vecino, así como el endotelio fenestrado del capilar para llegar a la corriente sanguínea. Esta hormona se genera a partir de una preproinsulina, la cual es más grande y tiene un péptido señal de 23 aminoácidos, el cual se elimina al entrar al retículo endoplásmico y el resto se pliega, uniéndose por enlaces disulfuro y pasa a denominarse proinsulina, la cual no tiene una actividad fisiológica establecida por lo cual van a actuar sobre ella dos proteasas. El segmento peptídico que conecta las cadenas A y B, se denomina péptido conector o péptido C y luego de facilitar el plegamiento se desprende en los gránulos antes de la secreción. Este péptido puede medirse, ya que su concentración proporciona un índice de la función de las células β en pacientes que reciben insulina exógena⁹.

La vida media de la insulina en la circulación de los humanos es de alrededor de 5 minutos. La insulina se une con los receptores específicos y una parte se interioriza. Se destruye por acción de las proteasas en los endosomas formados por endocitosis en la célula receptora. En estados basales la insulina se secreta de forma pulsátil en oscilaciones rápidas de 8 a 15 minutos. En períodos absortivos la secreción de insulina es bifásica. Una fase aguda, que es representada por los gránulos presentes en el citoplasma de las células beta con una duración de 5 a 10 minutos y una fase prolongada la cual es dependiente básicamente de factores hormonales y su duración es de dos horas aproximadamente¹².

5.4.1 Actividad de la insulina

La producción de insulina por las células β pancreáticas esta metabólicamente unida con la homeostasis fisiológica de la glicemia. La respuesta aguda de las células β ante la elevación de las concentraciones de glucosa en circulación luego de una comida ha sido extensamente estudiada. Sin embargo, la habilidad única de las células β de adaptarse a cambios crónicos en la glicemia conferidos por un rango calórico extremo que puede ir de inanición a sobre nutrición, ha sido subestimado, pero revela una notable plasticidad adaptativa de las células B para producir insulina dependiendo de la necesidad metabólica¹³.

Los efectos de la insulina son muy amplios y complejos, ya que esta es una hormona que tiene múltiples funciones y actúa sobre una gran cantidad de tejidos aumentando la entrada de glucosa, pero dentro de los principales tejidos en los cuales ejerce su acción destacan sus efectos en el tejido adiposo, músculo e hígado (Tabla 2). En el tejido adiposo ayuda a incrementar la síntesis de ácidos grasos y la síntesis de fosfato de glicerol, intensifica el depósito de los triglicéridos, activa la lipasa de lipoproteínas e inhibe la lipasa sensible a hormonas, inhibiendo la salida de ácidos grasos libres desde los triglicéridos del adipocito. En el músculo además de aumentar la entrada de glucosa, incrementa la síntesis de glucógeno e intensifica la captación de aminoácidos, disminuye el catabolismo proteínico y aminora la liberación de aminoácidos glucogénicos. Por su parte en el hígado aumenta la síntesis de proteínas y lípidos y disminuye el gasto de glucosa por disminución de la gluconeogénesis y favorece el almacenamiento de la glucosa como glucógeno⁹.

Tabla 2. Efectos de la insulina sobre tejido adiposo, músculo e hígado.

Fuente: Elaboración propia

ÓRGANO	EFEECTO
Tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none">❖ Aumenta la síntesis de ácidos grasos y fosfato de glicerol❖ Intensifica el depósito de triglicéridos❖ Activa lipasa de lipoproteínas❖ Inhibe lipasa sensible a hormonas
Músculo	<ul style="list-style-type: none">❖ Aumenta la entrada de glucosa❖ Incrementa la síntesis de glucógeno❖ Intensifica la captación de aminoácidos❖ Disminuye el catabolismo proteico❖ Aminora la liberación de aminoácidos glucogénicos
Hígado	<ul style="list-style-type: none">❖ Aumenta la síntesis de proteínas y lípidos❖ Disminuye la gluconeogénesis❖ Favorece almacenamiento de glucosa como glucógeno

5.4.2 Transportadores de glucosa

La glucosa ingresa a las células por difusión facilitada y en algunos tejidos la insulina facilita este proceso ya que aumenta el número de transportadores de glucosa en las membranas celulares. Estos transportadores son una familia de proteínas relacionadas que cruzan la membrana celular doce veces y tienen sus terminales amino y carboxilo dentro de las células y son diferentes a los transportadores de glucosa dependientes de Na SGLUT¹⁴.

Se han caracterizado siete transportadores de glucosa diferentes, los cuales se denominan GLUT1-7, estos contienen 492 a 524 aminoácidos y su afinidad por la glucosa es variable. Cada uno de estos transportadores tiene tareas diferentes y se expresan en diferentes sitios. Por ejemplo, el transportador GLUT4 es el responsable de la captación de glucosa estimulada por insulina y se expresa en el músculo esquelético, cardíaco, tejido adiposo y otros tejidos. En el citoplasma de células sensibles a insulina existen vesículas que mantienen reservas de este transportador, por lo tanto, cuando se activan los receptores para insulina de estas células, se produce una activación de la quinasa de 3-fosfoinositol (PI3K), lo cual desencadena que estas vesículas se muevan a la membrana celular y se fusionan con ella dejando los transportadores en la membrana (Figura 2). La diferencia del GLUT4 con el resto de los transportadores GLUT que no son sensibles a la insulina es que estos últimos permanecen en la membrana celular. Los tejidos sensibles a la insulina también contienen una población de vesículas con GLUT4 que se mueven hacia la membrana en respuesta al ejercicio y son independientes a la acción de la insulina, siendo esta una de las razones por las cuales el ejercicio ayuda a la reducción de los niveles de glucosa en sangre⁹.

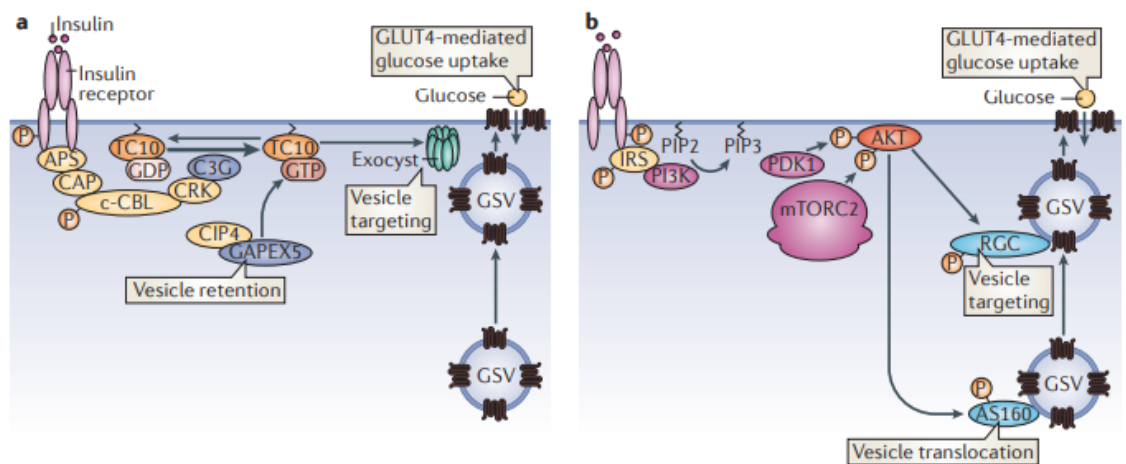


Figura 2. La señalización de insulina regula la exocitosis de GLUT4 al activar la maquinaria de tráfico vesicular.

Fuente: Leto D, 2012.

5.4.3 Receptor de Insulina

El receptor de insulina pertenece a la familia de receptores de actividad intrínseca de tirosina quinasas, que al activarse fosforilan proteínas en residuos de tirosina (Tyr). La unión de la insulina a la subunidad α del receptor genera cambios conformacionales que inducen su activación catalítica y la autofosforilación de varios residuos de Tyr localizados en la región citosólica de la subunidad β . Los residuos autofosforilados son entonces reconocidos por diferentes proteínas adaptadoras, entre las que se incluyen miembros de la familia del sustrato del receptor de insulina (IRS), de los cuales el IRS-1 y el IRS-2 constituyen los dos principales sustratos intermediarios más comunes en la etapa de propagación de la señal de insulina. El IRS actúa como una molécula adaptadora, una plataforma que organiza la formación de complejos moleculares multiproteicos y desencadena cascadas de señalización intracelular dependientes de la insulina¹³. El IRS-2 también participa aquí, pero también se asocia a los efectos de otros factores distintos a la insulina, tales como el IGF-1 y citoquinas.

5.4.4 Vía de señalización

Una vez que la insulina se une a su receptor (IR) y este se activa se inicia la secuencia de cascadas de señalización siendo dos las principales vías de transducción de señales: vía de fosfatidilinositol 3-quinasa y Akt (PI3K-Akt) y la vía de las quinasas activadas por mitógeno (MAPK).

5.4.4.1 Vía de las MAPK

Esta vía está relacionada con la acción de la insulina en la regulación de la síntesis de proteínas. La fosforilación en residuos de Tyr del dominio citoplasmático del IR, promueve la asociación de la proteína Shc, la cual une al complejo Grb2/ SOS; SOS es un factor recambiador de nucleótidos de guanina (GEF), capaz de activar a la proteína G pequeña Ras. La activación de Ras (desde GDP-Ras a GTP-Ras) inicia la cascada de las MAPK. GTP-Ras se une y activa a Raf-1, que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de la vía, que involucra el reclutamiento y activación tanto de MEK (también llamada quinasa de MAPK) como de las ERK (quinasa regulada extracelularmente) en sus isoformas 1 y 2 (Figura 3). Alternativamente a esta vía de señalización que lleva a la activación de las ERK1 y ERK2, la insulina es capaz de activar a estas proteínas por una vía independiente de Shc, pero que depende de la activación del IRS (sustrato del receptor de insulina). Una vez activo IRS (por fosforilación en Tyr), este une al complejo Grb2/ SOS y a partir de este punto, la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc. Las MAPK tienen una amplia gama de sustratos potenciales, incluyendo factores de transcripción y otras quinasas, que participan principalmente en la regulación de la expresión genética en tejidos sensibles a la insulina pero no en la regulación del transporte de glucosa¹⁵.

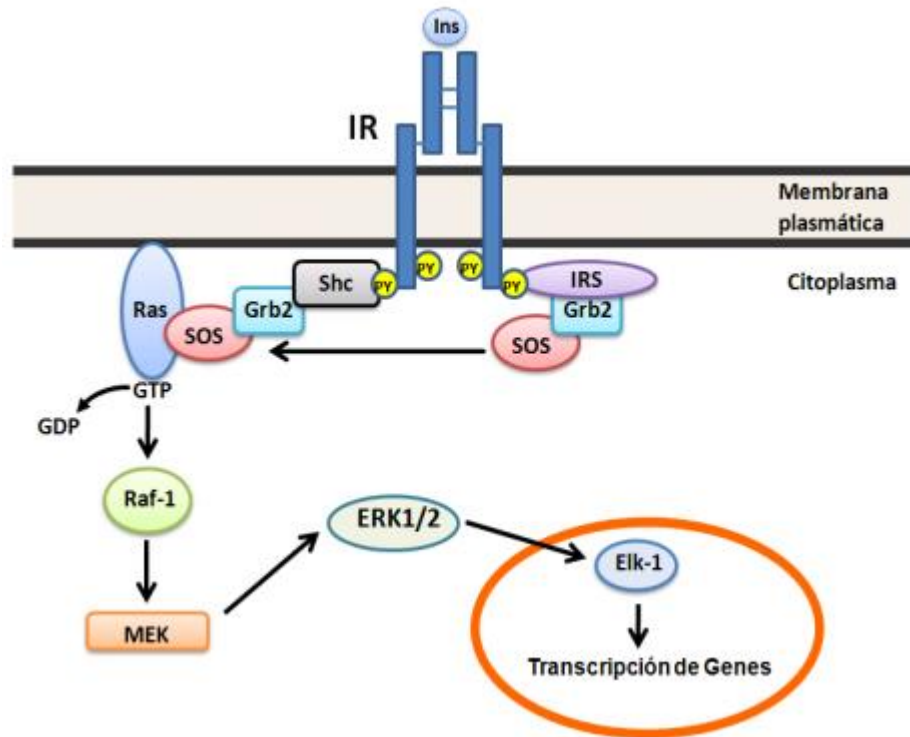


Figura 3. Activación de la vía de las MAPK por acción de la insulina.
Fuente: Olivares J, Arellano A. 2008.

5.4.4.2 Vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Es el principal mecanismo por el cual la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Se inicia cuando el receptor activo y autofosforilado, interacciona con IRS y lo fosforila. Las proteínas IRS contienen un dominio amino-terminal de homología a pleckstrina (dominio PH) altamente conservado, seguido por un dominio de unión a fosfotirosinas (PTB), que en conjunto permiten el acoplamiento de IRS al IR activo. Adicionalmente, los IRSs contienen entre 8 y 18 sitios potenciales de fosforilación (en función del tipo de IRS, de los cuales se conocen 4 isoformas, IRS-1 a IRS4), que al ser fosforilados por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 (de homología al dominio 2 de la proteína Src),

muchas de las cuales funcionan como proteínas adaptadoras, como es el caso de PI3K y Grb2. (proteína unida al receptor del factor de crecimiento), Crk II, SHP-2 (proteína tirosina fosfatasa con homología a Src), entre muchas otras. Los PI3K son una familia de lípidos quinastas que fosforilan los lípidos del inositol intracelular para regular la señalización y el tráfico vesicular intracelular¹⁶, son heterodímeros que constan de una subunidad reguladora y de una subunidad catalítica. Las subunidades reguladoras son proteínas adaptadoras que contienen dos dominios SH2, los cuales permiten su unión a las proteínas IRS-1. La interacción entre ambas proteínas provoca cambios alostéricos en la conformación de la subunidad reguladora dando por resultado la activación de la subunidad catalítica de PI3K. A consecuencia de ello, p110 se localiza cerca de la membrana plasmática en donde tiene acceso a sus sustratos fosfolipídicos de tipo fosfatidil inositol: PI4-P (fosfatidilinositol 4-fosfato) y PI4,5-P2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato), los cuales son fosforilados en la posición 3 del inositol, generando los productos PIP2 (PI3,4-bisfosfato) y PIP3 (PI3,4,5-trisfosfato), respectivamente. El PIP3 sirve como sitio de unión para quinastas en los residuos de serina (Ser) como PDK1 (quinasa dependiente de fosfoinositidos-1), y Akt o proteína quinasa B (PKB). En el caso de la quinasa Akt, después de su reclutamiento a la membrana plasmática, esta es fosforilada en dos residuos, la Ser 473 (serina) y la Thr 308 (treonina). La fosforilación en la Ser 473 ocurre primero por acción del complejo proteico mTor/Rictor, también conocido como PDK2. Esta fosforilación parece promover la interacción entre el motivo hidrofóbico del carboxilo terminal de Akt y la cinasa PDK1 que la fosforila en la Thr 308; estas dos fosforilaciones son importantes para que Akt se active completamente¹⁵.

Existen tres isoformas de Akt (Akt1-3), de las cuales, la isoforma 2 parece ser la que juega un papel importante en la incorporación de glucosa inducida por la insulina. La enzima Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de la fosforilación de una lista creciente de sustratos que propagan la respuesta de la insulina, incluyendo a la enzima

glucógeno sintasa (GS), a la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), a la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), a la fosfofructoquinasa 2 (PFK2), a la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (factor de transcripción CREB), a la molécula blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), a la caspasa 9 y a la proteína anti-apoptótica antagonista de Bcl2. Entre estos destaca también la fosforilación e inactivación de la enzima GSK3, una quinasa que en ausencia de estímulo inhibe a la glucógeno sintasa, inhibiendo la glicogenosíntesis hepática; la inhibición de GSK3 por Akt favorece la activación de la glucógeno sintasa y el aumento en la síntesis de glucógeno. La cascada de la PI3K incluye a otras quinanas de Ser que median la respuesta de la insulina, incluyendo a mTOR la cual regula la síntesis proteica a través de las vías de p70S6K/S6 y 4EBP1/eIF4¹⁵ (Figura 4).

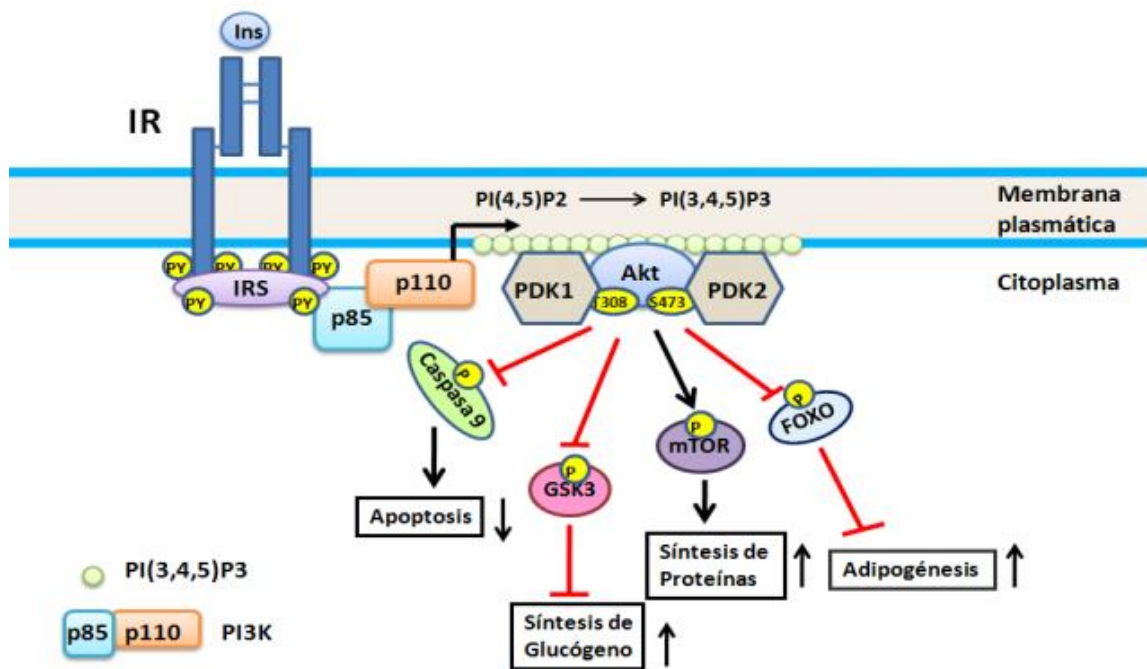


Figura 4. Activación de la vía de la PI3K/AKT por la insulina.

Fuente: Olivares J, Arellano A. 2008

5.4.5 Resistencia a la Insulina

La resistencia a la insulina es un componente central del síndrome metabólico y es un importante factor para el desarrollo de la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y hepáticas. En ella, las células de los músculos, grasa e hígado no responden bien a la insulina por lo que no pueden absorber la glucosa presente en la sangre fácilmente. Como resultado de esto, el páncreas produce más insulina para ayudar a la glucosa a ingresar a las células. Esto resulta de una compleja interacción entre sobrecarga de nutrientes, exceso de ácidos grasos, inflamación del tejido adiposo, estrés oxidativo e hipoxia del tejido adiposo. A nivel molecular, las citoquinas inflamatorias como IL-6 o IL-10, los derivados de ácidos grasos como las ceramidas, el diacilglicerol y ROS (especies reactivas del oxígeno), activan una serie de quinasas que han emergido como importantes reguladores negativos de la vía de señalización de la insulina¹². El estrés metabólico e inflamatorio incrementan la actividad de las MAPK JNK y ERK en diferentes tejidos durante la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 y a su vez inducen la fosforilación inhibitoria (en Ser y/o Thr) de IRS1 o IRS2¹⁷.

5.4.6 MAPK y resistencia insulínica

Como se mencionó más arriba, las cascadas MAPK son vías de transducción de señales intracelulares que responden a una variedad de estímulos extracelulares y controlan un gran número de procesos celulares fundamentales como el crecimiento, proliferación, diferenciación, motilidad, respuesta al estrés, sobrevivencia y apoptosis. Cada cascada consiste en tres quinasas (MAP3K, MAPKK y MAPK) las cuales propagan señales

secuenciales mediante fosforilación y activación de quinasas, las que eventualmente llevan a la fosforilación de proteínas reguladoras específicas para los componentes MAPK (Figura 5). Se han identificado cuatro cascadas de MAPK en mamíferos y se han identificado de acuerdo a sus componentes¹⁸. Este grupo incluye la familia ERK, la familia p38 quinasa, la familia de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) y ERK5. A continuación, revisaremos algunas de estas MAPK y su relación con la secreción y función de la insulina.

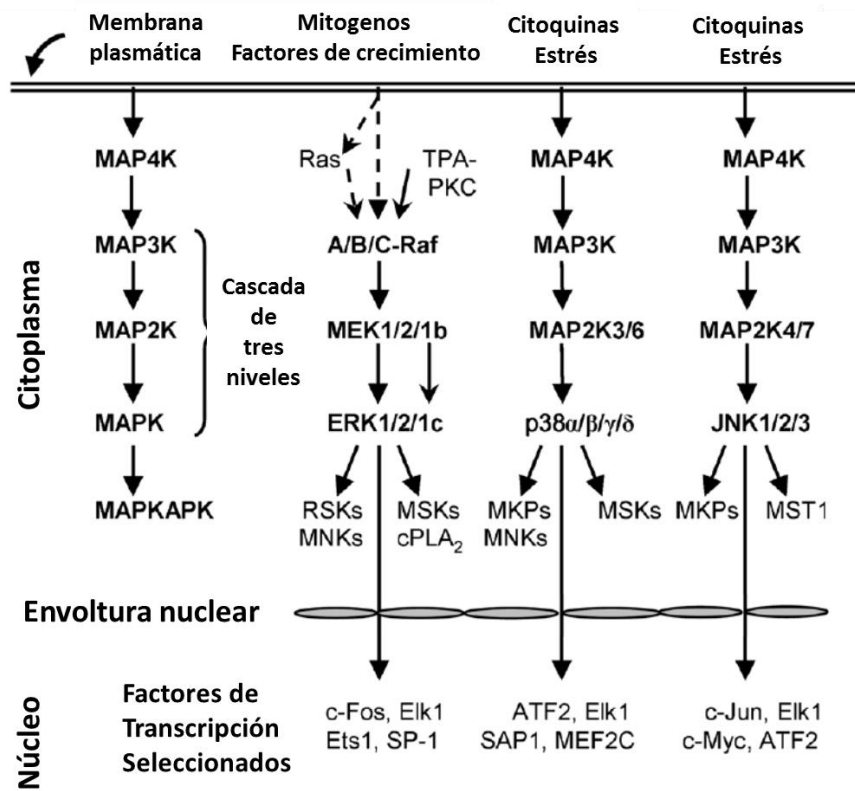


Figura 5. Las cascadas de ERK, P38 y JNK MAPK.
Fuente: Roskoski R. 2012. Modificado por: Ortiz J, 2019

5.4.6.1 ERK 1/2

Fue la primera cascada de MAPK identificada, como todas las proteínas quinasas, contienen una región única N- y C-terminal que le provee especificidad. La enzima ERK2 ha sido más ampliamente estudiada que ERK1 y consiste en 360 residuos de aminoácidos, mientras que ERK1 consta de 379. Todos los estímulos celulares de la vía MAPK de ERK llevan a la activación en paralelo de ERK1 y ERK2, por ello, se les suele llamar ERK1/2. Esta familia de proteínas quinasas participa en la cascada de transducción de señales ya mencionada Ras-Raf-MEK-ERK. Esta cascada forma parte de la regulación de una larga serie de procesos que incluyen: adhesión celular, progresión del ciclo celular, migración celular, supervivencia celular, diferenciación, metabolismo, proliferación y transcripción²⁰, aunque también se le ha asociado a estrés celular y apoptosis²¹. Es por ello de que a pesar de que la mayor parte de la evidencia científica posiciona a ERK1/2 con un rol antiapoptótico y pro-crecimiento celular, existe suficiente evidencia de que también puede jugar un rol en el estrés celular y la apoptosis, dependiendo de las condiciones celulares. Se han realizado estudios que investigan el papel de ERK1/2 en la secreción de insulina con conclusiones contradictorias^{22 23}.

Se ha visto que ERK1/2 es activado en las células β a bajas concentraciones fisiológicas de glucosa y se estimula aún más a medida que la glucosa se incrementa. En general, la actividad de ERK1/2 cambia paralelamente a las demandas secretoras de las células β . Su acción en la transcripción de los genes de insulina tiende a predominar sobre acciones en etapas más rápidas de la producción de insulina²⁴. Se ha visto que ERK1/2 es requerido para la transcripción de genes de insulina regulados por glucosa en cultivos celulares con células β ²⁴. Examinando la actividad usando un ensayo de gen reportero

lucifersasa unida a la región proximal 410 bp del gen promotor de insulina, se encontró que el efecto de la glucosa es bifásico. En las primeras 2-6 horas, la glucosa estimula la transcripción del ARNm de la insulina (es decir, de su precursor). La estimulación se hace dependiente de ERK1/2 al demostrar que la inhibición del efecto de la glucosa con los inhibidores de MEK1/2 (la MAPKK directamente río arriba de ERK1/2) UO123 y PD98059. Luego de 12 horas, la glucosa no tiene efecto en el gen promotor de insulina, y a las 24 horas, la glucosa inhibe la actividad del promotor²². Los mecanismos detallados por los cuales ERK1/2 influencia la actividad de los factores de transcripción en el gen promotor de insulina aún no son elucidados.

Es importante señalar que una variable que puede producir interpretaciones confusas es la concentración de glucosa utilizada, ya que en los estudios antes mencionados se utilizaron líneas β pancreáticas cultivadas en concentraciones de glucosa que están por sobre la concentración normal que presenta el páncreas, por lo tanto, las condiciones de mantenimiento de las células pueden influenciar fuertemente los resultados obtenidos.

Por otra parte, los resultados obtenidos por Wauson E, et al. Demuestran que la activación por las quinasas ERK1/2 no es suficiente para la secreción de las células β pancreáticas, ya que se probó la activación de ERK1/2 de forma prolongada, sin encontrar cambios en la secreción de insulina²³. Investigadores anteriores que utilizaron PD98059 (el inhibidor de ERK1/2) a 100 μ M, concluyeron que la activación de ERK1/2 era necesaria para la secreción de insulina inducida durante los primeros 5 minutos después de que las células se estimularon con glucosa²⁵. Sin embargo, el efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina se debió potencialmente a una disminución en la entrada de calcio, que ocurrió cuando se utilizó una dosis de 20 μ M de PD98059. Por lo tanto faltan más evidencias para

poder decir que la inhibición de ERK por si sola favorece o desfavorece la secreción de insulina.

5.4.6.2 JNK

JNK es una familia de proteínas serina treonina quinasas activadas por estrés celular. Existen tres distintos genes (isoenzimas): JNK1, JNK2 y JNK3, los cuales codifican para diez variantes distintas, cuatro isoformas JNK1, cuatro isoformas JNK2 y dos JNK3 han sido identificadas. JNK1 y JNK2 están ampliamente expresadas en los tejidos, pero JNK3 está expresada en una gran cantidad en el sistema nervioso central y en menos cantidad en el músculo cardíaco y los testículos. Se ha reportado que JNK1 y JNK2 juegan un rol importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina inducida por obesidad²⁶.

Las proteínas JNK son activadas por una serie de fosforilaciones en respuesta a varios estímulos de estrés celular, tales como estímulos ambientales, citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento. Esto estimula a GTPasas pequeñas de la familia Rho (Rac, Rho y Cdc42) en la membrana celular y guían a la activación de los componentes proteicos proximales de la membrana como las MAPKKKs para que activen a MKK4/7 y estas a su vez, activen a JNK. Cada proteína JNK activada puede autofosforilarse en residuos de serina o treonina específicos a sus sustratos, que son otras proteínas²⁷.

Existe una estrecha relación entre la vía de JNK, la obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Estas condiciones se caracterizan por presentar una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por un aumento de la producción de citoquinas, aumento de los reactantes de fase aguda y otras moléculas inducidas por estrés. Muchas de estas alteraciones parecen ser iniciadas y residir dentro del tejido adiposo, lo cual es un sitio aparentemente inusual para la inflamación. Una producción elevada de factor de necrosis tumoral (TNF) -cuyo rol pro-inflamatorio es conocido- por un descenso de la sensibilidad a insulina del tejido adiposo, ha sido detectado en varios modelos experimentales de obesidad y de humanos obesos^{28 29}.

Los ácidos grasos libres también están implicados en la etiología de la resistencia a la insulina inducida por obesidad, a pesar de que los mecanismos moleculares involucrados aún siguen sin ser plenamente dilucidados. Al ser estos ácidos grasos libres y el factor TNF potentes activadores de la vía JNK, es que se estudia la asociación entre la obesidad y las alteraciones activadas por estrés y respuestas infamatorias con la vía de JNK, para establecer alguna relación con estos desordenes metabólicos³⁰.

Un estudio realizado por Hirosumi J, en 2002 evidenció que la obesidad está relacionada con una actividad anormal de JNK, predominantemente de JNK1, el cual al encontrarse ausente, actúa también como un factor protector para el desarrollo de resistencia la insulina³⁰. También se han planteado evidencias genéticas que demuestran que un incremento en la actividad de JNK causada por mutaciones de pérdida de función en la proteína de anclaje JIP, es una causa de diabetes tipo 2 en humanos³¹.

Se han propuesto cuatro mecanismos distintos para explicar cómo JNK puede generar resistencia a la insulina en personas obesas: 1) por una fosforilación inhibitoria directa de los sustratos del receptor de insulina (IRS) 1 y 2 (Figura 6A); 2) por promoción de la inflamación metabólica (Figura 6B), 3) por promoción de la eficiencia metabólica y adiposidad a través de la inhibición del eje de hormona tiroidea-TSH (Figura 6C); y 4) la regulación negativa del eje PPAR α -FGF21(Figura 6D)³².

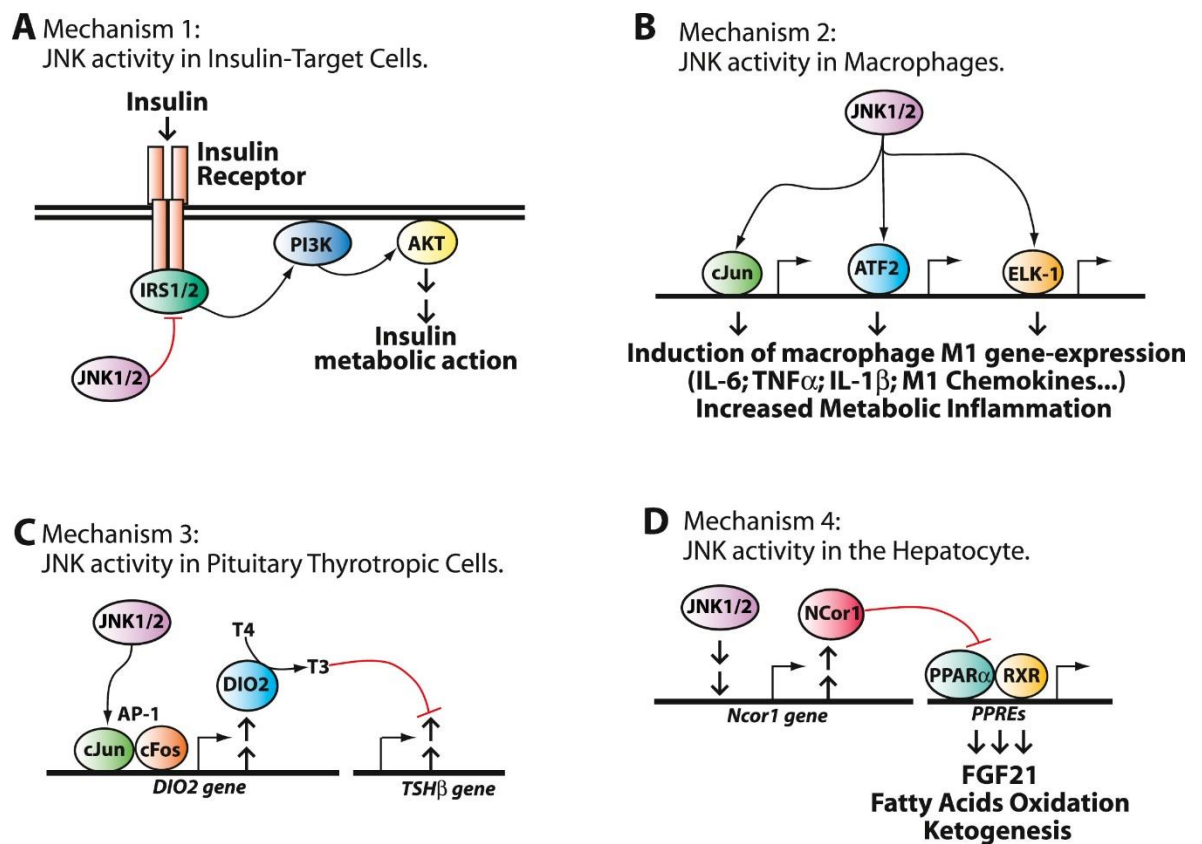


Figura 6. Mecanismos moleculares de JNK1 y JNK2 que llevan a resistencia a la insulina en obesos.

Fuente: Solinas G, Becattini B. 2017.

5.4.6.3 p38

El grupo de las quinasas p38 consiste en una familia de 4 proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), las cuales desempeñan un papel esencial en la regulación de muchos procesos celulares, incluida la inflamación, la diferenciación celular, el crecimiento celular y la muerte celular³³.

El primer miembro de esta familia en ser identificado fue p38 α (también denominado p38), que corresponde a una proteína de 38 kDa que fue rápidamente fosforilada en tirosina como respuesta a la estimulación con LPS (lipopolisacárido), como diana de los fármacos de piridinilimidazol [CSBP (proteína de unión al fármaco antiinflamatorio supresor de citoquinas)] que inhibió la producción de citoquinas pro-inflamatorias, y como activador [RK (quinasa reactivante)] de MAPKAP-K2 / MK2 (proteína quinasa 2 activada por MAPK) en células estimuladas con choque térmico, arsenito o IL-1³⁴. Otros miembros adicionales de la familia MAPK p38 identificados se denominaron p38 β (MAPK11), p38 γ [SAPK (proteína quinasa activada por estrés) 3, ERK (quinasa regulada por señal extracelular) 6 o MAPK12] y p38 δ (SAPK4 o MAPK13) y tienen un 60% aproximado de homología en su secuencia aminoacídica.

Las cuatro MAPK tipo p38 mencionadas (α , β , γ y δ) están codificadas por diferentes genes y tienen diferentes patrones de expresión tisular, con p38 α que se expresa de forma ubicua en niveles significativos en la mayoría de los tipos de células, mientras que los otros parecen expresarse de una manera más específica del tejido; por ejemplo, p38 β en el cerebro,

p38 γ en el músculo esquelético y p38 δ en glándulas endocrinas. Los miembros de la familia MAPK p38 tienen especificidades de sustrato superpuestas, aunque se han informado algunas diferencias, con sustratos particulares que están mejor fosforilados por p38 α y p38 β que p38 γ y p38 δ o viceversa³⁵. La ablación genética de miembros específicos de la familia p38 MAPK también ha demostrado la existencia de redundancia funcional. Por ejemplo, la fosforilación inducida por choque osmótico de SAP (proteína asociada a sinapsis) 97 / hDlg (discos humanos grandes) generalmente está mediada por p38 γ , pero, en ausencia de esta quinasa, otras MAPK de p38 pueden realizar esta función³⁶.

Como en muchas otras proteínas quinasas, la activación de MAPK requiere la fosforilación en un bucle flexible denominado bucle de activación. Estas fosforilaciones inducen reorganizaciones conformacionales que alivian el bloqueo estérico y estabilizan el bucle de activación en una conformación abierta y extendida, facilitando la unión del sustrato. Las p38 MAPK se activan por fosforilación dual en la secuencia de bucle de activación Thr-Gly-Tyr. En respuesta a los estímulos apropiados, los residuos de treonina y tirosina pueden ser fosforilados por tres MKKs / MAP2Ks de doble especificidad (Thr y Tyr)³⁴.

MKK6 puede fosforilar a los cuatro miembros de la familia p38 MAPK, mientras que MKK3 activa p38 α , p38 γ y p38 δ , pero no p38 β . Tanto MKK3 como MKK6 son altamente específicos para p38 MAPKs³⁷. Además, p38 α también puede ser fosforilado por MKK4, un activador de la vía JNK. La contribución relativa de los diferentes MAP2K a la activación de p38 α depende del estímulo, pero también del tipo de célula, debido a las variaciones en los niveles de expresión de MAP2K entre los tipos de células.

Además, varios estudios que incluyen análisis genéticos en ratones han demostrado diferencias funcionales entre MKK3 y MKK6, como explica Zhang J, et al. Dependiendo del estímulo de estrés, MKK3 y MKK6 también contribuyen a diferentes actividades de activación de otros miembros de la familia p38 MAPK³⁸.

Otra forma de activación de esta vía asociada a la resistencia insulínica, es la exposición prolongada de algún tipo de metabolito celular, como por ejemplo a ácidos grasos libres en el plasma por parte de los hepatocitos, lo cual va a disminuir la capacidad de la insulina para reducir la gluconeogénesis hepática³⁹, lo que es una condición que se da en todos los pacientes con obesidad y lleva a inducir resistencia a la insulina hepática.

De acuerdo a un estudio realizado por Pereira S, et al. en el año 2016⁴⁰, al utilizar inhibidores de p38 en modelos murinos con una infusión prolongada de lípidos, se mejora la sensibilidad a la insulina hepática, sin embargo, esto no mejora la captación de glucosa por el músculo. Por otra parte, un estudio realizado por Sun C, et al. En el año 2011⁴¹, encontró que la activación de p38 MAPK hepática, a través de la sobreexpresión mediada por adenovirus de la MAPK6, en ratones *ob / ob* (ratones obesos que carecen del gen de la leptina y constituyen un modelo animal de obesidad y diabetes tipo 2) es beneficiosa para la sensibilidad a la insulina. Esto ilustra lo contradictorios que resulta la evidencia experimental encontrada hasta la fecha sobre el rol de las MAPK asociadas a estrés celular en la secreción y acción de la insulina.

6. CONCLUSIÓN

Actualmente, la diabetes mellitus tipo 2 es una patología que aqueja a gran parte de la población mundial y por lo mismo es de vital importancia estudiarla a fondo para entender su fisiopatología y los mecanismos moleculares que llevan a ella, especialmente en la condición que la precede que es la resistencia a la insulina. Es por esto que cada vez surgen nuevas aristas en cuanto a estrategias que regulen mecanismos que puedan ayudar a mantener la homeostasis de la glucosa, como por ejemplo la inhibición de algunas MAPK.

Si bien las tres MAPK analizadas se ven aumentadas en la resistencia a la insulina o la diabetes, al ser estas inhibidas por sí solas, no generan un alza significativa en la secreción de insulina estimulada por glucosa. Por ejemplo, en el caso de ERK1/2, no está completamente dilucidado si un aumento en la secreción de insulina dado por la inhibición de estas enzimas se da por la inhibición como tal o por la disminución de la entrada de calcio a la célula. En el caso de JNK y p38, una variable muy importante a tomar en consideración es la exposición de las células hepáticas a ácidos grasos libres, ya que esto también puede influir en la secreción insulínica. Sin duda, la actividad de las MAPK influye sobre la acción insulínica y el metabolismo de la glucosa, por lo que se convierten en una diana terapéutica atractiva. Es por esto que es importante seguir evaluando el efecto de estas variables en estudios posteriores, ya que quizá el uso de inhibidores debería ser considerado de manera tejida específica.

También sería importante analizar el efecto que pueda tener la inhibición de estas quinasas en conjunto, ya que por lo visto solo ha sido mediado su efecto independiente y posiblemente si se inhiben todas juntas se podría potenciar la secreción de insulina, pero teniendo en cuenta la enorme plétora de fenómenos celulares que estas enzimas regulan, por lo que se necesitan estudios que también evalúen los posibles efectos secundarios.

Por lo tanto, esta revisión permite concluir que, en relación a la secreción de insulina estimulada por glucosa, la inhibición de las MAPK ERK1/2, JNK y p38 representan una atractiva línea de estudio, pero es necesario realizar más trabajos de investigación en modelos celulares y animales, ya que el panorama actual aún presenta muchos aspectos no claramente determinados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Guthrie R, Guthrie D. Pathophysiology of Diabetes Mellitus [Internet]. 2004 [Consultado 13 Jun 2019] Disponible en: [http:// insights.ovid.com](http://insights.ovid.com)
2. American Diabetes Association [Internet]. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010. [Consultado 07 Jul 2019] Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org>
3. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. Current Vascular Pharmacology [Internet]. 2019 [Consultado 15 May 2019]. Disponible en: <http://eurekaselect.com>.
4. World Health Organization. Diabetes [Internet]. [Consultado 15 May 2019]. Disponible en: <http://who.int>
5. American Diabetes Association. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: estándares de atención médica en la diabetes: 2018. Cuidado de la diabetes, 41 (Suplemento 1), S13 – S27.
6. Andreoletti L, Hober D, Hober-Vanderberghe C, et al. Detection of coxsackia B virus RNA sequence on whole blood samples from adult patients with the onset of type 1 diabetes mellitus. J Med Virol. [Internet] 1997 [Consultado 25 May 2019] ;52(3):121–127.
7. Dahll-Jorgensen K, Joner G, Hassen KF. Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. Diabetes Care. 1991;14(11):1081–1083.
8. Alvarez Y. Use of metformin to treat type 2 diabetes mellitus. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2010 [Consultado 07 Jul 2019]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
9. Ganong W. Fisiología Médica. 20a ed. México: El Manual Modeno; 2006.

10. Slack J. Develo~~op~~ment~~al~~ biology of the pancreas. [Internet] 1995 [Consultado 07 Jul 2019] Disponible en: <http://dev.biologist.com>
11. Gutierrez C, Roura A, Olivares J. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. Gaceta Médica de México [Internet]. 2015 [Consultado 13 Jun 2019]. Disponible en: <http://biblioguias.uam.es>
12. Bejarano J, Almarza J, Veloza A. Insulin analogues: clinical relevance and future perspectives. [Internet] 2012 [Consultado 07 Jul 2019]. Disponible en: <http://scielo.org.co>
13. Boland B, Rhodes C, Grimsby J. The dynamic plasticity of insulin production in beta-cells. [Internet]. 2017 [Consultado 15 Jun 2019]. Disponible en: <http://elsevier.com>
14. Castrejón V, Carbó R, Martínez M. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. [Internet] 2007 [Consultado 07 Jul 2019] Disponible en: <http://facmed.unam.mx>
15. Olivares J, Placarte A. Bases Moleculares de las Acciones de la Insulina [Internet]. 2008 [Consultado 10 Jun 2019]. Disponible en: <http://facmed.unam.mx>
16. Bilanges B, Posor Y, Vanhaesebroeck B. PI3K isoforms in cell signalling and vesicle trafficking. Nature. [Internet] 2019 [Consultado 07 Jul 2019] Disponible en: <http://nature.com>
17. Tanti J, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. El Sevier. 2009 [Consultado 10 Jun 2019]. Disponible en <http://elsevier.com>
18. Plotnikov A, Zehorai E, Procaccia S, Seger R. The MAPK cascades: Signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation. El Sevier [Internet]. 2010 [Consultado 10 Jun 2019]. Disponible en <http://elsevier.com>
19. Saucedo M, Gavilanes M. Las Map cinasas: Elementos de señalización en la defense de plantas contra patógenos. [Internet] 2005 [Consultado 10 Jun 2019]. Disponible en: <http://facmed.unam.mx>
20. Roskosri R. ERK1/2 MAP kinases: Structure, function, and regulation. [Internet]. 2012 [Consultado 10 Jun 2019]. Disponible en: <http://elsevier.com>
21. Tan B, Chiu G. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and ERK activation in triptolide-induced apoptosis. Int. J. of Oncology. [Internet] 2013 [Consultado 07 Jul 2019] Disponible en: <http://spandidos-publications.com>

22. Lawrence M, McGlynn, K, Park B, Cobb M. ERK1/2-dependent activation of transcription factors required for acute and chronic effects of glucose on the insulin gene promoter. [Internet] 2005 [Consultado 13 Jun 2019] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com>
23. Wauson E, Guerra M, Barylko B, Albanesi J, Cobb M. Off-target effects of MEK inhibitors. [Internet] 2013 [Consultado 02 Jul 2019] Disponible en: <http://pubs.acs.org>
24. Lawrence M, Shao C, Duan L, McGlynn K, Cobb M. The protein kinases ERK1/2 and their roles in pancreatic beta cells. [Internet] 2007 [Consultado 13 Jun 2019] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com>
25. Tomas A, Yermen B, Min L, Pessin JE, Halban P. Regulation of pancreatic beta-cell insulin secretion by actin cytoskeleton remodelling: role of gelsolin and cooperation with the MAPK signalling pathway. [Internet] 2006 [Consultado 02 Jul 2016] Disponible en: <http://jcs.biologist.org>
26. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun C Z, Uysal K T et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. 2002. *Nature* 420, 333–336.
27. Kumar A, Kini S, Garg V, Agrawal S, Tomar P. Señalización de la vía JNK: una novedosa e inteligente dianas terapéuticas para diversas enfermedades biológicas. [Internet] 2015 *Future Medicinal Chemistry*, [Consultado 02 Jul 2019] Disponible en: <http://elsevier.com>
28. Hotamisligil G, Spiegelman B. Diabetes Mellitus. [Internet] 2000 [Consultado 20 Jun 2019] Disponible en: <http://jcs.biologist.org>
29. Uysal K, Wiesbrock S, Marino M, Hotamisligil G. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. [Internet] 1997 [Consultado 18 Jun 2019] Disponible en: <http://nature.com>
30. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün C, Uysal K, Maeda K (2002). Un papel central para JNK en la obesidad y la resistencia a la insulina. [Internet] 2002 [Consultado 01 Jul 2019] Disponible en: <http://nature.com>
31. Uysal K, Scheja L, Wiesbrock M, Bonner-Weir S, Hotamisligil G. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking α 2. [Internet] 2000 [Consultado 25 Jun 2019] Disponible en: <http://academic.oup.com>

32. Solinas G, Becattini B. (2017). JNK en el cruce de la obesidad, la resistencia a la insulina y la respuesta al estrés celular. [Internet] 2017 [Consultado 03 Jul 2019] Disponible en <http://elsevier.com>
33. New L, Han J. Trends in Cardiovascular Medicine [Internet] 1998 [Consultado 25 Jun 2019] Disponible en: <http://sciencedirect.com>
34. Cuadrado A, Nebreda A. Mecanismos y funciones de señalización p38 MAPK. *Biochemical Journal*. [Internet] 2010 [Consultado en 03 Jul 2019] 403–417 Disponible en: <http://bichemj.org>
35. Cuenda A, Rousseau S. (2007) p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim. Biophys.* [Internet] 2007 [Consultado 29 Jun 2019], 1358–1375 Disponible en: <http://elsevier.com>
36. Sabio G, Arthur J, Kuma Y, Peggie M, Carr J, Murray-Tait V, Centeno F, Goedert M, Morrice N, Cuenda A. p38 γ regulates the localisation of SAP97 in the cytoskeleton by modulating its interaction with GKAP. *EMBO J*. [Internet] 2005 [Consultado 29 Jun 2019] 1134–1145 Disponible en: <http://embopress.org>
37. Alonso G, Ambrosino C, Jones M, Nebreda A. Differential activation of p38 mitogen-activated protein kinase isoforms depending on signal strength. *J. Biol. Chem.* [Internet] 2000 [Consultado 01 Jul 2019] 40641–40648 Disponible en <http://jbc.org>
38. Zhang J, Han M, Sells J, Chernoff U, Knaus R, Ulevitch G, Bokoch M. Rho family GTPases regulate p38 mitogen-activated protein kinase through the downstream mediator Pak1. *J. Biol. Chem.* [Internet] 1995 [Consultado 07 Jul 2019] Disponible en: <http://jbc.org>
39. Liu H, Collins Q, Xiong Y, Moukdar F, Lupo E, Liu Z, Cao W. El tratamiento prolongado de los hepatocitos primarios con oleato induce resistencia a la insulina a través de la proteína quinasa p38 activada por mitógeno. *J Biol Chem*. [Internet] 2007 [Consultado 28 Jun 2019] Disponible en: <http://biochemj.org>
40. Pereira S, Yu W, Moore J, Mori Y, Tsiani E, Giacca A. Effect of a p38 MAPK inhibitor on FFA-induced hepatic insulin resistance in vivo. *Nature*. [Internet] 2016 [Consultado 01 Jul 2019] Disponible en: <http://nature.com>
41. Sun C, Lee J, Zhou Y, Lee J, Gokalp D, Herrema H, Won S, Davis R, Ozcan U. p38 MAPK regulated XBP1s nuclear translocation and mRNA stability are crucial for

maintenance of glucose homeostasis in obesity. Nature. [Internet] 2011 [Consultado 25 Jun 2019] Disponible en: <http://nature.com>

42. Leto D, Saltiel A. Regulación del transporte de glucosa por insulina: control de tráfico de GLUT4. Nature. [Internet] 2012 [Consultado 02 Jul 2019] 383–396. Disponible en: <http://nature.com>

43. Olivares J, Arellano A. Bases moleculares de la acción de la insulina. UNAM. [Internet] 2008 [Consultado 07 Jul 2019] Disponible en: <http://uiip.facmed.unam.mx>