

Cambios en el metabolismo cardíaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (Parte II)

Roxana Carbó,* Verónica Guarner*

Resumen

En esta segunda parte de nuestra revisión se propone a la solución polarizante como una alternativa más, además de otras ya existentes, para el mantenimiento de las células cardíacas durante un infarto, apoyado en el cambio metabólico cardíaco durante la hipoxia.

Summary

CHANGES IN CARDIAC METABOLISM AND THEIR POSSIBLE USE IN THERAPEUTICS (PART II)

Based on the cardiac metabolic changes during hypoxia, in this second part of our review we propose, the polarizing solution as an alternative for the maintenance of the cardiac cells during an infarction, in conjunction with other alternative therapies.

(Arch Cardiol Mex 2004; 74:68-79).

Palabras clave: Metabolismo cardíaco. Hipoxia. Solución polarizante.

Key words: Cardiac metabolism. Hypoxia. Polarizing solution.

Introducción

Como ya se describió en el artículo anterior, el metabolismo del corazón cambia de ser dependiente de ácidos grasos a utilizar carbohidratos durante la hipoxia. En la etapa postnatal el corazón empieza su metabolismo oxidativo y a usar ácidos grasos. En esta segunda parte de la revisión se propone el uso de la solución polarizante como una medida terapéutica viable al infarto que se apoya en el cambio de sustrato metabólico. La posibilidad de exagerar farmacológicamente la respuesta metabólica protectora para el corazón adulto dañado, podría constituir un tema atractivo para investigaciones futuras.

Potenciales intervenciones en el tratamiento del infarto

Las enfermedades cardíacas isquémicas más frecuentes que requieren tratamiento son: a) isquemia asociada con infarto agudo o cirugía cardíaca y b) angina crónica estable. En el tratamiento clásico del infarto al miocardio se suministran agentes por vía intravenosa, dirigidos de manera

primordial a reducir el tamaño del infarto, favorecer la recuperación de la función del miocardio, evitar la necesidad de intervenciones adicionales, disminuir la frecuencia de arritmias, la mortalidad y morbilidad. Por otro lado, en la angina crónica estable se utilizan drogas por vía oral y los aspectos a controlar son el tiempo desde el inicio de la angina evaluado durante una prueba de rutina o la frecuencia de los ataques de angina. Las terapias actuales utilizadas para este padecimiento son antagonistas de los canales de calcio, nitratos y bloqueadores β adrenérgicos y están enfocados a aumentar el flujo sanguíneo coronario, reducir la presión arterial y la post-carga del ventrículo izquierdo.¹

La ventaja de las terapias metabólicas sobre las terapias convencionales para el tratamiento del infarto es que incrementan potencialmente la eficiencia mecánica del ventrículo izquierdo sin afectar adversamente la hemodinámica. Esto sería potencialmente útil en pacientes que ya tienen terapia hemodinámica máxima, antagonistas de receptores β adrenérgicos, antagonistas de

* Departamento de Fisiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dra. Roxana Carbó Zabala. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.). Tel: 01-5-573-29-11 ext. 1278, 1222. Fax: 01-5-573-09-26 E-mail: roxcarboz@yahoo.com, roxana.carbo@cardiologia.org.mx

Recibido: 6 de febrero de 2002

Aceptado: 18 de diciembre de 2003

canales de calcio y nitratos por largo tiempo.¹ La gran variedad de terapias metabólicas que se han propuesto para tratar a la enfermedad cardíaca generalmente se enfocan hacia:

- a) incrementar la glucólisis del miocardio, aumentando la entrada de glucosa durante la isquemia o aumentando los niveles de glucógeno antes de una intervención quirúrgica “by pass” o trasplante de corazón, que podrían resultar en isquemia.
- b) Inhibir la oxidación de ácidos grasos y aumentar la oxidación y flujo de carbohidratos a través de aumentar la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH).¹

Para revisar las bases bioquímicas del metabolismo cardíaco y cotejar la información en la que se sustentan las terapias, se puede referir a la parte I de este artículo.² Algunos de los recursos utilizados para modificar el metabolismo cardíaco se muestran en la *Tabla I*.^{1,3-5} Los agentes de acción directa, tienen en común que aumentan la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH) con el consecuente aumento en la oxidación aeróbica de la glucosa y/o el piruvato y la L-carnitina y propionil L-carnitina estimula el funcionamiento del ciclo de Krebs aumentando la capacidad de obtención de energía para el tejido dañado y en agentes indirectos también se ha descrito la activación de la PDH por insulina.⁵

Historia del uso de la solución polarizante

Como ya se mencionó anteriormente, durante la hipoxia el corazón abate el metabolismo oxidativo utilizando la vía glucolítica como vía emergente. El tamaño del infarto depende del balance local entre la producción de energía y la disponibilidad de sustrato energético, por lo que en los años sesenta algunos investigadores⁶⁻⁸ proporcionaron una terapia metabólica. Ésta aumentaba el aporte de glucosa al tejido para facilitar la entrada del sustrato hacia la vía glucolítica antes mencionada. De ahí surgió la idea de añadir al remedio insulina, con lo que se mejoró notablemente la entrada del sustrato a los miocitos. Estos elementos junto con el potasio conforman la llamada solución polarizante o GIK. Dicha solución se ha utilizado tanto en el ámbito experimental como clínico, sin ser demasiado apreciada, en este último caso. Sin embargo, de-

bería retomarse su posible uso en vista de que su protección la ejerce sobre el tejido de la zona periférica del infarto, donde la isquemia es moderada y que todavía puede ser rescatado.⁹

En otros casos se utilizó como protección para reperfundir el miocardio,¹⁰ así como ayuda de circulación extracorpórea y para proteger al corazón en operaciones de bypass a corazón abierto.¹¹ Cuando se utilizó en la reperfusión se observó que el aporte de los sustratos metabólicos es determinante para la recuperación funcional del corazón.¹² Cuando se enriquece con carnitina, es crucial en la regulación del metabolismo de los carbohidratos junto con su papel en la oxidación de los ácidos grasos, se está estimulando el metabolismo oxidativo.¹³ Existe controversia acerca de sus efectos sobre la mortalidad, se ha reportado disminución de la mortalidad y en las arritmias de los pacientes con infarto al miocardio,^{14,15} aunque otros autores no reconocen este efecto.¹⁶

Efectos de la solución polarizante

Efectos sobre el metabolismo

En los miocitos, la solución polarizante eleva las concentraciones de glucosa y potasio, incrementa la relación fosfato/oxígeno, manteniendo la capacidad fosforilativa de la sarcómera y previene la pérdida de los nucleótidos de adenina nicotinamida.^{17,18} También restablece los niveles de ATP, el consumo de oxígeno, el control de la respiración y la fosforilación oxidativa, así como los niveles de potasio normales en la mitocondria y reactiva las bombas y canales que se modificaron por la hipoxia.¹⁹ Los miocitos dañados tratados con la solución polarizante tienen elevados los niveles de glucógeno.²⁰

En los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable tratados con la solución polarizante, se incrementa el lactato plasmático sistémico como consecuencia del incremento en la utilización de glucosa en la vía de la glucólisis anaerobia por el músculo esquelético y los eritrocitos.²¹ En el caso de cirugía de reemplazo valvular se observó disminución de cuerpos cetónicos, así como aumento del potasio plasmático, previniendo arritmias.²²

Al utilizar la solución polarizante se observó un cambio en el metabolismo de lípidos reflejado en la disminución en la concentración tóxica de ácidos grasos libres en plasma.²³ Durante la isquemia existe un desacople de la producción de energía a partir del oxígeno y existe una acumu-

Tabla I. Diversos agentes utilizados como terapias metabólicas.

Efectos	Agente	Función	Dosis
	Ranolazina	Anti-isquémico oral, derivado de la piperazina, que inhibe la oxidación de ácidos grasos sin activar la CPT-1 y aumenta la oxidación de glucosa activando a la PDH sin afectar las tasas de oxidación de lactato. ^{1,3,4}	267 mg
	Trimetazidina	Anti-isquémico oral, es una piperazina que inhibe la β -oxidación y estimula a la PDH, evita la caída del pH en isquemia porque activa la oxidación del piruvato. ^{1,3,4}	20 mg
	Dicloroacético	Activa la PDH y aumenta selectivamente la oxidación de glucosa estimulando la oxidación de piruvato y no acelerando la glucólisis. ^{1,3,4}	50 mg
Directos	L-carnitina y propionil	Aumenta la oxidación de manera secundaria a un aumento en la actividad del complejo PDH,	
	L-carnitina	que resulta de un aumento de la acetil carnitina mediado por la L-carnitina y una disminución en la proporción de acetil CoA y CoA intramitocondrial. ^{1,3,4} La propionil L-carnitina es un análogo de la L-carnitina con efectos similares y tiene el efecto de reconstituir los intermediarios del ciclo de Krebs. ⁴	660 mg
	Piruvato	Incrementa el flujo glucolítico a través de la PDH. ³	Experimental
	Inhibidores de la CPT-1	Reducen la oxidación de ácidos grasos porque inhiben a la CPT-1 y por lo tanto no hay entrada de ácidos grasos a la mitocondria. ^{1,3}	Experimental
Indirectos	Glucosa, insulina	Aumenta la utilización de glucosa, bajando los niveles de ácidos grasos circulantes y estimula el transporte de glucosa, aumenta el almacén de glucógeno y evita la fuga de creatinina cinasa. ^{1,3} La insulina activa a la PDH. ⁵	Variable

CPT-1= carnitin-palmitoil transferasa; PDH= la piruvato deshidrogenasa; CoA= coenzima A.

lación de ácidos grasos en el tejido, siendo la glucosa un sustrato más efectivo para la obtención de la energía.⁹ También la insulina, por su acción antilipolítica, inhibe la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo.²⁴ La solución polarizante disminuye también el consumo de ácidos grasos reflejando un decremento en su metabolismo y su reemplazo por la oxidación de carbohidratos. A pesar de que hay una disminución en la diferencia arterio-venosa de la concentración de ácidos grasos en el corazón, puede haber todavía cierto consumo que es contrabalanceado por la liberación de estos sustratos por los miocitos.²⁴

Existen informes de que la solución polarizante incrementa la osmolaridad del suero²¹ con la consiguiente disminución del edema²⁵ aunque otros estudios no encuentran este efecto. Se ha reportado que el efecto benéfico de la GIK no es debido a su posible acción hiperosmolar, sino al efecto metabólico de la glucosa e insulina.²⁶ Otro de los efectos descritos del uso de esta solución es la

aceleración de la cicatrización y sanado de las heridas.²¹

Originalmente el uso de la polarizante era meramente empírico y sin mucho seguimiento de los resultados, aun siendo éstos satisfactorios. Sin embargo, no se abandonó y existen innumerables estudios clínicos sobre el uso de esta solución.^{6,27,28}

Efectos sobre los cambios histológicos

Con la hipoxia y conforme se acumulan los hidrogeniones aparecen cambios en la estructura de los organelos de las células cardíacas tales como hinchamiento y cambio de coloración de las mitocondrias, marginación de la cromatina nuclear, rompimiento del sarcolema, rompimiento de los lisosomas con la consecuente liberación de enzimas de escape que destruyen las membranas. Las miofibrillas no se pueden relajar debido al aumento de calcio intracelular por lo que aparecen densas bandas de contracción.

La solución polarizante previene el hinchamiento de las mitocondrias y reduce el desarrollo de gránulos.²⁹ La glucosa y la insulina, dos componentes de la GIK, tienen como efecto estabilizar a la membrana evitando la liberación de enzimas dañinas para ella cuando los niveles de ácidos grasos son constantes.⁹ La solución polarizante disminuye también la actividad lisosomal y secuestra a los radicales libres.³⁰

Haciendo estudios histológicos en animales con oclusión arterial, se observó el daño celular, viéndose disminuidos o desaparecidos los gránulos de glucógeno y aparecieron signos de necrosis. Cuando se trató con GIK a estos animales, se observó que no había cambios histológicos, como el vaciamiento de las reservas de glucógeno, se mantuvieron los niveles normales de enzimas y se observó mucho menos daño tisular. Se demostró un efecto protector tanto por evidencia enzimática como histológica³¹ y se demostró el efecto protector de la GIK ya que los signos histológicos de necrosis disminuyeron a un 36%, siendo evidente³² la mejoría.

Efecto de la GIK sobre la actividad contráctil y eléctrica cardíaca

En nuestro laboratorio encontramos una recuperación de los efectos de la hipoxia sobre la frecuencia cardíaca, el electrocardiograma y la presión ventricular diferencial de la rata después de la administración de la solución polarizante.³³ A pesar de que normalmente un incremento en la fuerza de contracción conlleva a un aumento en el consumo de oxígeno, la administración de la solución polarizante reduce el consumo de oxígeno al mismo tiempo que incrementa la fuerza de contracción.^{21,24} El aumento en la contractilidad del miocardio se debe a la reducción de cationes monovalentes intracelulares respecto al tejido lesionado. La curva de contractilidad es bifásica; existiendo un aumento en la fuerza con pequeños incrementos en los cationes monovalentes, pero si la concentración se eleva por encima de cierto límite, la contractilidad se reduce.³⁴ La frecuencia cardíaca se incrementa ligeramente,²¹ y el flujo coronario se eleva gracias a una disminución en las resistencias vasculares.^{21,24}

Estudios previos en nuestro laboratorio acerca de la reactividad vascular han demostrado que la insulina incrementa la respuesta contráctil de arterias femorales en hipoxia.³⁵ Sin embargo, si el mismo efecto se observara en las arterias coronarias, el efecto benéfico de la GIK sería difícil de explicar. Por ello, se planteó revisar si las arterias coronarias y periféricas se comportaban igual al ser perfundidas

con la GIK. Las arterias coronarias disminuyeron la tensión desarrollada con la GIK en hipoxia y pensando no sólo en el músculo liso vascular sino en el endotelio se repitió la estimulación en presencia de L-NAME, un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa, esta respuesta se vio bloqueada completamente, indicando la participación del óxido nítrico. Por lo que la GIK induce la formación de óxido nítrico. Este efecto de disminución en la fuerza de contracción, contrario al observado en las femorales, sugiere la hipótesis del mecanismo por el cual la GIK pudiera ayudar al corazón isquémico, permitiendo una mejor afluencia de nutrientes a la zona afectada en el corazón por un infarto.³⁶

A nivel de los trazos electrocardiográficos, la solución polarizante disminuye los signos eléctricos de la lesión tales como el desnivel positivo del segmento ST y el bloqueo focal del complejo QRS,^{25,37} disminuye la frecuencia de arritmias^{21,23,25,38} el número de extrasístoles³⁴ reduce el tamaño de la zona de miocardio infartada y mejora el funcionamiento del ventrículo izquierdo medido a través de curvas de función ventricular izquierda seriales.^{21,39}

Los estudios acerca de los efectos de la GIK sobre los canales iónicos en las membranas celulares han demostrado que la GIK, al aumentar el consumo de glucosa en hipoxia, aumenta la producción de ATP y dicha producción inhibe los canales de potasio dependientes de ATP de la membrana celular. Esto previene cambios en el potencial de acción que conduce a las arritmias.⁴⁰

Mecanismo de acción de la solución polarizante

En años recientes se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos de acción de los componentes de la GIK; no obstante, este conocimiento no ha sido aplicado al corazón o a los miocitos en oxigenación e hipoxia, ni se han estudiado los efectos de los componentes a las concentraciones a las que se encuentran ni tampoco en el paciente al que se le administra dicha solución.

Glucosa

Desde hace mucho tiempo se conoce que el metabolismo de glucosa provee de energía a los tejidos dañados.^{41,38} Uno de los posibles mecanismos es a través de incrementar la glucólisis anaerobia, lo cual se favorece con el empleo de la solución polarizante.²¹ Por otra parte, con base en los datos de tasa de extracción de oxígeno, se conoce que el destino de la glucosa no es únicamente la vía de la glucólisis

anaerobia con la formación de lactato y que este carbohidrato es probablemente metabolizado por mecanismos oxidativos como la glucólisis aerobia.⁹ La glucosa además atrapa los radicales libres previniendo las arritmias.⁴² La activación de la glucólisis aerobia podría inducir los efectos protectores de la solución polarizante de dos maneras. Prime-ro, algunas evidencias sugieren que el ATP producido por la vía glucolítica tiene un papel importante en mantener la integridad de la membrana y, se-gundo, la elevación en el metabolismo oxidativo de glucosa disminuye el daño isquémico.⁹ La solu-ción polarizante también eleva las concentraciones de glucógeno,²¹ y provoca pocos cambios en los compuestos fosfatados de alta energía y en el lactato. Al aumentar la oxidación aeróbica de la glucosa abastece los requerimientos energéticos del tejido permitiendo que parte de la glucosa de la GIK se pueda utilizar en la formación de glucógeno, sien-do una ruta importante del metabolismo de los car-bohidratos en muchos tejidos.^{43,44} Sin embargo, en nuestro laboratorio encontramos que a pesar de que la solución polarizante, al igual que la glucosa sola, provoca una elevación en el consumo de glucosa en las células cardíacas aisladas, éstas no la utili-zan para sintetizar una mayor cantidad de glucó-gen, sugiriendo que las células la utilizan en otros procesos.³³

La glucosa es una molécula que entra a las células a través de un proceso de difusión facilitada que depende de un gradiente de concentración, de los requerimientos metabólicos de la célula y de la regulación por otras vías metabólicas. En este pro-ceso intervienen los transportadores de glucosa conocidos como Gluts. Estos son proteínas de 12 regiones transmembranales y algunas secuencias altamente conservadas, que translocan a la glu-cosa del espacio extracelular al citosol. Son molécu-las que no están acopladas a ningún componente que requiera energía y son diferentes del cotrans-porte dependiente de Na⁺ del intestino.

En función de sus similitudes, forman parte de una familia de facilitadores del transporte de azúcar/polioles, con una nomenclatura basada en los símbolos de los genes que codifican a estas pro-teínas (SLC2A). Se han clasificado en tres cla-ses; clase I (Glut 1 y 3, Glut 2 y 4) se distinguen por su distribución tisular y su regulación hor-monal, clase II (Glut 5 y 7, Glut 9 y 11) se dis-tinguen porque están en un sistema de vesículas recicladas, clase III (Glut 8, Glut 10 y 12) care-cen de sitio de glucosilación en el primer domi-nio extracelular.⁴⁵ Se expresan en una forma muy

específica en los tejidos,⁴⁶ como se muestra en la *Tabla II*.⁴⁷⁻⁵² El corazón posee tanto Glut 1 como Glut 4 y recientemente se ha descrito que posee el Glut 11 y 12 sin estar muy clara su función.⁴⁵ El Glut 1 es el encargado de introducir a las célu-las la glucosa utilizada en el consumo basal por lo que se encuentra en todos los tejidos, parece que puede ser regulado por insulina de manera dosis dependiente y por el sustrato que modula esta res-puesta.⁵³ Esta hormona no sólo estimula la trans-locación de Glut 4 sino también al Glut 1.⁵⁴ Se ha ob-servado que durante la isquemia persistente hay un aumento en la expresión del Glut 1 en el tejido cardíaco y no tanto del Glut 4.⁵⁵

El Glut 4, a través de sus mecanismos de regula-ción mucho más eficientes, permite al órgano adap-tarse a cambios violentos en los requerimientos energéticos cubiertos por este carbohidrato. Se ex-presa en tejidos donde la insulina estimula el trans-porte de glucosa. Esta hormona provoca una trans-locación rápida de los Glut 4 de los sitios intracelu-lares a la membrana plasmática. El estado basal del Glut 4 está concentrado en las estructuras túbulo-vesiculares de la región trans del aparato de Golgi, así como del citosol.⁵⁶ Se ha observado que ante el estímulo de la insulina se vacían las pozas intrace-lulares de almacenaje de este transportador llama-das: microsomas de baja densidad.⁵⁷ El Glut 4 se ha ob-servado entrando en vesículas cubiertas, así como en endosomas tempranos, los cuales se con sideran como las vías típicas para la endocitosis de receptores.⁵⁸ En isquemia se induce la transloca-ción de los Glut 4 a la membrana⁵⁹ por lo que los Glut 4 son los responsables de la captura de glu-cosa⁶⁰ y que al administrar concentraciones altas de glucosa se protege al tejido isqué-mico a través de una mayor entrada de sustrato por medio de estos transportadores.⁶¹

En nuestro laboratorio, utilizando anticuerpos con-tra los transportadores de glucosa del corazón 1 y 4, hemos encontrado que en el caso de células aisladas de corazón de rata la solución polarizante, durante la oxigenación, participa el transportador Glut 1, como con las células tratadas sin solució-n polarizante. Sin embargo, durante la hipoxia se ob-servó la participación de los dos tipos de trans-portadores (Glut 1 y 4). También se observó que existe más cantidad de Glut 4 en el caso de la pola-rizante que en el caso de las células no tratadas.³⁰

Insulina

La insulina aumenta la expresión de moléculas transportadoras de glucosa Glut 1 y Glut 4 y pro-

Tabla II. Características de los transportadores de glucosa.

Transportador	Función	Localización
Na ⁺ glucosa (SGLT 1 Y 2)	Absorción glucosa	Intestino delgado, riñón ^{47,48}
Glut 1 (SLC2A1)	Absorción constitutiva de glucosa, homeostasis de glucosa	Eritrocitos, todos los tejidos, sistema vascular ^{45,47,48}
Glut 2 (SLC2A2)	Sensor de liberación de glucosa	Células β, hígado, riñón, intestino ^{47,48}
Glut 3 (SLC2A3)	Captación basal de glucosa	Encéfalo, placenta, testículo, hígado, riñón ^{47,48}
Glut 4 (SLC2A4)	Absorción de glucosa por insulina	Músculos, corazón, tejido adiposo ^{47,48}
Glut 5 (SLC2A5)	Absorción de fructosa	Yeyuno, testículo, riñón, barrera hematoencefálica (glucosa), musculoesquelético ⁴⁹
Glut 6 (SLC2A6)	No clara	Cerebro, bazo, leucocitos ⁵⁰
Glut 7 (SLC2A7)	Transportador de glucosa en el retículo endoplásmico	Hígado, otros tejidos ^{47,48}
Glut 8 (SLC2A8)	Bajo transporte mediado por insulina o sólo cuando no existe o no funciona el Glut 4. Incrementar la absorción de glucosa y posiblemente otras hexosas, en casos de adaptación. Transportador embrionario	Testículo y minoritariamente en todos los tejidos incluyendo los sensibles a insulina, ⁵⁰ en el blastocisto, ⁵¹ cerebro, excepto intestino, estómago y tiroides ⁵²
Glut 9 (SLC2A9)	Absorción glucosa	Riñón e hígado ⁴⁵
Glut 10 (SLC2A10)	Absorción glucosa	Hígado y páncreas ⁴⁵
Glut 11 (SLC2A11)	Absorción glucosa	Corazón y músculo ⁴⁵
Glut 12 (SLC2A12)	Absorción glucosa, posiblemente sensible a insulina	Corazón, músculo esquelético, adiposo, intestino delgado y próstata ^{45,52}
HMIT 1 (SLC2A13)	Cotransportador de H ⁺ /mioinositol	Cerebro ⁴⁵

Na⁺ = sodio; **Glut** = transportador de glucosa; **H⁺** = protón; **SGLT** = cotransportador de sodio-glucosa; **SLC2A** = Nomenclatura de la familia de facilitadores del transporte de azúcar/poliol, basada en los símbolos de los genes que codifican a estas proteínas.

voca la translocación de vesículas intracelulares que contienen al Glut 4 elevando de manera sustancial el transporte de glucosa hacia el interior de la célula miocárdica.^{50,51} Nosotros encontramos que en las células aisladas de corazón de rata, la insulina, a la concentración a la que se encuentra en la GIK, mostraba una ligera tendencia a aumentar el consumo de glucosa, pero no fue significativo. Esto parece ser porque la dosis utilizada de la polarizante no es la adecuada para poder observar este efecto.³⁰ La translocación de vesículas que contienen al Glut 4 es un mecanismo que se activa de inmediato en tanto que, los efectos de aumento de expresión de transportadores ocurren a más largo plazo.^{52,62} La insulina altera la participación de la glucosa en la respiración sin modificar el metabolismo oxidativo total. El consumo de oxígeno por el corazón no se ve incrementado y la hormona

únicamente eleva la efectividad con la que la glucosa compite con otros sustratos endógenos. La hormona incrementa el contenido de glucógeno, aumentando su síntesis y disminuyendo su degradación.^{63,24} Las reservas de glucógeno protegen al tejido de la anoxia. La insulina también incrementa la síntesis de proteínas previniendo los daños irreversibles a las mitocondrias.^{64,29} También se sabe que estimula a la piruvato deshidrogenasa protegiendo a los cardiomiositos en la isquemia, que es la enzima clave en el metabolismo oxidativo de la glucosa, como ya se ve en la *Tabla I*, los distintos agentes estimulan la actividad de la PDH.⁵ Además, la insulina altera diferentes componentes de la membrana que incrementan los niveles de potasio intracelulares⁶⁵ y que pueden llevar tanto a aumentos como a disminuciones en los niveles intracelulares de calcio en distintos tejidos. Pue-

de incrementarlos llevando a mayor contractilidad a través de disminuir la actividad del intercambiador Na^+/K^+ e incrementar la del intercambiador Na^+/H^+ . Estas dos acciones llevan a un exceso de sodio intracelular, el cual es intercambiado por calcio al activarse el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. La insulina puede también causar disminuciones en el nivel intracelular de calcio por medio de un aumento en la actividad de la ATPasa de calcio del sarcolema y del retículo sarcoplasmico, así como disminuyendo la entrada de calcio a través de los canales voltaje y ligando dependientes.⁶⁶⁻⁶⁸ La insulina puede también incrementar los niveles de calcio por la síntesis de inositol trifosfato y de diacilglicerol que se genera al unirse la hormona con su receptor.⁶⁹ A su vez la actividad se ve afectada por mecanismos que regulan el calcio intracelular modificados durante la isquemia.⁷⁰

Mecanismo de acción de la insulina a nivel celular

El mecanismo de acción de la insulina sigue siendo hasta la fecha tema de debate. La insulina se une a su receptor membranal con su actividad de tirosina cinasa.⁷⁰ Uno de los posibles mecanismos de acción de la hormona plantea que el receptor activado, además de autofosforilarse, fosforila a varias proteínas, entre las que se encuentra incluida la IRS1 (sustrato del receptor de insulina 1). Esta proteína tiene unos dominios de homología capaces de reconocer y fosforilar a otras proteínas como: p85 α , GRB2, Syp y Fyn (otra tirosina cinasa) entre otras. Cuando IRS-1 fosforila a Syp a su vez inhibe a IRS-1 (autorregulación).⁷¹ Syp es una fosfatasa que tiene dos dominios SH2 que se unen a IRS-1.⁷² A partir de IRS-1 se puede ir por dos grandes vías; la de la cascada de cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) o por la vía del fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3 cinasa) (*Fig. 1*). Ya se han clonado hasta cuatro IRS y parece que la respuesta biológica a la insulina en células individuales o tejidos puede ser regulada por la combinación de las cuatro IRS.⁷³

La vía de las MAP cinasas comienza cuando IRS-1 fosforila a otras proteínas que a su vez activan a las proteínas transductoras de señales formando una cascada que al final es capaz de unirse al ADN para así activar la transcripción.⁷⁴

Las MAP cinasas intervienen también en la regulación de la expresión genética de diversas proteínas, entre las que se encuentran los transportadores de glucosa Glut 1 y Glut 4, sin em-

bargo están involucradas principalmente en la proliferación y diferenciación y particularmente en la actividad transcripcional del núcleo.⁷⁵

La otra vía de acción de la insulina es la del PI3 cinasa, que también surge de la fosforilación de IRS-1, activa a otras cinasas teniendo como consecuencia final la vía regulación de funciones membranales como: ensamblaje de actina (Rac GTP-asa), fusión temprana de los endosomas (EEA1), intercambio de nucleótidos de guanina (GRP, Citohesina y ARNO) y posiblemente la activación de GTPasas de proteínas ARF (α -centaurina). De las dos vías principales se sabe que es la vía del PI3 la que está involucrada en los procesos de la translocación de los transportadores de glucosa, así como para la exocitosis del Glut 4.⁷⁶ Existe evidencia de que el complejo p85/p110 cataliza la fosforilación de un PI(3)P que se une a una proteína llamada EEA1 que interactúa con las moléculas Rab5 en la fusión de endosomas, posibles responsables de la exocitosis del Glut 4.⁷⁷

Otra de las proteínas que es fosforilada por el receptor de la insulina, es la calmodulina⁷⁸ y el papel del calcio como mensajero de la insulina permanece como un tema en debate,⁷⁹ pero desde luego afectaría de manera importante en la secreción por parte de las células endoteliales, concluyendo los efectos de la insulina que se encuentran mediados a través de esta vía.

Potasio

Durante la hipoxia, la glucólisis no puede proveer la energía necesaria para el funcionamiento del corazón si se presenta una deprivación de oxígeno. Por ello, es necesario tratar de conservar el ATP disponible a través de una reducción del trabajo cardíaco, lo cual puede lograrse a través de un aumento moderado en la concentración de potasio o una disminución en el calcio. Por otro lado el potasio elevado reduce el flujo glucolítico, incrementa el contenido de glucosa 6 fosfato y de fructosa 6 fosfato e inhibe a la fosfofructocinasa. La disminución en la actividad contrátil con la correspondiente reducción en la demanda de ATP parece la explicación más probable del efecto del potasio. Los corazones anóxicos tratados con potasio tienen mejor capacidad para reanudar su trabajo durante la reoxigenación.⁶³ Se sabe que el potasio acumulado localmente tiene actividad dilatadora.⁴⁸

Los niveles elevados de potasio extracelular restablecen los niveles intracelulares del ion²¹ y

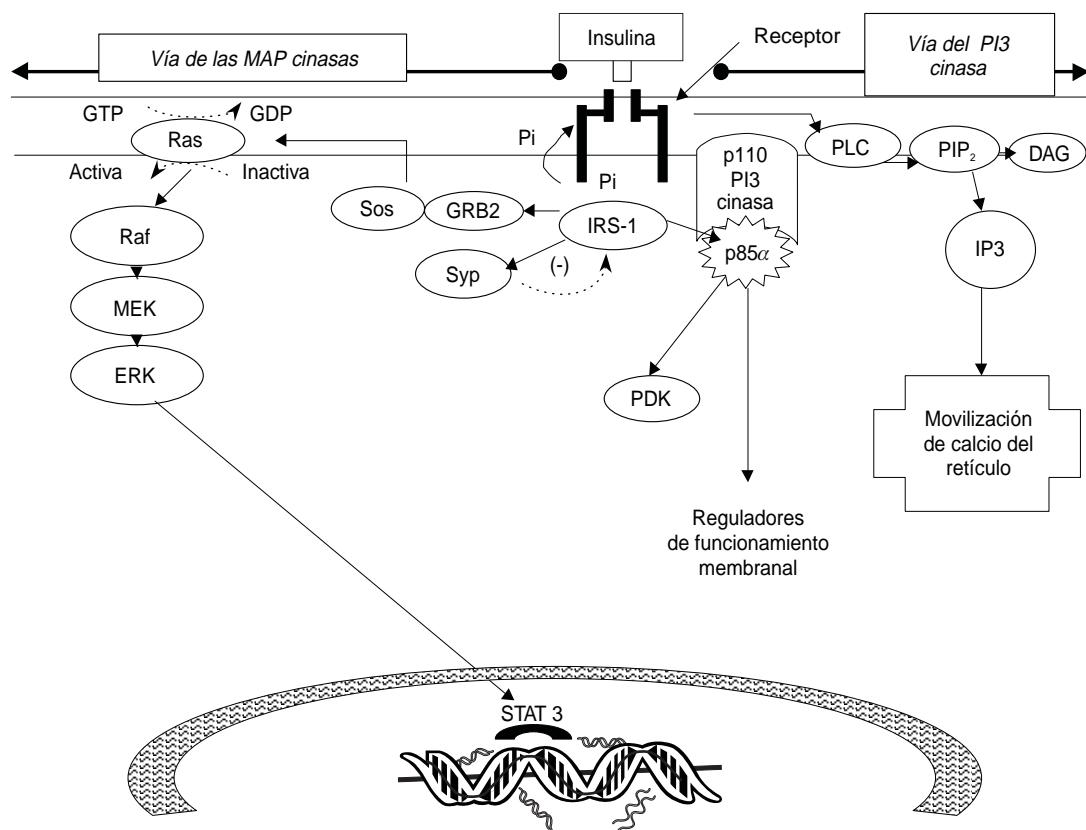


Fig. 1. Pi = fosfato inorgánico; IRS-1 = sustrato del receptor de insulina 1; PLC = fosfolipasa C; DAG = diacilglicerol; GTP = guanidin trifosfato; GDP = guanidin difosfato; Syp, GRB2, Sos, Raf = cinasas; Ras = proteína intramembranal activada por cinasa; MEK y ERK = cinasas activadas por mitógenos; PI3 = fosfatidil inositol cinasa; IP3 = inositol trifosfato; STAT = proteínas activadoras de transcripción; PDK = proteincinasa de serina/treonina; PIP₂ = fosfatidil inositol difosfato.

mejoran el equilibrio iónico,²⁵ además de constituir un agente antiarrítmico fisiológico.⁴² Además el potasio activa el transporte de azúcares por mecanismos distintos del de la insulina. El potasio activa el efecto de excitación-contracción, provocando incrementos en el calcio citoplasmático y favoreciendo la sensibilidad del transporte de glucosa al aumento de GMPc.⁸⁰ Sin embargo, nosotros no encontramos efecto sobre dicho transporte.³³ El efecto del incremento de potasio para la recuperación de la función cardíaca apoya el uso de esta solución polarizante. Un aspecto importante en el uso de la solución GIK es el permitir el acceso de sangre durante la hipoxia a través de la formación de óxido nítrico. Esto explica que la glucosa no sólo se use por la vía glucolítica anaeróbica, sino que favorece la oxidación aeróbica de la glucosa aumentando los niveles de energía que están disminuidos durante la hipoxia por el desequilibrio energético generado por una mayor degradación de

nucleótidos de adenina respecto a su formación. Esto favorecerá la acción de la insulina permitiendo una mayor y mejor utilización de la glucosa en el corazón y en los tejidos periféricos.

Comentario

La actividad metabólica tiene una plasticidad muy importante, es decir, una capacidad muy amplia para compensar las condiciones adversas como es la hipoxia y la solución polarizante GIK, así como otras estrategias metabólicas comentadas en el artículo, favorecerían las adaptaciones celulares requeridas para la superación de la falta de oxígeno generada por la hipoxia y la isquemia. La solución polarizante ha sido útil para recuperar al corazón en isquemia e hipoxia, apoyándose en los fenómenos metabólicos durante esos momentos. Su función es mantener la capacidad fosforilativa, reestablecer la energía, favorecer el metabolismo anaerobio y aerobio de la glucosa, evitar las aberraciones eléctricas de las células

que están sufriendo en la hipoxia. También tiene un papel importante evitando la liberación de ácidos grasos y radicales libres.³⁰ Es capaz de mantener permeable las vías de acceso de la sangre en hipoxia, mediado por el óxido nítrico.³⁶ Además aprovecha los recursos disponibles en la células cardíacas, como son los transportadores de glucosa, para disponer de manera más eficiente de la glucosa.³³ En esta forma la solución polarizante es útil en la recuperación del tejido cardíaco dañado.

Uno de los puntos en contra de la solución polarizante es que eleva la glucólisis anaerobia²¹ en otros tejidos como la sangre y promueve la

acumulación de sus productos finales: lactato e hidrogeniones pueden limitar el incremento en el flujo glucolítico. Efectos benéficos de su empleo es que a través de estímulos del metabolismo oxidativo de la glucosa se restablece el balance energético de la célula cardíaca, siendo muy importante en el mantenimiento de la función cardíaca.

Con todas estas evidencias se puede sugerir que, el uso de la GIK puede extenderse más allá del tratamiento del infarto al miocardio a una protección metabólica anticipada del corazón, sin dejar de utilizar los recursos modernos de la clínica que ya se utilizan de manera rutinaria.

Referencias

- STANLEY WC, LOPASCHUCK GD, HALL JL, McCORMACK JG: *Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions*. Cardiovasc Res 1997; 33: 243-257.
- CARBÓ R, GUARNER V: *Cambios en el metabolismo cardíaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (parte I)*. Arch Cardiol Mex 2003; 73(3): 218-229.
- LOPASCHUCK GD, STANLEY WC: *Manipulation of energy metabolism in the heart*. Science Medicine 1997; 6: 42-51.
- SCHOFIELD RS, HILL JA: *Role of metabolically active drugs in the management of ischemic heart disease*. Am J Cardiovasc Drugs 2001; 1(1): 23-35.
- RUSSEL RR, MOMESSION JI, TAEGTMAYER H: *Propionyl-L-carnitine-mediated improvement in contractile function of rat hearts oxidizing acetooacetate*. Am J Physiol 1995; 268: H441-H447.
- RAO V, MERANTE F, WEISEL RD, SHIRAI T, IKONOMIDIS JS, COHEN G, ET AL: *Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from stimulated ischemia*. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116(3): 485-494.
- SODI PALLARES D, TESTELLI MR, FISHLEDER BL, BISTENI A, MEDRANO GA, FRIEDLAND C, DE MICHELI A: *Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction*. Am J Cardiol 1962; 9(2): 166-181.
- MORGAN HE, HENDERSON MJ, REGEN DM, PARK CR: *Regulation of glucose uptake in muscle*. J Biol Chem 1961; 236(2): 253-261.
- WEISSLER AM, KRUGER FA, BABA N, SCARPELLI DG, LEIGHTON RF, GALLIMORE JK: *Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional capacity and structure of anoxic myocardium*. J Clin Invest 1968; (2): 403-416.
- OPIE LH, OWEN P: *Effect of glucose-insulin-potassium infusions as arteriovenous differences of glucose and of free fatty acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction*. Am J Cardiol 1976; 38: 310-321.
- MITTRA B: *Resolution of electrocardiographic signs of myocardial infarction after potassium, glucose and insulin therapy*. Postgrad Med J 1967; 43(505): 701-705.
- WATANABE KN, YOSHIHARA K, TOKUHIRO K, HORIKOSHI J, TANAKA T, SHIONO N, ET AL: *Clinical assessment of myocardial protection with blood-GIK solution*. Rinsho Kyobu Geka 1989; 9(2): 169-172.
- TAEGTMAYER H, GOODWIN GW, DOENST T, FRAZIER OH: *Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart*. Am J Cardiol 1997; 80(3A): 3A-10A.
- LOPASCHUK G: *Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion*. Am Heart J 2000; 139(2 pt3): S115-S119.
- COTTERILL JA, HUGHES JP, JONES R, PAULLEY JW, ROBERTSON PD: *G.I.K. for myocardial infarction*. Lancet 1970; 1: 1176-1177.
- DÍAZ R, PAOLASSO EA, PIEGAS L, TAJER CD, MORENO MG, CORVALÁN R, ET AL: *Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group*. Circulation 1998; 98(21): 2227-2234.
- ARÓS F, LOMA-OSORIO A: *La terapia con glucosa-insulina-potasio reduce complicaciones en la fase aguda del infarto de miocardio. Argumentos en contra*. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 727-731.
- CALVA E, MUJICA A, NÚÑEZ R: *Algunos procesos bioquímicos en los sarcosomas del tejido infartado y el efecto de la solución polarizante*. Arch Inst Cardiol Mex 1964; 34: 704-711.

19. CALVA E, MUJICA A, NÚÑEZ R, AOKI K, BISTENI A, SODI PALLARES D: *Mitochondrial biochemical changes and glucose-KCl-insulin solution in cardiac infarct.* Am J Physiol 1966; 211: 71-76.
20. CALVA E, MUJICA A, BISTENI A, SODI PALLARES D: *Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution.* Am J Physiol 1965; 209: 371-375.
21. MAROKO PR, LIBBY P, SOBEL BE, BLOOR CM, SHELL WE, BRAUNWALD E: *Glucose-insulin-potassium induced reductions in experimental myocardial infarction size following acute coronary occlusion.* Circulation 1971; 43-44: suppl (II)197-210.
22. ROGERS WJ, RUSSELL RO, McDANIEL HG, RACKLEY CE: *Acute effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial substrates, coronary blood flow and oxygen consumption in man.* Am J Cardiol 1977; 40: 421-427.
23. COLEMAN GM, GRADINAC S, TAEGETMEYER H, SWEENEY M, FRAZIER H: *Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery.* Circulation 1989; 80(Suppl I): I-91- I-96.
24. ROGERS WJ, SEGALL PH, McDANIEL HG, MANTLE JA, RUSSELL RO, RACKLEY CE: *Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1979; 43: 801-809.
25. STANLEY AW, MORASKI RE, RUSSELL RO Jr, ROGERS WJ, MANTLE JA, KRIESBERG RA, ET AL: *Effects of glucose-insulin-potassium on myocardial substrate availability and utilization in stable coronary artery disease.* Am J Cardiol 1975; 36: 929-936.
26. MEDRANO GA: *Alteraciones electrocardiográficas e iónicas en el infarto agudo del miocardio con y sin tratamiento polarizante.* Arch Inst Cardiol Mex 1964; 34: 696-704.
27. APSTEIN CS, GRAVINO FN, HAUDENSCHILD CC: *Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium. Effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism, and ultrastructure during ischemia and reperfusion.* Circ Res 1983; 52(5): 515-526.
28. DE MICHELI A, MEDRANO GA, SODI PALLARES D: *Efectos de algunas soluciones electrolíticas sobre la evolución electrocardiográfica del infarto experimental agudo del miocardio.* Arch Inst Cardiol Mex 1963; 33: 567-580.
29. SODI PALLARES D, BISTENI A, MEDRANO GA, DE MICHELI A: *Polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions.* Dis Chest 1963; 43: 424-432.
30. SYBERS HD, MAROKO PR, ASHRAF M, LIBBY P, BRAUNWALD E: *The effect of glucose-insulin-potassium on cardiac ultrastructure following acute experimental coronary occlusion.* Am J Pathol 1973; 70: 401-420.
31. HESS ML, OKABE E, POLAND J, WARNER M, STEWARD JR, GREENFIELD LJ: *Glucose insulin and potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion: proposed mechanism by scavenging of free radicals.* J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: 35-43.
32. BRAUNWALD E: *The Myocardium: Failure and Infarction.* New York HP Publishing Co., Inc. 1974.
33. MAROKO PR, LIBBY P, SOBEL BE, BLOOR M, SYBERS HD, SHELL WE, ET AL: *Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion.* Circulation 1972; 65: 1160-1175.
34. CARBÓ R: *Efectos de la solución polarizante en la fisiología electromecánica, en las arterias y en la captación de glucosa en corazón normal e hipóxico de rata.* Tesis de Doctorado, 2001. CINVESTAV, México.
35. SODI PALLARES D: *Estudio experimental de la contracción miocárdica en el infarto agudo, con y sin solución polarizante.* Arch Inst Cardiol Mex 1964; 34: 696-704.
36. NAVA P, COLLADOS MT, MASSÓ F, GUARNER V: *Endothelin mediation of insulin and glucose induced changes in vascular contractility.* Hypertension 1997; 30: 825-829.
37. NAVA P, CARBÓ R, GUARNER V: *Coronary and femoral arterial contraction with high glucose, insulin and glucose-insulin-potassium solution: effects of hypoxia.* Heart Vessels 2002; 16(2): 57-63.
38. PONCE DE LEÓN J: *El tratamiento polarizante en el infarto del miocardio y en la insuficiencia cardíaca.* Arch Inst Cardiol Mex 1964; 34: 711-718.
39. DE MICHELI A: *Trayectoria de la eletrovectocardiografía mexicana.* Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63: 259-266.
40. MANTLE JA, ROGERS WJ, SMITH LR, McDANIEL HG, PAPAPIETRO SE, RUSSELL RO, RACKLEY CE: *Clinical effects of glucose-insulin-potassium on left ventricular function in acute myocardial infarction: Results from a randomized clinical trial.* Am Heart J 1981; 102: 313-323.
41. O'ROURKE B, RAMZA BM, MARBAN E: *Oscillations of membrane current and excitability driven by metabolic oscillations in heart cells.* Science 1994; 265: 962-966.
42. DE MICHELI A, MEDRANO GA, VILLAREAL A, SODI PALLARES D: *Efecto protector de la solución glucosa-insulina-potasio en el daño miocárdico producido por emetina.* Arch Inst Cardiol Mex 1975; 45: 469-486.
43. DE MICHELI A, MEDRANO GA: *¿Qué debemos entender por isquemia, lesión y necrosis?* Arch Inst Cardiol Mex 1994; 64: 205-221.
44. KATZ J, McGARRY JD: *The glucose paradox. Is glucose a substrate for liver metabolism?* J Clin Invest 1984; 74: 1901-1909.
45. KATZ J, KUWAJIMA M, FOSTER DW, McGARRY JD: *The glucose paradox: new perspectives on hepatic carbohydrate metabolism.* TIBS 1986; 11: 136-140.

46. JOOST H-S, BELL GI, BEST JD, BIRNBAUM MJ, CHARRON MJ, CHEN YT, ET AL: *Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators*. Am J Endocrinol Metab 2002; 282: E974-E976.
47. PESSIN JE, BELL GI: *Mammalian facilitative glucose transporters family: structure and molecular regulation*. Ann Rev Physiol 1992; 54: 911-930.
48. GOULD GW, HOLMAN GD: *The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression*. Biochem J 1993; 295: 329-341.
49. GANONG WF: *Fisiología Médica*. Editorial El Manual Moderno, 1994.
50. MANTYCH GJ, JAMES DE, DEVASKAR SU: *Jejunal/kidney glucose transporter isoform (Glut 5) is expressed in the human blood-brain barrier*. Endocrinology 1993; 132(1): 35-40.
51. LISINSKI I, SCHÜRMANN A, JOOST H-S, CUSHMAN SW, AL-HASANI H: *Targeting of Glut 6 (formerly Glut 9) and Glut 8 in rat adipose cells*. Biochem J 2001; 358: 517-522.
52. CARAYANNOPoulos MO, CHI MMY, CUI Y, PINGSTERHAUS JM, MCKNIGHT RA, MUECKLER M, ET AL: *GLUT 8 is a glucose transporter responsible for insulin-stimulated glucose uptake in the blastocyst*. Proc Natl Acad Sci 2000; 97(13): 7313-7318.
53. ROGERS S, MACHEDA ML, DOCHERTY SE, CARTY MD, HENDERSON MA, SOELLER WC, ET AL: *Identification of a novel glucose transporter-like protein GLUT 12*. AJP Endocrinol Metab 2002; 282(3): E733-E738.
54. LAYBUTT DR, THOMPSON AL, COONEY GJ, KRAEGEN EW: *Selective chronic regulation of GLUT1 and GLUT4 content by insulin, glucose and lipid in rat cardiac muscle in vivo*. Am J Physiol 1997; 273: 3Pt2, H13309-H13316.
55. ZORZANO A, SEVILLA L, CAMPS M, BECKER C, MEYER J, KAMMERMEIER H, ET AL: *Regulation of glucose transport, and glucose transporters expression and trafficking in the heart: studies in cardiac myocytes*. Am J Cardiol 1997; 80(3A): 65A-76A.
56. BROSIUS FC 3RD, LIU Y, NGUYEN N, SUN D, BARTLETT J, SCHWAIGER M: *Persistent myocardial ischemia increases GLUT1 glucose transporter expression in both ischemic and non ischemic heart regions*. J Mol Cell Cardiol 1997; 29(6): 1675-1685.
57. SLOT JW, GEUZE HJ, GIGENGACK S, JAMES DE, LEINHARD GE: *Translocation of the glucose transporters GLUT4 in cardiac myocytes of the rat*. Proc Natl Acad Sci 1991; 88: 7815-19.
58. JAMES DE, BROWN R, NAVARRO J, PILCH PF: *Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein*. Nature 1988; 333: 183-185.
59. SLOT JW, GEUZE HJ, GIGENGACK S, LEINHARD GE, JAMES DE: *Immuno-localization of the insulin regulatable glucose transporter in brown adipose tissue of the rat*. J Cell Biol 1991; 113: 123-135.
60. SUN D, NGUYEN N, DEGRADO TR, SCHWAIGER M, BROSIUS FC 3RD: *Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes*. Circulation 1994; 89(2): 793-798.
61. YOUNG LH, RENFU Y, RUSSELL R, CAPLAN M, REN J, SHULMAN GI, SINUSAS AJ: *Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo*. Circulation 1997; 95(2): 415-422.
62. RAMASAMY R, HWANG YC, WHANG J, BERGMANN SR: *Protection of ischemic heart by high glucose is mediated, in part, by GLUT-4*. Am J Physiol 2110; 281(1): H290-H297.
63. CALDERHEAD DM, KITAWAGA K, TANNER LI, HOLMAN GD, LIENHARD GE: *Insulin regulation of the two glucose transporters in 3T3-L1 adipocytes*. J Biol Chem 1990; 265: 13800-13808.
64. OPIE LH: *Substrate utilization and glycolysis in the heart*. Cardiology 1971/72; 56: 2-21.
65. KAO, RL, CHRISTMAN EW, LUH SL, KRAUHS JM, TYERS GFO, WILLIAMS EH: *The effects of insulin and anoxia in the metabolism of isolated mature rat cardiac myocytes*. Arch Biochem Biophys 1980; 203: 587-590.
66. HOUGEN TJ, HOPKINS BE, SMITH TW: *Insulin effects on monovalent cation transport and Na-K ATPase activity*. Am J Physiol 1978; 234(3): C59-C63.
67. RESNICK LM: *Hypertension and abnormal glucose homeostasis*. Am J Med 1989; 87(6A): 17s-22s.
68. EPSTEIN M, SOWERS JR: *Diabetes Mellitus and Hypertension*. Hypertension 1992; 19: 403-418.
69. LEVY J, ZEMEL MB, SOWERS JR: *Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension*. Am J Med 1989; 87(Suppl 6A): 7S-16S.
70. STRALFORS P: *Insulin stimulation of glucose uptake can be mediated by diacylglycerol in adipocytes*. Nature 1988; 335: 554-556-560.
71. ROSEN OM: *After insulin binds*. Science 1987; 237: 1452-1458.
72. GRAVES CB, GALE RD, LAURINO JP, McDONALD JM: *The insulin receptor and calmodulin*. J Biol Chem 1986; 261: 10429-10438.
73. WHITE M, KAHN RJ: *The insulin signalling system*. J Biol Chem 1994; 269(1): 1-4.
74. TSURUZO K, EMKEY R, KRIAUCIUNAS KM, UEKI K, KAHN R: *Insulin receptor substrate 3 (IRS-3) and IRS-4 impair IRS-1 and IRS-2-mediated signaling*. Mol Cell Biol 2001; 21(1): 26-38.
75. COMBETTES SM, ISSAD T: *Molecular basis of insulin action*. Diab Metab 1998; 24(6): 477-489.
76. CZECH MP, CORVERA S: *Signaling mechanisms that regulate glucose transport*. J Biol Chem 1999; 274(4): 1865-1878.

77. PATKI V, LAWE DC, CORVERA S, VIRBASius JV, CHWLA A: *A functional PtdIns(3)P-binding motif*. Nature 1998; 394: 433-434.
78. TRESGUERRES JAF: *Fisiología Humana*. Madrid Interamericana de España, McGraw-Hill, 1998.
79. WHITE M, KAHN CR: *The insulin signalling system*. J Biol Chem 1994; 269: 1-4.
80. KLIP A: *Is intracellular Ca^{2+} involved in insulin stimulation of sugar transport? Fact and prejudgete*. Can J Biochem Cell Biol 1984; 62: 1228-1236.
81. VALANT P, ERLI D: *K^+ stimulated sugar uptake in skeletal muscle: role of cytoplasmic Ca^{2+}* . Am J Physiol 1983; 245: C125-132.