

Activación de la vía AMPK como estrategia terapéutica frente a la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes: revisión sistemática

Activation of the AMPK Pathway as a Therapeutic Strategy against Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes: A Systematic Review

Pierdomenico Frontera

Graduado en Nutrición Humana y Dietética, Experto en Nutrición Deportiva, Nutrición Clínica y Patologías Digestivas

Macarena Cortés Vázquez

Pedagoga, Doctora en Ciencias de la Educación

Prof. Escuela Universitaria de Osuna Osuna (Centro adscrito a Universidad de Sevilla)

Prof. Dpto. Educación e Innovación Educativa (Universidad Europea de Madrid)

<https://orcid.org/0000-0002-5074-2198>

Resumen:

La obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 representan los principales retos sanitarios del siglo XXI. En este contexto, la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) se reconoce como un regulador esencial del metabolismo energético celular. Su activación favorece la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y la inhibición de procesos anabólicos, constituyendo una diana terapéutica prometedora frente a las enfermedades metabólicas. El estudio se desarrolló entre noviembre de 2024 y febrero de 2025 mediante una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA. Se analizaron 32 artículos científicos publicados entre 2020 y 2025 en las bases de datos PubMed, Google Scholar y Scopus. La búsqueda se centró en intervenciones que activaran la AMPK en humanos, incluyendo estrategias nutricionales, compuestos bioactivos y fármacos, excluyendo estudios en modelos animales o revisiones narrativas. Los resultados se agruparon en tres bloques. Primero, las estrategias nutricionales como la dieta cetogénica y el ayuno intermitente demostraron activar la AMPK, mejorando la sensibilidad a la insulina, la lipólisis y la pérdida de grasa. Segundo, los activadores bioactivos —como la berberina, la curcumina, el ajo y el honokiol— evidenciaron efectos favorables en la regulación glucídica y lipídica. Finalmente, los fármacos como la metformina, la pioglitazona y las gli-flozinas mostraron capacidad para estimular la AMPK, reduciendo la resistencia a la insulina y mejorando la función metabólica. Se concluye que la activación de la AMPK constituye un mecanismo clave para la homeostasis energética y la prevención de

trastornos metabólicos. La combinación de dieta, ejercicio, suplementos y farmacoterapia podría potenciar sus efectos terapéuticos, ofreciendo un enfoque integral para el tratamiento de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

Palabras clave: Activación de AMPK; síndrome metabólico; obesidad; resistencia a la insulina; estrategias terapéuticas

Abstract

Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes are among the major public health challenges of the 21st century. In this context, adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) has emerged as a central regulator of cellular energy metabolism. Its activation promotes fatty acid oxidation, glucose uptake, and inhibition of anabolic processes, making it a promising therapeutic target for metabolic disorders. This study was conducted between November 2024 and February 2025 as a systematic review following the PRISMA guidelines. A total of 32 scientific articles published between 2020 and 2025 were analyzed from PubMed, Google Scholar, and Scopus databases. The search focused on human studies assessing nutritional, pharmacological, and bioactive compound interventions capable of activating AMPK, while excluding animal studies and narrative reviews. The findings were organized into three thematic areas. First, nutritional strategies such as ketogenic diets and intermittent fasting were found to enhance AMPK activity, improving insulin sensitivity, lipolysis, and fat loss. Second, bioactive compounds including berberine, curcumin, garlic, and honokiol demonstrated favorable effects on lipid and glucose metabolism. Finally, pharmacological agents such as metformin, pioglitazone, and gliflozins activated AMPK, reducing insulin resistance and improving overall metabolic health. In conclusion, AMPK activation represents a key mechanism for maintaining energy homeostasis and preventing metabolic dysfunction. Combining dietary interventions, exercise, supplementation, and pharmacotherapy may enhance AMPK-mediated benefits, offering a comprehensive approach to the management of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes.

Keywords: AMPK activation; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance; therapeutic strategies.

1. INTRODUCCIÓN

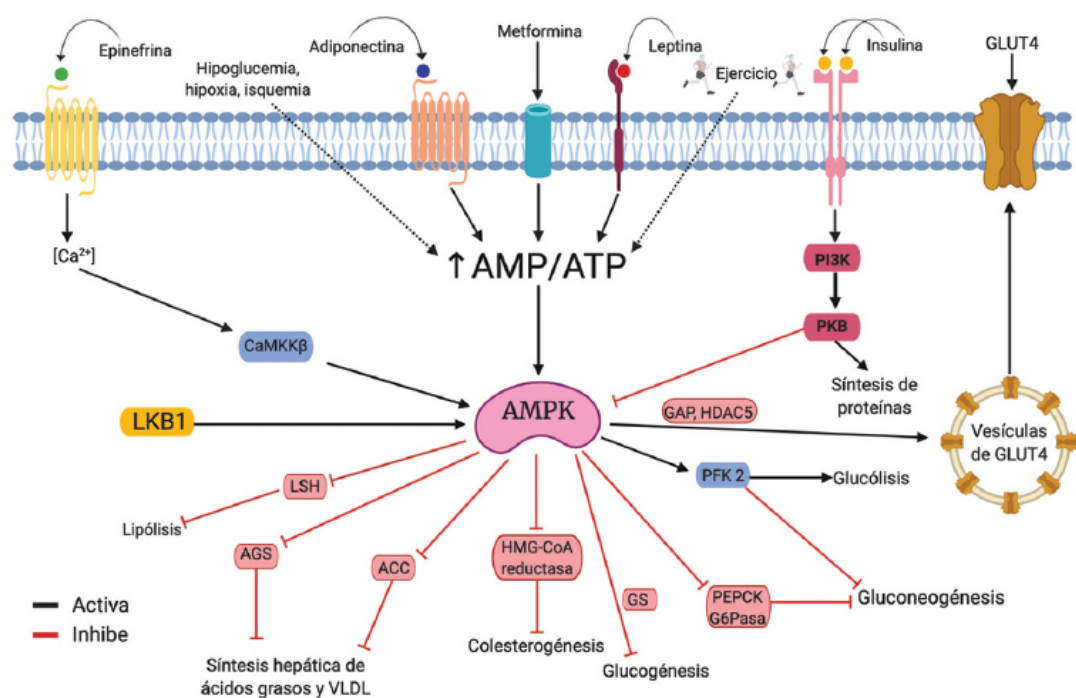
La obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 constituyen algunos de los principales desafíos sanitarios del siglo XXI, con una prevalencia creciente en todos los grupos de edad y regiones del mundo (Varela Moreiras, 2014). Estas patologías, estrechamente vinculadas con el exceso de masa grasa y el sedentarismo, se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y un deterioro de la calidad de vida (Montserrat Mesquida, 2022). Ante este panorama, la identificación de mecanismos moleculares que permitan optimizar la eficiencia metabólica y mejorar la

composición corporal se ha convertido en una prioridad tanto en la investigación biomédica como en la práctica clínica.

En este contexto, la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) emerge como un regulador maestro del metabolismo energético. La AMPK actúa como un sensor intracelular que detecta los cambios en la relación AMP/ATP y, en respuesta a condiciones de déficit energético, promueve vías catabólicas que generan ATP mientras inhibe procesos anabólicos que lo consumen (Hardie, 2004; García Haro, 2023). Su activación se ha relacionado con mejoras en la homeostasis glucídica y lipídica, el aumento de la oxidación de ácidos grasos y la reducción de la lipogénesis (Wang et al., 2021).

Desde un punto de vista estructural, la AMPK está compuesta por tres subunidades —una catalítica (α) y dos reguladoras (β y γ)— que determinan su actividad y sensibilidad a los cambios energéticos (Rojas et al., 2010). En tejidos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo, la AMPK regula la utilización de energía y facilita el cambio de un metabolismo anabólico a uno catabólico, promoviendo la lipólisis y la oxidación de grasas (Hernández-Puga et al., 2020). La Figura 1 muestra la organización estructural de la AMPK y las funciones metabólicas asociadas a cada subunidad.

Ilustración 1. Estructura de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y sus subunidades catalíticas y reguladoras. Adaptación de Hernández-Puga et al. (2020).



La activación de AMPK puede inducirse mediante diversas intervenciones fisiológicas y farmacológicas. Entre las estrategias no farmacológicas, destacan las dietas cetogénicas y el ayuno intermitente, las cuales inducen estados metabólicos de déficit energético que estimulan la fosforilación de AMPK y favorecen la oxidación lipídica (Camajani et al., 2023; Mishra et al., 2023). Asimismo, el ejercicio físico de intensidad moderada o alta, especialmente en condiciones de baja disponibilidad de glucógeno, ha demostrado ser un potente modulador de esta vía metabólica (Iwayama, Seol & Tokuyama, 2023). En paralelo, determinados compuestos bioactivos como la berberina, la curcumina, el ajo o el honokiol, así como fármacos antidiabéticos como la metformina y las tiazolidinedionas, también han mostrado capacidad para activar la AMPK y mejorar parámetros metabólicos en pacientes con obesidad o diabetes (Rezaei et al., 2023; Halma et al., 2023; Verdecchia et al., 2023).

Comprender los mecanismos moleculares que regulan la AMPK y las estrategias capaces de modular su actividad resulta esencial para desarrollar enfoques preventivos y terapéuticos frente a las enfermedades metabólicas. En este sentido, el presente trabajo tiene como propósito sintetizar la evidencia científica reciente sobre la activación de la vía AMPK y su papel en la regulación del metabolismo energético, abordando tanto las estrategias nutricionales como los complementos alimenticios y los fármacos implicados.

A partir de la revisión sistemática, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿De qué manera la activación de la AMPK contribuye al equilibrio energético y a la reducción de la masa grasa corporal en contextos de obesidad y síndrome metabólico?
2. ¿Qué estrategias nutricionales, como la dieta cetogénica o el ayuno intermitente, son más eficaces para estimular la vía AMPK y mejorar la sensibilidad a la insulina?
3. ¿Qué compuestos bioactivos y fármacos actúan como activadores directos o indirectos de la AMPK y cuáles son los mecanismos moleculares subyacentes a dicha activación?
4. ¿Es posible combinar intervenciones dietéticas, ejercicio y farmacoterapia para potenciar de forma sinérgica la activación de AMPK y optimizar la salud metabólica?

La respuesta a estas cuestiones permitirá avanzar hacia un modelo de intervención integral basado en la regulación de la vía AMPK como eje terapéutico frente a las principales patologías metabólicas del siglo XXI.

2. METODOLOGÍA

El presente estudio se llevó a cabo entre los meses de noviembre de 2024 y febrero de 2025, en el marco de un proyecto de investigación orientado a revisar de forma sistemática la evidencia disponible sobre el papel de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) como diana terapéutica en la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas. Para garantizar la rigurosidad del proceso, se adoptó la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), ampliamente utilizada en el ámbito de las ciencias de la salud por su capacidad para estructurar y transparentar los procedimientos de revisión bibliográfica (Hurton, Catalá-López & Moher, 2016).

2.1. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

El objetivo general de esta investigación se centra en conocer el papel de la activación del AMPK en el abordaje terapéutico de pacientes con diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Entre los objetivos específicos se especifican los siguientes:

- Conocer como AMPK influye en el proceso de la lipólisis.
- Investigar y comparar el efecto de diferentes estrategias nutricionales específicas sobre la vía de señalización AMPK en pacientes con diabetes, obesidad y síndrome metabólico.
- Investigar los complementos alimenticios que, actuando sobre la vía de señalización AMPK, mejoran el perfil de salud y potencian el proceso de lipólisis en pacientes con diabetes, obesidad y síndrome metabólico.
- Proponer recomendaciones específicas sobre nutrición para fomentar la salud y el bienestar mediante la activación de la vía de señalización AMPK.

2.2. DISEÑO METODOLÓGICO

El diseño metodológico de esta investigación se inscribe en un enfoque descriptivo y analítico, orientado a la identificación, selección, evaluación crítica y síntesis cualitativa de estudios científicos que abordaran la activación de la AMPK como estrategia de intervención en obesidad, síndrome metabólico y

diabetes mellitus tipo 2. Se buscó integrar la información más reciente sobre los mecanismos fisiológicos de acción de la AMPK, así como las estrategias nutricionales, los compuestos bioactivos y los fármacos capaces de modular su actividad. Este planteamiento permitió articular un análisis transversal que conecta la evidencia molecular con la aplicabilidad clínica en el ámbito de la nutrición y la fisiología metabólica humana.

La búsqueda de información se realizó de manera exhaustiva en las bases de datos PubMed, Google Scholar y Scopus, seleccionadas por su cobertura en ciencias biomédicas, farmacología y nutrición. Se emplearon descriptores normalizados en inglés y español que combinaron el término “AMPK” con otros relacionados con los objetivos del estudio: *diet, supplement, fat loss, lipolysis, obesity, metabolic syndrome* y *diabetes*. Estos descriptores se integraron mediante operadores booleanos AND, OR y NOT, con el propósito de refinar los resultados y excluir investigaciones realizadas en modelos animales o con enfoques celulares no trasladables al ámbito clínico humano.

La búsqueda abarcó artículos publicados entre enero de 2020 y enero de 2025, con el fin de garantizar la actualidad de la evidencia. Únicamente se consideraron publicaciones en inglés y español y de acceso abierto, de modo que su contenido pudiera ser analizado en profundidad. Cada estudio identificado fue sometido a un proceso de cribado en tres etapas. En primer lugar, se revisaron los títulos y resúmenes para determinar la pertinencia temática. Posteriormente, los artículos preseleccionados fueron evaluados mediante lectura completa, verificando su adecuación a los objetivos de la investigación y la calidad de su diseño metodológico. Finalmente, se consolidó una base de datos compuesta por 32 estudios que cumplieran los criterios de inclusión y que sirvieron como núcleo analítico para la presente revisión.

Durante la fase de análisis, los artículos fueron clasificados en función de la naturaleza de la intervención descrita. Esto permitió organizar la información en tres grandes bloques temáticos:

1. Estrategias nutricionales, que incluyen las dietas cetogénicas, el ayuno intermitente y otros modelos alimentarios que favorecen el déficit energético y la activación metabólica de AMPK;
2. Activadores bioactivos y suplementos específicos, donde se analizaron compuestos naturales como la berberina, la curcumina o el ajo, así como su potencial para modular la vía AMPK; y

3. Fármacos y factores fisiológicos de activación, entre los cuales se abordaron principalmente la metformina, las tiazolidinedionas y el ejercicio físico.

A lo largo del proceso se aplicó un análisis cualitativo-interpretativo basado en la identificación de patrones comunes, diferencias metodológicas y niveles de evidencia entre los estudios revisados. Se consideró especialmente la consistencia de los resultados, la reproducibilidad de los hallazgos y la relevancia clínica de las intervenciones descritas.

La organización y síntesis de la información permitieron establecer relaciones entre las estrategias analizadas y los efectos metabólicos asociados a la activación de AMPK. Este enfoque integrador hizo posible derivar conclusiones comparativas y proponer líneas de aplicación en el ámbito de la nutrición clínica, la prevención metabólica y la intervención farmacológica combinada.

Para asegurar la validez científica y la coherencia temática del material analizado, se establecieron criterios específicos de selección que guiaron la inclusión o exclusión de los estudios revisados. Estos criterios se definieron con el propósito de garantizar que los artículos seleccionados abordaran de manera directa la relación entre la activación de la AMPK y su implicación en procesos metabólicos humanos. Asimismo, se buscó mantener la homogeneidad metodológica en cuanto al diseño de los estudios y la población analizada, evitando sesgos derivados de investigaciones experimentales con animales o de revisiones secundarias. De esta manera, los criterios de inclusión y exclusión permitieron delimitar un corpus bibliográfico sólido y relevante para la síntesis cualitativa final.

Criterios de inclusión:

- Artículos originales con diseño experimental, observacional o clínico.
- Estudios realizados en población humana adulta.
- Publicaciones entre 2020 y 2025.
- Artículos en inglés o español, con acceso abierto.
- Investigaciones que incluyeran AMPK como variable principal o secundaria de análisis.

Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, metaanálisis o artículos duplicados.
- Estudios en animales o modelos celulares sin extrapolación clínica.

- Publicaciones sin descripción metodológica suficiente o sin resultados sobre AMPK.
- Artículos no relacionados directamente con la activación o regulación de la vía AMPK.

2.3. PROCEDIMIENTO DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.

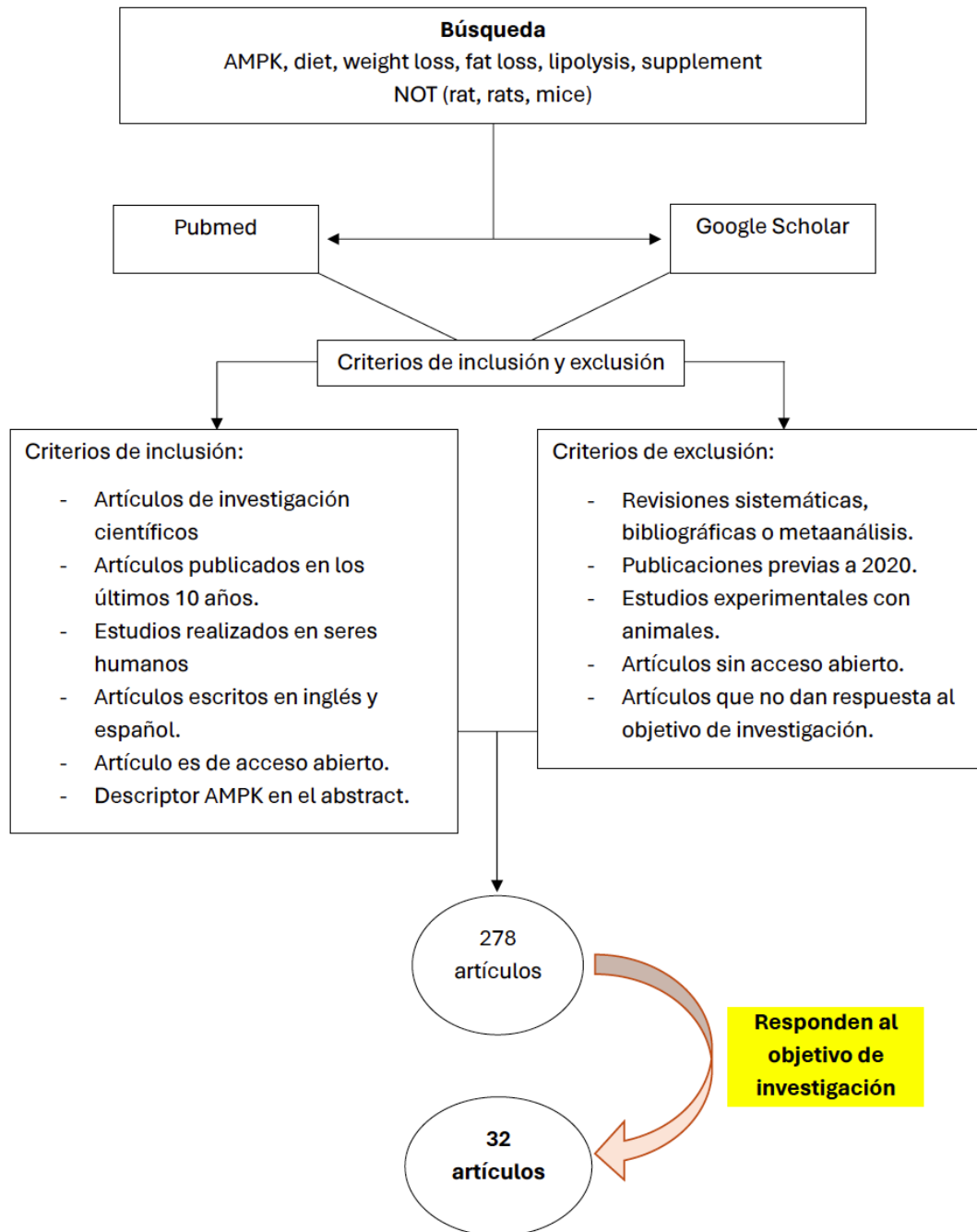
Una vez establecidas los descriptores, marcadores booleanos, bases de datos y criterios de inclusión y exclusión, se han llevado a cabo diversas búsquedas según las diversas bases de datos utilizadas, las cuales nos han permitido hallar nuestros resultados de investigación

Tabla 1. Resultados tras las fases de búsqueda y bases de datos utilizadas.

Base de dato	Descriptores	MB: NOT	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos utilizados
Google Scholar	AMPK, diet, weight loss, fat loss, lipolysis	Rat, rats, mice	196	26
Pubmed	AMPK, diet.	Rat, rats, mice	53	2
Pubmed	AMPK, supplement	Rat, rats, mice	29	4
				32 artículos utilizados

Es importante resaltar que la selección entre los artículos encontrados y los finalmente utilizados se deben al último criterio de exclusión mencionado previamente, donde han sido excluidos todos aquellos artículos que no dan respuesta al objetivo de investigación planteado para esta investigación tras la lectura del *abstract*.

Ilustración 2. Procedimiento de búsqueda bibliográfica en las bases de datos.



3. RESULTADOS

Los resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica han sido extraídos de forma sistemática, respetando en todo momento los aspectos previos mencionados en el diseño metodológico y atendiendo al proceso de búsqueda presentado. Para clarificar su exposición y dar respuesta a los objetivos planteados,

hemos decidido dividir por bloques temáticos los hallazgos encontrados, describiendo los datos encontrados en cada artículo.

Los apartados en los cuales se procede a presentar dicha revisión sistemática son los siguientes:

1. Estrategias nutricionales: tipos de dieta.
2. Activadores de AMPK: complementos alimenticios específicos.
3. Fármacos y otros factores que activan la ruta AMPK
4. Inhibidores AMPK

3.1. ESTRATEGIAS NUTRICIONALES: TIPOS DE DIETA.

Camajani et al. (2023) investigaron el potencial de las dietas cetogénicas en mujeres con sobrepeso u obesidad y síndrome de ovario poliquístico, dada su capacidad demostrada para reducir la inflamación crónica, mejorar la resistencia a la insulina, aumentar las tasas de embarazo, promover la pérdida de peso, la reducción de grasa visceral y su papel en la estimulación de AMPK. Mediante una revisión sistemática se analizaron datos de múltiples estudios clínicos y experimentales con un número de participantes variables según cada estudio incluido en la revisión, se abarcaron estudios realizados en diferentes periodos de tiempo. En el grupo de intervención encontramos varias mujeres con sobrepeso u obesidad y/o síndrome de ovario poliquístico que siguieron una dieta cetogénica mientras en el grupo de control encontramos mujeres con las mismas condiciones que, pero no siguieron una dieta cetogénica. Los resultados evidencian los efectos positivos de las dietas cetogénicas en la mejora de la fertilidad, la sensibilidad a la insulina y la reducción de la inflamación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. En conclusión, las dietas cetogénicas representan una herramienta prometedora en el manejo del síndrome de ovario poliquístico y la infertilidad femenina.

La investigación de Mishra et al. (2023) realiza un análisis exhaustivo de los efectos del ayuno intermitente en la pérdida de peso, obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, sueño y sarcopenia. El ayuno intermitente ha sido beneficioso en casi todos los campos, solo en la calidad del sueño se necesitan más estudios y en la sarcopenia el ayuno intermitente no ha traído ningún beneficio. El patrón dietético de restricción alimentaria en el tiempo permite al cuerpo disminuir las reservas de glucógeno hepático después de un ayuno de mínimo de 12 horas activar el metabolismo lipídico produciendo cuerpos cetónicos que optimizaran la ruta metabólica AMPK.

Herz et al. (2023) identificaron varios estudios utilizando como términos de búsqueda ayuno y diabetes mellitus para descubrir si el ayuno es peligroso en el tratamiento de diabetes tipo 1 y 2. El estudio abordó varios protocolos de ayuno, evaluando sus efectos en el control glucémico, sensibilidad a la insulina y otros parámetros metabólicos en personas con diabetes además se revisó la interacción entre el ayuno y la farmacoterapia (GLP-1Ras, SGLT-2, metformina) utilizada en el tratamiento de la diabetes. Los diferentes procesos metabólicos se ven influenciado por el ayuno debido a una compleja interacción entre los ritmos circadianos y las vías de señalización metabólica. Durante este período, varias hormonas como la insulina, el glucagón y el cortisol presentan varios cambios implicando la activación de la autofagia y la lipólisis, a través de estos mecanismos el ayuno permite la supresión de la vía de la rapamicina (mTOR) y la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Los resultados expresaron que la salud metabólica, la pérdida de peso y la disminución de desarrollar diabetes podrían mejorar utilizando protocolos dietéticos como el ayuno intermitente.

Bahat y Ozkok (2024) investigaron los efectos de algunos tratamientos sobre la masa muscular, la fuerza y la función física en pacientes con sarcopenia. Este estudio se llevó a cabo como un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con la participación de una muestra de 200 individuos mayores de 65 años. Los hallazgos revelaron mejoras significativas al utilizar testosterona, bimagrumab, agonistas del receptor de la grelina/espindolol y el BIO101 en la masa muscular magra, la fuerza muscular y la capacidad funcional. En el contexto de la sarcopenia, la disminución de la masa muscular puede ser amplificada mediante el ayuno, ya que este proceso activa la autofagia, la cual a su vez inactiva la vía mTOR fundamental para el aumento de masa muscular y estimula la vía AMPK.

En su estudio, Waldman et al. (2023) investigaron la relación entre la alimentación con restricción de tiempo y los indicadores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Los participantes, hombres, específicamente ciclistas deportivos, siguieron un régimen de ayuno intermitente de tipo 16:8 durante 4 semanas. Los resultados resaltaron mejoras en varios parámetros, especialmente una disminución en las concentraciones de TNF- α y glucosa, junto con niveles más altos de colesterol HDL. Se observó que el protocolo dietético también activó la AMPK gracias al déficit calórico inducido por la dieta. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la combinación de ayuno intermitente tipo 16:8 con entrenamiento de resistencia puede tener efectos positivos en la salud cardiovascular.

El estudio realizado por Arroyo et al. (2023) investigó cómo los individuos con sobrepeso podrían mejorar su perfil lipídico, reducir su peso corporal y mejorar los parámetros de riesgo cardiovascular mediante una dieta multifuncional rica en alimentos como pescados grasos y alimentos fibrosos. La investigación se llevó a cabo durante un período de 8 semanas, con la participación de un total de 47 adultos divididos en dos grupos. Uno recibió una dieta multifuncional, mientras que el otro recibió una dieta de control. Los resultados revelaron que el primer grupo experimentó mejoras significativas en los perfiles lipídicos y en el riesgo cardiovascular en comparación con el segundo grupo, a pesar de que ambos grupos perdieron una cantidad similar de peso corporal. Los hallazgos resaltaron el papel crucial de los ácidos grasos de cadena corta presentes en la dieta multifuncional en la modulación del metabolismo de las grasas, a través de la activación de AMPK.

En el siguiente artículo Ma et al. (2023) investigan como el ayuno intermitente puede tener efectos beneficiosos en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardíacas y la neuropatía. Se enfoca en cómo el ayuno intermitente afecta la autofagia hepática, un proceso crucial para el equilibrio de la homeostasis celular. Además, se discute las diferentes vías moleculares involucradas en la influencia del ayuno intermitente en la autofagia hepática, destacando en particular modo la vía de señalización AMPK y cómo esto podría tener implicaciones en el tratamiento de enfermedades hepáticas como la enfermedad del hígado graso no alcohólico y el carcinoma hepatocelular.

3.2. ACTIVADORES AMPK: COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS ESPECIFICOS

El estudio realizado por Rezaei et al. (2023) fue un ensayo controlado aleatorio que examinó los efectos del ejercicio de Pilates y la suplementación con nano-curcumina en mujeres con sobrepeso u obesidad y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Los hallazgos del estudio indicaron una mejora significativa en la relación cintura-cadera de las participantes, así como un perfil lipídico mejorado, con aumentos en los niveles de HDL y valores reducidos de ALT y GGT. Además, se observó una mejoría general en la patología hepática. En resumen, al concluir el estudio, se evidenció una mejora en la composición corporal y la función hepática de las mujeres participantes. Se destacó el efecto sinérgico del ejercicio y la suplementación con nano-curcumina, que activaron la vía de señalización AMPK, desencadenando así el fenómeno de la lipólisis.

Halma, Sied & Marik (2023) analizaron los factores más importantes para combatir la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina. Como base principal se

destaca la importancia de mantener un estilo de vida activo, como estrategias nutricionales encontramos el ayuno intermitente mientras con medicamentos y suplementos se utilizaron berberina, metformina, melatonina, resveratrol, omega 3, probióticos, agonistas de GLP-1 y SGLT-2, con particular enfoque en la capacidad de la berberina de activar la ruta AMPK. Los resultados del estudio fueron que para mejorar la sintomatología es necesario una dieta rica en alimentos con bajo índice glucémico, hacer ejercicio y usar suplementos y medicamentos apropiados para ese contexto.

Mardi et al. (2023) analizaron mediante una revisión sistemática y metaanálisis en el presente estudio evaluaron los beneficios del *Allium sativum*, comúnmente renombrado como ajo, en la patología del hígado graso no alcohólica. Tras revisar exhaustivamente los estudios disponibles, se concluyó que la inclusión del ajo en la dieta podría representar un tratamiento efectivo para esta afección hepática. Además, se observaron varios beneficios asociados con el consumo de ajo, como su capacidad para activar la vía AMPK a través del componente g-glutamil S-alil-cisteína presente en el *Allium sativum*.

La investigación realizada por Shen et al. 2020 tiene como objetivo explicar los efectos de la ouabaína en células cancerosas de pulmón y mama, centrándose en las vías de señalización AMPK y Src. Durante la investigación se observó que la ouabaína puede activar de manera simultánea estas vías dentro de las primeras 6 horas de tratamiento, con una persistencia de la activación incluso después de una exposición prolongada. Esto sugiere que la ouabaína afecta el metabolismo celular, lo que podría tener implicaciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer, pudiendo regular positivamente la actividad de estas vías en células cancerosas, lo que podría tener implicaciones terapéuticas.

Liu et al. (2022) investigaron las problemáticas que causa la diabetes tipo 2, destacando la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y trastornos metabólicos hepáticos. En este estudio, se evaluaron los efectos del honokiol, un compuesto natural de *Magnolia officinalis*, en células HepG2 tratadas con glucosamina, un inductor de glucotoxicidad. Se encontró que el honokiol mejoró el metabolismo de la glucosa al aumentar su consumo y absorción, y redujo el estrés oxidativo al disminuir la acumulación de especies reactivas de oxígeno. Además, se demostró que el honokiol activa directamente la proteína quinasa activada por AMPK en células HepG2 inducidas por glucosamina. Estos efectos del honokiol fueron en gran medida dependientes de la AMPK, ya que fueron bloqueados por un inhibidor específico de la AMPK. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el honokiol podría ser un candidato prometedor para el

tratamiento de la glucotoxicidad hepática en la diabetes tipo 2, posiblemente a través de la activación de la AMPK.

El estudio coordinado por Chiu et al. (2023) se centró en investigar cómo el extracto de *Phellinus linteus mycelia* o también conocido como estirilpirona afecta a células HepG2 expuestas a oleato/palmitato, un modelo que simula la enfermedad hepática grasa no alcohólica en el laboratorio. Los resultados mostraron que el estirilpirona tiene una potente capacidad antioxidante al reducir la acumulación de grasas dentro de las células y disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno, que están asociadas con el daño celular. Además, el estirilpirona suprimió la expresión de citocinas inflamatorias y revirtió los cambios en la expresión de genes relacionados con el metabolismo de las grasas y la inflamación inducidos por el oleato/palmitato causado por el aumento de la actividad de AMPK. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el estirilpirona podría ser un tratamiento prometedor para la enfermedad hepática grasa no alcohólica debido a sus efectos antioxidantes y su capacidad para modular la inflamación y el metabolismo celular.

Salucci y colaboradores (2023) llevaron a cabo un estudio sobre el tratamiento del rabdomiosarcoma, un tipo de cáncer de tejidos blandos, centrándose en los efectos beneficiosos de la curcumina. El estudio se enfocó en investigar cómo la curcumina puede combatir el rabdomiosarcoma, evaluando su capacidad para detener el crecimiento celular, inhibir la migración y promover la muerte celular. Además, se identificaron según el subtipo de rabdomiosarcoma las principales vías moleculares afectadas por la curcumina, como mTOR, STAT, AMPK y p53.

3.3. FÁRMACOS Y OTROS FACTORES QUE ACTIVAN LA RUTA AMPK

El estudio realizado por Rahman et al. (2024) se enfocó en investigar cómo la lipólisis influye en la producción de LC-acil-CoAs y su efecto en la activación de la enzima AMPK en células adiposas. Se utilizaron métodos farmacológicos para estimular la lipólisis y analizar estos procesos en células 3T3-L1. Este fue un estudio experimental y se emplearon células 3T3-L1 como modelo celular. Se destacó por explorar los efectos de la lipólisis inducida mediante la activación de ABHD5 en comparación con la activación a través de receptores adrenérgicos. No se involucraron participantes humanos en este estudio, ya que se utilizaron células de laboratorio como modelos experimentales. El grupo de intervención incluyó células tratadas con agentes que estimulan la lipólisis mediante la activación de ABHD5, mientras que el grupo de control comprendió células no tratadas o tratadas con un control inactivo. Se observó que la

activación de la lipólisis mediante la estimulación farmacológica de ABHD5 resultó en una mayor activación de la enzima AMPK en comparación con la activación por receptores adrenérgicos. En conclusión, este estudio reveló que la lipólisis en células adiposas conduce directamente a la activación de la enzima AMPK mediante la generación de LC-acil-CoAs.

En el presente artículo realizado por Iwayama, Seol y Tokuyama (2023) se reclutaron un total de 120 participantes para los ensayos clínicos con una duración de 12 semanas y 80 participantes para los estudios observacionales con una duración de 6 semanas. El enfoque del experimento ha sido estudiar el momento del ejercicio, la intensidad del ejercicio y cantidad de glucógeno almacenado para la pérdida de grasa corporal. Las reservas de glucógeno afectan las diferentes rutas metabólicas del cuerpo, donde AMPK puede ponerse en marcha solo en caso de depleción de las reservas hepáticas y muscular de glucógeno. Los factores claves que aumentaron la lipólisis fueron el ejercicio de baja a moderada intensidad, especialmente en períodos postabsorbentes como la mañana después del ayuno nocturno aumentando la oxidación de grasas mientras que por otro lado el ejercicio postprandial no incremento la oxidación de las grasas.

La investigación llevada a cabo por Attia, Almouteri y Alnakhli (2023) metafase enfocó en recopilar información de diversos artículos sobre el papel de la metformina en la infertilidad asociada al síndrome de ovario poliquístico (SOP). El estudio destacó varios aspectos cruciales, incluyendo el papel de la metformina en la mejora de la sensibilidad a la insulina, su contribución a la pérdida de peso en pacientes con SOP y su efecto en la regularidad del ciclo menstrual en mujeres que padecen esta condición. En síntesis, la activación de la AMPK por la metformina, un fármaco utilizado en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP), mejora la sensibilidad a la insulina y fomenta la ovulación y la regularidad menstrual en mujeres con SOP. Este proceso se logra mediante la mejora de la captación de glucosa, la reducción de la síntesis de lípidos y la estimulación de la oxidación de ácidos grasos.

McClelland BM et al. (2023) llevaron a cabo un análisis de los efectos de la pioglitazona en el músculo esquelético, involucrando a un total de 474 participantes. Se establecieron varios grupos, algunos recibieron pioglitazona mientras que otros siguieron un tratamiento estándar o recibieron placebos. Los resultados revelaron que los pacientes tratados con pioglitazona experimentaron una mejor sensibilidad a la insulina, niveles reducidos de factor de necrosis tumoral intramuscular- α (TNF- α), menor inflamación intramuscular y activación

de la vía AMPK. Específicamente, se observó una mayor activación de AMPK con una dosis de 45 mg de pioglitazona administrada una vez al día.

El estudio realizado por Sarkar et al. investigó los efectos de la suplementación con vitaminas antioxidantes, específicamente las vitaminas C y E, en jóvenes deportistas que realizaban entrenamiento de intervalos de alta intensidad. Con una muestra total de 106 participantes y una duración de ocho semanas, los resultados revelaron que la suplementación con vitaminas antioxidantes mejoraba significativamente el perfil lipídico (incluyendo el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol HDL) y las variables hematológicas (como el recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, hematocrito y la relación plaqueta-leucocito). En conclusión, la suplementación con vitaminas antioxidantes muestra efectos beneficiosos para contrarrestar los efectos adversos (producción de radicales libres) del entrenamiento de intervalos de alta intensidad. Estos cambios pueden ser atribuidos, en parte, a la acción del AMPK.

Peeters, Cook y Page (2023) analizaron en el presente estudio el impacto de distintas dosis de proteína, en participantes adultos con buenas condiciones físicas y activos, consumidas antes de realizar una sesión de una hora de ejercicio en bicicleta en diversas variables fisiológicas y metabólicas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de intervención: ejercicio en ayunas, ejercicio con 20 g de proteína y ejercicio con 40 g de proteína. Se evaluaron variables como la oxidación de sustratos durante el ejercicio, las respuestas metabólicas durante y después del ejercicio, el gasto de energía en reposo antes y después del ejercicio, y la ingesta de energía posterior al ensayo. También se evidenció que AMPK se activó de manera similar en los participantes que realizaron ejercicio en ayunas y en aquellos que consumieron 20 gramos de proteínas. Es importante destacar que todos los participantes mostraban una baja disponibilidad de carbohidratos antes de la actividad física. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en las tasas de oxidación de grasas durante el ejercicio entre los diferentes grupos de intervención y el grupo en ayunas. Sin embargo, se observaron variaciones significativas en las respuestas metabólicas, incluidas las concentraciones de insulina y ácidos grasos no esterificados en la sangre, en función de la dosis de proteína ingerida. En conclusión, el estudio no encontró evidencia de que la ingesta de proteínas antes del ejercicio influyera significativamente en la oxidación de grasas durante el ejercicio ni en el gasto de energía en reposo.

La investigación realizada por Lu et al. se centró en estudiar los efectos de un programa de entrenamiento a intervalos de alta intensidad estilo tabata en

mujeres universitarias. El presente estudio tuvo una duración aproximada de 12 semanas, con una participación total de 122 mujeres. Las participantes experimentaron cambios positivos en la composición corporal, la actividad física, varios marcadores cardiometabólicos y también una reducción en la presión arterial sistólica y mejoras en los perfiles de lípidos. El estudio finalizó expresando que la salud cardiometabólica en mujeres universitarias puede mejorar mediante programas de entrenamiento a intervalos de alta intensidad estilo tabata. El mecanismo que permitió la activación de la vía AMPK fue la degradación del glucógeno muscular causado por los entrenamientos a intervalos de alta intensidad.

En su estudio, Waldman et al. (2023) investigaron la relación entre la alimentación con restricción de tiempo y los indicadores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Los participantes, hombres, específicamente ciclistas deportivos, siguieron un régimen de ayuno intermitente de tipo 16:8 durante 4 semanas. Los resultados resaltaron mejoras en varios parámetros, especialmente una disminución en las concentraciones de TNF- α y glucosa, junto con niveles más altos de colesterol HDL. Se observó que el protocolo dietético también activó la AMPK gracias al déficit calórico inducido por la dieta. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la combinación de ayuno intermitente tipo 16:8 con entrenamiento de resistencia puede tener efectos positivos en la salud cardiovascular.

El estudio realizado por Khadilkar, Orza y Mondkar (2023) analizó los efectos de la metformina, la infusión continua de insulina subcutánea y cambios en la alimentación en la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Los resultados demostraron que la falta de tratamiento podría causar graves efectos secundarios como aterosclerosis y nefropatía diabética. Se abordó que la resistencia a la insulina en estos pacientes no se debe a un solo factor, sino que presenta múltiples factores (genéticos, étnicos y hereditarios). Se destacó que una alimentación saludable y el ejercicio diario pueden ayudar a reducir el riesgo de complicaciones. El uso de metformina ofreció múltiples beneficios debido a su papel en la activación de la ruta AMPK. Las conclusiones del estudio sugieren que el uso de fármacos, hábitos de vida saludables y una dieta adecuada pueden disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 1 con resistencia a la insulina.

En este estudio realizado por Verdecchia et al. (2023), se examinaron los beneficios y desventajas del uso de metformina y gliflozinas en pacientes con diabetes tipo 2. Se destacaron los efectos positivos, como la mayor sensibilidad

a la insulina, la regulación del GLP-1 y el GIP, la inhibición de SGLT-2, la excreción aumentada de glucosa en la orina, y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se señaló la posibilidad de efectos adversos en pacientes con enfermedad renal, requiriendo ajustes en la dosis según las necesidades individuales. Entre los beneficios específicos de la metformina se destaca su capacidad para activar AMPK. En conclusión, Verdecchia et al. sugieren que, en sujetos con enfermedades cardiovasculares, las gliflozinas podrían ser preferibles a la metformina.

El estudio llevado a cabo por Saleem, Abdulridha y Showman investigó a un total de 76 mujeres embarazadas diagnosticadas con diabetes gestacional, con edades comprendidas entre los 18 y 40 años, para analizar cómo variaban sus niveles de zinc alfa 2-glicoproteína mediante diferentes terapias. Estas mujeres fueron divididas en tres grupos: el primero sin problemas de salud, el segundo recién diagnosticado con diabetes gestacional y un tercero recibiendo tratamiento para esta condición, con el objetivo de regular su metabolismo lipídico. Los resultados revelaron que las mujeres tratadas con metformina, la cual activa la vía AMPK, presentaban perfiles lipídicos superiores en comparación con los otros dos grupos.

En el estudio realizado por Beda et al. en 2023, participaron principalmente jugadores de fútbol y árbitros de élite (hombres y mujeres), con un total de 199 individuos. El objetivo principal fue investigar la relación entre la carga de insulina dietética y el índice de insulina dietética en la composición corporal de los participantes. Se evaluaron parámetros clave como el índice de masa corporal, la cantidad de grasa corporal, el porcentaje de masa magra, la relación cintura-cadera, entre otros. Se observó que la práctica diaria de deporte por parte de los participantes modulaba la activación de AMPK. Como conclusión, se destacó que la ingesta de carbohidratos, con su influencia predominante en la modulación de la insulina, podría afectar la composición corporal de los sujetos del estudio.

Mujammami et al. (2023) examinaron cómo ciertas moléculas de lípidos en la sangre se ven afectadas por la obesidad, la diabetes tipo 2 y el tratamiento con metformina en 89 participantes, incluyendo sujetos magros sanos y pacientes diabéticos obesos. Se identificaron varias moléculas de lípidos que podrían servir como biomarcadores para evaluar la progresión de la diabetes y la respuesta al tratamiento, especialmente después de usar metformina, la cual permitía la puesta en marcha de AMPK. El estudio concluye destacando la

importancia de ampliar ese estudio a poblaciones más grandes con diferentes origen étnico y región geográfica para obtener una mayor validez.

El estudio realizado por García-Beltran et al. (2023) es la primera investigación que trata de argumentar los efectos beneficios de algunos tratamientos farmacológicos sobre el síndrome de ovario poliquístico en mujeres. El objetivo principal es evaluar diferentes características como la tasa de ovulación y otros parámetros clínicos, endocrinos, metabólicos e imagenológicos durante un periodo de 12 meses con enfoque especial en el tratamiento que junta 3 fármacos diferentes que son pioglitazona, espironolactona y metformina, ese último conocido por su importancia en la ruta AMPK.

La investigación de Shamsad et al. (2023) examino en manera detallada los parámetros más importantes a la hora de diagnosticar la diabetes mellitus gestacional, destacando puntos clave como la prevalencia global, la edad materna avanzada, antecedentes familiares de diabetes, obesidad y patrones dietético. Además, el artículo explica como un desequilibrio de algunas hormonas, en ese caso un exceso de leptina podría ser perjudicial para la salud de la mujer provocando fenómenos de hiperglucemia causado por una excesiva ingesta de alimentos mientras por otro lado la adiponectina puede provocar el efecto contrario, desactivando la gluconeogénesis y estimulando la lipólisis mediante la activación de AMPK.

El estudio realizado por Ungvari et al. (2023) consistió en una revisión exhaustiva de la literatura científica para analizar los efectos positivos de la actividad física, especialmente la caminata, en adultos mayores, centrándose en su impacto en la diabetes tipo 2, en la salud cardiovascular y otros aspectos relacionados con el envejecimiento saludable. El ejercicio físico diario activó la ruta AMPK que juega un rol importante en el proceso de envejecimiento. Los resultados mostraron mejoras significativas en la salud cardiovascular, como la reducción de la presión arterial, mejoras en la aptitud aeróbica y la composición corporal, asociadas con la práctica habitual de caminar. Esto sugiere que la actividad física regular, como caminar, puede ser una estrategia efectiva para una mejor calidad de vida, una mayor longevidad en adultos mayores.

3.4. INHIBIDORES AMPK

Gugliucci (2023) en el presente estudio analizó los efectos del exceso de azúcar, especialmente fructosa, en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y su relación con trastornos cardiometabólicos. Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo con una muestra de participantes adultos

con una duración del estudio de seis meses. Los resultados mostraron que una dieta con un consumo excesivo de azúcar, especialmente fructosa, aumentaba la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos en el hígado, aumentaba los niveles de triglicéridos en plasma, mayor probabilidad de desarrollar dislipidemia y enfermedades cardiovasculares. El estudio termino expresando que es importante enfocar una dieta con baja ingesta de azúcar, especialmente fructosa, como estrategia preventiva y terapéutica para trastornos cardiometabólicos. En ese contexto la inhibición de AMPK por parte de metilglioxal, generado por la fructosa, puede aumentar el riesgo de padecer obesidad, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico favorecidos por procesos anabólicos como lipogénesis y resistencia a la insulina.

Wang et al. (2023) examinaron en el siguiente estudio los efectos de la obesidad sarcopénica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Durante la investigación, con un total de 198 pacientes, se identificó que los sujetos que presentaban obesidad sarcopénica presentaban un cuadro clínico más grave, como dificultades respiratorias, una capacidad de ejercicio reducida y una composición corporal menos favorable en comparación con otros pacientes diagnosticados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se observó que todos los pacientes con estas características presentaban niveles elevados de inflamación, atribuidos a los altos niveles de resistina y TNF- α . Se encontró que el receptor 1 de TNF- α inactivaba la vía AMPK, lo que contribuye a la inflamación sistémica en esta población. Los resultados concluyeron que para abordar de la mejor forma enfermedad pulmonar obstructiva crónica se debe tener en consideración también la obesidad sarcopénica.

En el estudio realizado por Ramonas et al. (2023), se examinó cómo comenzar una actividad deportiva con bajos niveles de glucógeno y consumir carbohidratos durante el entrenamiento podría influir en el rendimiento. Los resultados resaltaron que la ingesta de carbohidratos por parte de los ciclistas masculinos condujo a un mejor rendimiento durante la actividad física. En ese caso la disponibilidad de glucógeno en el cuerpo puede influir en la actividad de proteínas de señalización como la AMPK que es una proteína clave en la regulación del metabolismo celular.

Tabla 2. Características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

Autores	Año	N.º sujetos	Sujetos	Situación clínica	Estrategias de activación AMPK	Inhibidores AMPK
Rahman et al.	2024	Células de laboratorio			ABHD5	
Camajani et al.	2023	Sin especificar	Mujeres	Sobrepeso Obesidad SOP	Dieta cetogénica	
Mishra et al.	2023			Obesidad Diabetes tipo 2 Enfermedad del hígado graso no alcohólico Enfermedades cardiovasculares Cáncer Enfermedades neurodegenerativas Sueño Sarcopenia.	Ayuno intermitente	
Iwayama, Seol y To-kuyama	2023	200			Ejercicio de baja a moderada intensidad períodos en periodos postabsorbentes (ayuno nocturno)	
Herz et al.	2023			Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2	Ayuno intermitente	
Attia, Al-mouteri y Alnakhti	2023		Mujeres	Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	Metformina	
McClelland BM et al	2023				Pioglitazona	
Rezaei et al	2023	12	Mujeres	Sobrepeso Obesidad Enfermedad del hígado graso no alcohólico	Nano-curcumina Ejercicio (Pilates)	
Sarkar et al.	2023	106	Jóvenes Deportistas		Entrenamiento de intervalos de alta intensidad	

Autores	Año	N.º sujetos	Sujetos	Situación clínica	Estrategias de activación AMPK	Inhibidores AMPK
Peeters, Cook y Page	2023	40	Hombres y Mujeres		Ejercicio en ayunas, ejercicio con 20 g de proteína y ejercicio con 40 g de proteína con baja disponibilidad de carbohidratos antes de la actividad física	
Bahat y Ozkok	2024	200		Sarcopenia	Ayuno-Autofagia	
Lu et al.	2023	122	Mujeres		Entrenamientos a intervalos de alta intensidad	
Alejandro Gu-gliucci	2023		Adultos			Metilgloxal
Halma, Sied y Marik	2023			Diabetes tipo 2 Resistencia a la insulina	Berberina	
Waldman et al.	2023	12	Ciclistas		Ayuno intermitente 16:8 Ejercicio de resistencia	
Khadilkar, Orza y Mondkar	2023			Diabetes tipo 1 Resistencia a la insulina	Metformina	
Arroyo et al.	2023	47	Adultos	Sobrepeso	Ácidos grasos de cadena corta (dieta multifactorial)	
Verdecchia et al.	2023			Diabetes	Metformina	
Saleem, Abdulridha y Showman	2024	76	Mujeres	Diabetes gestacional	Metformina	
Beda et al.	2023	199	Hombres y mujeres futbolistas y árbitros		Ejercicio	

Autores	Año	N.º sujetos	Sujetos	Situación clínica	Estrategias de activación AMPK	Inhibidores AMPK
Mardi et al.	2023			Enfermedad del hígado graso no alcohólico	Allium sativum (ajo)	
Mujammami et al.	2023			Diabetes tipo 2	Metformina	
García-Beltran et al.	2023	364	Mujeres	Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	Metformina	
Wang et al.	2023	198		Obesidad sarcopénica Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		Receptor 1 de TNF-α
Shamsad et al.	2023		Mujeres	Diabetes gestacional	Adiponectina	
Ramonas et al.	2023		Ciclistas masculinos			Disponibilidad de glucógeno en el cuerpo
Ungvari et al.	2023		Adultos mayores		Ejercicio físico	
Ma et al.	2023			Diabetes Cáncer Enfermedades cardíacas Enfermedad del hígado graso no alcohólico	Neuropatía Ayuno intermitente	
Shean et al.	2020			Cáncer de pulmón y mama	Ouabaína	
Liu et al.	2022			Diabetes tipo 2	Honokiol	
Chiu et al.	2023			Enfermedad hepática grasa no alcohólica	Extracto de Estirilpirona	
Salucci et al.	2023			Rabdomiosarcoma	Curcumina	

4. DISCUSIÓN

Las dietas cetogénicas emergen como una opción terapéutica no farmacológica prometedora para abordar diversas enfermedades endocrinas del sistema reproductivo femenino, como el síndrome de ovario poliquístico y la obesidad. La capacidad de estas dietas para reducir la inflamación crónica, mejorar la sensibilidad a la insulina y estimular la activación de AMPK representa un enfoque multifacético para mejorar la salud metabólica y promover la pérdida de peso. Además, la revisión sistemática realizada por Camajani et al. (2023) destaca la eficacia de las dietas cetogénicas en la mejora de la fertilidad y la reducción de la grasa visceral en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. El ayuno intermitente emerge como una estrategia nutricional versátil y efectiva para promover la pérdida de peso y activar la vía metabólica de AMPK. Este enfoque ha demostrado beneficios significativos en la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la inflamación y la prevención de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. La capacidad del ayuno intermitente para activar la autofagia y estimular la vía de señalización de AMPK sugiere su potencial como una estrategia nutricional eficaz para mejorar la salud metabólica y promover la pérdida de grasa.

Mientras desde un foco más específico, los suplementos que podrían activar la ruta AMPK según el estudio de Rezaei et al. (2023) ofrece evidencia sólida sobre los beneficios combinados del ejercicio de Pilates y la suplementación con nano-curcumina en mujeres con sobrepeso u obesidad y esteatosis hepática no alcohólica. La mejora en la composición corporal y la función hepática, así como la activación de la vía de señalización de AMPK, sugieren que esta combinación puede ser una estrategia efectiva para promover la pérdida de grasa y mejorar la salud metabólica. Por otro lado, el estudio de Halma et al. (2023) destaca la importancia del estilo de vida activo y de intervenciones dietéticas en el manejo de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. El ayuno intermitente y ciertos suplementos, como la berberina, se identifican como potenciales activadores de la vía de AMPK, lo que puede mejorar la sensibilidad a la insulina y facilitar la pérdida de grasa. Además, la revisión sistemática de Mardi et al. (2023) resalta los beneficios del ajo (*Allium sativum*) en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, señalando su capacidad para activar la vía de AMPK. Esto sugiere que el ajo podría ser una adición valiosa a la dieta para promover la salud hepática y la pérdida de grasa. También, los estudios sobre el efecto de compuestos naturales como el honokiol (Liu et al., 2022) y el extracto de estiripirona de *Phellinus linteus* (Chiu et al., 2023) en la activación de la AMPK

ofrecen nuevas perspectivas sobre posibles enfoques terapéuticos para tratar enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes tipo 2 y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Finalmente, la investigación sobre el efecto de la curcumina en el rabdomiosarcoma (Salucci et al., 2023) resalta su potencial para modular la señalización de AMPK y otras vías metabólicas en el contexto del cáncer, lo que sugiere posibles aplicaciones terapéuticas en la regulación del metabolismo y la pérdida de grasa.

El ejercicio físico ha sido también uno de los factores que permiten activar AMPK, la investigación de Rahman et al. (2024) y Iwayama, Seol y Tokuyama (2023) destaca la relación entre la lipólisis y la activación de la AMPK en las células adiposas, destacando la importancia del momento del ejercicio en esta regulación. Estos hallazgos profundizan en cómo la AMPK influye en la pérdida de grasa, proporcionando una base sólida para comprender este proceso metabólico. Investigaciones como las de McClelland et al. (2023) y Sarkar et al. (2023) exploran los efectos de la pioglitazona y la suplementación con vitaminas antioxidantes en la activación de la AMPK y la oxidación de grasas. Estos estudios identifican suplementos que pueden potenciar la pérdida de grasa al modular la actividad de la AMPK, ofreciendo opciones terapéuticas complementarias para mejorar la eficacia de la pérdida de grasa. Estudios como los de Peeters, Cook y Page (2023) examinan el impacto de la dieta y la ingesta de proteínas en la oxidación de grasas y la regulación de la AMPK, investigando cómo diferentes dosis de proteína consumidas antes del ejercicio en bicicleta activan de manera similar la proteína quinasa AMPK en quienes hicieron ejercicio en ayunas y los que consumieron 20 o 40 g de proteína. Esto sugiere que el ejercicio en ayunas y la ingesta de proteínas activan AMPK de manera similar. Además, es importante destacar que la metformina emerge como un agente crucial en la regulación metabólica y la pérdida de grasa debido a su capacidad para activar la enzima AMPK.

Algunos tipos de fármacos también han sido capaces de activar la vía AMPK, los hallazgos de Attia et al (2023) respaldan esta noción al destacar cómo la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y promueve la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico también el estudio de Khadilkar et al (2023) subraya los beneficios de la metformina en pacientes con resistencia a la insulina, una condición común en la diabetes tipo 1. La activación de AMPK por la metformina ofrece una perspectiva prometedora en el control del peso y la salud metabólica. Verdecchia et al. (2023) destacan los efectos beneficiosos de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2, incluida una mayor sensibilidad a la insulina y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Además, Mujammami et al. (2023) señalan cómo la metformina, al activar AMPK, puede influir en el perfil lipídico y servir como biomarcador para evaluar la progresión de la diabetes y la respuesta al tratamiento. Los resultados de García-Beltran et al. (2023) respaldan aún más el papel de la metformina en la regulación del metabolismo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, lo que sugiere que la combinación de la metformina con otros fármacos puede ser beneficiosa para mejorar la función ovárica y otros parámetros clínicos. En resumen, la metformina destaca como una herramienta terapéutica importante en la pérdida de grasa y la mejora de la salud metabólica, especialmente debido a su capacidad para activar la vía AMPK.

El papel de AMPK en la regulación metabólica durante la pérdida de grasa es crucial. La inhibición de AMPK, como resultado del exceso de azúcar y la obesidad sarcopénica, puede interferir con la capacidad del cuerpo para metabolizar eficientemente las grasas y promover la pérdida de peso. Por otro lado, la activación de AMPK juega un papel crucial en la regulación de la lipogénesis, la resistencia a la insulina y otros procesos metabólicos asociados con la pérdida de grasa. Las estrategias nutricionales que promueven la activación de AMPK, como la dieta cetogénica y el ayuno intermitente, pueden ser más efectivas para la pérdida de grasa en comparación con dietas ricas en azúcar y carbohidratos. El trabajo de Gugliucci (2023) resalta cómo el exceso de azúcares simples, especialmente de fructosa, inhibe la activación de AMPK, lo que conduce a niveles elevados de triglicéridos en plasma. Esta inhibición, a su vez, aumenta la probabilidad de desarrollar dislipidemia y enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, el estudio de Wang et al. (2023) revela cómo la obesidad sarcopénica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia con una mayor inflamación, debido a la inhibición de AMPK por el receptor 1 de TNF- α . Esta inhibición contribuye a la inflamación sistémica y agrava la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que sugiere que la función adecuada de AMPK es crucial para la salud pulmonar. Además, el estudio de Ramonas et al. (2023) sugiere que la disponibilidad de glucógeno muscular influye en la actividad de AMPK, lo que a su vez afecta el rendimiento físico. En resumen, estos hallazgos subrayan la relevancia de la activación de AMPK en la regulación metabólica y la prevención de diversas enfermedades. Basándonos en la evidencia revisada, podemos proponer recomendaciones específicas sobre nutrición para promover la activación de AMPK y la pérdida de grasa. Esto puede incluir la promoción de una dieta baja en azúcar y carbohidratos refinados, así como el fomento de estrategias nutricionales que favorezcan la activación de AMPK, como

el ayuno intermitente y el consumo de alimentos ricos en compuestos activadores de AMPK, como la curcumina y la berberina.

5. CONCLUSIONES

Concluimos afirmando que existe una relación significativa entre la activación del AMPK y el abordaje terapéutico enfocado hacia la mejora de patologías con diabetes, obesidad y síndrome metabólico. A través de la revisión de la literatura, hemos profundizado en el papel crucial de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en la regulación metabólica y la pérdida de grasa. AMPK actúa como un interruptor maestro que regula múltiples procesos metabólicos, incluida la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, lo que lo convierte en un objetivo clave para la promoción de la pérdida de grasa.

Investigar y comparar diferentes estrategias nutricionales en la pérdida de grasa nos ha permitido analizar diversas estrategias nutricionales, como las dietas cetogénicas y el ayuno intermitente, que han demostrado ser efectivas para activar AMPK y promover la pérdida de grasa. Estas estrategias no solo mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen la inflamación, sino que nos permiten afirmar que estimulan la activación de AMPK, lo que contribuye a una pérdida de grasa más eficiente.

Además de las estrategias nutricionales, hemos explorado diversos suplementos que actúan como activadores de AMPK, como la nano-curcumina, la berberina y el ajo. Estos compuestos naturales han demostrado capacidad para mejorar la salud metabólica y promover la pérdida de grasa al activar AMPK, lo que los convierte en opciones valiosas para complementar programas de pérdida de peso. En cuanto a los medicamentos, la metformina emerge como un agente crucial en la regulación metabólica y la pérdida de grasa debido a su capacidad para activar AMPK. Los estudios revisados respaldan el papel de la metformina en la mejora de la sensibilidad a la insulina, la promoción de la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

Basándonos en la evidencia revisada, podemos proponer recomendaciones específicas sobre nutrición que incluyan la adopción de dietas cetogénicas, el ayuno intermitente y la incorporación de suplementos que promuevan la activación de AMPK. Estas recomendaciones no solo pueden facilitar la pérdida de grasa, sino que también pueden mejorar la salud metabólica y el bienestar en general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arroyo, C. B., Ocariz, M. G., Rogova, O., Al-Majdoub, M., Björck, I., Tovar, J., & Spégel, P. (2023). A randomized trial involving a multifunctional diet reveals systematic lipid remodeling and improvements in cardiometabolic risk factors in middle aged to aged adults. *Frontiers in nutrition*, 10. doi:10.3389/fnut.2023.1236153
- Attia, G. M., Almouteri, M. M., & Alnakhli, F. T. (2023). Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS): Related infertility. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.44493
- Bahat, G., & Ozkok, S. (2024). The current landscape of pharmacotherapies for sarcopenia. *Drugs & Aging*, 41(2), 83–112. doi:10.1007/s40266-023-01093-7
- Beba, M., Gholizadeh, M., Sharifi, M., Seifbarghi, T., & Djafarian, K. (2023). The association of dietary insulin load and dietary insulin index with body composition among professional soccer players and referees. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 15(1). doi:10.1186/s13102-023-00635-1
- Camajani, E., Feraco, A., Verde, L., Moriconi, E., Marchetti, M., Colao, A., ... Barrea, L. (2023). Ketogenic diet as a possible non-pharmacological therapy in main endocrine diseases of the female reproductive system: A practical guide for nutritionists. *Current Obesity Reports*, 12(3), 231–249. doi:10.1007/s13679-023-00516-1
- Chiu, C.-H., Chen, M.-Y., Lieu, J.-J., Chen, C.-C., Chang, C.-C., Chyau, C.-C., & Peng, R. Y. (2023). Inhibitory effect of styrylpyrone extract of *Phellinus linteus* on hepatic steatosis in HepG2 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3672. doi:10.3390/ijms24043672
- García Haro, L. (2023) REGULACIÓN DE LA QUINASA ACTIVADA POR AMP (AMPK) POR GLUCOSA [Tesis doctoral] Universidad de Valencia, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. <https://digital.csic.es/bitstream/10261/29797/1/Tesis%20I%20Garc%C3%ADa%20Haro%2026.11.2010.pdf>
- García-Beltrán, C., Malpique, R., Andersen, M. S., Bas, F., Bassols, J., Darendeliler, F., ... Ibáñez, L. (2023). SPIOMET4HEALTH—efficacy, tolerability and safety of lifestyle intervention plus a fixed dose combination of spironolactone, pioglitazone and metformin (SPIOMET) for adolescent girls and young women with polycystic ovary syndrome: study protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, four-arm, parallel-group, phase II clinical trial. *Trials*, 24(1). doi:10.1186/s13063-023-07593-6
- Gugliucci, A. (2023). Sugar and dyslipidemia: A double-hit, perfect storm. *Journal of Clinical Medicine*, 12(17), 5660. doi:10.3390/jcm12175660
- Hardie, D. G. (2004). The AMP-activated protein kinase pathway – new players upstream and downstream. *Journal of Cell Science*, 117(23), 5479–5487. <https://doi.org/10.1242/jcs.01540>
- Herz, D., Haupt, S., Zimmer, R. T., Wachsmuth, N. B., Schierbauer, J., Zimmermann, P., ... Moser, O. (2023). Efficacy of fasting in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *Nutrients*, 15(16), 3525. doi:10.3390/nu15163525
- Hernández-Puga G, Laguna-Maldonado KD, Gregg-García R, Barrera-Zárate G, López-Ortiz FD, Matuz-Mares D. (2020) La AMPK como diana terapéutica del síndrome metabólico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 58(5):612-621.
- Hurton, B, Catalá López, F. and Moher, D. (2016). The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analyses: PRISMA-NMA. *Med Clin*, 147:262–266., from <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-english-edition-462-articulo-the-prisma-statement-extension-for-S2387020616306015>
- Iwayama, K., Seol, J., & Tokuyama, K. (2023). Exercise timing matters for glycogen metabolism and accumulated fat oxidation over 24 h. *Nutrients*, 15(5), 1109. doi:10.3390/nu15051109
- Khadilkar, A., Oza, C., & Mondkar, S. A. (2023). Insulin resistance in adolescents and youth with type 1 diabetes: A review of problems and solutions. *Clinical Medicine Insights. Endocrinology and Diabetes*, 16. doi:10.1177/11795514231206730
- Liu, H., Luo, W., Liu, J., Kang, X., Yan, J., Zhang, T., ... Liu, D. (2022). The glucotoxicity protecting effect of honokiol in human hepatocytes via directly activating AMPK. *Frontiers in nutrition*, 9. doi:10.3389/fnut.2022.1043009

- Lu, Y., Wiltshire, H. D., Baker, J. S., Wang, Q., & Ying, S. (2023). The effect of Tabata-style functional high-intensity interval training on cardiometabolic health and physical activity in female university students. *Frontiers in physiology*, 14. doi:10.3389/fphys.2023.1095315
- Ma, Y.-N., Jiang, X., Tang, W., & Song, P. (2023). Influence of intermittent fasting on autophagy in the liver. *Bioscience Trends*, 17(5), 335–355. doi:10.5582/bst.2023.01207
- Mardi, P., Kargar, R., Fazeli, R., & Qorbani, M. (2023). Allium sativum: A potential natural compound for NAFLD prevention and treatment. *Frontiers in nutrition*, 10. doi:10.3389/fnut.2023.1059106
- Matthew Thomas J. Halma, M.Sc.; Mobeen Syed, M.B.B.S., M.Sc.; Paul E. Marik, M.D. (2023) Potential Dietary and Lifestyle Interventions for Decreasing Insulin Resistance. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 28(4) <https://www.researchgate.net/publication/376272583>
- McClelland, T. J., Fowler, A. J., Davies, T. W., Pearce, R., Prowle, J., & Puthucherry, Z. (2023). Can pioglitazone be used for optimization of nutrition in critical illness? A systematic review. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 47(4), 459–475. doi:10.1002/jpen.2481
- Miranda, N., Tovar, A. R., Palacios, B., Torres, N., & Zubirán, S. (2007). La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Revista de Investigación Clínica*, 59 (6): 458-469. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2007/nn076h.pdf>
- Mishra, S., Persons, P. A., Lorenzo, A. M., Chaliki, S. S., & Bersoux, S. (2023). Time-restricted eating and its metabolic benefits. *Journal of Clinical Medicine*, 12(22), 7007. doi:10.3390/jcm12227007
- Montserrat Mesquida, M. (2022). Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en la prevención y reversión de la obesidad y sus comorbilidades asociadas [Tesis Doctoral]. Universitat de les Illes balears.
- Mujammami, M., Aleidi, S. M., Buzatto, A. Z., Alshahrani, A., AlMalki, R. H., Benabdelkamel, H., Abdel Rahman, A. M. (2023). Lipidomics profiling of metformin-induced changes in obesity and type 2 diabetes mellitus: Insights and biomarker potential. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(12), 1717. doi:10.3390/ph16121717
- Peeters, W. M., Cook, L. E., & Page, O. (2023). The effect of pre-exercise protein intake on substrate metabolism, energy expenditure, and energy intake: a dose-response study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 20(1). doi:10.1080/15502783.2023.2275006
- Rahman, A., Butcko, A.J., Songyekutu, E., Granneman, J. & Mottillo, E. (2024) Efectos directos de la lipólisis de adipocitos en la AMPK a través de la señalización intracelular de acil-CoA de cadena larga. *Scientific Reports*, 14(19). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50903-w>
- Ramonas, A., Laursen, P. B., Williden, M., Chang, W.-L., & Kilding, A. E. (2023). Carbohydrate intake before and during high intensity exercise with reduced muscle glycogen availability affects the speed of muscle reoxygenation and performance. *European Journal of Applied Physiology*, 123(7), 1479–1494. doi:10.1007/s00421-023-05162-y
- Rezaei, L., Ebrahimi, M., Shafaghi, A., & Hojati, A. (2023). Benefits of Pilates training and nano-curcumin supplementation for overweight and obese females with NAFLD: a pilot study. *Nutrire*, 48(2). doi:10.1186/s41110-023-00236-5
- Rojas, E. A., Yuing, A., Ruiz-Tagle, F. E., González, P. A. & Zelada, F. E. (2010). Ampk: Estructura, rol fisiológico, regulación y acción en alteraciones metabólicas. *Motricidad humana*, 11(2), 67–74. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6375569>
- Saleem, B. N., Abdulridha, M. K., & Showman, H. A. (2024). Association between zinc-alpha 2-glycoprotein and lipid profile among pregnant women with gestational diabetes. *Journal of Emergency Medicine Trauma and Acute Care*, 2024(1). doi:10.5339/jemtac.2024.cism.9
- Salucci, S., Bavelloni, A., Stella, A. B., Fabbri, F., Vannini, I., Piazzi, M., ... Blalock, W. (2023). The cytotoxic effect of curcumin in rhabdomyosarcoma is associated with the modulation of AMPK, AKT/mTOR, STAT, and p53 signaling. *Nutrients*, 15(3), 740. doi:10.3390/nu15030740
- Sarkar, S., Dey, S. K., Datta, G., & Bandyopadhyay, A. (2023). Vitamin C and E supplementation and high intensity interval training induced changes in lipid profile and haematological variables of young males. *Sports Medicine and Health Science*, 5(2), 137–145. doi:10.1016/j.smhs.2023.03.006

- Shamsad, A., Kushwah, A. S., Singh, R., & Banerjee, M. (2023). Pharmacogenetic and pathophysiology of gestational diabetes mellitus (GDM): An overview. *Health Sciences Review (Oxford, England)*, 7(100086), 100086. doi:10.1016/j.hsr.2023.100086
- Shen, J.-J., Zhan, Y.-C., Li, H.-Y., & Wang, Z. (2020). Ouabain impairs cancer metabolism and activates AMPK-Src signaling pathway in human cancer cell lines. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(1), 110–118. doi:10.1038/s41401-019-0290-0
- Ungvari, Z., Fazekas-Pongor, V., Csiszar, A., & Kunutsor, S. K. (2023). The multifaceted benefits of walking for healthy aging: from Blue Zones to molecular mechanisms. *GeroScience*, 45(6), 3211–3239. doi:10.1007/s11357-023-00873-8
- Varela Moreiras, G. (2014). La obesidad: pandemia del siglo XXI. *Seguridad y medio ambiente*, 1, 13–14. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4866108>
- Verdecchia, P., Murdolo, G., Coiro, S., Santucci, A., Notaristefano, F., Angeli, F., & Cavallini, C. (2023). Therapy of Type 2 diabetes: more gliflozins and less metformin? *European Heart Journal Supplements: Journal of the European Society of Cardiology*, 25(Supplement_B), B171–B176. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad098
- Waldman, H. S., Witt, C. R., Grozier, C. D., & McAllister, M. J. (2023). A self-selected 16:8 time-restricted eating quasi-experimental intervention improves various markers of cardiovascular health in middle-age male cyclists. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 113(112086), 112086. doi:10.1016/j.nut.2023.112086
- Wang, Q., Sun, J., Liu, M., Zhou, Y., Zhang, L., & Li, Y. (2021). The New Role of AMP-Activated Protein Kinase in Regulating Fat Metabolism and Energy Expenditure in Adipose Tissue. *Biomolecules*, 11(12), 1757. <https://doi.org/10.3390/biom11121757>
- Wang, Z., Zhou, X., Deng, M., Yin, Y., Li, Y., Zhang, Q., ... Hou, G. (2023). Clinical impacts of sarcopenic obesity on chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1). doi:10.1186/s12890-023-02702-2