

Diabetes, Fisiopatología y Farmacoterapéutica

Diabetes, Fisiología y Farmacoterapéutica / Anabel Bocanegra Alonso .— Ciudad de México: Colofón ; Universidad Autónoma de Tamaulipas, 2018.

138 p. : i. ; 17 x 23 cm.

1. DIABETES 2. Fisiología patológica 3. Farmacología

LC: **RC660.7 D52** DEWEY: **362.12 D52**

Consejo de Publicaciones UAT

Tel. (52) 834 3181-800 • extensión: 2948 • www.uat.edu.mx

Centro Universitario Victoria

Centro de Gestión del Conocimiento. Tercer Piso

Cd. Victoria, Tamaulipas, México. C.P. 87149

consejopublicacionesuat@outlook.com



Fomento Editorial Una edición del Departamento de Fomento Editorial de la Universidad Autónoma de Tamaulipas

Edificio Administrativo, planta baja, CU Victoria

Ciudad Victoria, Tamaulipas, México

Libro aprobado por el Consejo de Publicaciones UAT

D. R. © 2018 Universidad Autónoma de Tamaulipas

Matamoros SN, Zona Centro Ciudad Victoria, Tamaulipas C.P. 87000

ISBN: 978-607-8626-02-1

Colofón

Franz Hals núm. 130, Alfonso XIII, C.P. 01460

Álvaro Obregón, Ciudad de México, 2018

www.paraleer.com/colofonedicionesacademicas@gmail.com

ISBN: 978-607-8622-67-2

Publicación financiada con recurso PFCE 2017

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra incluido el diseño tipográfico y de portada, sea cual fuera el medio, electrónico o mecánico, sin el consentimiento del Consejo de Publicaciones UAT.

Impreso en México • *Printed in Mexico*

El tiraje consta de 300 ejemplares

Este libro fue dictaminado y aprobado por el Consejo de Publicaciones UAT mediante un especialista en la materia. Asimismo fue recibido por el Comité Interno de Selección de Obras de Colofón Ediciones Académicas para su valoración en la sesión del primer semestre 2018, se sometió al sistema de dictaminación a “doble ciego” por especialistas en la materia, el resultado de ambos dictámenes fue positivo.

Diabetes, Fisiopatología y Farmacoterapéutica

Anabel Bocanegra Alonso
Coordinadora





Ing. José Andrés Suárez Fernández
PRESIDENTE

Dr. Julio Martínez Burnes
VICEPRESIDENTE

Dr. Héctor Manuel Cappello Y García
SECRETARIO TÉCNICO

C.P. Guillermo Mendoza Cavazos
VOCAL

Dra. Rosa Issel Acosta González
VOCAL

Lic. Víctor Hugo Guerra García
VOCAL

Consejo Editorial del Consejo de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Tamaulipas

Dra. Lourdes Arizpe Slogher • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Amalio Blanco** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dra. Rosalba Casas Guerrero** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Francisco Díaz Bretones** • Universidad de Granada, España | **Dr. Rolando Díaz Lowing** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Manuel Fernández Ríos** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dr. Manuel Fernández Navarro** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dra. Juana Juárez Romero** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dr. Manuel Marín Sánchez** • Universidad de Sevilla, España | **Dr. Cervando Martínez** • University of Texas at San Antonio, E.U.A. | **Dr. Darío Páez** • Universidad del País Vasco, España | **Dra. María Cristina Puga Espinosa** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Luis Arturo Rivas Tovar** • Instituto Politécnico Nacional, México | **Dr. Aroldo Rodríguez** • University of California at Fresno, E.U.A. | **Dr. José Manuel Valenzuela Arce** • Colegio de la Frontera Norte, México | **Dra. Margarita Velázquez Gutiérrez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. José Manuel Sabucedo Cameselle** • Universidad de Santiago de Compostela, España | **Dr. Alessandro Soares da Silva** • Universidad de São Paulo, Brasil | **Dr. Akexandre Dorna** • Universidad de CAEN, Francia | **Dr. Ismael Vidales Delgado** • Universidad Regiomontana, México | **Dr. José Francisco Zúñiga García** • Universidad de Granada, España | **Dr. Bernardo Jiménez** • Universidad de Guadalajara, México | **Dr. Juan Enrique Marcano Medina** • Universidad de Puerto Rico-Humacao | **Dra. Ursula Oswald** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Arq. Carlos Mario Yori** • Universidad Nacional de Colombia | **Arq. Walter Debenedetti** • Universidad de Patrimonio, Colonia, Uruguay | **Dr. Andrés Piqueras** • Universitat Jaume I, Valencia, España | **Dr. Yolanda Troyano Rodríguez** • Universidad de Sevilla, España | **Dra. María Lucero Guzmán Jiménez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dra. Patricia González Aldea** • Universidad Carlos III de Madrid, España | **Dr. Marcelo Urrea** • Revista Latinoamericana de Psicología Social | **Dr. Rubén Ardila** • Universidad Nacional de Colombia | **Dr. Jorge Gissi** • Pontificia Universidad Católica de Chile | **Dr. Julio E. Villegas** • Universidad Diego Portales, Chile | **Ángel Bonifaz Ezeta** • Universidad Nacional Autónoma de México

Índice

Diabetes Mellitus Tipo 2. Estado del Arte	13
Anabel Bocanegra Alonso	
Fisiopatología de la DM2	15
Epidemiología	18
Clasificación de la Diabetes mellitus y otras categorías de desregulación de la glucosa	19
Diabetes mediada por el sistema inmunológico	19
Diabetes idiopática	20
Diabetes tipo 2	20
Otros tipos específicos de diabetes	21
Diabetes gestacional	21
Diagnóstico	23
Terapia farmacológica para la Diabetes Mellitus Tipo 2	29
Eira del Carmen Cerón Sánchez	
Introducción	29
Sulfonilureas	30
Meglitinidas o glinidas	32
Inhibidores de la alfa glucosidasa	33
Biguanidas	34
Incretinas	36
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4	38
Inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo2 (ISGLT2)	40
Insulina	42
Insulinas de acción rápida	43
Insulina de acción corta	45
Insulina de acción intermedia	45
Insulinas de acción prolongada	45
Insulina de acción ultra-prolongada	46
Conclusiones	48

Alternativas de origen natural para el manejo de la Diabetes. El caso de <i>Moringa oleífera</i>	55
Anabel Bocanegra Alonso, Katia M. Torres Nava, Héctor Fabián Torres Rodríguez	
Introducción	55
Origen y distribución de <i>Moringa oleífera</i>	59
Generalidades	59
Condiciones de cultivo	61
Usos medicinales	62
Principios activos de <i>Moringa Oleífera</i> con actividad hipoglucemiante	72
Conclusiones	74
Fisiopatología de la obesidad	81
Adriana Leticia Perales Torres, Octelina Castillo Ruíz, Guadalupe Concepción Rodríguez Castillejos, SanJuana Elizabeth Alemán Castillo	
Introducción	81
Hormonas e inflamación asociada a la obesidad	83
Tratamientos anti-obesidad	84
Diabetes y disfunción endotelial	91
Anabel Bocanegra Alonso, Ruby Yuset Salas Licona	
Introducción	91
Endotelio vascular	91
Disfunción endotelial	94
El estudio de la función endotelial	95
Disfunción endotelial y diabetes	95
Estado protombótico en diabetes y disfunción endotelial	100
Dislipidemia, diabetes y DE	100
Diabetes, hipertensión, obesidad y disfunción endotelial	101
Cómo medir la disfunción endotelial	103
Fármacos en la disfunción del endotelio	104
Conclusiones	105

Síndrome metabólico 113

Marisol Rosas Díaz, Martha Beatriz Ramírez Rosas

Un poco de Historia	113
Definiendo al síndrome metabólico	114
¿Qué causa el síndrome metabólico?	114
Resistencia a la insulina e hiperglucemia	115
Sobrepeso y obesidad central	117
Hiperglicemia	118
Dislipidemias	119
Hipertensión	120
Diferentes criterios para definir el síndrome metabólico	120

La importancia de la prueba A1c para el adecuado control metabólico del paciente diabético 127

Anabel Bocanegra Alonso, Rosa Issel Acosta González,
Laura Yanneth Ramírez Quintanilla

Introducción	127
Estructura de la HbA1c y otras variantes de la hemoglobina	128
Factores que afectan la medición de A1c	130
Métodos de medición	131
Métodos basados en la diferencia de la carga eléctrica entre la hemoglobina glicada y la hemoglobina no-glicada	132
Métodos electroforéticos	132
Métodos cromatográficos	132
Métodos inmunológicos	133
Valores normales	133
Conclusiones	135

Diabetes Mellitus Tipo 2. Estado del Arte

*Dra. Anabel Bocanegra Alonso
Departamento de Investigaciones Médicas
Universidad Autónoma de Tamaulipas*

Las enfermedades no transmisibles, también conocidas como enfermedades crónicas (ECD), no se transmiten de persona a persona, son de larga duración y por lo general evolucionan lentamente. Las ECD causan alrededor de 38 millones de muertes cada año y casi el 75% de las defunciones que se producen en los países de ingresos bajos y medios. Afectan a todos los grupos de edad y a todas las regiones. Se suelen asociar a los grupos de edad más avanzada, pero la evidencia muestra que más de 9 millones de las muertes atribuidas a las ECD se producen en personas menores de 60 años; el 90% de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medianos. Niños, adultos y ancianos son todos ellos vulnerables a los factores de riesgo que favorecen las enfermedades.

Ente los factores que aumentan el riesgo de la mayoría de las ECD o las causan directamente están, las dietas malsanas, con consumo de alimentos perjudiciales para la salud, la inactividad física, la exposición al humo de tabaco o el uso nocivo del alcohol. Son los llamados “factores de riesgo intermedios” que pueden dar lugar a trastornos cardiovasculares, una de las ECD. [1]

El principal factor de riesgo de ECD a nivel mundial es el aumento de la presión arterial a lo que se atribuyen el 16.5% de las defunciones a nivel mundial [2], seguido por el consumo de tabaco (9%), el aumento de la glucosa sanguínea (6%), la inactividad física (6%), y el sobrepeso y la obesidad (5%). Con estas enfermedades será un obstáculo reducir la pobreza en los países de ingresos bajos, en particular porque aumentan los gastos familiares por atención médica. Las personas vulnerables y socialmente desfavorecidas enferman más y mueren antes que las personas de mayor posición social, sobre todo porque corren un mayor riesgo de exposición a productos nocivos, como el tabaco o alimentos poco saludables, y tienen un acceso limitado a los servicios de salud.

En los lugares con pocos recursos, los costos de la atención médica para las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades pulmonares crónicas pueden agotar rápidamente los ingresos económicos de las familias. Los costos desorbitados de las ECD, en particular en los tratamientos, están promoviendo a unos millones de personas a la pobreza cada año.

En muchos países, el uso nocivo del alcohol y el consumo de alimentos malsanos se dan tanto en los grupos de ingresos altos como en los de ingresos bajos. Sin embargo, los primeros pueden acceder a servicios y productos que los protegen de los riesgos más importantes, mientras que los grupos de ingresos bajos no suelen disponer de esos productos y servicios.

A fin de reducir el impacto de las ECD en los individuos y la sociedad, es importante aplicar un enfoque integral que obligue a todos los sectores, incluidos los relacionados con la salud, gubernamentales, el sector educativo, la agricultura y la planificación, a colaborar para reducir los riesgos asociados a las ECD, así como a promover las intervenciones que permitan prevenirlas y controlarlas. [1]

Una táctica importante para disminuir las ECD consiste en reducir los factores de riesgo asociados a esas enfermedades. Hay soluciones de bajo costo para reducir los factores de riesgo modificables más comunes, elaborando estudios territoriales de la epidemia de ECD y sus factores de riesgo. [2]

Otra opción para combatir las ECD son algunas intervenciones mediante un enfoque de atención primaria que refuerce la detección precoz y el tratamiento oportuno. La evidencia muestra que este tipo de intervenciones son una excelente inversión económica, dado que, si se instauran tempranamente, pueden reducir la necesidad de tratamientos más caros. Estas medidas pueden aplicarse, además, en contextos con distintos niveles de recursos. Para conseguir el máximo efecto, hay que formular políticas públicas saludables que promuevan la prevención y el control de las ECD, y reorientar los sistemas de salud para que cubran las necesidades de las personas que sufren esas enfermedades. Específicamente para países de Latinoamérica, como Colombia, Chile y México, las coberturas de salud son bajas, oscilando entre 24 y 68% de la población, por lo que una cobertura insuficiente, complica el tema de prevención de riesgos o de complicaciones y los recursos se vuelven insuficientes para ofrecer acceso universal a intervenciones esenciales contra las ECD. [1,3]

Actualmente los cuatro principales tipos de enfermedades no transmisibles son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes mellitus. [4]

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de causas múltiples. En su etapa inicial no produce síntomas y cuando se detecta tardíamente y no se trata adecuadamente ocasiona múltiples complicaciones de salud graves. [5] En México, de cada 100 personas con diabetes, 14 presentan nefropatía, 10 neuropatía, 10 pie diabético (1 de cada 3 termina en amputación), y 5 presentan pérdida de la visión. [6] La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más común de diabetes (90-95 %). Suele

aparecer en adultos, pero cada vez se han observado más casos de niños y adolescentes. En la DM2, el organismo puede producir insulina, pero, o bien no es suficiente, o el organismo no responde adecuadamente a sus efectos (resistencia a la insulina), provocando una acumulación de glucosa en la sangre conocida como hiperglucemia. [7] Respecto al manejo no farmacológico, es importante señalar que la mayoría de los fitofármacos prescritos para el manejo de la diabetes mellitus derivan de plantas que no son comestibles, y por lo tanto, los estudios sobre las plantas comestibles que tienen un efecto hipoglucémico son de gran valor en el tratamiento dietético de la enfermedad.[8]

Fisiopatología de la DM2

La Glucosa es un carbohidrato que entra al organismo a través de los alimentos ingeridos, es uno de los tres tipos de macronutrientes presentes en nuestra alimentación (los otros dos son las grasas y las proteínas). Los carbohidratos constituyen la fuente energética más importante del organismo, como principal función, y resultan imprescindibles para una alimentación variada y equilibrada, también desempeñan una función importante para la estructura y el funcionamiento de las células, tejidos y órganos. El cerebro y los eritrocitos necesitan de la glucosa, ya que no pueden emplear otro nutriente como fuente de energía: ni grasas, ni proteínas, ni ninguna otra forma de energía. Por este motivo se debe mantener constante el nivel de glucosa en sangre, para favorecer el adecuado funcionamiento del organismo.

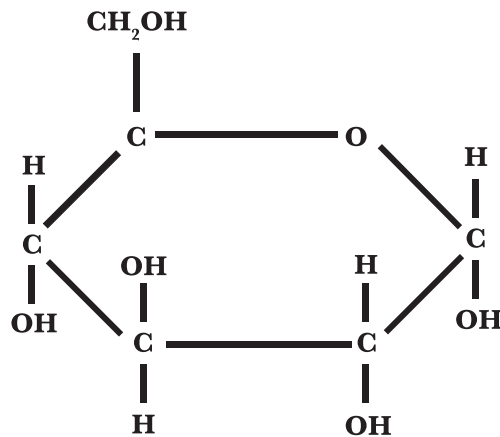


Figura 1. Estructura molecular de la glucosa.

Al consumir un alimento con carbohidratos se da un correspondiente aumento y un posterior descenso del nivel de glucosa en la sangre, lo cual se conoce como “respuesta glucémica”. Dicho índice es un reflejo de la velocidad de la digestión y absorción de la glucosa, así como de los efectos de la acción de la insulina, que normaliza el nivel de glucosa en sangre, conocido como “euglucemia”.

Cuando se suministra glucosa a una persona sana, el organismo intenta prevenir el aumento significativamente de su concentración en sangre. Los niveles normales de glucosa en sangre en ayunas rondan los 4.5 mmol/l (80 mg/dl), pero después de consumir una comida copiosa tan sólo se les permite estar por encima de los 5.5 mmol/l (100 mg/dl) durante unos 30 min. La rápida secreción de insulina es la clave de este control, que por un lado detiene la producción de glucosa por parte del hígado y por otro promueve que el tejido muscular capte la glucosa y la almacene como glucógeno. [9]

Los niveles de la glucosa suben y bajan durante el transcurso del día debido a distintos factores como son: medicamentos, comida, actividades, enfermedad o estrés. Cuando se presentan niveles de glucosa altos o muy bajos, es normal el no sentirse bien. Los niveles altos a través del tiempo han mostrado un alto riesgo con enfermedades crónicas asociadas con la diabetes.[10]

Cuando se presenta un nivel alto de glucosa en la sangre significa que el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina o cuando el organismo no puede utilizar la insulina adecuadamente.[11] Un nivel alto de glucosa en la sangre es conocido como “hiperglucemia”. La hiperglucemia puede dañar los vasos sanguíneos que proporcionan sangre a órganos vitales, lo cual suele aumentar el riesgo para contraer enfermedades cardíacas, derrames cerebrales, enfermedades hepáticas, problemas de vista y problemas de los nervios en la gente con diabetes.

El término “prediabetes”, también conocido como “hiperglucemia intermedia”, incluye la presencia de una Glucosa Alterada en Ayunas (GAA), de una Intolerancia a la Glucosa (ITG) o de ambas condiciones a la vez (), situaciones que implican un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de sufrir complicaciones cardiovasculares. [12]

La GAA definida entre los márgenes de 110-125 mg/dl según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de 100-125 mg/dl según la American Diabetes Association (ADA), es una situación intermedia entre la glucosa basal normal y la diabetes. La ITG se define como una glucemia plasmática en sangre venosa entre 140 y 199 mg/dl a las dos horas del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) de 75 g.[13]

La GAA no presenta síntomas, y a menudo pueden transcurrir años sin que se diagnostique. Aunque no manifiesten síntomas, muchas personas a las que se les

diagnostica GAA tienen sobrepeso. Nueve de cada diez personas con GAA tienen hipertensión arterial, niveles de colesterol altos o antecedentes familiares de la enfermedad.

La diabetes mellitus tipo 2 está relacionada en la gran mayoría de los casos a la condición de obesidad y, por lo tanto, con la resistencia a la insulina (RI), pero se requiere adicionalmente de un deterioro de la función de la célula β pancreática. Para vencer la RI, la célula β inicia un proceso que termina en el aumento de la masa celular, produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo), que inicialmente logra compensar la RI, y mantener los niveles de glucemia normales; sin embargo, con el tiempo, la célula β pierde su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI, esto quiere decir que los receptores de las células que se encargan de facilitar la entrada de la glucosa a la propia célula están dañados. Finalmente ocurre la hiperglucemia, inicialmente en los estados postprandiales y luego en ayunas, a partir de lo cual se establece el diagnóstico de DM2. [18]

Puesto que la detección precoz de la prediabetes puede facilitar la puesta en marcha de medidas terapéuticas que eviten su progresión a diabetes, las estrategias de prevención en las consultas de Atención Primaria y especializada deberían consensuarse. La intervención sobre los estilos de vida puede reducir la progresión a diabetes o hacer retroceder un estado pre diabético a la normalidad. La prediabetes se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2, pero la progresión es evitable.

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas con manifestación de hiperglucemia, en la cual el páncreas no produce suficiente insulina o bien las células del organismo no responden adecuadamente presentando resistencia a la insulina que se produce. Un individuo es diagnosticado como diabético cuando su nivel de glucosa en la sangre es crónicamente $>126\text{mg/dl}$ después de una noche de ayuno y $>200\text{mg/dl}$ 2 horas después de una carga de glucosa oral de 75g.[14]

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) está incluida dentro del grupo de las enfermedades crónico-degenerativas con mayor prevalencia en el mundo de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Existen estudios en los cuales su prevalencia tiene una fuerte asociación a la obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares, edad mayor a 40 años, mala alimentación, hipertensión arterial y dislipidemias. [15],[16]

Las complicaciones vasculares a largo plazo representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. Se ha acumulado

evidencia que indica que la generación de especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo) puede jugar un papel importante en estas complicaciones. En México, de cada 100 personas con diabetes, 14 presentan nefropatía, 10 neuropatía, 10 pie diabético (1 de cada 3 termina en amputación) y 5 presentan pérdida de la visión. [3] Las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus, del mismo modo que su tratamiento con frecuencia son complejos, costosos o con efectos secundarios, impactando la calidad de vida de quienes la padecen. [17]

Epidemiología

La carga de morbilidad de la diabetes mellitus está aumentando día a día en todo el mundo, en particular en los países en desarrollo. Aunque hay buenas pruebas de que una gran proporción de casos de diabetes y sus complicaciones se pueden prevenir con una dieta saludable, actividad física regular, mantenimiento de un peso corporal normal y evitación del tabaco, a menudo estas medidas no se ponen en práctica. Son necesarias acciones coordinadas de política internacional y nacional para reducir la exposición a los factores de riesgo conocidos de la diabetes y mejorar el acceso a la atención y su calidad.

La Federación Internacional de Diabetes () ha dado a conocer las cifras actuales de la diabetes mellitus a nivel mundial la cual menciona que en el año 2015 existen alrededor de 415 millones de personas con diabetes, esto quiere decir que 1 de cada 11 personas en el mundo tiene diabetes mellitus, se estima que en el año 2040 la cifra aumentará a 642 millones de personas.[19]

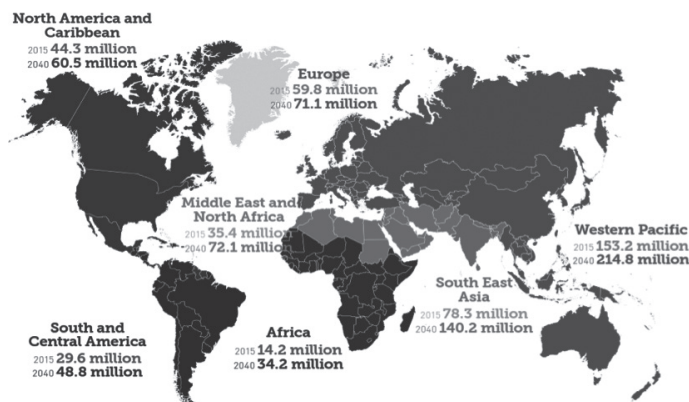


Figura 2. Epidemiología de la Diabetes a Nivel Mundial.

México ocupa el 6° lugar a nivel mundial con diabéticos entre 20 - 79 años. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), aplicada en el año 2012, la diabetes mellitus fue la causa directa de 1.5 millones de muertes, dando a conocer la estimación de que para el año 2030 la diabetes mellitus se convertirá en la séptima causa de muertes en el mundo. Además, también se dio a conocer la prevalencia de diabetes en adultos por diagnóstico previo por entidad federativa.[20]

Clasificación de la Diabetes Mellitus y otras categorías de desregulación de la glucosa

Asignar un tipo de diabetes a un individuo, depende de las circunstancias presentes al tiempo de diagnóstico y no resulta fácil asignarlo a un solo grupo. Por ejemplo, una persona con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG), puede continuar con hiperglucemia después del parto, y se puede determinar que tiene diabetes mellitus tipo 2. Alternativamente, una persona que adquiere la diabetes a causa de un largo manejo con dosis de esteroides exógenos puede comenzar a mantenerse con normo-glucemia cuando se descontinúa el uso de los glucocorticoides, pero también, pudiera desarrollar diabetes muchos años más tarde, después de episodios de pancreatitis. Otro ejemplo puede ser una persona tratada con tiazidas, quienes desarrollan diabetes más tarde. De modo que, para un médico clínico y su paciente, lo menos importante en la clasificación particular del tipo de diabetes que el paciente tiene, y se torna más importante, el entendimiento de la patogénesis que puede ocasionar la hiperglucemia y la aplicación del tratamiento efectivo. Sin embargo, para fines didácticos, la Asociación Americana de Diabetes propone la siguiente clasificación. [21]

Diabetes Tipo 1 (Destrucción de Células β , usualmente conduce a Deficiencia Absoluta de Insulina)

Diabetes Mediada por el Sistema Inmunológico

Esta forma de diabetes, la cual ocurre en el solamente en el 5-10% de los diabéticos, previamente llamada, diabetes dependiente de insulina o diabetes de inicio juvenil, resultante de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas. Los marcadores de la destrucción de las células incluyen a los autoanticuerpos para

insulina, autoanticuerpos para tirosina fosfatasa IA y IA-2 β y autoanticuerpos para la Acido Glutámico Descarboxilasa (GAD65), uno de los anticuerpos más usualmente presentes en el 85-90% de los individuos que pertenecen a esta categoría. También la enfermedad, tiene una fuerte asociación con antígenos de histocompatibilidad (HLA), influenciada por los genes DRB. Los alelos HLA-DR/DQ, puede tener dar susceptibilidad o protección contra la diabetes mediada por el Sistema Inmunológico. La tasa de destrucción de las células β es variable, iniciando rápido en algunos individuos, principalmente infantes o niños, y de forma lenta en otros, principalmente adultos, en quienes la enfermedad puede ocurrir incluso en la octava o novena década de la vida. Los niños y adolescentes pueden presentar cetoacidosis como la primera manifestación de la enfermedad. Otros pacientes manifiestan leve hiperglucemia de ayuno, que puede cambiar a hiperglucemia severa y/o cetoacidosis acompañada con algún proceso infeccioso.

Diabetes Idiopática

Algunas formas de diabetes tipo I pueden ser de etiología desconocida. Estos pacientes presentan permanentemente insulinopenia y son propensos a cetoacidosis, pero no hay evidencia de enfermedad autoinmune. Aunque solamente una minoría de pacientes con Diabetes tipo 1, cae en esta categoría, de estos, la mayor parte son de ancestros originarios en África o Asia. Esta forma de diabetes tiene un componente hereditario, falta la evidencia de autoinmunidad a las células β , no se asocia a Antígenos de Histocompatibilidad y pueden fluctuar las necesidades de terapia con insulina.

Diabetes tipo 2

Esta forma de diabetes, previamente llamada como “Diabetes no insulino dependiente” o “Diabetes del Adulto”, ocurre en el 90-95% de todos los casos de diabetes. Los pacientes cursan con resistencia a la insulina, y usualmente con deficiencia relativa de insulina, usualmente no requieren de tratamiento con la insulina para sobrevivir. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente; no todos los pacientes son obesos, aunque el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina, mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona.

La cetoacidosis rara vez ocurre espontáneamente en la diabetes tipo 2; cuando esto pasa, generalmente se asocia a estrés ocasionado por otra enfermedad, como la

infección. Con frecuencia no ocurre el diagnóstico hasta después de muchos años, porque la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y en etapas tempranas a menudo no es lo suficientemente grave para que el paciente advierta los síntomas clásicos, sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares.

Mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener niveles de insulina que parecen normales o elevados, se esperaría que los niveles altos de glucosa en sangre resultaran en valores de insulina aún mayores, si la función de las células β hubiera sido normal. Por lo tanto, la secreción de insulina es defectuosa e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina; esta última puede mejorar con la reducción de peso y el tratamiento farmacológico para la hiperglucemia, sin llegar a la normalidad.

El riesgo de desarrollar la diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres que han cursado con Diabetes Gestacional, en personas con hipertensión o dislipidemia y en ciertos grupos étnicos (afroamericanos, indios americanos, hispanos/latinos y asiáticoamericanos). A menudo se asocia a una fuerte predisposición genética, más que la diabetes tipo 1. Sin embargo, la genética de la diabetes tipo 2 es poco conocida.

Otros tipos específicos de Diabetes

Existen otros tipos de diabetes debida a los síndromes monogénicos (diabetes neonatal, diabetes tipo MODY, o de inicio temprano y diabetes inducida por enfermedades pancreáticas o por fármacos o drogas)

Diabetes gestacional

Durante muchos años, la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se definió como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se identificó por primera vez durante el embarazo.

Independientemente de si la condición pudo haber sido anterior al embarazo o haber persistido después del mismo. [22] Esta definición facilitó una estrategia uniforme para la detección y clasificación de la DMG, pero estuvo limitada por la imprecisión.

La actual epidemia de la obesidad y diabetes ha provocado más diabetes tipo 2 en mujeres en edad fértil, lo que ha llevado a un número mayor de mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 no diagnosticada previamente. [23]

Debido al número de mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 no diagnosticada, es razonable analizar a las mujeres con factores de riesgo para la diabetes en su visita

prenatal inicial, utilizando los criterios de diagnóstico estándar por el laboratorio. Las mujeres con diabetes en el primer trimestre del embarazo se clasificarían como personas con diabetes tipo 2. La DMG es un diagnóstico de diabetes en el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no es claramente una diabetes manifiesta y que puede desaparecer al terminar el embarazo, pero existen casos en que la diabetes permanece al no llevar los cuidados adecuados durante la gestación y se considera como diabetes tipo 2. [24]

Se presenta durante el embarazo en una mujer que no padecía diabetes anteriormente, generalmente alrededor del tercer trimestre de gestación. En este caso, también se trata de resistencia a la insulina. Ya que durante el embarazo el organismo sufre cambios hormonales muy intensos y en la diabetes gestacional estas hormonas producen el efecto inverso a la insulina, elevando la glucosa en sangre. La mayoría de las veces esta condición desaparece al finalizar el embarazo, pero existen casos en que la diabetes permanece al no llevar los cuidados adecuados durante la gestación y se considera como diabetes tipo 2.[25]

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células β , generalmente conduce a la deficiencia absoluta de insulina).

- A. Mediado por el sistema inmune
- B. Idiopático

II. Diabetes tipo 2 (puede ocurrir desde la resistencia predominante a la insulina y deficiencia relativa de insulina, hasta un defecto secretor predominantemente, con resistencia a la insulina).

III. Otros tipos específicos.

A. Defectos genéticos en la función de células β

1. MODY 1 (cromosoma 20, HNF-4 α)
2. MODY 2 (cromosoma 7, glucoquinasa)
3. MODY 3 (cromosoma 12, HNF- 1 α)
4. Otras formas muy raras de MODY (MODY 4: cromosoma 13, factor promotor de insulina-1; MODY 6: Cromosoma 2, diferenciación neurogénica 1; MODY 7: Cromosoma 9, carboxi éster lipasa)
5. Diabetes neonatal transitoria (defecto de ZAC / HAYAMI en 6q24)
6. Diabetes neonatal permanente (del gen KCNJ11, subunidad Kir6.2 del canal KATP de células β)
7. ADN mitocondrial

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Resistencia de insulina Tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabetes lipoatrófico

C. Enfermedades del páncreas exocrino

1. Pancreatitis
2. Trauma/ Pancreatectomía
3. Neoplasia
4. Fibrosis quística
5. Hemocromatosis
6. Pancreatopatía fibrocalculosa

D. Endocrinopatías	E. Formas poco comunes de diabetes mediada in- munemente
1. Acromegalia	1. Síndrome de persona rígida
2. Síndrome de Cushing	2. Anticuerpos contra receptores antiinsulina
3. Glucagonoma	
4. Feocromocitoma	G. Otros Síndromes genéticos a veces asociados con diabetes
5. Hipertiroidismo	1. Síndrome de Down
6. Somatostatina	2. Síndrome de Klinefelter
7. Aldosterona	3. Síndrome de Turner
8. Drogas o químicos inducidos	4. Síndrome de Wolfram
9. Vacor	5. Ataxia de Friedrich
10. Pentamidina	6. Corea/Enfermedad de Huntington
11. Ácido nicotínico	7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
12. Glucocorticoides	8. Distrofia Miotónica
13. Hormona tiroidea	9. Porfiria
14. Diazóxido	10. Síndrome Prader-Willi
E. Agonistas adrenérgicos β	
1. Tiazidas	
2. Dilantin	
3. Interferón Y	
4. Otros	
5. Infecciones	
6. Rubeola congénita	
7. Citomegalovirus	

Diabetes Mellitus Gestacional

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association Diabetes Care 2018

Diagnóstico

El diagnóstico de la diabetes mellitus está basado inicialmente en tres criterios:

Síntomas de la diabetes: Sed, incremento de micción, pérdida de peso inexplicable, más la concentración plasmática aleatoria de glucosa mayor a 200 mg/dL.

Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL después de un ayuno de toda la noche o de al menos 8 horas.

Glucosa plasmática a las dos horas mayor de 200 mg/dL durante una prueba estándar de tolerancia con 75 grs. de glucosa oral.

Criterios para el diagnóstico de Diabetes

A1C $\geq 6.5\%$. La prueba puede ser realizada en un laboratorio usando métodos certificados por el NGSP.

O

Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Se define ayuno por la mañana, cuando el paciente no ha ingerido calorías al menos durante 8 horas previas.*

O

Prueba de la tolerancia a la glucosa de 2 hrs ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). La prueba debe ser realizada usando una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.*

O

En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia o cuando se obtiene un nivel de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día.*

Al igual que con las medidas de glucosa, varios estudios prospectivos que utilizaron la Hemoglobina glucosilada (A1C) para predecir la progresión a la diabetes, demostraron una posterior asociación positiva de la A1C con la diabetes. En una revisión sistemática de 44 203 individuos de 16 estudios de cohortes con un intervalo de seguimiento en promedio, de 5.6 años (rango de 2.8-12 años), demostraron que aquellos con un A1C entre 5.6-6.0%, tenían un riesgo de desarrollar diabetes, sustancialmente mayor (incidencia a 5 años desde 9 a 25%). Un rango de A1C de 6.0-6.5% tienen un riesgo de desarrollar diabetes entre el 25-50%. [26]

Por lo tanto, es razonable considerar un rango de A1C de 5.7-6.4% para identificar a las personas con prediabetes. Las personas con una A1C de 5.7-6.4% deben ser informadas de su mayor riesgo de diabetes y de eventos cardiovasculares y aconsejar sobre estrategias efectivas para disminuir sus riesgos. De igual manera se deben buscar intervenciones agresivas y una adecuada vigilancia para aquellos que tienen riesgo más alto, con A1C igual o mayor a 6.0%

Recientemente un comité internacional de expertos, integrado por miembros designados de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), y la Federación Internacional de Diabetes (FID), recomendó la inclusión de la HbA1c para el diagnóstico inicial de diabetes.

El Comité estableció que se hace diagnóstico de diabetes tipo 2 a cualquier persona con un valor de HbA1c confirmado $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol), sin pruebas de glucosa, existen casos específicos en los que la medida de HbA1c puede ser inadecuada (VIH, personas mayores de 65 años, hemoglobinopatías, gestantes). [27] En la siguiente tabla se integran los criterios para el diagnóstico de diabetes.

Los datos existentes respaldan la aplicación de los criterios diagnósticos recomendados actualmente. Sin embargo, la decisión del clínico debe basarse

también en otros factores como la estimación de costo-beneficio de la implementación de manejo farmacológico o de la implementación temporal o permanente de cambios en los estilos de vida, la infraestructura disponible y las normas de manejo a nivel nacional o internacional, con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Lista de referencias

- Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo. *Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial Día Mundial de la Salud 2013*. Consultado en línea 20 de enero 2014. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/who_dco_whd_2013.2_spa.pdf
- Lindström, J., Peltonen, M., Eriksson, J.G., Aunola, S., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Uusitupa, M., & Tuomilehto, J. Determinants for the effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 857-862.
- Oviedo, G., de Salim, A. M-, Santos, I., Sequera, S., Soufrontt, G., Suárez, P., & Arpaia A. Risk factors of nontransmissible chronic diseases in students of medicine of Carabobo University. Venezuela. 2006. *Nutrición Hospitalaria* [serial online]. May 2008; 23(3):288-293. Available from: *MEDLINE Complete*, Ipswich, MA. Accessed November 13, 2014.
- OMS. *Enfermedades no transmisibles*. 2015. Enero de 2015; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>.
- Ralph, A., De Fronzo, M., *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. ELSERVIER SAUNDERS, 2004. 88: p. 787–835.
- Moreno, L., D.L.C., Panorama general y factores asociados a la diabetes. *Rev Fac Med UNAM*, 2009. 52.
- Federation, I.D. *¿Qué es la diabetes?* 2014; 6: Disponible en: <https://www.idf.org/diabetesatlas/5e/es/que-es-la-diabetes?language=es>.
- Atta-Ur-Rahman, Z.K., Medicinal plants with hypoglycemic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 1989. 1: p. 1-55.
- Home, P., *La glucosa: esa dulce toxina*. Diabetes Voice, 2004. 49: p. 5-7.
- Box, P.O. Glucosa en la sangre: altas y bajas. *Liberty Healthy Living*, 2012. 1-4.
- ADA. *Hiperglucemia*. 2015.
- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2015; 38 (Supplement 1): S8-S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
- NICE, *Type 2 Diabetes: Prevention in people at high risk*. NICE guideline, 2012: p. 1-152.
- Alberti, K.G.M.M.*, P.Z.Z., Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 1998. 15: p. 539–553.

- Rodríguez, J.R., Moctezuma, J., Rodríguez, J., Jiménez, J., Características epidemiológicas de pacientes con diabetes en el Estado de México. *Revista Medica IMSS*, 2003. 41: p. 383-392.
- Guerrero, F., La historia familiar de diabetes se asocia al incremento de la respuesta temprana de insulina, en sujetos Hispano-Mexicanos sanos. *Gac Méd Méx*, 2001. 137.
- Jacobson AM, d.G.M., Samson JA., The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care*, 1994. 4: p. 267-274.
- Barcias, J.A.C., *Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*: Bogota. p. 18-21.
- FID, *IDF Diabetes Atlas – Seventh Edition* 2015: p. 1-144
- ENSANUT, *Diabetes mellitus: La urgente necesidad de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control 2012*, Instituto Nacional de Salud Publica.
- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2014; 37 (Supplement 1) S81-90; DOI: 10.2337/dc14-S08.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–1197.
- Lawrence, J.M., Contreras, R., Chen, W., Sacks, D.A. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31:899–904.
- Diabetes, A.M.D. *Información sobre la diabetes*. 2014; Available from: amdiabetes.org/informacion-sobre.diabetes/.
- Betancourt, J.M., *Clasificación etiológica y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus*, in Diabetes, P.Y. Valdés, Editor 2008: Tamaulipas, México. p. 25-28.
- Zhang, X, Gregg, E.W., Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665-1673.
- Nathan, D.M., International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(7): p. 1327-1334.

Terapia farmacológica para la Diabetes Mellitus Tipo 2

*Dra. Eira del Carmen Cerón Sánchez
Médico Clínico de Consulta externa*

Introducción

La Diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa en la que existe una hiperglucemia, secundaria a una secreción inadecuada o defecto en la actividad de la insulina, que se asocia a complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico y la hipoglucemia y entre las complicaciones crónicas se encuentran la retinopatía, la nefropatía, artropatía aterosclerótica periférica y coronaria y la neuropatía. [1]

La Diabetes mellitus se clasifica en tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional, de acuerdo con la American Diabetes Association (ADA). [2, 3, 4]

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID) a nivel mundial, en el 2017 se reportaron 451 millones de personas con diabetes y para el 2045 se estima existirán 693 millones. México ocupó el 5° lugar a nivel mundial en diabetes en el 2017, con 12 millones y para el 2040 la proyección es que ocupe el 4° lugar con 21.8 millones de personas con diabetes. [5]

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de Diabetes se ha incrementado a través de los años, siendo en el 2000 de 5.7%, en el 2006 de 7.2%, en el 2012 de 9.1% y en la ENSANUT medio camino del 2016, la prevalencia fue de 9.4% y las entidades con prevalencia más alta fueron el Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Estado de México, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. [6, 7, 8, 9]

La Diabetes, como causa de mortalidad general en México, ha escalado posiciones, desde el lugar número 28 en 1928, al cuarto lugar en la década de los noventa, y de ahí al primer lugar como causa de muerte en mujeres y al segundo lugar en hombres en el 2006 y como primera causa de mortalidad en ambos sexos en el 2015. [10, 11].

Las complicaciones crónicas de la Diabetes también ocupan un lugar importante y creciente entre las causas de atención médica. En México, la Diabetes es la causa más frecuente de ceguera en adultos, de amputaciones no debidas a traumatismo y de insuficiencia renal crónica terminal. [12]

El objetivo primordial del tratamiento de la diabetes es evitar las complicaciones tanto a corto como a largo plazo ocasionadas por el descontrol metabólico que puede estar presente en una persona con diabetes mellitus.

De acuerdo con la fisiopatología, en la diabetes tipo 1, el tratamiento ideal es la administración exógena de la insulina; para la diabetes tipo 2, por ser de etiología multifactorial, una parte fundamental del tratamiento son los cambios en el estilo de vida (alimentación balanceada y realizar ejercicio) así como las diversas clases de fármacos que existen como son sulfonilureas, glinidas, metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa glucosidasa, incretinomiméticos, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 e insulina.

Tomando en cuenta las diversas guías para el tratamiento de la diabetes, los fármacos se pueden utilizar en monoterapia, terapia dual o triple o bien combinaciones de los grupos de medicamentos orales o inyectables con insulina, la elección del tratamiento deberá individualizarse para cada paciente. [13, 14, 15]

A continuación, se describen las principales características de los fármacos utilizados en el tratamiento de la Diabetes mellitus.

Sulfonilureas

Esta clase terapéutica de fármacos surgió en la década de los 50's y desde entonces han sido utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, han sufrido modificaciones en su estructura química con la finalidad de desarrollar moléculas cada vez más potentes, pero más seguras y con menos riesgo de efectos adversos.

Las sulfonilureas se unen al receptor de sulfonilureas en las células beta del páncreas, lo que ocasiona cierre de los canales de K^+ ATP dependientes, esto impide la salida de potasio del espacio intracelular al extracelular, lo que lleva a que la membrana se despolarice y esto a su vez, ocasiona que los canales de Ca^{2+} voltajes dependientes se abran y permiten la entrada de Ca^{2+} a la célula, de esta manera se estimula la secreción de la insulina (figura 1). Este aumento intracelular de Ca^{2+} activa los canales de K^+ Ca^{2+} dependientes que se abren y provocan la repolarización, finalmente se cierran los canales de Ca^{2+} , con lo que se realiza una nueva despolarización y posteriormente se puede iniciar un nuevo ciclo de secreción de insulina. [16]

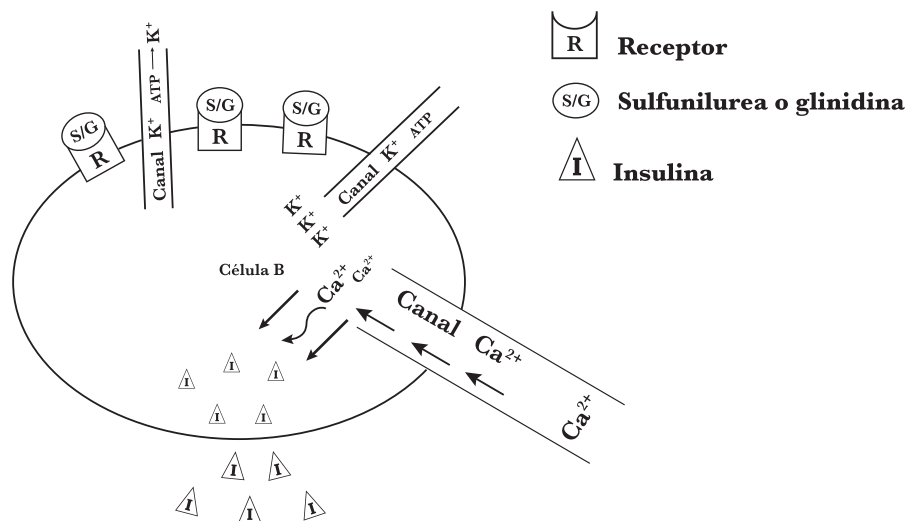


Figura 1. Mecanismo de acción de las sulfonilureas y glinidas. Adaptado de: Sola D, Rossi 2015, Becker M, Galler 2014, Cheng AY 2005.

Aunque las sulfonilureas tienen el mismo mecanismo de acción, tienen características diferentes en su farmacocinética (tabla 1), que las hace tener diferencias entre ellas. Se clasifican en sulfonilureas de primera generación (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y Clorpropamida) y de segunda generación (Glibenclamida, Glipizida, Gliclazida y glimepirida). [17, 18, 19]

Cuadro 1. Características farmacocinéticas de las sulfonilureas

Fármaco	Duración de acción	Dosis mínima- Dosis máxima	Vía de eliminación
Tolbutamida	6-12 h	500-2000 mg/día	85% en orina 9% en heces
Clorpropamida	Hasta 60 h	100-500 mg/día	100% en orina
Tolazamida	10-14 h	100-1000 mg/día	Orina
Acetohexamida	12-24 h	250-1500 mg/día	Orina
Glibenclamida	10-24 h	1.25-20 mg/día	50% en orina 50% en heces
Glipizida	10-24 h	5-30 mg/día	60-90% en orina 5-20% en heces
Gliclazida	6-24 h	40-320 mg/día	65% en orina
Glimepirida	12-24 h	1-8 mg	58% en orina 35% en heces

Las sulfonilureas se absorben después de que son administradas por vía oral, su principal efecto adverso es la hipoglucemia, debido a que producen liberación de insulina independientemente de los valores de la glucosa plasmática. Diversos estudios como el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) y ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) han demostrado que otro de los efectos adversos que producen estos fármacos es el incremento de peso.[20, 21] Otros de los efectos no deseados de este grupo de fármacos son náuseas, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, en las pruebas hematológicas, y reacciones cutáneas. [22, 23]

Las sulfonilureas están contraindicadas en caso de alergia a las sulfamidas, a la sulfonilurea o a las Tiazidas, en cetoacidosis diabética y no tienen seguridad en insuficiencia renal grave ni en insuficiencia hepática grave.[22, 23]

Meglitinidas o glinidas

Este grupo de fármacos tienen una estructura parecida a la meglitinida, de donde deriva su nombre, tienen el mismo mecanismo de acción de las sulfonilureas para favorecer la liberación de insulina, esto es, bloquean los canales de K^+ATP dependientes que lleva a que exista una despolarización celular y con ello entrada de Ca^{2+} a la célula y finalmente favorece la liberación de insulina (figura 1). [24, 25] Incrementan principalmente la primera fase de secreción de la insulina, por lo que disminuyen primordialmente la hiperglucemia posprandial. [18, 19]

Pertenecen a este grupo de fármacos la repaglinida y el derivado de D-fenilalanina: nateglinida[17], en la tabla 2 se presentan sus características farmacocinéticas y sus dosis.

Cuadro 2. Características farmacocinéticas de las Meglitinidas

Fármaco	Inicio de efecto	Efecto máximo	Duración de efecto	Dosis mínima-Dosis máxima	Vía de eliminación
Repaglinida	30 minutos	60-90 minutos	Hasta 4 horas	0.5 mg – 4 mg antes de los 3 alimentos (16 mg/día como dosis máxima)	90% biliar 8% en orina
Nateglinida	30 minutos	60-90 minutos	Hasta 4 horas	60-120 mg antes de los tres alimentos	83% en orina 10% en heces

Las meglitinidas al igual que las sulfonilureas tienen como principales efectos adversos la hipoglucemia y el incremento de peso, aunque son menos marcados debido a

que tienen vida media más corta. Están contraindicadas en hipersensibilidad a las mismas e insuficiencia hepática grave. [22, 23]

Inhibidores de la alfa glucosidasa

Los inhibidores de la α glucosidasa retrasan la absorción de carbohidratos en el intestino delgado al inhibir a la acción de la glucosidasa α presente en las microvellosidades intestinales y por lo tanto disminuyen los picos glucémicos postprandiales (figura 2).

La Acarbosa, fármaco disponible en México, pertenece a este grupo de inhibidores de la α glucosidasa, puede iniciarse a dosis de 50 mg cada 8 horas e incrementarse paulatinamente hasta 200 mg cada 8 horas. Se absorbe en menos del 2%, por lo que la mayor parte del fármaco se encuentra en el lumen intestinal donde es metabolizada y se producen algunos metabolitos activos. Su eliminación es principalmente en las heces. [17, 18, 19]

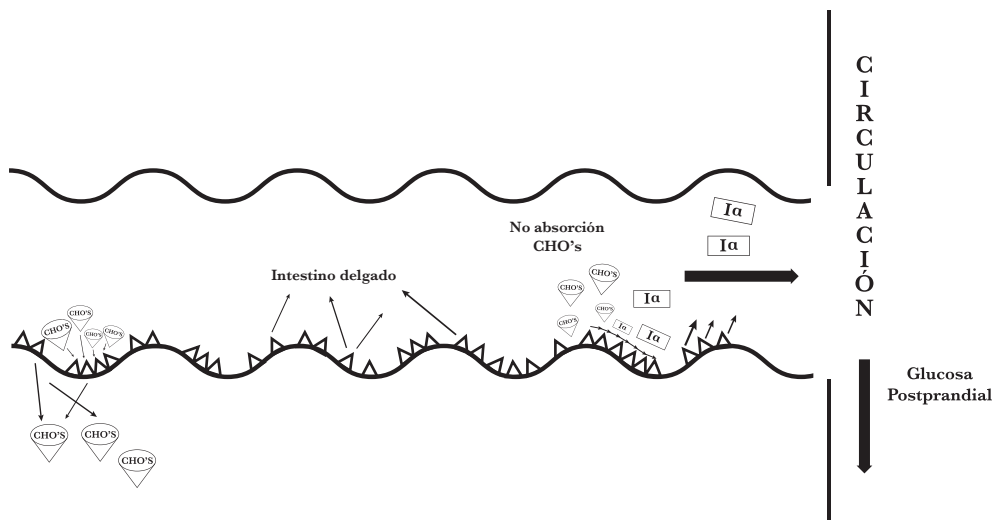


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores de la alfa glucosidasa. Adaptado de Cheng AY y Fantus. 2005

Los principales efectos adversos que se presentan por la acarbosa son: flatulencia, diarrea y dolor abdominal; aunque también se pueden presentar reacciones dermatológicas y aumento de transaminasas. Está contraindicada en obstrucción intestinal y en la enfermedad inflamatoria intestinal, en hipersensibilidad e insuficiencia renal y hepática graves. [22, 23]

Biguanidas

La biguanidas, cuyo principio activo original fue la guanidina, extraído de la *Galega officinalis*, han sido utilizadas desde la Edad Media para el tratamiento de la diabetes. De este grupo, la metformina, es el prototipo de este grupo, su mecanismo de acción se realiza por activación de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK) para bloquear la síntesis de ácidos grasos e inhibir la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis; aumenta la actividad del receptor de insulina y la respuesta metabólica en el hígado y el músculo esquelético (figura 3). [26]

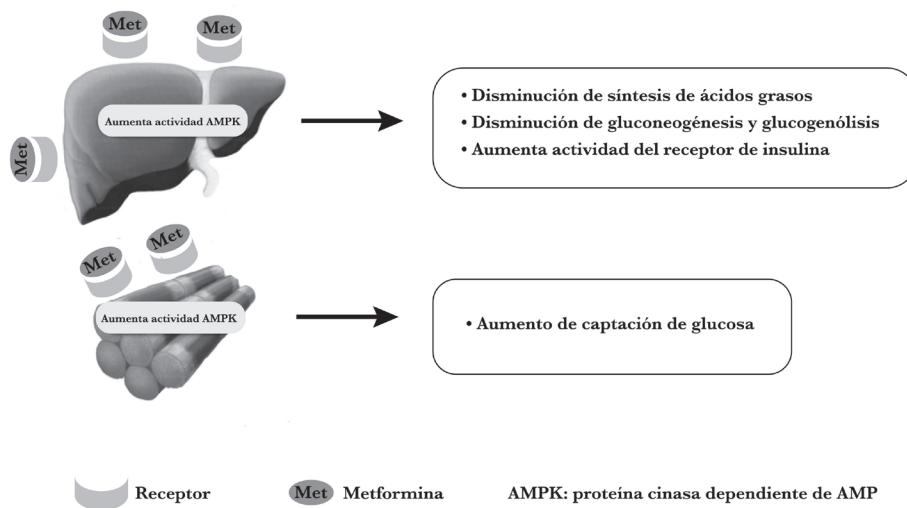


Figura 3. Mecanismo de acción de biguanidas. Adaptado de: Rena G, Pearson E.R., Sakamoto K. 2013, Cheng AY, Fantus IG. 2005

Se absorbe principalmente en intestino delgado, no sufre metabolismo y se elimina en orina principalmente por filtración glomerular y secreción tubular. Dosis inicial de 500 mg/día hasta una dosis máxima de 2.5 g/día. [17]

Sus principales reacciones adversas afectan principalmente al aparato digestivo y endocrino. Los principales efectos adversos gastrointestinales son la diarrea, náuseas, vómito, dolor y distensión abdominal; para evitar estos efectos es necesario iniciar con dosis bajas de metformina una vez al día e ir incrementado la dosis gradualmente.[17] La acidosis láctica es otro efecto no deseado, aunque su incidencia es muy baja (4.3 casos/100 000 pacientes tratados/año);[27] también puede presentarse mala absorción de la vitamina B12 esto se debe al antagonismo calcio-dependiente de la membrana ileal [28]. Además, pudieran presentarse disgeusia, anorexia y reacciones dermatológicas.

La metformina está contraindicada en acidosis láctica, alcoholismo crónico, cetoacidosis diabética, deshidratación, insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min o creatinina >1.4 mg/dL en mujeres y >1.5 mg/dL en hombres), insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca descompensada. [17, 22, 23] Es importante señalar que la metformina se debe suspender un día antes de realizar una cirugía o exámenes radiológicos con contraste y se reiniciará cuando la función renal sea normal o bien dos días después de haber realizado los procedimientos. [29]

Tiazolidinedionas o glitazonas

Esta clase terapéutica para el tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, surge a finales de la década de los 90's, siendo la primera comercializada la troglitazona, misma que fue retirada del mercado en el año 2000, debido a su hepatotoxicidad. Fármacos que actúa a través de los receptores PPAR γ (receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma), que se encuentran en diversos tejidos como el adiposo, músculo esquelético e hígado. Con la activación de los receptores PPAR γ se reduce la resistencia a la insulina aumentando o mejorando la sensibilidad a la insulina en hígado, músculo y tejido adiposo, además se alteran la expresión de genes involucrados en el control del metabolismo de lípidos y glucosa (figura 4). [30]

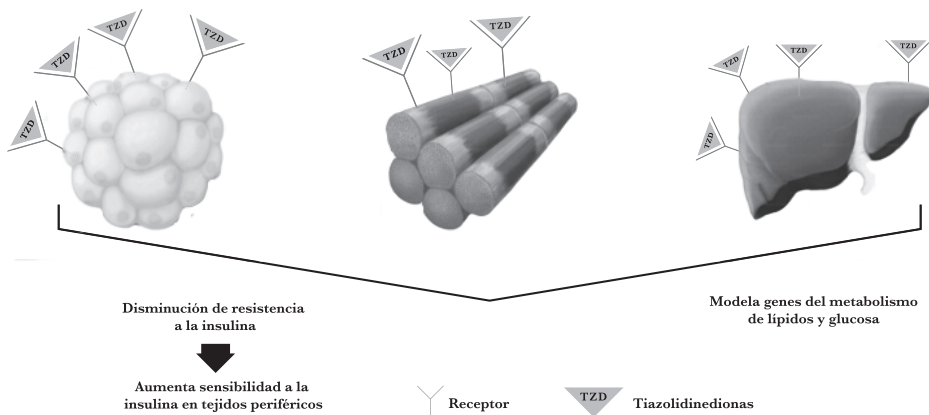


Figura 4. Mecanismo de acción de las Tiazolidinedionas. Adaptado de: Yki-Järvinen H, 2004. Cheng AY, Fantus IG, 2005

De este grupo la pioglitazona es la que está disponible actualmente en el mercado. Se absorbe rápidamente después de la administración oral, se metaboliza en hígado

mediante oxidación e hidroxilación y los metabolitos que se producen son activos, su excreción es principalmente en heces (55%) y en menor proporción en orina (45%). Dosis inicial de 15 mg/día y dosis máxima 45 mg/día. [17, 22, 23]

Los efectos adversos más frecuentes son edema y aumento de peso; otros efectos que pueden ocasionar son aumento de las transaminasas y pudieran incrementar el riesgo de cáncer de vejiga. Están contraindicadas en hipersensibilidad a la droga, en cáncer de vejiga, cirrosis hepática, hematuria, insuficiencia cardíaca o hepática. [17,30]

La ADA (*American Diabetes Association*) en 2003, publicó un consenso para estos fármacos y las recomendaciones que emitió son las siguientes: [31]

- La dosis inicial debe ser baja en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca o clase funcional I o II, aumentando la dosis gradualmente.
- Las glitazonas no deben ser iniciadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, clase funcional III o IV.

Incretinas

El efecto incretina se refiere a que existe mayor liberación de insulina cuando se administra glucosa por vía oral que por vía intravenosa. Efecto que se puede explicar porque se liberan hormonas intestinales (incretinas) en respuesta a la ingesta de alimentos, lo que lleva al aumento en la secreción de insulina dependiente de glucosa. Las principales incretinas son el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y el GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1). El GIP es secretado por las células K presentes en el duodeno y yeyuno proximal. Las células L presentes en el íleon y colon, son las que liberan el GLP-1. [32, 33]

Después de la ingestión de alimentos, se incrementa la liberación de ambas incretinas, que son metabolizadas rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). La DPP4 es una enzima que se encuentra en riñón, bazo, hígado, pulmones, próstata, células endoteliales, células epiteliales, células del sistema inmune como células T, dendríticas y macrófagos, es encargada de la degradación de las incretinas GLP-1 y GIP. El GLP-1 actúa también sobre las células alfa del páncreas, evitando la producción de glucagón que lleva a una disminución en la producción hepática de glucosa, retraso en el vaciamiento gástrico y aumento en la saciedad. La inhibición de la enzima DPP4 favorece la prolongación de la vida media de las hormonas incretinas (GLP-1 y GIP), lo que conduce a un aumento en la secreción de insulina y disminución de producción de glucagón, [31, 32]. Éste es el mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (figura 5). Los incretinomiméticos actúan como agonistas del receptor del GLP-1 (figura 6). [18, 19]

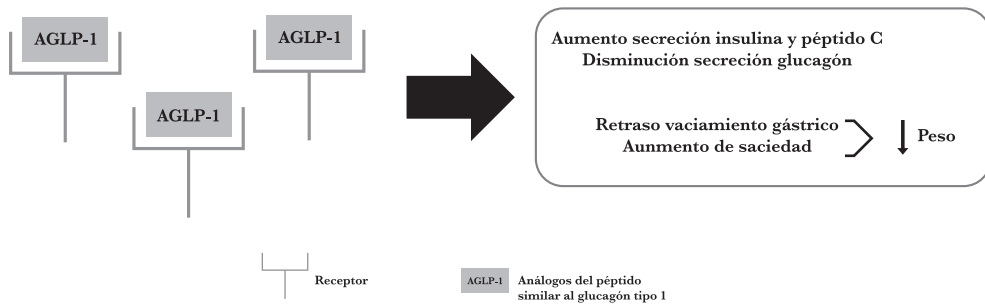
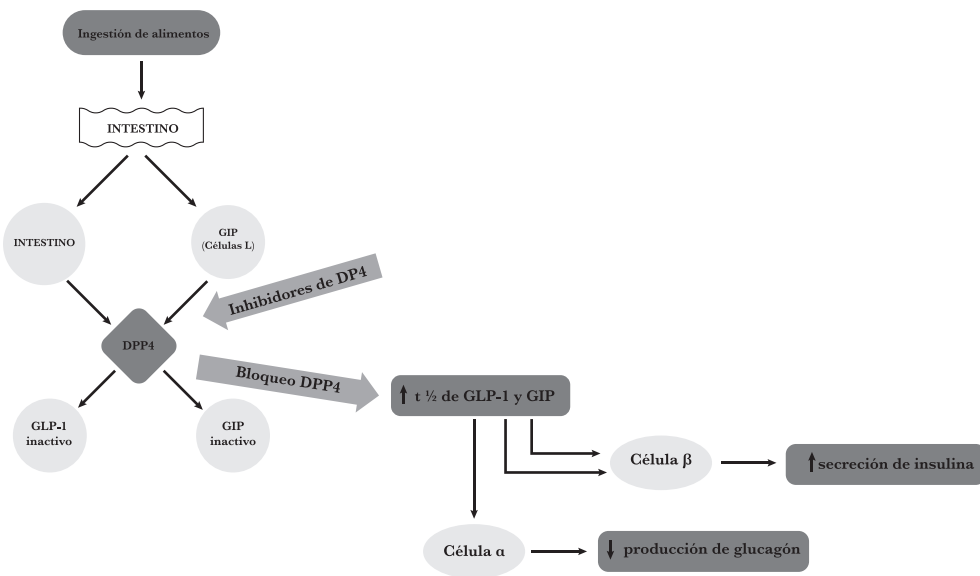


Figura 5. Mecanismo de acción de inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4. Adaptado



GIP: Polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1

DPP4: dipeptidilpeptidasa 4

Figura 6. Mecanismo de acción de los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 o incretinomiméticos. Adaptado de: Brubaker PL, Drucker DJ, 2004. Drucker DJ, 2003.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (IDPP4) disponibles en México son la sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina. Las características farmacocinéticas de los inhibidores de la DPP4 se describen en la tabla 3. [17, 36, 37]

Cuadro 3. Características farmacocinéticas de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4

Fármaco	Biodisponibilidad	Metabolismo	Excreción	Dosis
Sitagliptina	87% después de administración oral	Hepático por CYP3A4 y CYP2C8*	Orina 87% Heces 13%	100 mg/día. a) 50 mg/día en TFG** 30-50 ml/min. b) 25 mg/día en TFG <30 ml/min o creatinina sérica > 3 mg/dL en hombres o > 2.5mg/dL en mujeres.
Vildagliptina	85% después de administración oral	Extenso mediante reacciones de hidrólisis al aparecer en riñón	Orina 85% Heces 15%	50 mg cada 12 horas. a) TFG ≥ 50 ml/min no se requiere ajuste de dosis. b) 50 mg/día si la TFG < 50 ml/min.
Saxagliptina	60% después de administración oral	Hepático por CYP3A4/5	Orina 75% Heces 22%	5 mg/día. a) 2.5 mg/día en TFG ≤ 50 ml/min o para pacientes que están tomando inhibidores del citocromo P450 3A4/5, como el ketoconazol.
Linagliptina	30% después de administración oral	Hepático por CYP3A4	Orina 5% Heces 80%	5 mg/día. No se requiere ajuste de dosis en falla renal o hepática.
Alogliptina	100% después de administración oral	Limitado metabolismo hepático por CYP2D6 y CYP3A4	Orina 76% Heces 13%	25 mg/día. a) 12.5 mg en TFG entre 30-60 ml/min. b) 6.5 mg TFG < 30 ml/min o endiálisis.

*CYP: Citocromo P450; **TFG: tasa de filtración glomerular

Una de las ventajas de la linagliptina sobre los otros inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 es que no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, debido a que el mayor porcentaje de eliminación es por heces y no renal. [38, 39]

En general, es un grupo de fármacos bien tolerados, no incrementan el riesgo de hipoglucemia ni de peso ni tampoco aumentan el riesgo cardiovascular, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, artralgias, mialgias,

dolor osteomuscular. Se han reportado casos de pancreatitis, pero no existe suficiente evidencia para establecer una relación causal. Están contraindicados en casos de hipersensibilidad a la droga. [22, 23]

Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) o incretinomiméticos

Los fármacos de este grupo disponibles en México son: exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida. Las características farmacocinéticas se describen en la tabla 4. [40, 41]

Cuadro 4. Características farmacocinéticas de los incretinomiméticos

Fármaco	Metabolismo	Excreción	Dosis
Exenatida	No se dispone en humanos, metabolismo por proteólisis	Orina	Inicio: 5 mcg cada 12 horas. Dosis máxima 10 mcg cada 12 horas. No recomendado en TFG**< 30 ml/min.
Exenatida LAR*	No se dispone en humanos, metabolismo por proteólisis	Orina	2 mg una vez a la semana. No recomendado en TFG< 30 ml/min.
Lixisenatida	Catabolismo proteico	Orina	Inicio: 10 mcg cada 24 horas. Dosis máxima: 20 mcg cada 24 horas. Utilizar con precaución si TFG está entre 30-60 ml/min. No recomendable en TFG< 30 ml/min.
Liraglutida	Catabolismo proteico	Orina y heces	Inicio: 0.6 mg cada 24 horas. Dosis máxima: 1.8 mg cada 24 horas. No recomendado en insuficiencia renal terminal.
Dulaglutida	Catabolismo proteico	Orina	Inicio: 0.75 mg cada semana Dosis máxima: 1.5 mg cada semana No recomendable en TFG <30 ml/min.

*LAR: longactingrelease; **TFG: tasa de filtración glomerular

La exenatida tiene como efectos adversos principalmente náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento; otros: cefalea, mareo, prurito, urticaria, anorexia. De la liraglutida los principales efectos adversos son de los digestivos como náuseas y vómitos, mismos que se reducen con el tratamiento continuado. La lixisenatida tiene como efectos principales los digestivos: náuseas, vómito, diarrea; otros que pudieran presentarse

son la cefalea y el mareo. Dentro de los efectos no deseados de la dulaglutida se encuentran náusea, diarrea, vómito, disminución de apetito, hipoglucemia, constipación, dispepsia, reflujo gastroesofágico, taquicardia sinusal. [42, 43, 44]

La principal contraindicación de estos fármacos es la hipersensibilidad a la droga o a los componentes de los medicamentos y no están recomendados cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 30 ml/min. [22, 23]

Inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo2 (ISGLT2)

Los riñones participan en la homeostasis de líquidos corporales, de la presión arterial, en el equilibrio ácido-base y en la eliminación de productos de desecho del organismo. También desempeñan un papel importante en el metabolismo de la glucosa mediante la producción, utilización y reabsorción desde el filtrado glomerular de la glucosa. En una persona sana, se filtran 180 g de glucosa diariamente en el túbulo contorneado proximal, esta glucosa es reabsorbida a través de los receptores específicos asociados con la bomba $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$ dependiente de ATP, conocidos como SGLT (*sodium-glucose linked transporter*). [45, 46] Los SGLT1 y SGLT2 son los más estudiados, el SGLT1 es de alta afinidad y baja capacidad de transporte y el SGLT2 es de baja afinidad y alta capacidad de transporte. El SGLT1 se encuentra en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal (TCP) y es responsable del 10% de la reabsorción de la glucosa y el SGLT2 se localiza en el segmento S1 del TCP y es donde se reabsorbe el 90% de la glucosa. [47, 48]

Los inhibidores de SGLT2 son los fármacos más recientemente estudiados y aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y los disponibles en México son la dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina.

Este grupo de fármacos inhibe selectivamente al cotransportador de sodio-glucosa tipo2 (SGLT2), lo que evita la reabsorción renal de glucosa en el túbulo renal proximal en aproximadamente un 30 a 50%, esto favorece la excreción urinaria de glucosa en 50 a 80 g por día y como consecuencia disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa de ayuno y postprandial.

El equivalente en calorías eliminadas por la glucosuria es de aproximadamente 200 a 320 kcal/día, lo que hace que tengan un beneficio adicional en la pérdida de peso en los pacientes con diabetes (figura 7). [49, 50, 51, 52]

Inhibidores de SGLT2

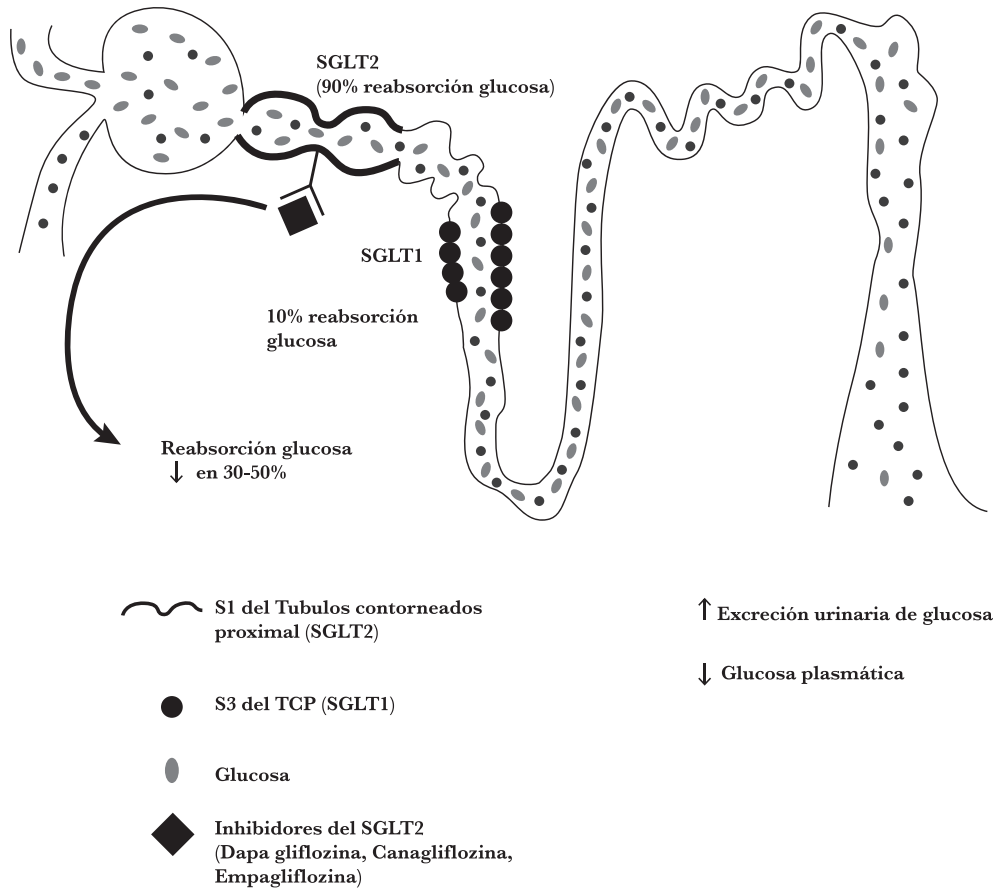


Figura 7. Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Adaptado de: Bailey CJ, 2011. Dardi I, 2016 et al., 2016.

Además, otra de sus ventajas es la disminución de la presión arterial, efecto que se debe a la diuresis osmótica que producen, así como a la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona. [53, 54, 55]

Los efectos adversos principales de este grupo de fármacos son las infecciones genitourinarias, hipoglucemia principalmente cuando se combinan con insulina o sulfonilurea. Otros de los efectos adversos son náuseas, mareos, erupciones exantemáticas, aumento de creatinina sérica. Ocasionan una disminución en la formación de hueso y elevación en los marcadores de resorción ósea. Además,

pueden producir aumento de c-HDL entre 7.1 a 10.6%, aumento de c-LDL 7.1% y disminución de triglicéridos en 2.3%.

Están contraindicados en hipersensibilidad a la droga o a cualquier componente del medicamento. En la tabla 5 se muestran las características farmacocinéticas de los inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo2 (ISGLT2). [55]

Cuadro 5. Características farmacocinéticas de los ISGLT2

Fármaco	Biodisponibilidad	Metabolismo	Excreción	Dosis
Dapagliflozina	78%	Por la UGT1A9*, enzima presente en hígado y riñón	Orina 75% Heces 21%	5-10 mg/día a) No indicados si TFG**< 60 ml/min. b) Si TFG >60 ml/min no se requieren ajuste de dosis.
Canagliflozina	65%	Extensamente hepático por UGT1A9 Y UGT2B4, en menor grado por CYP3A4***		100-300 mg/día a) 100 mg/día si TFG es > 45 y < 60 ml/min. b) Suspender si TFG es < 45 ml/min.
Empagliflozina				10-25 mg/día a) Ajustar dosis en TFG <60 ml/min. b) Contraindicado en TFG < 45 ml/min.

*UGT: uridina difosfato glucuroniltransferasa; **TFG: tasa de filtración glomerular; ***CYP: citocromo P450

Insulina

La insulina es una hormona polipeptídica y anabólica, secretada por el páncreas, formada por 51 aminoácidos, mismos que se disponen en dos cadenas (A y B) y están unidas entre sí por enlaces disulfuro. La secreción de la insulina se lleva a cabo en dos fases. Cuando se eleva la glucosa plasmática se estimula la secreción de insulina, en una primera fase se libera inmediatamente la insulina preformada por las células beta de los islotes de Langerhans, esto tiene un pico máximo a los 3 a 5 minutos, aunque dicho efecto es de corta duración, ya que en los siguientes 5 a 10 minutos siguientes las concentraciones de insulina disminuyen notablemente. En la segunda fase o tardía, la secreción de la insulina es lenta y es resultado de la

liberación adicional de insulina previamente formada y de la activación del sistema enzimático que sintetiza y secreta nueva insulina. Inicia generalmente después de 15 minutos del aumento de la glucosa plasmática alcanzando una meseta en las 2 a 3 horas siguientes.[56]

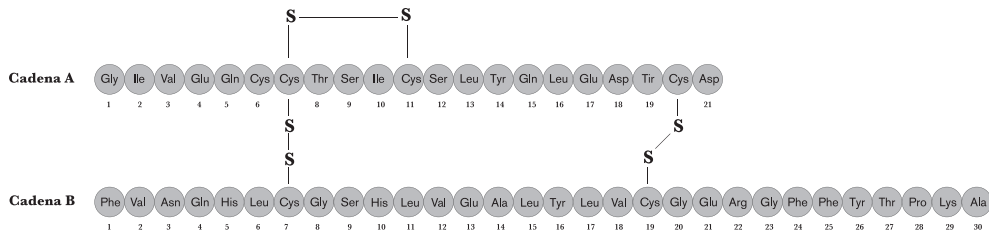


Figura 8. Estructura de la insulina. Adaptado de: Kuri Morales, Pet al., 2007.

La secreción fisiológica de la insulina tiene dos componentes, la secreción basal y la secreción pulsátil. En la secreción basal, las células beta secretan insulina durante todo el día, aún en ausencia de alimento y en la secreción pulsátil la secreción es secundaria a la ingestión de alimentos.

La insulina es otro de los tratamientos utilizados en la Diabetes mellitus que inhibe la producción hepática de glucosa, tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis, además, estimula la captación y el metabolismo de la glucosa por el músculo y el tejido adiposo[57]. De acuerdo con su farmacocinética las insulinas se clasifican en insulinas de acción rápida, acción corta, acción intermedia, acción prolongada, acción ultra-prolongada y mezclas (insulina rápida/insulina intermedia e insulina rápida/insulina ultra-prolongada) (tabla 6)

Insulinas de acción rápida

La insulina lispro es un análogo de la insulina humana de acción rápida producido por tecnología de ADN recombinante. Los aminoácidos prolina y lisina que ocupan las posiciones 28 y 29 de la cadena beta de la insulina, respectivamente, son invertidos en esta insulina, quedando la prolina en la posición 29 y la lisina en la posición 28(figura 9).

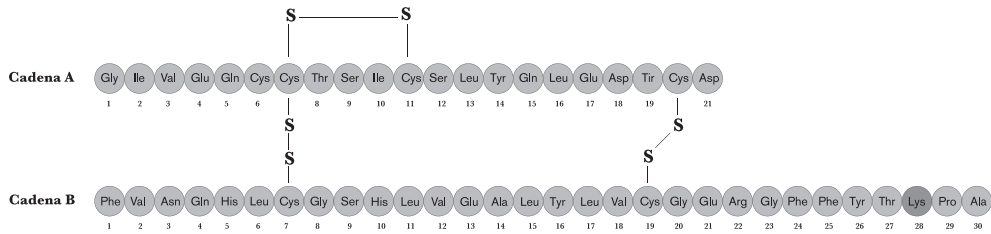


Figura 9. Estructura de la insulina lispro. Adaptado de: De Luis DA, Romero E, 2013.

La insulina aspartato es un homólogo de la insulina de acción rápida, en la que el aminoácido prolina que se encuentra en la posición 28 de la cadena beta de la insulina se sustituye por ácido aspártico (figura 10).

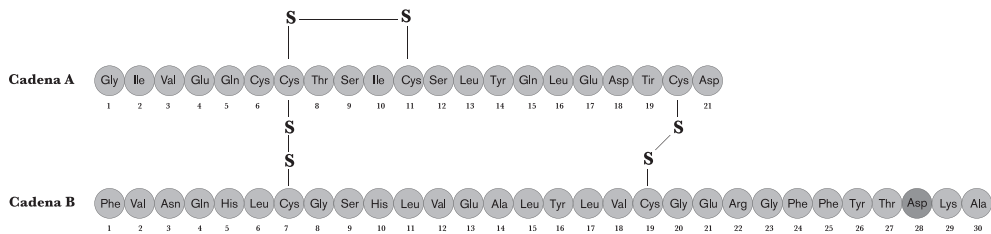


Figura 10. Estructura de la insulina aspártica. Adaptado de: Monografía Ryzodeg

La insulina glulisina es un análogo de la insulina humana recombinante, que tiene dos sustituciones en la cadena beta de la insulina, en la posición 3 se sustituye el aminoácido asparagina por lisina y en la posición 29 se sustituye el aminoácido lisina por ácido glutámico (figura 11). [58, 59]

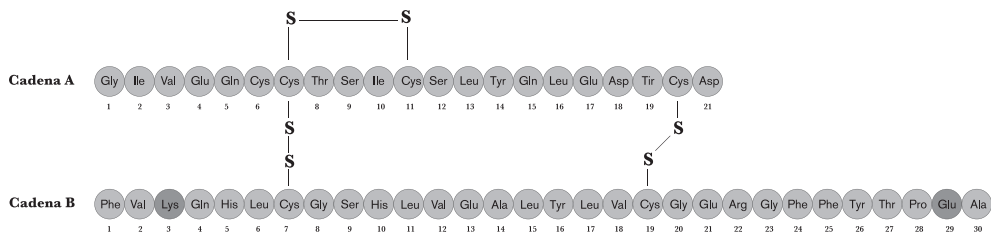


Figura 11. Estructura de la insulina glulisina. Adaptado de: Sinergia insulínica para el control de la diabetes, 2003

La insulina aspart y glulisina pueden utilizarse por vía subcutánea, en donde los requerimientos pueden ser entre 0.5 a 1 U/kg de peso/día, según las necesidades del paciente y se pueden administrar 15 minutos antes o después de las comidas. Por vía intravenosa pueden utilizarse en bombas de infusión de insulina en concentraciones de 0.05 a 1.0 U/ml, en donde también es necesario el ajuste de la dosis, de acuerdo con los requerimientos del paciente.

La insulina lispro puede administrarse vía subcutánea, en bombas de infusión y vía intravenosa; por vía subcutánea se administra 15 minutos antes de los alimentos y puede iniciarse con 4U preprandiales, la dosis se ajustará de acuerdo con el automonitoreo del paciente. Por vía intravenosa los sistemas de perfusión deben tener una concentración entre 0.1 unidades/ml hasta 1.0 unidades/ml de insulina lispro y el ajuste de dosis es de acuerdo con los requerimientos de los pacientes [17, 22, 23].

Insulina de acción corta

La insulina regular es obtenida por ingeniería genética a partir de una cepa de *Escherichia coli*, constituida por cristales de insulina-zinc disueltos en líquido, que no tiene modificaciones estructurales o adiciones para modificar su acción. [56]

La insulina regular cuando se administra por vía subcutánea la dosis promedio es entre 0.5 a 1.0 U/kg de peso corporal y debe hacerse 15 a 20 minutos antes de las comidas y la dosis se ajusta de acuerdo con los requerimientos del paciente. [17, 22, 23]

Insulina de acción intermedia

Insulina humana obtenida por tecnología ADN recombinante de una cepa no patógena de *Sacharomycescerevisiae*. [56]

La insulina NPH, puede utilizarse por vía subcutánea en dosis de 0.5 a 1 UI/kg de peso en diabetes tipo 1 y en dosis de 0.3 a 0.6 U/kg de peso en diabetes tipo 2, aunque también puede administrarse por vía intravenosa, la dosis dependerá de los valores de glucosa plasmática. (17, 22, 23)

Insulinas de acción prolongada

La insulina glargina es un análogo de larga duración obtenido por ingeniería genética, en la que se sustituye el aminoácido asparagina por glicina en la posición 21 de la cadena alfa de la insulina y se añaden dos argininas al carboxilo terminal de la cadena beta de la insulina. Esta glargina tiene una concentración de 100 U/ml, sin

embargo, en el 2017, se comercializó una nueva insulina glargina más concentrada, contiene 300 U/ml, esto permite que ésta se libere más lentamente en el sitio de la inyección y hace que los niveles plasmáticos de dicha insulina sean más duraderos y se reduzcan los episodios nocturnos de hipoglucemia.

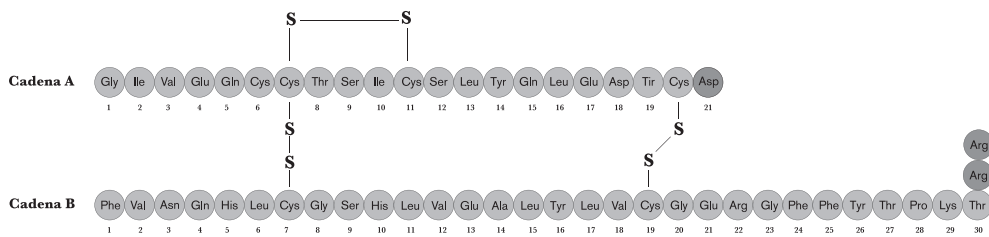


Figura 12. Estructura de la insulina glargina. Adaptado de: Manual de preguntas y respuestas. Una guía útil para el uso y administración de Lantus

La insulina detemir es un análogo de acción prolongada obtenido por ADN recombinante, en la que el aminoácido treonina que se encuentra en la posición 30 de la cadena beta de la insulina se elimina y se añade una cadena de ácido graso de 14 carbonos en el aminoácido 29 de la cadena beta de la insulina (figura 13). [58, 59, 60]

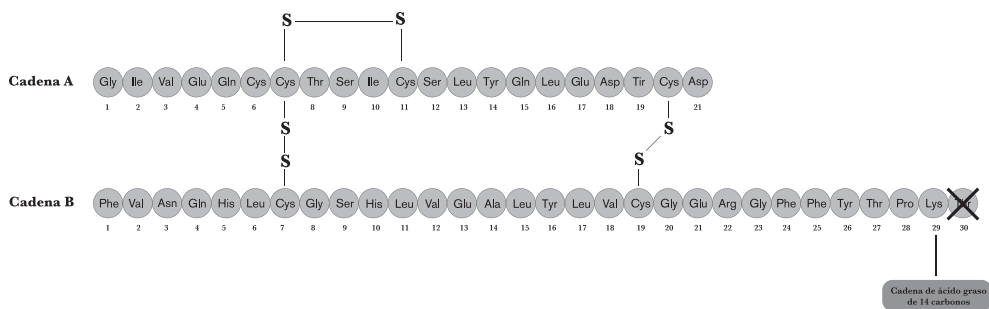


Figura 13. Estructura de la insulina detemir. Adaptado de Levemir® Monografía del producto

Insulina de acción ultra-prolongada

La insulina degludec se obtiene por tecnología de ADN recombinante, en la que se elimina el aminoácido treonina de la posición 30 de la cadena beta de la insulina y se adiciona un diácido graso de 16 carbonos unido a una lisina en la posición 29 mediante un espaciador de ácido γ -glutámico (figura 14). [61]

Las insulinas basales (glargina, detemir, degludec) pueden iniciarse a una dosis de 10U/día o bien 0.1 a 2 U/kg de peso/día y ajustar de acuerdo con

el automonitoreo del paciente, pueden administrarse a cualquier hora del día e independientemente de los alimentos. (17, 22, 23)

Cuadro 6. Tipos de insulina

Tipo de insulina	Ejemplos	Inicio de acción	Pico máximo	Duración de acción
Insulina de acción rápida	Lispro, aspartato y glulisina	5-15 min	30 min-90 min	4 h
Insulina de acción corta	Insulina regular	30 min-1 h	2-3 h	4-6 h
Insulina de acción intermedia	NPH*	2-4h	4-10 h	12-18 h
Insulina de acción prolongada	Glargina, detemir y glargina U300	2-4h	No	20-24
Insulina de acción ultra-prolongada	Degludec	2-4h	No	42 h

*NPH: Neutral Protamin Hagedorn o isofana.

Las insulinas premezcladas que existen en el mercado contienen dos tipos de insulinas, que pueden ser de acción rápida y una insulina basal o de acción prolongada y las concentraciones de cada una de éstas son distintas según la formulación de cada premezcla.

El principal efecto adverso que presentan los pacientes con diabetes tratados con insulina es la hipoglucemia, otros efectos no deseados que se pueden presentar son la lipodistrofia, el aumento de peso, reacciones alérgicas. [22, 23]

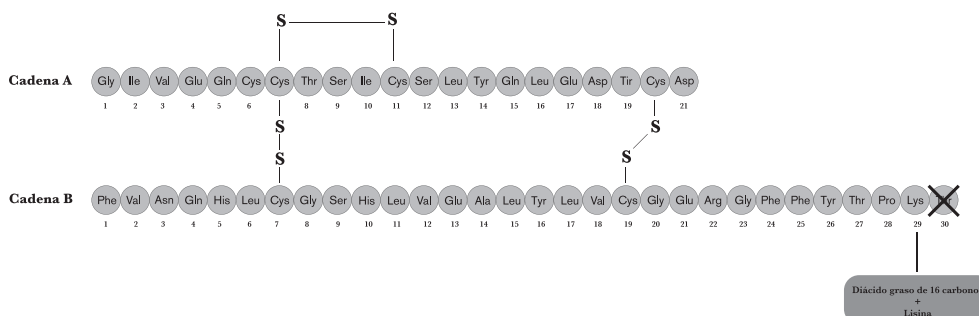


Figura 14. Estructura de la insulina degludec. Adaptado de: Monografía insulina Tresiba®

Conclusiones

El tratamiento de la diabetes es complejo y debe incluir cambios en el estilo de vida, así como educación en diabetes, que, en combinación con los diferentes grupos de medicamentos que existen en la actualidad en nuestro país, ayudan a que las personas con diabetes alcancen un control metabólico adecuado y con ello se eviten las complicaciones crónicas. Debido a lo anterior, es importante conocer las diferencias farmacológicas que tienen los diversos medicamentos disponibles en México, para utilizar la mejor terapia para cada paciente y con ello pueda tener una mejor calidad de vida.

Referencias bibliográficas

- Manual MERCK*, 9ª. Edición. Barcelona: Editorial Mosby/Doyma Libros,1992;91:1235-1256.
- The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*.1997;20:1183:97.
- The Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25 (Suppl 1): S5-S20.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 (Suppl 1): S62-S69.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. www.diabetesatlas.org

Lista de referencias

- Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud 2000*. https://www.insp.mx/encuestoteca/Encuestas/ENSA2000/OTROS/ensa_tomo2.pdf
- Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. <https://www.insp.mx/images/stories/ENSANUT/Docs/Ensanut2006.pdf>
- Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012*. Resultados nacionales. <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
- Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016*. Informe Final de Resultados. http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
- Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación: *Breviario Estadístico Sectorial (Boletín de Información Estadística No. 11; 1991)*. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Secretaría de Salud, México, 1992.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía 2017. *Estadísticas a propósito del día de muertos*. 2 noviembre. Datos nacionales.www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017_Nal.pdf
- Rull, J.A., Ríos, J.M., Gómez-Pérez, F.J., Olaiz, G., Tapia, R., Sepúlveda, J. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. In: *New Horizons in*

- Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. Schwartz CJ, Born GVR, Eds. Londres, Current Science Ltd 1995; 64-74 pp.
- Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1): S64–S74.
- AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017.
- Sola, L., Rossi, G.P.C., Schianca, P., Maffioli, M., Bigliocca, R., Mella, F., Corlianò, G.P., Fra, E., Bartoli, G. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*.2015;11(4):840-848.
- Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. 2007; 60:1613-1646.
- Rosas-Guzmán, J., Lyra, R., Cavalcanti, N. *Diabetes mellitus*. Visión Latinoamericana, 2ª edición. Editores Intersistemas. 2015;13-18:180-322.
- S/A. (2017). *Aspectos esenciales de la Diabetes*, 3ª edición. J&C Ediciones Médicas; 5:60-83.
- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;48(5):643-648.
- Viberti, G., Kahn, S.E., Greene, D.A., Herman, W.H., Zinman, B., Holman, R.R., Haffner, S.M., Levy, D., Lachin, J.M., Berry, R.A., Heise, M.A., Jones, N.P., Freed, M.I. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*.2002;25:1737–1743.
- Landgraf, R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2000;17(5):411-25.
- Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
- Rena, G., Pearson, E.R., Sakamoto, K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013; 56:1898–1906.
- Richy, F.F., Sabidó-Espin, M., Guedes, S., Corvino, F.A., Gottwald-Hostalek U. Incidence of Lactic Acidosis in Patients with Type 2 Diabetes with and Without Renal Impairment Treated with Metformin: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2014 Aug; 37(8): 2291-2295.
- Chapman, L.E., Darling, A.L., Brown, J.E. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-327.

- Mata-Cases, M. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria*. 2008;40(3):147-53.
- Soccio, R.E., Chen, E.R., Lazar, M.A. Thiazolidinediones and the Promise of Insulin Sensitization in Type 2 Diabetes. *Cell metabolism*. 2014;20(4):573-591.
- Nesto, R.W., Bell, D., Bonow, R.O., Fonseca, V., Grundy, S.M., Horon, E.S., et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: a consensus statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):256-263.
- Nauck, M.A., Meier, J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jun;4(6):525-36.
- Verspohl, E.J. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2009 Oct;124(1):113-38.
- Alfonso-Figueroa, E., Reyes-Sanamé, F.A., Pérez-Álvarez, M.L., Batista-Acosta, Y., Peña-García, Y. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cub Med*. 2006;55(3), 239-256.
- Zhong, J., Gong, Q., Goud, A., Srinivasamaharaj S, Rajagopalan S. Recent Advances in Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibition Therapy: Lessons from the Bench and Clinical Trials. *Journal of Diabetes Research*. 2015; 2015:606031.
- Chen, X.W., He, Z.X., Zhou, Z.W., Yang, T., Zhang, X., Yang, Y.X., Duan, W., Zhou, S.F. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015 Oct;42(10):999-1024.
- Golightly, L.K., Drayna, C.C., McDermott, M.T. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012 Aug 1;51(8):501-14.
- Groop, P.H., Del Prato, S., Taskinen, M.R., Owens, D.R., Gong, Y., Crowe, S., Patel, S., von Eynatten, M., Woerle, H.J. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jun;16(6):560-8.
- Thomas MC, Paldanius PM, Ayyagari R, Ong SH, Groop P-H. Systematic Literature Review of DPP-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment. *Diabetes Therapy*. 2016;7(3):439-454.
- Gupta, V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3): 413-421.

- Anderson, S.L., Trujillo, J.M. Lixisenatide in type 2 diabetes: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(1):4-17.
- Bergental, R.M., Wysham, C., Macconell, L., Malloy, J., Walsh, B., Yan, P., Wilhelm, K., Malone, J., Porter, L.E. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Aug 7;376(9739):431-9
- Wysham, C., Blevins, T., Arakai, R., Colon, G., García, P., Atisso, Ch., Kuhstoss, D., Lakshmanan, M. Eficacia y seguridad de Dulaglutida en Monoterapia versus Metformina en Diabetes tipo 2, Estudio Aleatorizado Controlado (AWARD-3). *Diabetes Care;* 2014; 37: 2159-67
- Neumiller, J.J. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am.* 2015 Jan;99(1):107-29
- Gerich, J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136-142.
- Bakris, G.L., Fonseca, V.A., Sharma, K., Wright, E.M. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potencial clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75(12):1272-1277.
- Kanai, Y., Lee, W-S, You, G., Brown, D., Hediger, M.A. The Human Kidney Low Affinity Na⁺/glucose Cotransporter SGLT2. *J Clin Invest.* 1994; 93,397-404.
- Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):671-81.
- Ferrannini et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124, 499-508.
- Chao, E.C., Henry, R.R. SGLT2 inhibition: a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(7):555-559.
- Abdul-Ghani, M.A., De Fronzo, R.A. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *EndocrPract.* 2008;14(6):782-790.
- Galindo-Campos, M., Carrillo-Ocampo, L., Cortázar-Benítez, F., Aisa-Álvarez, A. y col. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. *Med Int Mex* 2013; 29:399-403.
- Lardizabal, J.A., Deedwania, P.C. The role of renin-angiotensin agents in altering the natural history of type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiol Rep.* 2010; 12,464-471.
- Dardi, I., Kouvatso, T., Jabbour, S.A. SGLT2 inhibitors. *Biochem Pharmacol.* 2016 Feb 1;101:27-39.

- Kalra, S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014 Dec;5(2):355-66.
- Kuri Morales, P, Álvarez Lucas C, Lavalle González F, González Chávez A, Ríos González JJ, et al. Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007;15(2):75-103.
- Gyton y Hall. *Tratado de Fisiología médica*. 12ª edición. Editorial Elsevier: 2011; 78:939-954.
- De Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. *Semergen.* 2013;39(1):34-40.
- Owens, D.R., Matfin, G., Monnier, L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30:104-119.
- Tran, L., Zielinski, A., Roach, A.H., Jende, J.A., Householder, A.M., Cole, E.E., Atway, S.A., Amornyard, M., Accursi, M.L., Shieh, S.W., Thompson, E.E. Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: injectable medications. *Ann Pharmacother.* 2015;49(6):700-14.
- Alexanderson-Rosas, E.G., Llamas-Moreno, J.F., Castro-Martínez, M.G., Frenk-Barón, P. y col. Degludec: insulina de larga duración. *MedIntMéx*2015; 31:709-718.

Alternativas de origen natural para el manejo de la Diabetes. El caso de Moringa oleífera

*Dra. Anabel Bocanegra Alonso
Departamento de Investigaciones Médicas*

*Q.F.B. Katia M. Torres Nava
MC. Héctor Fabián Torres Rodríguez
Departamento de Ingeniería
Universidad Autónoma de Tamaulipas*

Introducción

El tratamiento de la diabetes se basa en el control de la enfermedad y de las complicaciones derivadas de ella. Será primordial *vigilar* todos aquellos aspectos del comportamiento del individuo como la adecuada ingesta de alimentos y la actividad física que proporcione efecto positivo sobre la homeostasis corporal. Los objetivos del tratamiento son:

- Conseguir niveles adecuados de glucosa en sangre.
- Conseguir niveles óptimos de lípidos.
- Dieta adecuada en calorías para conseguir un peso razonable, un crecimiento y desarrollo normal, un embarazo y lactancia adecuados.
- Evitar sedentarismo y tabaco.[1]

Inicialmente la hiperglucemia puede ser manejada con agentes orales y después con terapias de insulina, sin embargo estos agentes sintéticos producen algunos efectos secundarios graves y son relativamente caros para el desarrollo de los países.[2] Ante los altos costos que pueden representar los tratamientos para este padecimiento, una alternativa que se ha implementado es el uso de plantas medicinales o los principios activos derivados de ellas, puesto que son considerados más seguros y menos costosos que los tratamientos alópatas, basados en la síntesis química.[3]

En la DM2, el tratamiento farmacológico debe plantearse cuando tras un período de 3-6 meses de tratamiento higiénico-dietético, en ausencia de síntomas graves, complicaciones microvasculares o embarazo, no se consiguen los objetivos de control. Cabe mencionar también las recomendaciones conjuntas de las sociedades americana y europea de Diabetes (ADA-EADS) en las que se aboga por el uso inicial de

Metformina junto con recomendaciones dietéticas en el momento del diagnóstico. Una vez iniciado el tratamiento con fármacos, es importante mantenerlo durante un mínimo de 2-3 meses antes de cambiar de escalón terapéutico. Actualmente existen siete clases diferentes de fármacos orales para el tratamiento de la DM2, cada uno con un mecanismo de acción diferente. Los Fármacos Orales son medicamentos de utilidad sólo para tratar la DM2. El mejor hipoglucemiante que se conoce es el binomio Dieta-Ejercicio. Solo aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a un régimen dietético y de actividad física deberán ser tratados con estos fármacos.[4]

La diabetes mellitus ha llegado a ser una de las enfermedades con mayor impacto socioeconómico, fundamentalmente debido a tres factores: su elevada prevalencia en la población, el gran número de complicaciones que presenta y el impacto en la mortalidad y en la calidad de vida.[5]

Los inconvenientes principales de los fármacos son los efectos adversos gastrointestinales, reacciones adversas en hígado, riñón, o hipoglucemias severas, como se muestra en el siguiente cuadro.

Cuadro 1. Efecto adverso y contraindicaciones de los hipoglucemiantes orales.

Hipoglucemiante		Efectos adversos	Contraindicaciones
Biguanidas	Metformina	Efectos gastrointestinales (acidez, náuseas, sabor metálico, diarrea), acidosis láctica. Interferencia en la absorción de la Vitamina B12	Enfermedad hepática renal 3-4, insuficiencia hepática. Insuficiencia cardiaca severa. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Embarazo y lactancia. Alcohólico. Empleo de contrastes yodados.
Sulfonilureas	Glibenclamida	Hipoglucemia, aumento de peso, alteraciones gastrointestinales, hipersensibilización, leucopenia	DM1, Hipersensibilidad, Embarazo y lactancia, cetoacidosis diabética, alergia a sulfamidas.
	Glipizida	Nausea, diarrea, reacciones cutáneas, mareos, somnolencia, cefalea.	Hipersensibilidad, insuficiencia hepática, cetoacidosis diabética.
	Glimepirida	Hipoglucemia, deterioro visual transitorio, reacción alérgica.	Hipersensibilidad a la droga.
Glinidas / Meglitinidas	Repaglinida	Hipoglucemias, trastornos digestivos (nausea, estreñimiento, vomito, dispepsia)	DM1, Hipersensibilidad, Cetoacidosis diabética, Insuficiencia hepática grave.

	Nateglinida	Hipoglucemia, Elevación de enzimas hepáticas, hipersensibilidad	DM1, hipersensibilidad, cetoacidosis diabética
Tiazolidinedionas o glitazonas	Pioglitazona	Retención de líquidos, Hepatotoxicidad, edema, aumento de peso, incremento de la incidencia de insuficiencia cardiaca, aumento de fracturas en extremidades en mujeres	
Inhibidores de alfa glucosidasa	Acarbosa	Distensión abdominal, flatulencia, diarrea, el uso conjunto con antiácidos disminuye su efecto, disminuye absorción de digoxina, hepatotoxicidad	Enfermedad renal etapa 4, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal
Análogos GPL-1	Exenatida	Náuseas, vómitos, diarrea, casos de pancreatitis aguda, beneficios y seguridad a largo plazo, altos costos	Enfermedad renal etapa 4, enfermedad inflamatoria intestinal grave
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)	Sitagliptina Vidagliptina	Casos de pancreatitis aguda, Vidagliptina: no indicada con insulina, monoterapia ni triple terapia. Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos.	Enfermedad renal etapa 4, insuficiencia hepática, hipersensibilidad

Fuente: Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, 2012, IMSS.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), además de los tratamientos anteriores, ha incluido dentro del tratamiento de la diabetes mellitus un apartado de nombrado como “Hierbas, Suplementos y Medicina Alternativa”, debido a que se ha observado que más personas acuden al uso de suplementos dietéticos. Diferentes estudios han mostrado que las personas con diabetes tienden a utilizar con más frecuencia suplementos dietéticos que las personas sin diabetes. El National Health Interview Survey encontró que el 22 por ciento de las personas con diabetes ha utilizado algún tipo de agente terapéutico de origen vegetal, mientras otro estudio encontró que el 31 por ciento usó suplementos dietéticos.[6]

A través de la historia, se han utilizado diferentes productos naturales para el manejo de la diabetes o como terapia complementaria.

La primera planta medicinal descrita con un claro efecto antidiabético fue la *Galega officinalis* (Fabaceae, planta lila francesa), distribuida en el noroeste de México entre otros sitios, la cual fue prescrita desde la edad media para el tratamiento de

la diabetes. De esta planta se aisló un compuesto llamado galegina, interesantemente presenta una estructura muy similar a la metformina, droga con actividad hipoglucémica, de aceptación mundial como fármaco de primera línea para el manejo de la diabetes. [7]

Diferentes compuestos fenólicos como los flavonoides y las antocianinas tienen efecto sobre la diabetes. Por ejemplo, diferentes antocianinas extraídas de *Ipomoea batatas* (Convolvulaceae, también conocido en México como camote) y de *Pharbitis nil*, son conocidas por inhibir la actividad de la α -glucosidasa intestinal, lo cual ocasiona la disminución en la absorción de la glucosa intestinal. [8]

Un tercer ejemplo de producto natural con propiedades antidiabéticas es el picegenol, extraído de la corteza de pino, *Pinus pinaster*, rico en polifenoles, con actividad antidiabética similar al producido por las antocianidinas.

En años recientes, se ha publicado gran cantidad de información sobre el uso de las plantas medicinales para el manejo de la diabetes. Eddouks y colaboradores analizan los aspectos farmacológicos y compilan información sobre al menos 100 especies de plantas medicinales que pueden mejorar la sensibilidad a la insulina, seleccionando 31 con un alto potencial para estudios futuros. [9]

Hoy en día el estudio de nuevos tratamientos a base de plantas o los principios activos derivados de ellas, ha llamado la atención de los investigadores para implementar nuevas propuestas farmacológicas. También se ha observado que algunas de las plantas medicinales utilizadas directa o indirectamente en el tratamiento de la diabetes mellitus no son comestibles, lo cual conlleva a que las investigaciones se enfoquen a encontrar este tipo de plantas. Los principios activos son metabolitos secundarios que producen las plantas, de ellos las saponinas, terpenos, flavonoides, cumarinas, antraquinonas, lignanos y compuestos fenólicos, entre otros, han demostrado tener efecto hipoglucemiante en ensayos de experimentación en animales y humanos.

Más de 400 plantas y extractos de plantas han sido utilizados para el paciente diabético. Aunque en la mayoría de los casos, los efectos hipoglucemiantes son anecdóticos y en otros muchos, no ha sido investigado científicamente el potencial terapéutico de las mismas; quedan algunos casos en los que efectivamente, se ha comprobado un efecto significativo sobre los niveles de glucosa.

Moringa Oleífera es una planta comestible que pertenece al género de la familia Moringáceas, donde existen 13 especies, de las cuales *M. Oleífera* se ha convertido en la especie más estudiada y utilizada. [10] Sus múltiples usos y su gran potencial han atraído la atención de los agricultores e investigadores desde épocas históricas y pasadas esto es porque la medicina tradicional menciona que puede ser utilizada para evitar 300 enfermedades incluida entre ellas la diabetes mellitus. [11]

Origen y distribución de *Moringa oleífera*

Es un árbol nativo del sur del Himalaya, del noreste de la India, Bangladesh, en Afganistán y Pakistán.[7] Ha sido introducido en diferentes lugares como el sureste asiático, Asia Occidental, la Península Arábiga, África del Oeste, Madagascar, el sur de la Florida. En América Latina y Centroamérica se introdujo como un árbol ornamental y fue utilizado como cerca viva y cortinas rompe vientos.

M. oleífera pertenece al género de la familia Moringáceas, donde existen 13 especies, el cual *M. oleífera* se ha convertido en la especie más estudiada y utilizada. [8] Es una planta que se destaca por sus múltiples usos y adaptación a diferentes condiciones climáticas, se le atribuyen numerosas propiedades, tanto benéficas para la salud como para el medio ambiente.

Crece en cualquier lugar del mundo, tropical y subtropical con características peculiares del medio ambiente, de seco a húmedo, en un clima tropical o subtropical, con una precipitación anual de 760 a 2500 mm (requiere de un riego de menos de 800 mm) y la temperatura entre 18 y 28 ° C. Una característica muy importante es el potencial agronómico siendo un árbol cultivable en regiones áridas y semiáridas, ya que hoy en día se sabe que las condiciones climáticas ya no se rigen por temporadas, de manera que puede ser incluso, cultivable en lugares con temperaturas extremas.[12]

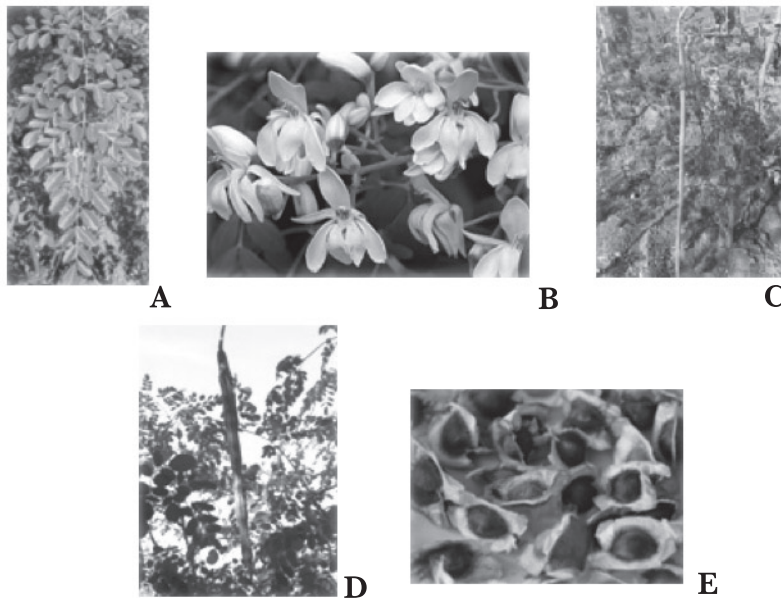
Generalidades

Es un arbusto grande o un árbol pequeño y frondoso, de corteza blanquecina, que exuda una goma cuando son lastimados que inicialmente es de color blanco, pero cambia a negro rojizo marrón o marrón en la exposición, el tronco generalmente espeso de irregular en tamaño y forma, la corona pequeña y densa.

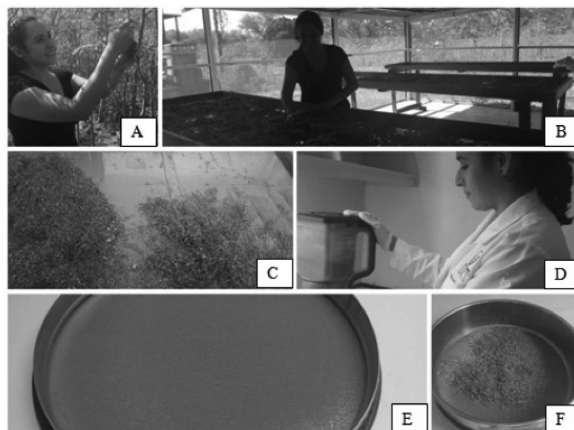


Arbustos de *M. oleífera*, uno y dos meses de germinación.

Las hojas son bipinnadas o más comúnmente tripinnadas, con hojuelas delgadas oblongas u ovaladas de 1-2 cm de largo y de color verde claro, llegan a medir hasta 45 cm de largo, y son alternas y dispuestas en espiral sobre las ramas. [13] Las flores por lo general aparecen a temprana edad (durante los seis meses después de haber sido plantado) usualmente durante el primer año, son de color blanco-amarillentas, fragantes y bisexuales, aparecen en cabillos delgados y vellosos en grupos de 10 a 15 cm de largo. Las flores individuales son de aproximadamente de 0.7 a 1 cm de largo por 2 cm de ancho.[14] Las frutas son unas vainas de color verde claro durante su desarrollo y en su madurez toman un color café marrón, están compuestas por 3 lados triangulares y lineales, con surcos longitudinales, usualmente de 20 a 45 cm de largo, aunque a veces pueden llegar a medir hasta de 120 cm de largo, y de 2 a 2.5 cm de ancho. Usualmente alcanzan la madurez 3 meses después del florecimiento. La producción óptima de sus hojas y vainas requiere de un alto promedio de temperaturas diarias de 25 a 30°C (77-86 °F). El crecimiento se desacelera significativamente bajo temperaturas inferiores a 20 °C (68 °F).[15] Las semillas son de color pardo oscuro, globulares y de aproximadamente 1 cm de diámetro, con tres alas con una consistencia papirácea. [16]



Partes de la Planta: A) Hoja, B) Flor, C) Tallo, D) Vaina, E) Semilla.



A) Corte de la hoja, B) Hoja fresca de *M. oleífera*, C) Hoja seca de *M. oleífera*, D) Pulverizado de la hoja, E) Tamizado, F) Separación de residuos de la hoja.

Condiciones de cultivo

M. oleífera crece en cualquier tipo de suelo, con un pH entre 4.5 y 8, a una altitud de hasta 2 000 m. [17] Es una planta tolerante a la sequía, pero que no tolera los suelos inundados, aunque se ha observado que crece mejor en el suelo arenoso o arcilloso seco que es ligeramente alcalino debido a su buen drenaje. [18]

M. oleífera es un árbol de rápido crecimiento, en pocos meses puede llegar a medir hasta 3 m de altura y en pocos años alcanza 12 m, si se deja al crecimiento natural. *M. Oleífera* puede cultivarse de dos maneras principales: la siembra de semilla y corte.[19]



Árboles de 4 meses de germinación

Los árboles que crecen a partir de semillas desarrollan raíces más largas y gruesa, esto puede ser preferible para la siembra en regiones áridas y semiáridas. Las semillas germinan dentro de las primeras dos semanas, a una profundidad máxima de 2 cm. Cuando se planifica la siembra en vivero, las plántulas pueden ser trasplantadas cuando alcanzan unos 30-60 cm (3-6 semanas después de la germinación). Mediante la siembra por corte vuelve a brote vigorosamente después de la poda que se practica generalmente para mejorar la ramificación lateral y dar al árbol una forma arbusto con el fin de facilitar la cosecha. [20]

Usos medicinales

En un estudio realizado en Nigeria se encontró que sus habitantes han utilizado las flores, el tallo, la semilla de *Moringa O.*, para el tratamiento de diversas enfermedades; sin embargo, la parte más utilizada fue la hoja, en patologías como procesos infecciosos de piel y tejidos blandos, en deficiencias de vitaminas y en el control de los niveles de glucosa sanguínea.[21] La *Moringa Oleífera* es utilizada en diferentes países y culturas como planta medicinal para el tratamiento de enfermedades, entre las que se encuentra la diabetes.[22] Las frutas, las hojas, las flores, las raíces y el aceite son altamente apreciados por su valor nutritivo y son utilizados para la elaboración de diferentes platos en la India, Indonesia; Filipinas, Malasia, El Caribe y varios países africanos.[23] Análisis fisicoquímicos han demostrado que sus hojas son particularmente ricas en potasio, calcio, fósforo, hierro, vitaminas A y D, aminoácidos esenciales, así como antioxidantes conocidos tales como β -caroteno, Vitamina C y algunos flavonoides.[24]

A continuación, se describen los artículos científicos, organizados por país de origen, que muestran el efecto de *Moringa oleífera* sobre los niveles de glucosa sanguínea.

Continente africano

2010, J.A. Tende y cols, en Nigeria, realizaron un estudio para determinar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *M. Oleífera*. Utilizaron 20 ratas Wistar con un peso entre 120-150 g y con una edad de 20 a 25 semanas. Se dividieron en dos grupos: ratas normoglucémicas y ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina para administrarles dosis graduadas del extracto de 250 y 500 mg/kg. Todas las muestras de sangre se obtuvieron de la arteria de la cola de las ratas a intervalos de 0, 1, 3, 5y7 h. Se observó que solo hubo una

disminución significativa ($p > 0,05$) en los niveles de glucosa en sangre después de 1-7h para el grupo de ratas diabéticas inducida por estreptozocina. [25]

2013, Ghada, Z.A y Soliman en Egipto, evaluaron en su ensayo a 140 ratas Sprague Dawley con un peso entre 200-240 g, 3 meses de edad, dividiéndolos en 7 grupos. Este estudio tuvo como objetivo determinar el efecto antidiabético del extracto etanólico en polvo de *M. Oleífera* en ratas diabéticas inducidas por STZ y en ratas normales. Como resultado observaron una disminución significativa ($p < 0.001$) en los niveles de insulina, glucógeno hepático, proteínas, en el nivel de glucosa en la sangre de las ratas con diabetes inducida. [26]

2013, A. O. Adeeyo y colegas en Nigeria, evaluaron de forma comparativa el efecto antidiabético de *M. oleífera* en 54 ratas Wistar diabéticas inducida por estreptozotocina. Los animales fueron divididos al azar en seis grupos ($n = 9$) y sacrificados. Los resultados mostraron que después de una semana de tratamiento, 77.78% y 88.9% de los animales tratados con *M. oleífera* se convirtieron en normoglucémicos. Los niveles de insulina de los grupos hiperglucémicos tratados con *M. oleífera* se normalizaron. Concluyeron que la *M. oleífera* posee propiedades hipoglucémicas que pueden ser muy útiles en el manejo de la hiperglucemia diabética. [27]

2013, Edoga C. O. y colegas en Nigeria, realizaron un estudio donde incluyeron a 25 ratas albinas normoglucémicas y diabéticas de ambos sexos con un peso de 80-170 grs. Fueron tratadas con tres dosis diferentes del extracto acuoso de *M. Oleífera* y se utilizó la tolbutamida como fármaco de referencia para el grupo control positivo. En el grupo de las ratas normoglucémicas, el extracto acuoso de *M. Oleífera* (dosis de 100, 200 y 300 mg/kg) exhibió una reducción de los niveles de glucosa en la sangre de un 23.14, 27.05 y 33.18%, en el grupo de la tolbutamida la reducción fue de una 33.29% ($P < 0. 05$) a una dosis de 200 mg/kg, mientras que en el grupo de las ratas diabéticas inducidas por alloxan, el extracto acuoso (dosis 100, 200, 300 mg / kg) mostró 33,29%, 40,69% y 44,06% de reducción. [28]

2013, T. A. Oyedepo y cols en Nigeria, evaluaron el efecto del extracto acuoso de *M. oleífera* sobre el nivel de glucosa plasmática, el colesterol total, los triglicéridos, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas de baja

densidad (LDL) en 24 ratas albinas macho de la cepa Wistar con un peso entre 160 y 200 g. Los resultados mostraron aumentos significativos ($P < 0,05$) en el colesterol plasmático, TG y LDL del grupo de control diabético cuando se compararon con el grupo control normal, mientras que no hubo diferencias significativas en el grupo diabético tratado con *M. oleífera* y el grupo de control normal. Sin embargo, el HDL no fue diferente en los tres grupos. Como conclusión obtuvieron que la administración oral de extracto acuoso de la hoja de *M. oleífera* puede reducir los desequilibrios lipídicos plasmáticos asociados con la diabetes mellitus.[29]

2014, DP. Oparinde y cols en Nigeria, determinaron los posibles efectos del extracto acuoso de *M. oleífera* sobre la glucemia y el perfil lipídico en 44 ratas albinas diabéticas inducidas por aloxano de ambos sexos divididas en tres grupos (A = 23, B = 10 y C = 11) La diabetes mellitus se indujo en ratas en los grupos A y B con 5 días de aloxano administrado intraperitonealmente. Sólo las ratas del grupo A recibieron extractos acuosos de *M. oleífera* durante un período de nueve días. Se observó un efecto hipoglucémico del extracto acuoso de *M. oleífera* y una capacidad para mejorar la dislipidemia en ratas diabéticas.[30]

2014, Hanan Dawood Yassa y cols en Egipto, evaluaron los posibles efectos antioxidantes y antidiabéticos de un extracto acuoso de hojas de *M. oleífera* en el tratamiento de ratas albinas diabéticas inducidas por estreptozotocina. El tratamiento con *M. oleífera* mejoró significativamente la glucosa alterada en ayuno (del 380% al 145%), el glutatión reducido (del 22% al 73%) y el malondialdehído (del 385% al 186%) en comparación con los niveles de control. Morfológicamente, *M. oleífera* aumentó significativamente las áreas de células B modificadas con Gomori, modificadas con púrpura positiva (de 60% a 91%) y disminuyó el porcentaje de área de fibras de colágeno (de 199% a 120%) en comparación con los valores de control. Los hallazgos experimentales indican claramente los beneficios potenciales del uso del extracto acuoso de hojas de *M. oleífera* como un tratamiento antidiabético.[31]

2014, Anyanwu Anthony Chinedu en Nigeria, determinaron el efecto del extracto etanólico de la hoja de *M. oleífera* sobre la resistencia a la insulina en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina y por una dieta rica en grasas.

El extracto de *M. oleífera* (a dosis de 250 mg / kg y 500 mg / kg) disminuyó significativamente la glucemia en ayunas a los días 7 y 14 en comparación con los controles ($p = 0,0021$ y $p = 0,0001$ respectivamente). Se observó un aumento significativo del nivel sérico de insulina en el grupo control a los días 7 y 14 en comparación con los grupos tratados con el extracto (250 mg / kg, 500 mg / kg) y metformina ($p < 0,01$, $p < 0,02$ y $p < 0,01$, respectivamente). El extracto en ambas dosis y metformina (320 mg / kg) mostraron una mejora significativa en la resistencia a la insulina (HOMA -IR) a los días 7 y 14 ($p < 0,0001$). [32]

2015, Nabila Ibrahim El-Desouki en Egipto, evaluaron el efecto del extracto acuoso de *M. oleífera* sobre el nivel de glucosa en sangre, la insulina y las células β pancreáticas en 60 ratas diabéticas inducidas por aloxano divididas al azar en 6 grupos de 10 por grupo. La administración oral de extracto de *M. oleífera* en ratas diabéticas de dosis alta se considera como un antihiper glucémico fuerte, se reduce la glucosa en sangre y se incrementa el nivel de insulina, así como la mejora histológica de los tejidos pancreáticos, se minimiza la degeneración de la inmunoreactividad de las células β pancreáticas y recuperar las células productoras de insulina (células β). [33]

2016, Edith N. Fombang y cols, en Camerun, determinaron el efecto antihiper glucémico del té funcional *M. oleífera* en modelos de ratas Wistar y en voluntarios humanos normoglu cémicos utilizando la prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT). El consumo de té de *M. oleífera* antes de la carga de glucosa suprimió la elevación de la glucosa en sangre en todos los casos en comparación con los controles que no recibieron el té inicialmente. Sugirieron que las dosis bajas ejercen su efecto antihiper glucémico más a nivel intestinal al inhibir la absorción de glucosa, mientras que las dosis altas ejercen su efecto más en la circulación. Concluyeron que el té de *M. oleífera* tiene potencial como alimento funcional en el tratamiento de la hiper glucemia. [34]

Continente Americano

2012, Majambu Mbikay en Canadá, revisó la información actual sobre el potencial correctivo de *M. oleífera* en la cronicidad y la dislipidemia, asimetría de la diabetes y el riesgo de la enfermedad cardiovascular. Los estudios reportados en animales experimentales y humanos, aunque limitados en número y variable en diseño, parecen concordantes en su apoyo a este potencial. Sin

embargo, antes de que las formulaciones de hojas de *M. oleífera* puedan recomendarse como medicación en la prevención o el tratamiento de la diabetes y las ECV, es necesario determinar con mayor rigor las bases científicas de su eficacia, las modalidades terapéuticas de su administración y sus posibles efectos secundarios.[35]

2012, Manohar. V. S, T. y cols en Estados Unidos de América, determinaron el efecto hipoglucémico y antihiperoglucémico del extracto acuoso de *M. Oleífera* en 25 conejos en dosis graduadas de las hojas del extracto. Observaron una disminución significativa en los niveles de glucosa en sangre a 1h, 2h(P <0,001) y 4h(P <0,05) con 100 y 200 mg/ kg. Con 300 mg/ kg se observó una disminución significativa (P <0.05) en los niveles de glucosa en sangre en 1h, 2h y 4h. La reducción máxima en el nivel de glucosa en sangre era 15.20% a 2h con 200 mg/ kg, mientras que fue de 14.03 y 14.22% con 100 y 300 mg/ kg, respectivamente, y 18,22% con Glibenclamida en comparación con el control.[36]

2014, Rosa Vega y cols, Paraguay: Seleccionaron a 46 personas normoglicémicas, para evaluar el efecto de un extracto acuoso de *M. Oleífera* al 10% sobre los niveles de glucosa sanguínea. La muestra fue dividida en dos grupos: Experimental (n: 30) y control (n: 16). En la primera intervención, ambos grupos recibieron 300 ml de solución de glucosa anhidra (300 ml de agua y 100g de glucosa anhidra). En la segunda intervención, el grupo experimental recibió 300 ml de solución de glucosa anhidra en combinación con el extracto acuoso de *Moringa oleífera* al 10% (10g de hojas molidas en 100ml de agua), mientras que el grupo control solo recibió 300 ml de solución de glucosa anhidra, se midió la glucosa basal y la glucosa a la media hora. Los resultados obtenidos demostraron que no fue visualizada una disminución significativa de la glucosa sanguínea, a la concentración del 10% de un EAMO en una única dosis de administración.[37]

2015, Barreto S y cols, en Paraguay, determinaron el efecto agudo de *M. oleífera* en la hiperoglucemia inducida por dexametasona en ratas Wistar hembras divididas en 3 grupos y comparar su efecto hipoglucemiante con la metformina. Grupo 1 (control): glucemia inicial (117 ± 21 mg/dl), post- dexametasona (445 ± 260 mg/dl) y post tratamiento (222 ± 5 mg/dL), Grupo 2 (moringa oleífera): glucemia inicial (95 ± 27 mg/dl), post dexametasona (413 ± 184 mg/

dl) y post tratamiento (102 ± 18 mg/dl) y del Grupo 3 (metformina): glucemia inicial (110 ± 5 mg/dl), post-dexametasona (470 ± 146 mg/dl) y post tratamiento (88 ± 11 mg/dL). La glucemia postratamiento mostró diferencias entre el grupo 1 y 2 ($p < 0,0001$), entre el grupo 1 y 3 ($p < 0,0001$) no hallándose diferencias entre los grupos moringa oleífera y metformina ($p = 0,1$). Concluyeron que *M. oleífera* disminuye en forma aguda la hiperglucemia inducida por dexametasona en ratas hembras Wistar, con la misma eficacia que la metformina.[38]

Continente Asiático

2003, Ajit Kar y cols. en la India, evaluaron el efecto hipoglucemiante de 30 plantas medicinales conocidas en el sistema medicinal en India, en ratas albinas macho diabéticas inducidas por una inyección intra-peritoneal (100 mg/kg de peso corporal) de aloxano monohidratado. El 95 % de las muestras fueron extractos etanólicos. Como resultados obtuvieron que en la primer semana 17 plantas mostraron su efecto hipoglucemiante, en las cuales *M. oleífera* mostró en amplitud ese efecto, donde al iniciar el estudio los valores de glucosa en las ratas diabéticas eran de $203 + 22$ y final $108 + 13$ ($P < 0.05$).[39]

2007, Moussa Ndong y cols., en Japón, evaluaron la intolerancia a la glucosa en una administración oral del polvo de la hoja de MO en ratas Goto-Kakizaki y ratas Wistar, divididas cada especie en dos grupos, control y experimental, después de una noche de ayuno, se realizó una curva de tolerancia a la glucosa, los grupos control recibieron una dosis simple de 2 g/kg del peso de glucosa, los grupos experimental recibieron una dosis de 2g/kg de glucosa más 200 mg de MO. Como resultado observaron que los grupos experimentales mostraron una disminución significativa siendo mayor en el grupo de las ratas Goto-Kakizaki. Concluyeron que MO presenta un efecto que ayuda a mejorar la intolerancia a la glucosa. [40]

2009, Dolly Jaiswal y cols., en India, utilizaron 125 ratas Wistar albinas del mismo grupo de edad y con peso corporal de 150-200 g. Se les administró el extracto acuoso de *M. Oleífera* en una dosis gradual de 100, 200, y 300 mg/kg del peso corporal. El objetivo fue evaluar el potencial glucémico del extracto acuoso de *M. Oleífera* en ratas normales y en ratas diabéticas. Como resultado se obtuvo que en animales normales a una dosis de 200 mg/kg hubo una

disminución del nivel de glucosa en la sangre en un 26.7 y 29.9%, en ratones ligeramente diabéticos la disminución fue de 31.1 y 32.8% y en el caso de los animales diabéticos crónicos se redujo en un 69.2%. [41]

2009, Michael Ples y Cols., en Asia, realizaron un ensayo clínico en el que participaron 43 personas de 21 a 73 años con una edad media de 41.6, hubo 35 mujeres y 8 hombres de los cuales 30 pacientes normoglicémicos y 13 hiperglicémicos. Se determinó la glucosa en la sangre en ayuno utilizando un glucómetro disponible. Se les administró un té (3 g del extracto de *M. Oleífera* en 250 ml de agua), después de 2 horas se les tomó una muestra de sangre para comparar los niveles de glucosa. Se observó un cambio para el grupo normal ($p>0,1$) que no fue estadísticamente significativo. Para el grupo hiperglicémico, hubo una caída en las lecturas de azúcar en la sangre ($p<0,01$) mostrando una diferencia altamente significativa. [42]

2010, D. Jalaja Kumari, en Guntur, localidad de la India, realizó un estudio donde incluyeron 55 diabéticos tipo 2 (36 Hombres y 19 Mujeres) de 30-60 años, con el objetivo de identificar el efecto hipoglucemiante de *M. oleífera* y Azadirachta. Se dividieron en un grupo control ($n=9$) donde no recibieron algún tratamiento y en un grupo experimental ($n=46$) en el cual lo dividieron en 2: grupo 1 se les administro 8 gr de polvo de la hoja de *M. oleífera* y al grupo 2 se le administro 6 gr de polvo de semilla de Azadirachta, ambas dosis se administraron durante 40 días. Se tomó la glucosa basal y la postprandial al principio y al final del periodo de tiempo. Como resultado obtuvieron que el grupo control mostró valores ligeramente más altos, pero en el grupo experimental se observó una disminución significativa en los valores de los niveles de glucosa. [43]

2011, V. Veeranan Arun Giridhari y cols, India, estudiaron la propiedad antidiabética de las tabletas de *M. Oleífera* en pacientes con DM2, midiendo la HbA1c y la glucosa postprandial cada 50 días en 60 pacientes con DM2 con un IMC de 20-25 y con una edad entre 40-58 años. Se dividieron en 2 grupos (grupo control y grupo experimental). En el grupo control el valor inicial de la HbA1c fue de 7.38 y el final fue de 7.36, mientras que la glucosa postprandial el valor inicial fue de $179 + 36.09$ y el valor final $163 + 34.08$. En el grupo experimental el valor inicial de la HbA1c fue de 7.81 y el final fue de 7.40 y en

el caso de la glucosa postprandial el valor inicial fue de 210 + 48.83 y el valor final fue de 150 + 21.10.[44]

2012, Sai Mangala Divi y cols. en India, realizaron un estudio para evaluar el efecto del extracto acuoso de *M. oleífera* sobre el peso corporal, la glucosa, insulina y el perfil lipídico en plasma, HOMA y Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral en modelos de ratas resistentes a la insulina (RI) y ratas con DM1. Las ratas diabéticas inducidas por STZ mostraron hiperglucemia, hipoinsulinemia y falta de ganancia de peso corporal. La gravedad de la hiperglucemia fue mayor en ratas diabéticas STZ . Ambas ratas IR y STZ mostraron hiperlipidemia, que fue más severa en ratas RI. SOG mostró una mayor intolerancia a la glucosa, tanto en RI y ratas diabéticas STZ, la gravedad es mayor en las ratas RI. La administración de extracto acuoso de *Moringa oleífera* durante 60 días restauró todas las alteraciones a la normalidad / cerca de lo normal. [45]

2012, Rajnish en Gupta, localidad de la India. Investigaron los efectos anti-diabéticos y antioxidantes de los extractos de metanol de vainas de *M. oleífera* en ratas albinas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ). Como resultado obtuvieron que la progresión de la diabetes se redujera significativamente después del tratamiento con *M. oleífera* debido a que se observó una reducción significativa de la glucosa sérica y del óxido nítrico, con aumentos concomitantes de los niveles séricos de insulina y proteína además del aumento de los niveles de antioxidantes en el tejido pancreático, con disminuciones concomitantes en los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico. El examen histológico del páncreas de ratas diabéticas mostró cambios degenerativos en las células β ; El tratamiento de *M. oleífera* revirtió significativamente el daño histo-arquitectónico a las células de los islotes. En conclusión, *M. oleífera* ejerce efectos protectores contra la STZ inducida por la diabetes.[46]

2013, Ampa Luangpiom y cols., en Tailandia, evaluaron a 30 ratones con un peso de 35-40 g y una edad de 8 semanas. Se asignaron 5 grupos de 6 animales cada uno. Se les administra el extracto de *M. Oleífera* en dosis de 100, 200 y 300mg/100g de peso corporal. La eficiencia del extracto acuoso en el grupo normal fueron 25,99, 31,25 y 43,19% y en ratones ligeramente diabéticos fueron 45.17. 53.31 y 59.16% de glibenclamida como fármaco de referencia. [47]

2013, Dolly Jaiswall y cols, en la India, evaluaron la actividad antioxidante del extracto acuoso de hojas jóvenes de *M. oleífera* mediante ensayos in vivo e in vitro. Concluyeron que las importantes actividades antioxidantes de las hojas de *M. oleífera*, tanto in vivo como in vitro, sugieren que la ingesta regular de sus hojas a través de la dieta puede proteger a los pacientes normales y diabéticos contra el daño oxidativo.[48]

2013, Prasanna Kumar.K y cols, en la India, para este estudio, seleccionaron 15 sujetos obesos con DM2 (9 hombres y 6 mujeres), se les suministró un polvo preparado de las hojas *M. oleífera* durante 40 días. Encontraron que la suplementación del polvo de la hoja de *M. oleífera* disminuía los niveles de la glucosa y el LDL en suero. Estos valores fueron estadísticamente significativos. Por lo cual concluyeron que las hojas de *M. oleífera* poseen una actividad hipoglucémica e hipocolesterolémica definida en las personas obesas con DM2. [49]

2014, Shalini Kushwaha y cols, en la India, analizaron el efecto de la suplementación de palitos de palmitos (7g) y hojas de *M. oleífera* (9g) sobre los niveles de marcadores de estrés oxidativo, glucosa y hemoglobina en 90 mujeres posmenopáusicas entre 45 y 60 años por un periodo de 3 meses. Se observó una disminución significativa ($p \leq 0.01$) en el nivel de glucosa en sangre en ayunas (13.5% y 10.4%) y aumento en la hemoglobina (17.5% y 5.3%) en el grupo II y grupo III, respectivamente. Los resultados indicaron que estas plantas poseen propiedades antioxidantes y tienen un potencial terapéutico para la prevención de complicaciones durante la posmenopausia.[50]

2015, Enas Mahmoud Moustafa y cols, en Egipto, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del Extracto acuoso de *Moringa Oleífera* (AEMO) en el nivel de glucemia, insulina y las células β -pancreáticas en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Se utilizaron 60 ratas albinas con un peso de 99 ± 1.03 g y se asignaron al azar en 6 grupos con 10 ratas cada uno. Se sometieron a un experimento durante 30 días y al final se mantuvieron en un ayuno durante 16 hrs para después sacrificarlas y obtener las muestras necesarias. Al final se observó que la administración del AEMO a altas dosis en el grupo de ratas diabéticas mostró una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre, hubo un aumento de la insulina, así como una mejora histológica en los

tejidos pancreáticos, minimizando la generación de las células β -pancreáticas y aumentando la recuperación de las células productoras de insulina.[51]

2016, Pimjai Anthanont MD y cols, en Tailandia, realizaron un estudio para examinar los efectos de la hoja de *M. oleífera* sobre la glucosa plasmática y la secreción de insulina en 10 pacientes sanos. Después de una noche de ayuno y cada dos semanas recibieron una dosis oral de *M. oleífera* a dosis crecientes de 0, 1, 2 y 4 g y tomando las muestras a las 0.5, 1, 1.5, 2, 4, y 6 h después de cada administración. Como resultado obtuvieron que a altas dosis de 4 g de *M. oleífera* se presentó un incremento en la secreción de insulina ($p= 0.011$), la glucosa en plasma no mostró diferencias. [52]

2016, Abubakar Amali y cols, en Malasia, evaluaron la actividad antibacteriana de un extracto acuoso de *M. oleífera* en seis grupos de animales que comprenden cada uno de los grupos de control normal y diabético, tres grupos de tratamiento de fracción acuosa al 0,5%, 1% y 2% p / p, y un grupo control positivo (1% w / w sulfadiazina de plata). Se les indujo la diabetes mediante estreptozotocina. Los resultados del estudio revelaron que la fracción acuosa poseía actividad antibacteriana a través de la inhibición del crecimiento de los microorganismos *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*. La aplicación tópica de la fracción acuosa reveló la mejora de la cicatrización de heridas bajo condiciones hiperglucémicas sostenidas durante la duración del experimento. [53]

2016, Abhishek Singhai y cols, en la India, evaluaron la eficacia del extracto de la hoja de *M. oleífera* en la reducción de los niveles de glucosa sanguínea en 50 pacientes divididos en dos grupos: 25 normales y 25 hiperglucémicos. Los niveles normales de azúcar en sangre en ayunas se consideraron como aquellos con niveles de 70-110 mg / dl, mientras que la hiperglucemia fue si los niveles de azúcar en la sangre más de 110 mg / dl. El estudio mostró que el extracto de la hoja de *M. oleífera* tiene efectos reductores de la glucemia en individuos hiperglucémicos, mientras que en sujetos normales el azúcar en la sangre aumentó después del desayuno como un fenómeno normal.[54]

2017, Washim Khan y cols, en la India, evaluaron el efecto del extracto acuoso de *M. oleífera* en ratas diabéticas inducidas por una dieta alta en grasas (HFD)

para la DM2 durante 8 semanas y se usó una única inyección de estreptozotocina para la inducción de DM1. El extracto acuoso de la hoja de *M. oleífera* se administró oralmente a una dosis de 100 mg / kg a ratas inducidas por STZ y 200 mg / kg en ratones HFD durante 3 semanas después de la inducción de la diabetes. El extracto acuoso inhibió notablemente la actividad de α -amilasa y α -glucosidasa y mostró una mejor capacidad antioxidante, tolerancia a la glucosa y tasa de absorción de glucosa en células de levadura. Por lo tanto, observaron que el extracto acuoso se puede usar como fitofarmacéutico para el manejo de la diabetes utilizado como adyuvante o solo.[55]

2017, Sohel Bin Azad y cols, Bangladesh. Exploraron los posibles mecanismos de acción del extracto de *M. oleífera* sobre los niveles de glucosa en ratas con DM1 y DM2. *M. oleífera* no mostró cambios significativos en la secreción de insulina in vivo. Además, observaron un efecto sustancial del extracto en la absorción retardada de glucosa y en el estudio de perfusión in situ del modelo intestinal de rata. La acción de la α -amilasa fue inhibida por el extracto, una vez más, estos hallazgos se confirmaron aún más mediante el ensayo de Seis Segmentos, donde se descubrió que la digestión con sacarosa se inhibía a lo largo del tracto gastrointestinal. Una combinación de pruebas in vitro, in vivo e in situ justificó el potencial de la actividad antihiper glucémica de *M. oleífera* y su mecanismo de nivel de tejido también está justificado.[56]

Principios activos de Moringa Oleífera con actividad hipoglucemiante

Los flavonoides representan una larga lista de al menos 6 000 compuestos fenólicos encontrados en las frutas, vegetales, hierbas, cocoa, chocolate, te, soya y otras plantas medicinales como la *Moringa Oleífera*. [57] Estructuralmente consisten en 2 anillos aromáticos, unidos a una cadena de 3 carbonos, que forman un tercer anillo heterocíclico oxigenado.

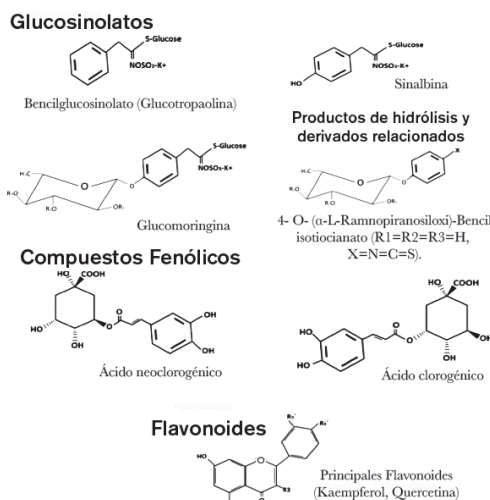
Por su ordenamiento estructural, los flavonoides se clasifican como flavan-3-ols o proantocianinas, flavanonas, flavonoles, antocianinas, flavonas e isoflavonas. [58] En la siguiente tabla se muestran las cantidades contenidas de Polifenoles totales y Flavonoides totales, en las diferentes partes del árbol de *Moringa Oleífera*.

Partes de la Planta	PFT	CFT	Antocianinas	Lycopenos	β -Carotenos
Hoja	9.5 \pm 0.2	2.3 \pm 0.09	9.40 \pm 0.98	2.60 \pm 0.04	14.10 \pm 0.05
Flor	6.0 \pm 0.06	3.5 \pm 0.1	40.90 \pm 1.88	0.40 \pm 0.10	1.40 \pm 0.10
Corteza	4.0 \pm 0.04	1.4 \pm 0.08	52.80 \pm 1.46	0.30 \pm 0.05	0.60 \pm 0.04

PFT = Polifenoles totales; CFT = Contenido de Flavonoides Totales.

Adaptado de Sharad Vats, *Physiol Mol Biol Plants*, 2017

Los estudios epidemiológicos y meta análisis sugieren una relación inversa entre el consumo de dietas ricas en flavonoides y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, el cáncer, diabetes, osteoporosis y desordenes neurodegenerativos. [59.60] Como ya se ha comentado en apartado previo, numerosos estudios en animales de experimentación apoyan el efecto benéfico de la ingesta de flavonoides en la regulación de la homeostasis de la glucosa. Se ha demostrado que los flavonoides participan en vías de señalización intracelulares para regular la ingesta de los carbohidratos, la secreción de la insulina, y la entrada de la glucosa a las células mediante mejora de la sensibilidad de los tejidos a la insulina. [61] Un estudio reciente, evalúa la relación entre la ingesta de diferentes subclases de flavonoides (flavonoles, flavonas, flavan-3-ols, flavanonas, antocianinas) y la diabetes tipo 2. Este estudio involucra a 3 estudios prospectivos tipo cohorte, incluyendo aproximadamente a 200 000 hombres y mujeres de los Estados Unidos, demostrando una asociación de la ingesta, con el bajo riesgo de diabetes. [62]



Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en la Moringa oleifera, con actividad hipoglucemiante.

Se analizó la presencia de glucosinolatos y compuestos fenólicos en las hojas de *Moringa oleífera*, demostrando que presenta un alto contenido de quercetina y Kaempferol [63] con una actividad antioxidante e hipoglucemiante. [64]

Cinco compuestos de niazinina, aislados del extracto etanólico de las hojas, producen efecto hipotensivo y bradicardia en ratas anestesiadas a dosis de 1-10 mg/kg por vía intravenosa. [65] Esto demuestra el efecto sobre la función cardiovascular induciendo un efecto inotrópico positivo, para el manejo de la hipertensión arterial.

Conclusiones

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto socioeconómico, fundamentalmente debido a tres factores: su elevada prevalencia en la población, el gran número de complicaciones que presenta y el impacto en la mortalidad y en la calidad de vida. [66] Es importante realizar ensayos clínicos de investigación que demuestren la eficacia de estos fitoquímicos que pueden resultar de menor costo y mayor efectividad que los hipoglucemiantes orales que se prescriben actualmente.

La *Moringa oleífera* es una planta muy rica en compuestos bioactivos, que presentan múltiples actividades terapéuticas incluyendo la actividad antioxidante e hipoglucemiante; será necesario estudiar las diferencias en contenidos de compuestos bioactivos y su variabilidad geográfica, sin embargo, en conjunto, la planta es un muy buen candidato para investigar sus propiedades nutraceuticas y su efecto sobre la diabetes.

Lista de referencias

- Lalla, E., L.I., Stern DM, Schmidt AM., Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol*, 2001. [6]: p. 113-8.
- Rubin, R.J., A.W., Mendelson DN., *Health care expenditures for people with diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab., 1992: p. 809A-809F.
- Dianelys Hernández, A., O.L.M.C., Domínguez Domínguez, L., Hernández Cubilla. M.M., Propuesta metodológica. Vinculación del programa farmacología I con la medicina natural tradicional. Perfil de servicios farmacéuticos. *Rev. Ciencias Médicas*, 2007. 11.
- FJ., L.G., *Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria*. Médico de Familia. Almería. Miembro del Grupo de Diabetes SAMFyC, 2008. 8.
- M. Mataa, F.A., M. Tafallac, P. Sanzc *El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2*. Gac Sanit, 2002. 16: p. 511-520.
- Association, A.D. *Hierbas, Suplementos y Medicina Alternativa*. 2014 January 14, 2014]; Available from: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/medicamentos/hierbas-suplementos/>.
- C.J. Bailey, C. Day. Metformin: Its botanical background. *Practical Diabetes International* 2004; 21: 115-117.
- Bedekar A, Shan K, Kofflas M. Natural products for type II diabetes treatment. *Adv Appl Microbiol* 2010; 71: 21-73
- Eddouks M, Bidi A El Bouhali B, Hajji L, Zeggwagh NA. Antidiabetic plants improving insulin sensitivity. *J. Pharm Pharmacol* 2014; 66: 1197-1214.
- Ritu Paliwal, V., Pracheta, A Review on Horse Radish Tree (*Moringa Oleifera*): A Multipurpose Tree with High Economic and Commercial Importance. *Asian Journal of Biotechnology*, 2011.
- Ganguly, S., Indian ayurvedic and traditional medicinal implications of indigenously available plants, herbs and fruits: A REVIEW. *International Journal of Research In*, 2013. 4.
- Cavallini, R., *La Moringa oleifera, Il Materiali di ACRA copriamo lo sviluppo*. 2001.
- Roloff, A., H.W., Lang, U., Stimm, B., *Moringa oleifera Lam, in Enzyklopädie der Holzgewächse, Handbuch und Atlas der Dendrologie* W. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Editor 2009.
- Parrotta, J.A., *Moringa oleifera Lam. Resedá, horseradish tree*. 1993: p. 366-370.

- Radovich, T., *Farm and Forestry Production and Marketing profile for Moringa (Moringa oleifera)*, in *Farm and Forestry Production and Marketing profile for Moringa (Moringa oleifera)* 2009, Permanent Agriculture Resources (PAR): Holualoa, Hawai'i. p. 1-12.
- Alfaro, N.C., *Rendimiento y uso potencial de Paraiso Blanco, Moringa oleifera Lam en la Produccion de alimentos de alto valor nutritivo para su utilizacion en comunidades de alta vulnerabilidad alimentario-nutricional de Guatemala.*, in MSc2008, Instituto de nutricion de Centro América y Panama: Guatemala. p. 150.
- Wasif Nouman¹, Shahzad Maqsood Ahmed Basra², Muhammad Tahir Siddiqui³, Azra Yasmeen⁴, Tehseen GULL⁵, Maria Angelica Cervantes ALCAYDE⁶, Potential of Moringa oleifera L. as livestock fodder crop: a review. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry* 2014. 38: p. 1-14.
- Abdul, D.A.S., *Economic Importance of Moringa Oleifera in Tafa Local Government Area of Niger State.* Project Federal College of Forestry Mechanization 2007: p. 34.
- Palada, M.C., Moringa (Moringa oleifera Lam.): A versatile tree crop with horticultural potential in the subtropical United States. *Hortscience*, 1995. 31(5): p. 794-797.
- FO Ojiako, N.A., CA Emenyonu, Critical issues in Investment, Production and Marketing of Moringa oleifera as an Industrial Agricultural raw material in Nigeria. *Journal Home*, 2011. 10(2): p. 39-56.
- G. C. Stevens¹, K.P.B.a.O.A., *Ethno-medicinal and culinary uses of Moringa oleifera Lam.* in Nigeria Journal of Medicinal Plants Research 2013. 7(13): p. 799-804.
- Gupta AK, M.S., Indigenous phytotherapy for diabetes from Chhattisgarh. *Adv Plant Sci* 2002. 15: p. 407-409.
- Foidl N.,M.H.P.S., Becker K., *The potential of moringa oleifera for agricultural and industrial uses* 2001.
- Bennett RN, M.F., Foidl N, Pratt JH, Dupont MS, Perkins L, Kroon PA., Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees Moringa oleifera L. (horseradish tree) and Moringa stenopetala L. *Journal of agricultural and food of chemistry*, 2003. 51: p. 3546-5353.
- 1J.A. Tende, I.E., 2A.A.U. Dikko and 3A.D.T. Goji Effect of Ethanolic Leaves Extract of Moringa oleifera on Blood Glucose Levels of Streptozocin-Induced Diabetics and Normoglycemic Wistar Rats. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2010. 2(1): p. 1-4.
- Soliman, G.Z.A., Anti-Diabetic Activity of Dried Moringa Oleifera Leaves in Normal and Streptozotocin (Stz)-Induced Diabetic Male Rats. *Indian Journal of Applied Research*, 2013. 3(9): p. 18-23.

- A. O. Adeeyo, A.K.A., D. A. Ofusori, A. A. Aderinola, E. A. Caxton-Martins, Anti-hyperglycemic effects of aqueous leaf extracts of mistletoe and moringa oleifera in streptozotocin-induced diabetes wistar rats. *Diabetologia Croatica* 2013. 42(3): p. 81-88.
- Edoga C. O., N.O.O., Amadi E. N., Okeke J.J., Blood Sugar Lowering Effect of Moringa Oleifera Lam in Albino Rats. *International Journal of Science and Technology* 2013. 3(1): p. 88-90.
- T. A. Oyedepo, S.O.B.a.T.A.A., Evaluation of Anti-hyperlipidemic Effect of Aqueous Leaves Extract of Moringa oleifera in Alloxan Induced Diabetic Rats. *International Journal of Biochemistry Research & Review* 2013. 3(3): p. 162-170.
- DP. Oparinde, A.A., OA Ajose, Eludoyin AA and Adesiyan AA, Effect of Moringa oleifera leaf extract on serum lipids and glycaemic control in alloxan induced diabetic albino rats. *International Journal of Biomedical And Advance Research* 2014. 5(10): p. 519-522.
- Hanan Dawood Yassaa, A.F.T., *Extract of Moringa oleifera leaves ameliorates streptozotocin-induced Diabetes mellitus in adult rats*. *Acta Histochemica*, 2014. 116: p. 844-854.
- Anyanwu Anthony Chinedu., S.O.A., Adeyemi Olufunmi Olaide., Effect of the ethanolic leaf extract of Moringa oleifera on insulin resistance in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Plant Sciences* 2014. 2(6): p. 5-12.
- Nabila Ibrahim El-Desouki, M.A.B., Mona M Abdelmonaim Hegazi, and Mohamed Samir I El –Aama., Moringa oleifera Leaf Extract Ameliorates Glucose, Insulin and Pancreatic Beta Cells Disorder in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2015. 6(3): p. 642-654.
- Edith N. Fombang, R.W.S., Antihyperglycemic Activity of Moringa oleifera Lam Leaf Functional Tea in Rat Models and Human Subjects. *Food and Nutrition Sciences*, 2016. 7: p. 1021-1032
- Mbikay, M., Therapeutic potential of Moringa oleifera leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. *Frontiers in Pharmacology*, 2012. 3: p. 1-12.
- Manohar. V. S, T.J., K. Kiran Kishore, L. Mohana Rupa, Rohit Dixit and N. Chandrasekhar Evaluation of hypoglycemic and antihyperglycemic effect of freshly prepared aqueous extract of Moringa oleifera leaves in normal and diabetic rabbit. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2012. 4(1): p. 249-253.
- Rosa Vega, R.L., Carolina Ruffinelli, Liliana Acosta, Karen Jara, Magalí Torales, Tomás López, Chenny Estigarribia. Variación de los niveles de glucosa sanguínea post administración de un extracto acuoso de *Moringa Oleifera*, en adul-

- tos normoglicémicos de 20 a 40 años, que concurren al consultorio de odontología de la Universidad del Norte, agosto a octubre, año 2014. 2014. 1-5.
- Barreto S, B.S., Malvetti V, Cardozo M, Gill A, Matto J, Mercado P, Ramirez R, Santa Cruz F, Efecto agudo de moringa oleífera sobre la hiperglucemia inducida por dexametasona en ratas Wistar. *Anales de la Facultad de Ciencias Medicas*, 2015. 48(1): p. 41-48.
- Ajit Kar a, B.K. Choudhary b , N.G. Bandyopadhyayc Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *Journal Ethnopharmacology*, 2003. 84(1): p. 105-108.
- Moussa Ndong, M.U., Shin-ichi Katsumata, and Kazuhara Suzuki, Effects of Oral Administration of Moringa oleifera Lam on Glucose Tolerance in Goto-Kakizaki and Wistar Rats. *Journal Clinical Biochemistry Nutrition*, 2007. 40: p. 229-233.
- Dolly Jaiswal, P.K.R., Amit Kumar, Shikha Mehta and Geeta Watal,, Effect of Moringa Oleifera Lam leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats. *Journal Ethnopharmacology*, 2009. 123: p. 392-396.
- Michael Ples, H.H., Comparative Effects of Moringa Oleifera Lam. Tea on Normal and Hyperglycemic Patients. *eHealth international journal* 2009.
- KUMARI, D.J., Hypoglycaemic effect of moringa oleifera and azadirachta indica in type 2 diabetes mellitus. *The bioscan an international quarterly journal of life sciences*, 2010. 5(2): p. 211-214.
- V.Veeranan Arun Giridhari1, D.M., K. Geetha3, Anti Diabetic Property of Drumstick (Moringa oleifera) Leaf Tablets. *International Journal of Health & Nutrition* 2011. 2(1): p. 1-5.
- Sai Mangala Divi 1*, R.B., Sarala Kumari Dasireddy 3 Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic potential of aqueous extract of Moringa oleifera in fructose fed insulin resistant and stz induced diabetic wistar rats: a comparative study *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2012. 5(1): p. 67-72.
- Rajnish Gupta, M.M., 2 Vijay K. Bajaj, Pawan Katariya, Sunita Yadav, Raka Kamal and Radhey S. Gupta, Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of Moringa oleifera in experimental diabetes. *Journal of Diabetes*, 2012. 4.
- Ampa Luangpiom, W.K., Tanaree Junaimaun, Anti-hyperglycemic Properties of Moringa oleifera Lam. Aqueous Leaf Extract in Normal and Mildly Diabetic Mice *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2013. 43(3): p. 106-109.
- Dolly Jaiswal, P.K.R., Shikha Mehta, Sanjukta Chatterji, Surekha Shukla, Devendra Kumar Rai, Gaurav Sharma, Bechan Sharma , Shahidul khair, Geeta Watal,

- Role of *Moringa oleifera* in regulation of diabetes-induced oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2013.
- Prasanna Kumar.K, R.T.M., Effect of *moringa oleifera* on blood glucose, ldl levels in types ii diabetic obese people. *Innovative journal of medical and health science* 2013. 3(1): p. 23-25.
- Kochhar, S.K.P.C.A., Effect of supplementation of drumstick (*Moringa oleifera*) and amaranth (*Amaranthus tricolor*) leaves powder on antioxidant profile and oxidative status among postmenopausal women. *Journal of Food Science and Technology*, 2014. 51(11): p. 3464–3469
- Enas Mahmoud Moustafa, M.K.A.-R., Noura Magdy Thabet and Hesham Farouk Hasan *Moringa oleifera* Leaf Ethanolic Extract Subsidized by Low Doses of Gamma Irradiation Modulates the Thioacetamide Induced Fibrotic Signs in Liver of Albino Rats. *Pakistan Journal of Zoology*, 2015. 47(3): p. 793-802.
- Pimjai Anthanont MD*, N.L.B., Pravit Akarasereenont MD**,***, Sathit Vannasaeng MD*, Apiradee Sriwijitkamol MD*, *Moringa Oleifera* Leaf Increases Insulin Secretion after Single Dose Administration: A Preliminary Study in Healthy Subjects. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2016. 9(3): p. 308-13.
- Abubakar amali Muhammad, P.a., Pike see cheah, Farida abas y sharida Fakurazi, *abubakar amali Muhammad1 Palanisamy arulsevan1 Pike see cheah2 Farida abas3 sharida Fakurazi1*. Drug Design, Development and Therapy, 2016.
- Abhishek Singhai, A.B., Blood sugar lowering effects of *Moringa oleifera* extracts on Normal and Hyperglycemic Patients. *International Journal of Medical and Health Sciences* 2016. 5(2): p. 104-106.
- Washim Khan, R.P., Karishma Chester, Shabana Parveen and Sayeed Ahmad, Hypoglycemic Potential of Aqueous Extract of *Moringa oleifera* Leaf and In Vivo GC-MS Metabolomics. *Frontiers in Pharmacology*, 2017. 8.
- Sohel Bin Azad, P.A., Shofiul Azam, Saad Mosharraf Hossain, Mohammad Ibtida-Bin Shahid, Mahmudul Hasan and J.M.A. Hannan *Anti-hyperglycaemic activity of Moringaoleifera is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fibre binding* Portland Press, 2017. 37.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clinic Nutr*. 2004; 79:727-747.
- Beecher GR. *Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake*. J. Nutr 2003; 133:3248S-3254S.
- Graf BA, Milbury PE, Blumberg JB. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence. *J. Med Food*. 2005; 8:281-290.

- Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:317S-325S.
- Hanhineva K, Torronen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkanen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010; 11:1365-1402.
- Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95:925-933.
- Bennett RN, Mellon FA, Foidl N, Pratt JH, Du pont MS, Perkins L and Kroon PA. Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees *Moringa Oleifera* and *Moringa Stepanopetala*, *J Agric Food Chem*, 2003, 51 (12) 3546-3553.
- Siddhuraju P and Becker K, Antioxidant properties of various extracts of total phenolic constituents from three different agoclimatic origins of *Moringa Oleifera*, *J Agric Food Chem*, 2003, 51; 8: 2144-2155.
- Gilani AH, Khalid A, Amin S, Siddiqui S and Salem R, Pharmacological studies on hipotensive and spasmolytic activities of pure compounds from *Moringa Oleifera*, *Phytother Res*, 1994; 8: 87-91.
- M. Mataa, F.A., M. Tafallac, P. Sanzc *El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2.* Gac Sanit, 2002. 16: p. 511-520

Fisiopatología de la obesidad

Adriana Leticia Perales Torres

Octelina Castillo Ruiz

Guadalupe Concepción Rodríguez Castillejos

San Juana Elizabeth Alemán Castillo

Departamento de Medio Ambiente y Nutrición

Universidad Autónoma de Tamaulipas

Introducción

La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica, y, de origen multifactorial en la que se involucran factores individuales, socioeconómicos y ambientales. Entre los factores mencionados, los individuales son modificables e incluyen: hábitos alimentarios, sedentarismo, horas de sueño, condiciones psicológicas (estrés), uso de fármacos, y aspectos genéticos [1,2]. Su relación con la obesidad se describe a continuación.

Hábitos alimentarios: la ingesta inadecuada de alimentos en cantidad o calidad, o el deficiente funcionamiento del proceso metabólico, ocasionan una mala nutrición [3]. En dicho sentido, la occidentalización de la dieta, en la que se ha agudizado la pérdida del consumo de frutas y verduras, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar obesidad [4]. Además, el consumo de bebidas y alimentos azucarados tiene una correlación positiva con la incidencia de sobrepeso y obesidad desde edades tempranas [5].

Sedentarismo: la Organización Mundial de la Salud (2017) informó que constituye uno de los principales factores de riesgo de mortalidad a nivel mundial y que, uno de cada cuatro adultos no tiene un nivel suficiente de actividad física. [6]. Por lo tanto, la práctica continua de actividad física ayuda a reducir el peso corporal, principalmente el porcentaje graso, y modifica muchas de las alteraciones metabólicas subyacentes al desarrollo de factores de riesgo cardiovascular. A su vez, también se ha demostrado una reducción de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva en personas con sobrepeso u obesidad [7].

Horas de sueño: una menor duración del sueño puede incrementar el apetito debido a una reducción de las concentraciones de leptina, un incremento de la grelina y una disminución de la sensibilidad a la insulina; además, puede

causar una alteración de la actividad neuronal que predisponga a los individuos a una mayor susceptibilidad a los estímulos alimentarios [8]. Algunos autores han expuesto que una desincronización del sistema circadiano favorece el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico, ya que puede perjudicar la regulación metabólica de lípidos y glucosa, o la respuesta a la insulina, contribuyendo a la fisiopatología de la obesidad. Además, dichos autores han demostrado que la adiponectina, y sus receptores ADIPOR1 y ADIPOR2 mostraron ritmicidad circadiana en el tejido adiposo de pacientes con obesidad severa [9].

Estrés: elevados niveles de exposición y percepción de estrés psicológico han sido vinculados con un número elevado de indicadores de conducta alimentaria impulsiva. El estrés psicológico crónico se relaciona con una mayor preferencia por alimentos altos en grasas y azúcar [10]. Además, la respuesta fisiológica del eje límbico-hipotalámico-pituitario-adrenal (LHPA) en respuesta a la exposición crónica de estrés da como resultado la secreción de glucocorticoides de las glándulas suprarrenales, cuya liberación promueve el consumo de calorías adicionales y, durante un período de tiempo suficientemente prolongado, ganancia de peso corporal [11].

Uso de fármacos: algunas clases de fármacos se han asociado con la ganancia de peso y la obesidad en humanos. Entre éstos, están las tiazolidinonas, fármacos antidiabéticos selectivos de los inhibidores de la reincorporación de la serotonina, y los fármacos antipsicóticos como la olanzapina [12].

Aspectos genéticos: se ha relacionado a la obesidad con la epigenética, que se define como “modificaciones heredables de la expresión de los genes que no se encuentran directamente determinadas por la secuencia del ADN”, por ejemplo, la metilación del ADN (en dinucleótidos CpGs) cuya hipermetilación suele acompañarse de una disminución de la expresión génica. En dicho sentido, una nutrición inadecuada puede originar modificaciones epigenéticas que podrían estar implicadas en un incremento del riesgo a sufrir enfermedades metabólicas. Los principales factores nutricionales relacionados con la regulación epigenética son los grupos donantes de metilos (metionina, folato, colina, biotina y vitaminas B2, B6 y B12), básicos para mantener los niveles de metilación del ADN y las histonas [13].

El sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo inducen la aparición de co-morbilidades importantes, como son el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, las patologías osteoarticulares, algunos tipos de cáncer, depresión y alteración de la función cognitiva [14], y debido a que el tejido adiposo es un órgano secretor activo, elabora una gran variedad de moléculas conocidas como

adipocitoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), leptina, resistina y adiponectina [15].

Hormonas e inflamación asociada a la obesidad

De las moléculas anteriormente citadas, la expresión de TNF- α en los adipocitos se correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina, por disminución de la señalización intracelular del receptor de insulina; con la hiperglicemia por disminución de la expresión de GLUT4 y de sortilina; con la hipertriglicéidemia por disminución de la actividad de la enzima LPL; bajos niveles de HDL por la disminución de su síntesis en hepatocitos y células intestinales; y aumento en la expresión del receptor LDL [16]. Por otra parte, la producción de interleucinas por el tejido adiposo en el sujeto obeso, particularmente la IL-6, se acompaña de disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa [17], disminución de la secreción de insulina y con mayor riesgo a desarrollar DMT2; indirectamente, aumenta la resistencia a la insulina por su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo cual causa hipercortisolemia [18]. La leptina puede regular el apetito a nivel cerebral a través de mediadores químicos, como el neuropéptido, la hormona estimulante de melanocitos, la proteína *agouti* (abreviada a AgRP, por su nombre en inglés, *agouti-related protein*), la hormona liberadora de corticotropina (HRG) y la colecistoquinina (CCK), su estímulo inhibe el hambre y la ingestión de comida [19]. Además, se ha observado resistencia a la leptina en seres humanos obesos, evidenciada por el aumento de su concentración sérica, por lo que la disminución del tejido adiposo resulta en una disminución de leptina circulante [20]. La resistina es otra de las adipoquinas que aumenta con la expansión de la masa adiposa, y estimula la síntesis de otros mediadores clásicos de la inflamación como interleucinas y TNF- α . También tiene un efecto nocivo a nivel endotelial, aumentando la expresión de factores de adhesión [21]. Existe evidencia genética de que la resistina puede desempeñar un papel en la susceptibilidad de DMT2 dado que un polimorfismo de un solo nucleótido en la región promotora está relacionado con la obesidad y la resistencia a la insulina en varias poblaciones de los Estados Unidos, Japón y Europa [22]. La inflamación asociada a obesidad altera la funcionalidad del tejido adiposo y favorece la lipólisis en los adipocitos dando como resultado elevados niveles de ácidos grasos libres en la circulación, muchos de ellos saturados [23].

La adiponectina, es otra sustancia secretada por los adipocitos, pero posee propiedades antiinflamatorias, inhibe la producción de TNF- α IL-6 y tiene efecto insu-

linosensibilizador en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético [24], reduce la resistencia a la insulina, y se asocia a reducción en el peso corporal cuando está presente en niveles elevados. Sujetos obesos y con diabetes tipo 2 presentan disminución de los niveles plasmáticos de esta proteína, reducción de HDL, elevación de triglicéridos y de. Fármacos como la metformina y la tiazolidionasa incrementan la adiponectina [25].

Tratamientos anti-obesidad

Existen diversas estrategias para inducir la pérdida de peso, la selección dependerá de las características de cada paciente. Sin embargo, cambios en los hábitos de alimentación y la práctica de actividad física continúan siendo indispensables para lograr y/o mantener el objetivo. Al respecto, se observó una reducción de peso a largo plazo en una intervención realizada a 47 pacientes con un IMC superior a 30 kg/m² en cuyo plan de alimentación se realizó una disminución de entre 500-1000 calorías en la ingesta diaria, combinada con práctica de ejercicio de intensidad moderada por 30 minutos diarios 5 días de la semana [26].

En otro estudio, 10 pacientes con un promedio de 42.5 años, candidatos a cirugía bariátrica fueron sometidos a ejercicio físico, apoyo psicológico y educación nutricional tres veces por semana durante tres meses; posterior a la intervención la masa corporal de los pacientes presentó cambios significativos ($p=0.004$), así como el IMC ($p=0.002$), porcentaje de masa grasa ($p=0.047$) y la condición física ($p=0.000$) [27].

Otros métodos para la reducción de peso incluyen la ingesta de fármacos; al respecto, la Food and Drug Administration (FDA) establece que para que un fármaco sea considerado efectivo para el tratamiento de la obesidad debe cumplir las siguientes características: una diferencia de peso respecto a un placebo $> 5\%$ al finalizar un año de tratamiento; y que el porcentaje de sujetos que pierdan más de un 5% de peso alcance al menos al 35% de los casos respecto al placebo [28].

Los fármacos pueden clasificarse en 3 grupos: 1) medicamentos que actúan periféricamente para alterar la absorción de grasas en la dieta; 2) medicamentos que actúan centralmente para disminuir la ingesta de alimentos; y 3) medicamentos que facilitan el gasto de energía. Los aprobados por la FDA son Fentermina (Adipex-P), Orlistat (Xenical), Lorcaserina (Belviq), Fentermina y topiramato (Qsymia); Naltrexone y Bupropion (Contrave) y Liraglutida (Saxenda) [29].

La fentermina, indicada para el tratamiento de la obesidad a corto plazo, es una amina simpaticomimética que se cree que suprime el apetito a través de la liberación de norepinefrina en el hipotálamo [30].

Orlistat, es un inhibidor selectivo de lipasa gástrica y pancreática y conduce a una disminución en la lipólisis y absorción de la grasa proveniente de la dieta [31]. Leves efectos secundarios gastrointestinales son comúnmente reportados con el uso de este medicamento [32].

Lorcaserina, es un neurotransmisor que regula el comportamiento alimentario, se trata de un agonista selectivo del receptor 5-HT_{2C} que activa específicamente los receptores 5-HT_{2C} sobre otros subtipos del receptor 5-HT. Esta característica de limita el riesgo de alucinaciones debido a la activación de 5-HT_{2A} y el riesgo de efectos cardiovasculares, incluyendo valvulopatía e hipertensión pulmonar, a través de los receptores 5-HT_{2B} [33].

Fentermina y topiramato, la primera aumenta la liberación de norepinefrina y, en menor medida, dopamina. Como resultado, suprime el apetito, disminuye el consumo de alimentos y aumenta la frecuencia cardíaca secundaria a niveles crecientes de catecolaminas, el topiramato modula los canales iónicos dependientes de voltaje, aumenta la actividad del neurotransmisor del ácido γ -aminobutírico (GABA) en los receptores GABA-A, antagoniza el subtipo AMPA / kainita del receptor del glutamato e inhibe las isoenzimas anhidrasas carbónicas II y IV [34].

Naltrexone y Bupropion, el Bupropion estimula las neuronas hipotalámicas pro-opiomelanocortina (POMC), con efectos posteriores que modulan la ingesta de alimentos y el gasto de energía. Naltrexone bloquea la autoinhibición del POMC hipotalámico mediada por el receptor opioide [35]. Esta reducción de la reactividad hipotalámica a las señales alimentarias a la vez que mejora la activación de las regiones implicadas en el autocontrol y la conciencia interna podría ser la base de sus beneficios terapéuticos en la obesidad [36].

Liraglutida, es un análogo acilado de péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con una secuencia de aminoácidos 97% homóloga al GLP-1 humano. Al igual que el GLP-1 nativo, la liraglutida reduce el peso corporal mediante la disminución de la ingesta calórica, al tiempo que estimula la secreción de insulina y reduce el glucagón a través de un mecanismo dependiente de la glucosa [37].

Se ha demostrado que el mecanismo para la pérdida de peso mediada por liraglutida implica un aumento en las señales de saciedad hipotalámica junto con una disminución en las señales estimulantes del apetito, lo que resulta en una ingesta de energía reducida [38].

Además de los fármacos, existen dispositivos diseñados para tratar la obesidad, los cuatro tipos aprobados por la FDA son: banda gástrica, sistemas de estimulación eléctrica, sistemas de globo gástrico, sistemas de vaciado gástrico [39].

- Banda gástrica. Se colocan alrededor de la parte superior del estómago dejando solo una pequeña porción disponible para la comida. Es un procedimiento por medio de tratamiento quirúrgico, que puede utilizarse en dos situaciones principales: en un individuo con obesidad grado III o con IMC de $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ en quien el riesgo quirúrgico no supere los posibles beneficios, y en pacientes con IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ que tengan comorbilidades” [40].
- Sistemas de estimulación eléctrica: el estimulador eléctrico se coloca en el abdomen para bloquear la actividad nerviosa entre el cerebro y el estómago: Consiste en dos electrodos colocados sobre las ramas vagales anterior y posterior a nivel de la unión esofagoátrica conectados a un regulador en posición subcutánea. Genera un bloqueo vagal intermitente que promueve la saciedad. Produce pérdidas de peso del 8% a los 2 años. Sus complicaciones más frecuentes son el dolor, la dispepsia, la disfagia y la náusea [41].
- Sistemas de globo gástrico: se colocan globos inflables en el estómago para ocupar espacio, “los globos intragástricos permiten a los pacientes sentir plenitud y finalmente reducir su ingesta de alimentos. Se hipotetiza que el balón intragástrico facilita la saciedad periféricamente al ser un obstáculo para el consumo de alimentos, disminuir el volumen intragástrico y retrasar el vaciamiento gástrico” [42]
- Sistemas de vaciado gástrico: se inserta un tubo entre el estómago y el exterior del abdomen para drenar los alimentos después de comer [39].

Lista de referencias

- Fernández-Travieso JC. Incidencia actual de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2016; 47 (1): 1-12.
- Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015; 33 (7): 673-689.
- Herrera F, Betancur D, Segura MR. Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobre peso y obesidad; péptidos biológicamente activos. *NutrHosp* 2014; 29 (1): 10-20.
- Martín-Calvo N, Ochoa MC, Marti A, Martínez-González MA, Miembros de GENOI. Asociación entre los macronutrientes de la dieta y la obesidad en la infancia y adolescencia; un estudio de casos y controles. *NutrHosp* 2013; 28 (5): 1515-1522.
- Saavedra JM, Dattilo AM. Factores alimentarios y dietéticos asociados a la obesidad infantil: Recomendaciones para su prevención antes de los dos años de vida. *RevPeruMedExp Salud Pública* 2012; 29 (3): 379-85. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/es/>
- Cordero, A, Masi, a MD, Galvez, E. Ejercicio físico y salud. *RevEspCardiol* 2014; 67 (9): 748-753.
- Martínez-Moyá M, Navarrete-Muñoz EM, García M, Giménez-Monzo D, González-Palacios S, Valera-Gran D et al. Asociación entre horas de televisión, actividad física, horas de sueño y exceso de peso en población adulta joven. *GacSanit* 2014; 28 (3): 203-208.
- Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *EndocrinolNutr* 2012; 59 (1): 50-61.
- Ortiz MS, Willey JF, Chiang JJ. Cómo el estrés psicológico se introduce bajo la piel. *RevMed Chile* 2014; 142: 767-774.
- Michopoulos V. Stress-Induced Alterations in Estradiol Sensitivity Increase Risk for Obesity in Women. *PhysiolBehav* 2016; 1 (166): 56-64.
- Doadrio LA. Importancia de los obesógenos en la adipogénesis y obesidad. *An Real AcadFarm* 2016; 82: 206-214.
- Milagro FI, Martínez, JA. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Revchilendocrinol diabetes* 2013; 6 (3): 108-114.
- Varela-Moreiras G, Alguacil LF, Aperte A, Aranceta E, Ávila J, Aznar JM et al. Obesidad y sedentarismo en el siglo XXI: ¿qué se puede y se debe hacer? *Nutrición hospitalaria* 2013; 28: 1-12.

- Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. *RevMedUniv Navarra* 2004; 48 (2): 49-54.
- Ramírez MM, Sánchez C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *NutrHosp* 2012; 27 (6): 1751-1757.
- Rubio-Guerra AF, Durán MB. Disfunción del tejido adiposo y síndrome metabólico. *Sx Cardiometaabólico Diabetes* 2014; 1: 31-37.
- Peralta-Romero JJ, Gómez-Zamudio JH, Estrada-Velasco B, Karam-Araujo R, Cruz-López M. Genética de la obesidad infantil. *RevMedInstMex Seguro Soc* 2014; 52(Supl 1): S78-S87.
- Irecta CA, Álvarez GC. Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. *Revista cubana de investigaciones biomédicas* 2016; 35 (2): 174-183.
- Lopez-Jimenez F, Cortes-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *RevEspCardiol* 2011; 64 (2): 140-149.
- Reyes M. Características biológicas del tejido adiposo: El adipocito como célula endógena. *RevMedClin Condes* 2012; 23 (2): 136-144.
- Roberts CK, Hevener AL, Barbard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *ComprPhysiol* 2013; 3 (1): 1-58.
- Solís-Martínez R, Hernández-Flores G, Jiménez-Luevano MA, Ortiz-Lazareno PC, Cancino-Marantes M, Cruz-Gálvez CC et al. Macrófagos del tejido adiposo, asociación con obesidad y alteraciones metabólicas. *Revista médica MD* 2016; 8 (1): 11-15.
- Navarro G, Ardiles L. Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación. *RevMed Chile* 2015; 143: 77-84.
- Shiordia J, Ugalde F, Cerón F, Vázquez A. Obesidad mórbida, síndrome metabólico y cirugía bariátrica: Revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Cirugía Endoscópica* 2012; 13 (2): 85-94.
- Carnero M, Álvarez P, Molares A, Álvarez M, Carnero O, Arias JR et al. Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años. *NutrHosp* 2014; 29 (2): 300-304.
- Delgado P, Caamaño F, Jerez D, Campos C, Ramírez R, Osorio A. Efectos de un programa de tratamiento multidisciplinar en obesos mórbidos y obesos con comorbilidades candidatos a cirugía bariátrica. *NutrHosp* 2015; 31 (5): 2011-2016.

- Rubio MA. Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco. *Endocrinol Nutr* 2014; 61 (10): 501-504.
- Narayanaswami V, Dvoskin LP. Obesity: current and potencial pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 116-147.
- Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, Zhou S, Fain R, Pilson R et al. Co administration of lorcaserin and phentermine for weight management: a 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity* 2017; 25 (5): 857-865.
- Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, Brauer R, Smeeth L. Orlistat and therisk of acute liver injury: self controlled case series study in UK. *Clinical Practice Research Datalink. The BMJ* 2013; 346: f1936.
- Hodkinson A, Gamble C, Tudur C. Reporting of harms out comes: a comparison of journal publications within published clinical study reports of or list at trials. *Trials* 2016; 17: 207-217.
- Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Anti-obesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95 (1): 53-66.
- Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/to mate for the treatment of obesity. *The annals of pharmacotherapy* 2013; 47: 340-349.
- Hong K, Herrmann K, Dybala C, Halseth AE, Lam H, Foreyt JP. Naltrexone/ bupropion extended release-induced weight loss is independent of nausea in subjects without diabetes. *Clinical obesity* 2016; 6: 305-312.
- Caixas A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/ bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug design, development and therapy* 2014; 8: 1419-1427.
- Wilding JPH, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, Le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes, obesity and metabolism* 2016; 18 (5): 491-499.
- Overgaard RV, Petri KC, Jacobsen LV, Jensen CB. Liraglutide 3.0mg for weight management: a population pharmaco kinetic analysis. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55:1413-1422. <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/obesitydevices/default.htm>
- Viloria-González. Cirugía bariátrica como modalidad de tratamiento en el paciente con obesidad mórbida. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* 2014; 71 (609): 85-98.
- Masmiquel LL. Obesidad: visión actual de una enfermedad crónica. *Medicina Balear* 2018; 33 (1): 48-58.
- Han S, Jai H, Soon H, Sun E, Keum B, Tae Y. Status of intragastric balloon for obesity treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (24): 5495-5504.

Diabetes y Disfunción Endotelial

*Dra. Anabel Bocanegra Alonso
QFB. Ruby Yusset Salas Licona
Departamento de Investigaciones Médicas
Universidad Autónoma de Tamaulipas*

Introducción

La disfunción endotelial se presenta en algún momento de la vida del paciente diabético, ya que la propia hiperglucemia crónica, provoca una serie de alteraciones vasculares que contribuye, además, a la presentación de la dislipidemia y la hipertensión. Existen marcadores del proceso inflamatorio que permiten identificar la disfunción del vaso, como la hiperhomocisteinemia, la Endotelina-1, el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular, entre otros métodos que se consideran invasivos; estos criterios diagnósticos, ayudarán a identificar a los pacientes con daño vascular e implementar el manejo oportuno.

Endotelio Vascular

El endotelio vascular, es un órgano, que cubre la superficie interna de los vasos sanguíneos, estructuralmente simple y funcionalmente complejo. No es un recubrimiento pasivo o barrera mecánica entre la sangre y los tejidos, es un órgano activamente comprometido en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos; debido a su íntimo contacto con la sangre, detecta fuerzas hemodinámicas que actúan sobre la pared vascular, así como también responde a señales químicas y libera sustancias vasoactivas, con gran versatilidad, ya que provoca funciones vasodilatadoras y vasoconstrictoras, hemostáticas o antihemostáticas. El endotelio no expresa de manera homogénea ya que depende del tipo de vaso sanguíneo y del territorio en el que se encuentre. Así, por ejemplo, la permeabilidad es especialmente importante en los endotelios capilares y su intensidad; el endotelio cerrado del tejido cerebral y el endotelio fenestrado del hígado, tienen formas diferentes de expresión y liberación de sustancias necesarias para la nutrición de los tejidos. [1] Las células endoteliales, reaccionan a los radicales libres. Los radicales libres participan en

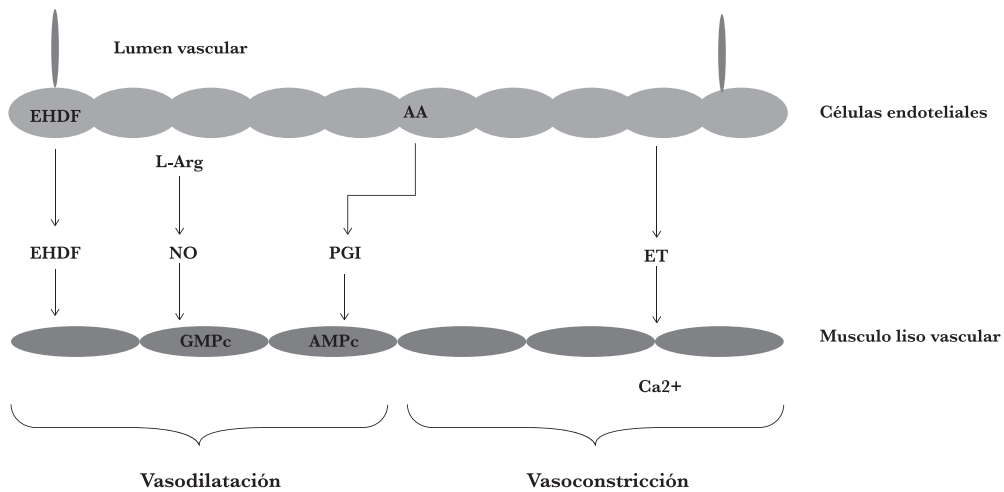
diversas funciones biológica, por ejemplo, activan proteínas, AP-1 y AP-2, que modulan la proliferación celular y la morfogénesis; aunado a lo anterior, se sabe que las especies reactivas de oxígeno (ROS) son capaces de modular la expresión de la proteína cinasa, que influye en el crecimiento celular y la activación de citocinas y en la angiogénesis. [2]

El endotelio es el órgano más extenso del organismo humano, con un peso aproximado de 1 800 g, y una superficie estimada de 1 500 m²; cumple importantes funciones como

- Creación de una superficie no trombogénica, lo que le permite a la sangre circular libremente en el interior de los vasos sanguíneos, impidiendo en condiciones normales, la adherencia plaquetaria y la formación de trombos o placas de ateroma.
- Mantenimiento del tono vascular, y por lo tanto la presión arterial sistémica, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras o vasoconstrictoras, de acuerdo con las necesidades para mantener la homeostasis.
- Mantenimiento y renovación de la estructura vascular o formación de nuevos vasos (angiogénesis).
- Equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis.
- Regulación de la composición de la matriz subendotelial.
- Control del crecimiento y la migración de la fibra muscular lisa subyacente.
- Control de la permeabilidad a moléculas y células durante la respuesta al proceso inflamatorio.

El Óxido nítrico (ON) es una de las principales moléculas producida por las células endoteliales y constituye el vasodilatador por excelencia. Se forma por la conversión metabólica de la L-arginina, aminoácido de origen no proteico, en L-citrulina, reacción catalizada por la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). [3]El ON producido en la célula endotelial (CE), difunde a las células del musculo liso vascular subyacente, llevando a la relajación de dichas células y a la vasodilatación ya conocida.

Otra sustancia producida por las CE, es la prostaciclina (PGI₂), que provoca la relajación del musculo liso vascular; produce otras moléculas vasoconstrictoras como la angiotensina II, la endotelina-1 y el tromboxano A₂, que se oponen a la acción de relajación de los vasos sanguíneos que ocasiona el ON y promueven además la agregación plaquetaria y la proliferación de las células musculares lisas. [4,5]



EHDF: Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
NO: Óxido nítrico
GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
AMPc: Adenosín monofosfato
PGI: Prostaciclina
AA: Ácido araquidónico

Figura 1. Esquema representativo del vaso sanguíneo y el efecto de las moléculas que participan en la vasodilatación y vasoconstricción.

Existen otros elementos producidos por el endotelio que dan a la sangre la capacidad de mantenerse en estado líquido, a pesar del contacto íntimo con la pared vascular. Es la trombosmodulina, el activador tisular del plasminógeno y los glucosaminoglucanos, que actúan contrariamente a sustancias trombogénicas, como el inhibidor del activador tisular, el factor tisular (TF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 (IL-1). Por lo anterior, el endotelio es considerado un tejido epitelial complejo, muy versátil, perteneciente al sistema neuroendocrino, con actividad vasodilatadora y vasoconstrictora; trombogénica y antitrombogénica, coagulante y anticoagulante, antiinflamatoria y proinflamatoria, proliferativa y antiproliferativa. Para llevar a cabo estas funciones, sintetiza moléculas con funciones vasoactivas y hormonales, neuropéptidos, neurotransmisores, citoquinas (TNF e IL-1); factores de crecimiento como el Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDFG) y el factor de crecimiento de fibroblastos (EGF); factores quimio atrayentes como la proteína 1 quimiotáctica de monocitos

(MCP-1); moléculas de adhesión celular (MAC), como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión plaquetoendotelial-1 (PCAM-1) y las selectinas E y P y receptores de membrana.[6,7] Esta serie de moléculas actúan de forma ordenada para mantener el equilibrio de la función vascular.

Disfunción endotelial

Se puede definir a la disfunción del endotelio (DE) como a la serie de alteraciones que afectan la síntesis, la liberación o la difusión o degradación de factores que se sintetizan en las células endoteliales, es decir, es la pérdida de la capacidad del endotelio para modular las funciones que se llevan a cabo en el vaso sanguíneo. Los mecanismos responsables pueden originarse tanto en los receptores, como por las señales intracelulares, o incluso por la falla en la respuesta de las células diana a las moléculas endoteliales.

La DE no es homogénea en sus características o en su distribución; los aspectos fisiopatológicos se relacionan con la enfermedad presente y dependen del lecho vascular afectado. [1, 6, 4] La edad constituye un elemento que predispone a la DE a través de un incremento del estrés oxidativo observado con el incremento de la edad. El género también ha sido valorado, involucrando a la concentración de estrógenos como responsable de estas diferencias. [8] De igual manera, la DE ocurre cuando existen enfermedades como la dislipidemia, la hipertensión arterial, la obesidad, el hiperinsulinismo y la diabetes mellitus; patologías asociadas a estrés oxidativo; así como otros factores de riesgo implicados en la aterogénesis: la hiperhomocisteinemia,[9] la formación de radicales libres de oxígeno, las infecciones crónicas, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico, todos con capacidad para activar y/o lesionar las células endoteliales y alterar sus funciones. Por su parte, la DE se ha detectado en prácticamente todas las enfermedades vasculares incluso antes de la presencia de manifestaciones clínicas. [1, 10]

De tal manera que la DE resulta en la adhesión de plaquetas y monocitos a la pared vascular, liberación de células musculares lisas, perturbación del equilibrio trombolítico-trombogénico y desregulación del tono vascular.

Diversos ensayos han demostrado que las arterias coronarias no son los únicos vasos afectados por la DE, sino también la microcirculación y la circulación periférica. Las células endoteliales lesionadas, por factores de riesgo como el hipercolesterolemia, producen cantidades anormales de óxido nítrico y se eleva la producción

de radicales superóxidos que llevan a mayor daño de vasos sanguíneos y de tejidos adyacentes. [11]

El estudio de la función endotelial

Muchos han sido los esfuerzos de investigadores, para encontrar un marcador universal suficientemente preciso y específico para el diagnóstico de la DE. Se intentó considerar como marcador de DE, a la elevación de las células endoteliales maduras circulantes y a las micropartículas endoteliales, aunque éstas, no se han correlacionado positivamente con la lesión del endotelio.

Actualmente se utiliza la medición de sustancias sintetizadas por el endotelio, reguladoras de las funciones, conocidas como marcadores de DE y las pruebas indirectas fundamentadas en la respuesta vasoactiva a drogas (vasodilatación con acetilcolina) o respuesta a estímulos mecánicos; para ello se utilizan técnicas invasivas como la coronariografía y métodos no invasivos como la ultrasonografía de alta resolución: eco doppler vascular y la tomografía por emisión de positrones. [4]

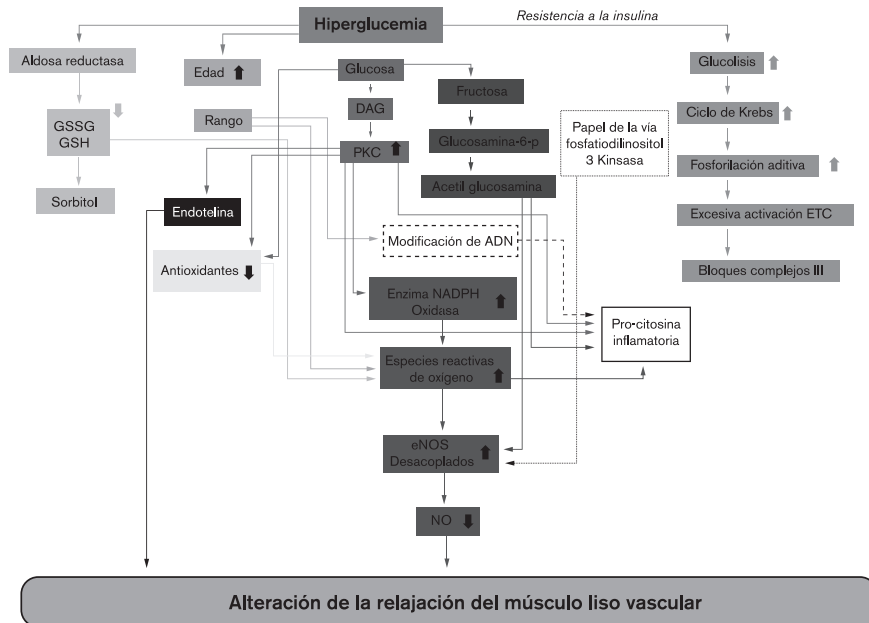
Disfunción endotelial y diabetes

La hiperglucemia crónica se asocia al aumento de la formación de productos avanzados de la glicosilación (AGEs) y una hiperactividad del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C. La aldosa reductasa es una enzima que cataliza la reducción de glucosa a sorbitol y está presente en el citoplasma de las células que no requieren la presencia de insulina para la captación de la glucosa, como el riñón, el tejido nervioso, el tejido vascular y el cristalino. El sorbitol no difunde fácilmente a través de las membranas, por lo que su aumento dentro de las células contribuye a incrementar la presión osmótica intracelular, ocasionando edema celular de los tejidos mencionados. [12]

La disfunción endotelial es un evento temprano en el curso de la DM tipo 2, incluso, existe evidencia de que los marcadores de DE están elevados antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. En la DM tipo 2, además de la hiperglucemia, también influyen la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante, en la aparición de la DE. Además, los pacientes diabéticos tienen igual riesgo de sufrir un infarto de miocardio, que un individuo que ha tenido un primer episodio crónico

y mueren 10 a 15 años antes que los de la población general y, sobre todo, por enfermedades vasculares. [13,14]

En la diabetes está afectada la síntesis de Óxido Nítrico, así como su disponibilidad y funcionalidad, lo que se ha demostrado por investigaciones en las que se estudia la relajación dependiente del endotelio. La sobreproducción de Especies Reactantes al Oxígeno (ROS), se considera como un vínculo causal entre la glucosa elevada y las principales vías bioquímicas involucradas en el desarrollo de las complicaciones vasculares de la diabetes. La producción de ROS inducida por la hiperglucemia desencadena varios mecanismos celulares que incluyen la vía de los polioles, el flujo de hexosamina, elevación de los productos finales de glicación avanzada (AGEs), la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la inflamación vascular mediada por NF- κ B, que finalmente conduce a la falla en la relajación de la musculatura lisa vascular. [15,16] La hiperglucemia y el aumento de ROS también dan como resultado una anomalía estructural y funcional del sistema eNOS. La resistencia a la insulina, otro signo importante de la diabetes inhibe la fosforilación de eNOS mediante la regulación negativa de la fosfoinositida 3-quinasa y la vía PI3K / Akt en el endotelio vascular, disminuyendo la producción de NO. [17] La figura muestra la cascada de reacciones, cuando ocurre la hiperglucemia en la célula endotelial.



Adaptado de Moon-Hyon H, 2014.

Figura 2. Posibles vías asociadas a hiperglucemia que induce disfunción del endotelio vascular.

Se ha demostrado que la hemoglobina glucosilada no solo es un parámetro útil para evaluar el grado de control metabólico que tiene un paciente con diabetes, además participa en la génesis de la disfunción endotelial. Una hemoglobina glucosilada elevada circulando libremente por el plasma puede inducir la disminución de la relajación mediada por el óxido nítrico, mediante la formación de radicales libres superóxidos [18,19, 20]

Otro marcador de DE que se encuentra elevado en paciente diabéticos es la endotelina, y se considera que su aumento en estos sujetos se relaciona con la aparición de la hipertensión arterial y la aterosclerosis, la cual puede ser más severa en este grupo de pacientes. Por otra parte, la hiperinsulinemia, suprime la expresión de la enzima cistationina β sintetasa, que interviene en la degradación de la homocisteína, para la síntesis de cistationina, aminoácido intermedio en la síntesis de cisteína, mecanismo que ocasiona hiperhomocisteinemia y aumento del estrés oxidativo y de la disfunción endotelial por este complejo mecanismo. [21,22]

Los pacientes diabéticos presentan niveles elevados en plasma, de marcadores de disfunción endotelial, como la trombomodulina, el Inhibidor 1 del Plasminógeno, el Factor de Crecimiento del Endotelio vascular (VEGF), la lipoproteína asociada con la fosfolipasa A2, la mieloperoxidasa y la enzima paraoxonasa-1, integrante de la lipoproteína de alta densidad, de importante papel protector contra la aterosclerosis por prevenir la oxidación de lipoproteínas e hidrolizar homocisteína. La evaluación de estos factores mencionados puede mejorar el diagnóstico oportuno de las Enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2, ayudando a evaluar la enfermedad microvascular y a proporcionar el manejo oportuno y evitar complicaciones. [21,23]

Otra molécula identificada como biomarcador de la disfunción endotelial es ADMA (del inglés “asymmetrical dimethylarginine”), un inhibidor competitivo fisiológico de la eNOS e impide, por consecuencia la síntesis de ON, de manera que, los niveles de ADMA se correlacionan negativamente con los niveles de ON, y además es considerado como un biomarcador de la resistencia a la insulina, encontrándose elevado en una variedad de enfermedades asociadas con el riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.[24]

Se ha demostrado que la presencia de proteinuria e hipoadiponectinemia, constituye un factor predictor de DE en los diabéticos tipo 2 con neuropatía diabética temprana.[25] La adiponectina, hormona producida por el tejido graso, participa en la regulación de la sensibilidad a la insulina y mejora esta, a través de dos mecanismos fundamentales, por un lado disminuye la síntesis de ácidos grasos libres y,

por otro, mejora la captación de glucosa por los adipocitos y las células musculares, además tiene acciones antiinflamatorias y antiaterogénicas al inhibir la actividad del factor de necrosis tumoral kappa; la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proliferación de las células musculares lisas de los vasos y la expresión de moléculas de adhesión al endotelio vascular, e incrementa la producción de ON. [22,26] A diferencia de otras hormonas, esta, se encuentra disminuida en el paciente obeso, el mecanismo por el que ocurre no es conocido. Dado que la adiponectina se estimula por la insulina y se inhibe por el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), la resistencia a la insulina y el incremento en la expresión del TNF, contribuirían al efecto negativo sobre la función vascular. [27]

Se ha considerado a la microalbuminuria y a la hiperuricemia como evidencias de la presencia de DE en los pacientes con daño cardiovascular. Además, existen actualmente novedosos biomarcadores de macrófagos circulantes que se relacionan con la inflamación vascular. [28]

Otros biomarcadores mencionados son la LDL oxidada y las células endoteliales circulantes (CECs). [29]

Las CECs son células endoteliales maduras que se han desprendido del endotelio. En personas sanas el nivel de CECs es bajo y los niveles incrementados de CECs se han asociado a la DE y a las enfermedades cardiovasculares. [30]

Una variante de la CECs son las micropartículas endoteliales (EMPs, del inglés “endothelial microparticles”), que son partículas de membrana de un diámetro menor a un micrómetro y que llevan marcadores endoteliales de superficie y enzimas. Los niveles circulantes de EMPs se correlacionan con el grado de DE y han sido establecidas como biomarcadores de pronóstico que predicen eventos cardiovasculares. [31]

En los humanos las EMPs están aumentadas en varias enfermedades, tales como aterosclerosis, estenosis de la válvula aórtica e hipertensión pulmonar. Las EMPs se asocian con la patogénesis de varias enfermedades cardiovasculares, principalmente iniciadas por una disfunción endotelial. [32]

Las EMPs contienen metaloproteinasas que son cruciales para favorecer el paso de las células de músculo liso de la capa media de la pared arterial hacia la íntima. Estas células sufren un proceso de proliferación y de migración y producen la matriz extracelular, proteoglucanos y otras proteínas que forman parte del ateroma. [33,34]

La medición o cuantificación de las CECs y las EMPs se basa en la detección inmune de marcadores o antígenos de superficie presentes en cada tipo de biomarcador. [35,36]

Steyers y Miller citan otros dos mecanismos causantes de la DE, la presencia de autoanticuerpos contra diferentes estructuras de la CE ha sido identificada en

algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. Estos anticuerpos han sido implicados en la generación de un proceso inflamatorio por medio de la inducción de la vía de NF- κ B y por medio de esta vía favorecerían la DE. [37]

Por otra parte, la Diabetes mellitus, se caracteriza por complicaciones ocasionadas por la micro y macroangiopatía, como la nefropatía, neuropatía, retinopatía y los eventos cardiovasculares ocasionado en cerebro o corazón.

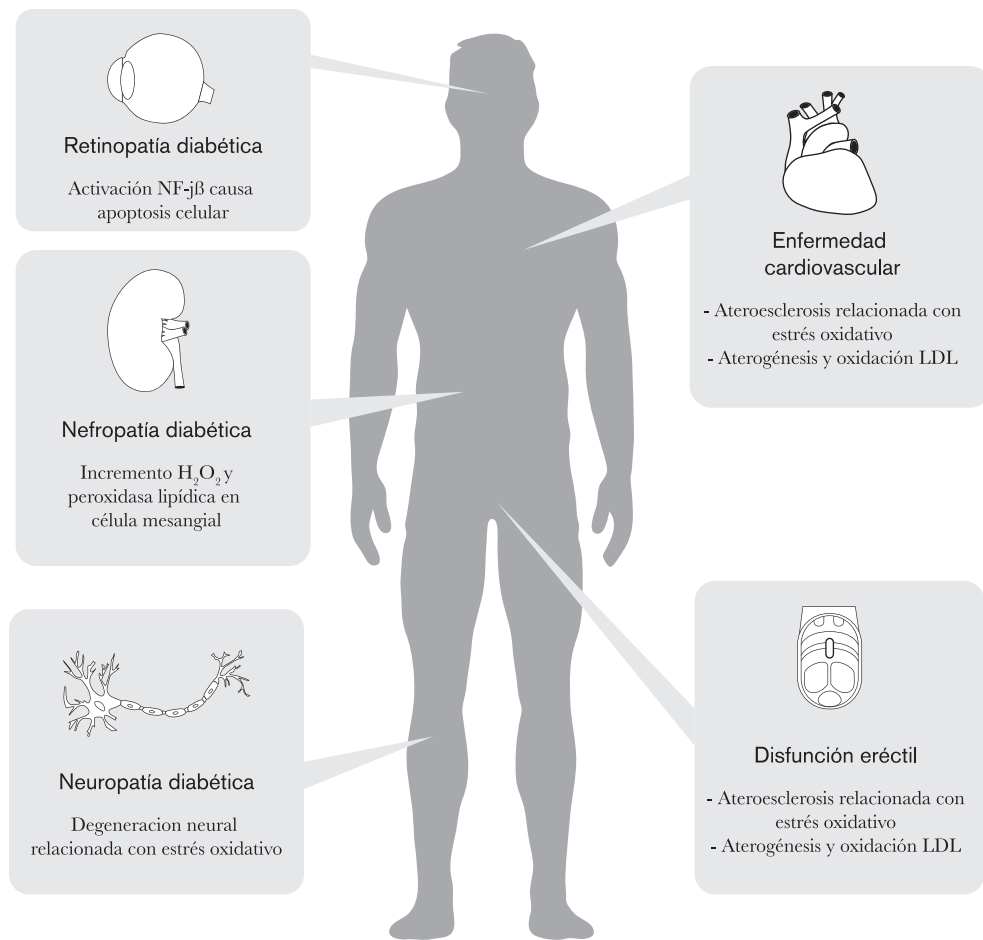


Figura 3. Trastornos micro y macrovasculares, ocasionados por el estrés oxidativo en los tejidos.

Varios estudios demuestran que la neutralización de moléculas reactivas ha sido capaz de inhibir significativamente el desarrollo de disfunción endotelial, miocardiopatía, retinopatía, nefropatía y neuropatía en pacientes con diabetes mellitus.

Estado protombótico en diabetes y Disfunción endotelial

Se ha encontrado que los pacientes con diabetes presentan anormalidades en la flexibilidad eritrocitaria, aumento de la viscosidad de la sangre, hiperagregabilidad e hiperactivación plaquetaria, generación intravascular de trombina y fibrinólisis disminuida. Todo esto contribuye a conformar un estado protrombótico, que influyen en la DE y que, a su vez, la agrava.

Se han descrito otras alteraciones del sistema de la coagulación en los diabéticos, tales como: aumento de los factores de la coagulación: fibrinógeno; factor VII, VIII, XI, XII, del factor Von Willebrand y el PAI-1; disminución en la concentración plasmática de antitrombina III y proteína C anticoagulante, lo cual predispone a la trombosis. En el caso del PAI-1, su producción es estimulada por el hiperinsulinismo, los ácidos grasos libres, las VLDL cargadas de triglicéridos y la inflamación crónica. Por su parte, el factor VIII es una proteína muy inestable, por lo que circula junto con el Factor de Von Willebrand formando con este un complejo mayor de estabilidad, considerando a esta Factor como un marcador de. [26,38,39,40]

Dislipidemia, diabetes y DE

La dislipidemia diabética se caracteriza por hipertrigliceridemia moderada, HDL disminuidas y presencia de LDL muy aterogénicas; y si bien, el colesterol total generalmente es normal, las elevaciones que suelen ocurrir y que generalmente no tienen repercusión clínica en el paciente no diabético, si incrementan el riesgo cardiovascular de 2 a 3 veces en el diabético. Recientemente se ha demostrado que el incremento posprandial en los niveles de la Apolipoproteína B-48 es una de las lipoproteínas aterogénica a considerar en los pacientes diabéticos. [41]

Actualmente se considera a la hipertrigliceridemia como un predictor de la enfermedad cardiovascular; así mismo se reconoce que las alteraciones lipoprotéicas dependientes de triglicéridos, no siempre son evidentes en ayuno, y si ocurren en estado posprandial, además asociada a la aparición de y a la cardiopatía isquémica, de ahí la importancia del estudio del perfil de lípidos después de alimentos, en el paciente diabético. Saxena y cols, evaluaron los triglicéridos plasmáticos, sustancias reactivas al ácido tiobutírico (TBARS), superóxido dismutasa (SOD) en ayuno y posprandial, después de alimentos ricos en grasas, en pacientes con diabetes y grupo

control, demostrando que el principal determinante del estrés oxidativo en la DM tipo 2, es el grado de elevación de los triglicéridos posprandiales, que pueden conducir a disfunción endotelial y complicaciones macrovasculares. [42]

Lo que ocurre en el paciente diabético, relacionado con los alimentos es un incremento de la síntesis hepática de VLDL debido a una mayor disponibilidad de ácidos grasos, como consecuencia de un aumento de la lipólisis. Por otro lado, también se producen alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas que contribuyen a crear un estado proaterogénico, en el que se presenta un aumento en la síntesis de apoproteína B100, la aparición de lipoproteínas ricas en triglicéridos con presencia de apolipoproteína E, y una mayor captación de estas lipoproteínas por el macrófago; modificaciones en la apoproteína A1 de las HDL, lo cual lo torna menos eficaz para retirar el colesterol de los tejidos, y la aparición de LDL y elevación de la lipoproteína A. La resistencia a la insulina es probablemente el núcleo de los mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia. [43,44]

Diabetes, hipertensión, obesidad y Disfunción endotelial

La obesidad está fuertemente asociada con la presión arterial alta, la dislipidemia y la diabetes tipo 2. Estas condiciones aumentan sinérgicamente el riesgo de eventos cardiovasculares. De gran interés es la disfunción endotelial, considerada como un factor primario en el desarrollo de la hipertensión en el paciente con diabetes. Se han propuesto mecanismos como el aumento de la vasoconstricción periférica y de la reabsorción de sodio en el túbulo renal; el aumento de la actividad simpática y la sobre-activación tanto del sistema renina-angiotensina como del sistema endocannabinoide y la resistencia a la insulina. [45]

La pérdida de la homeostasis vascular o desequilibrio entre los factores relajantes factores vasoconstrictores producidos por el endotelio, está presente en la obesidad humana y sus comorbilidades asociadas, promoviendo cambios en los patrones de presión y flujo y, en consecuencia, la hipertensión asociada a la obesidad. Incluso en sujetos normotensos, la función endotelial se deteriora progresivamente relacionado con la edad. [46]

El papel de la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la hipertensión fue confirmado por estudios que muestran que los pacientes no obesos, resistentes a la insulina, presentan la misma prevalencia de hipertensión que los individuos obesos. [47]

La insulina tiene importantes acciones vasculares que incluyen, la estimulación de la liberación de óxido nítrico dependiente del endotelio, lo que lleva a la vasodilatación y al aumento del flujo sanguíneo, favoreciendo la absorción de glucosa por el musculo esquelético. Otra vía distintiva de señalización de insulina en el endotelio es la regulación de la liberación del péptido vasoconstrictor Endotelina-1. Las acciones vasculares de la insulina desempeñan un papel central en el control de la homeostasis metabólica y hemodinámica, la cual se pierde en el estado de resistencia a la insulina que presenta el paciente con diabetes. [48]

El Sistema Renina-angiotensina (RAS), es un sistema importante involucrado en la hipertensión y obesidad. Se ha demostrado una mayor actividad del RAS, representada por una mayor actividad circulante de angiotensinógeno, renina, aldosterona y enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en la obesidad, tanto sistémicamente como en el tejido adiposo. [49,50]

El papel significativo de la Angiotensina II para estimular la reabsorción de sodio, reducir la natriuresis de presión renal y causar hipertensión en la obesidad, está respaldado por estudios que muestran que una reducción modesta en el peso corporal puede conducir a una actividad RAS significativamente reducida en plasma y tejido graso, y por lo tanto una reducción en la presión arterial. [51]

El sistema endocannabinoide, se ha convertido en un tema muy relevante debido a su importante papel en la regulación central y periférica de la ingesta de alimentos y el balance energético. [52]

Se ha demostrado que el aumento de la actividad de este sistema, contribuyen al aumento en la ingesta de alimentos y al desarrollo de factores de riesgo cardiovascular que acompañan al aumento de peso. Dado que el aumento de la adiposidad visceral se puede considerar como un vínculo entre el sobrepeso y la hipertensión, un sistema endocannabinoide desestimulado o sobre-estimulado, podría contribuir indirectamente a la hipertensión asociada a la obesidad; sin embargo, los ligandos cannabinoides endógenos, reducen la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca y son potentes vasodilatadores en una serie de preparaciones vasculares aisladas de animales normotensos no obesos, que implican mecanismos independientes del endotelio, por lo tanto no está clara la participación directa de un sistema endocannabinoide sobre estimulado, en la disfunción endotelial.

Dado el efecto de los cannabinoides como potentes hipotensores y vasodilatadores, este sistema podría representar un mecanismo compensatorio para contrarrestar el aumento de la presión arterial y la resistencia vascular en la hipertensión. [53]

La implicación del sistema endocannabinoide sobre-estimulado en la disfunción endotelial y la hipertensión asociada a la obesidad no se ha aclarado. Una actividad disfuncional del sistema endocannabinoide en la obesidad podría anular su efecto compensatorio para contrarrestar el aumento de la presión arterial y la disfunción endotelial como la observada en la hipertensión. Por lo tanto, no se puede descartar la participación directa del sistema endocannabinoide sobre-estimulado en la disfunción endotelial y la hipertensión asociada a la obesidad.

Como medir la Disfunción Endotelial

En la circulación coronaria, las pruebas no invasivas para la evaluación de la función endotelial coronaria incluyen ecocardiografía Doppler, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética por contraste de fase. Sin embargo, la prueba estándar de oro para la evaluación de la función endotelial coronaria requiere una angiografía coronaria invasiva; la angiografía coronaria cuantitativa puede usarse para examinar los cambios de diámetro en respuesta a infusiones intra-coronarias de vasodilatadores dependientes del endotelio, como la acetilcolina. La función endotelial de la microvasculatura coronaria se puede evaluar con técnicas de Doppler intra-coronario para medir el flujo sanguíneo coronario en respuesta a estímulos farmacológicos o fisiológicos. [54]

En la Circulación Periférica, la ecografía de la arteria braquial es una medida no invasiva ampliamente utilizada de la función endotelial. La oclusión del brazo superior durante 5 minutos produce una hiperemia reactiva después de liberar el manguito; este aumento en el estrés de cizalladura produce una vasodilatación mediada por flujo dependiente del endotelio. Es importante destacar que la disfunción endotelial evaluada por esta técnica se correlaciona con medidas de disfunción endotelial coronaria. [55]

La función endotelial vascular periférica puede evaluarse mediante pletismografía de impedancia venosa de Straingauge. Esta técnica examina el cambio en el flujo sanguíneo del antebrazo en respuesta a la administración intraarterial directa (arteria braquial) de agonistas. Las medidas no invasivas de la distensibilidad arterial y la morfología de la forma de onda proporcionan un marcador de salud vascular. [56]

Las medidas no invasivas incluyen a los biomarcadores ya mencionados como la hiperhomocisteinemia, cuantificación de triglicéridos postprandial, Apolipoproteínas y Endotelina-1.

Fármacos en la disfunción del endotelio

Existe evidencia que permite afirmar que no hay mejor medida terapéutica para evitar la aparición de y/o disminuir sus efectos adversos en los diabéticos, que el logro de un control metabólico óptimo, lo cual puede obtenerse mediante terapéutica no farmacológica, como se ha señalado en otro capítulo, con modificaciones en los estilos de vida, o combinando esto con el uso de drogas.

Además de la modificación, o supresión, de los factores de riesgo, en la actualidad se utilizan medicamentos que han demostrado mejorar la función vasodilatadora del endotelio en diversos ensayos clínicos. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los hipolipemiantes como las estatinas, diversas sustancias antioxidantes, los estrógenos sintéticos[57]y el ácido fólico.

Con respecto al efecto de los IECA sobre la función endotelial, el estudio TREND (*Trial en Reversan Endotelial Disfunción*) demostró que, después de 6 meses de tratamiento con quinario, mejoró la DE coronaria en pacientes con mínima aterosclerosis y leve hiperlipemia. [58] Además de su influencia beneficiosa sobre la motilidad de las arterias pericárdicas, los IECA parecen tener también un efecto positivo en la regulación de la motilidad de los vasos de resistencia.[59]Varios mecanismos pueden ser la causa de estos efectos: la disminución del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II sobre las paredes de los vasos, la inhibición de la producción de endotelina, que es estimulada por la angiotensina II y, además, la liberación de bradicinina, la cual promueve, a su vez, la producción de ON.[60]

El tratamiento de la hipercolesterolemia también tiene un efecto beneficioso sobre la DE. La reducción del colesterol sérico se ha visto asociada a una reducción de episodios coronarios, mejoría de la supervivencia y disminución de la isquemia miocárdica. Sin embargo, es interesante recordar que el tratamiento con estatinas puede mejorar la función endotelial independientemente de la reducción de las cifras de colesterol en pacientes con enfermedad coronaria. [61]En los estudios con hipolipemiantes se observó una disminución de episodios coronarios en pacientes hipercolesterolémicos, e incluso en aquellos que tenían un valor medio de colesterol, a pesar de que en la angiografía se evidenciase sólo una mínima regresión de las placas de ateroma. Estos resultados orientan hacia la posibilidad de que el efecto beneficioso de estos fármacos se asocie no sólo a su capacidad para disminuir las cifras de colesterol, sino a una reducción de la actividad inflamatoria de las placas de ateroma. Las estatinas pueden también, de este modo, mejorar la función del endotelio. [62] Otros

estudios experimentales demostraron así mismo que las estatinas ejercen un efecto modulador directamente sobre la enzima que regula la producción del ON. [63]

El aumento del estrés oxidativo se ha relacionado también con una alteración de la función endotelial en la aterosclerosis. De acuerdo con esto se ha señalado que el efecto antioxidante de las vitaminas C y E puede mejorar la función endotelial en pacientes con una alta concentración de LDL. [64,65]

Más recientemente se ha demostrado que, en sujetos con hiperhomocisteinemia, el suplemento de ácido fólico mejora la DE asociada a esta alteración metabólica, con potenciales beneficios en el proceso aterosclerótico. [66,67]

Un nuevo ensayo clínico en pacientes diabéticos con DE, utilizando los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), específicamente, la linagliptina y voglibose, ha demostrado que la linagliptina mejora los niveles séricos del péptido I similar al glucagón, la adiponectina de alto peso molecular y reduce los niveles séricos de glucosa e insulina y la disfunción endotelial evaluada mediante hiperemia reactiva y el tono de arterias periféricas, posterior a un manejo de tres meses, demostrando que la linagliptina puede ser un fármaco útil para el manejo de la DE. [68]

Conclusiones

El endotelio es un tejido complejo, que cumple múltiples funciones, desde la homeostasis vascular hasta aquellas relacionadas con el paso de sustancias hacia las células y tejidos del cuerpo.

El estado de disfunción endotelial se caracteriza por un endotelio que presenta una alteración fenotípica y funcional caracterizada por una actividad procoagulante, proinflamatoria, prooxidante y proliferativa que favorece todos los estados de la aterogénesis. En este estado es característica la menor producción o disponibilidad de NO.

Entre los mecanismos propuestos para explicar este estado de disfunción se cita principalmente el estrés oxidativo y la inflamación crónica de bajo grado.

La medición de la funcionalidad endotelial se realiza mediante diversas técnicas y puede ensayarse en la circulación coronaria y/o periférica. Un endotelio sano se dilata en respuesta a la hiperemia reactiva o después de un estímulo farmacológico, incluyendo la infusión de un vasodilatador dependiente del endotelio. En el estado de disfunción endotelial la dilatación dependiente del endotelio se reduce o no se produce.

También se puede medir la actividad endotelial mediante biomarcadores sanguíneos, tales como NO, ADMA, moléculas de adhesión, LDL oxidada, CECs y EMPs.

Lista de referencias

- Esteller A. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutr. Hosp.* 2005; XX (1):5-17.
- Ceballos G, Ramírez I, Calzada CC, Olivares IM. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Rev. Endoc. Nutr.* 2006;14(4):233-6.
- Acosta AG, Añez J, Andara CV, Bermúdez V, Bermúdez F. Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico. *Arch. Venez. Farmacol Terap.* 2006;25(2):54-9.
- Alexánder E, Calleja R, Martínez A, Lamothe PA, Ochoa JM, Meléndez G, et al. El impacto de la detección de disfunción endotelial en la aterosclerosis: estudio mediante tomografía por emisión de positrones. *Arch. Cardiol Méx.* 2010;80(1):36-40.
- Storino MA, Contreras MA, Rojano J, Serrano R y Nouel A. Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo: un viaje hacia el daño endothelial. *Rev. Colombiana de Cardiología.* 2014;21(6):392-398.
- De la Viga VM, Rodríguez MG, Quintana MG. *La disfunción endotelial: una propuesta hacia el cambio* [monografía en Internet]. Argentina Intermedicina; 2007
- Velcheva I, Damianov P, Antonova N, Stoyneva Z, Mantarova S, Dimitrova V. Hemorheology and vascular reactivity in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin. Hemorheol Microcirc* 2011; 49(1-4): 505-511.
- Arpa A, González O, Roldós E, Borges A, Acosta R. *El síndrome metabólico como factor de riesgo para la disfunción endotelial.* Rev cubana Med Milit [serie en Internet]. 2007 [citado 12 de octubre de 2011];36(1).
- Huijberts MS, Becker A, Stehouwer CD. Homocysteine and vascular disease in diabetes: a double hit? *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):993-1000.
- Tyagi SC, Hayden MR. Role of nitric oxide in matrix remodeling in diabetes and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2003;8(1):23-8.
- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.* 1993; 9:2546-2551
- Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets.* 2005; 6 (4): 475-486.
- Charvat J, Michalova K, Chlumsky J, Valenta Z, Kvapil M. The association between left ventricle diastolic dysfunction and endothelial dysfunction and the results of myocardial SPECT in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J. Int. Med. Res.* 2005;33(5):473-82.

- Poveda J, Núñez S, Arauz G. Disfunción endotelial en el paciente diabético Tipo 2. *Rev. Costarric. Cardiol.* 2003;5(3):19-23.
- Rodríguez L, López P, Petidier R, Neira M, Solís J, Pavón I, et al. Effect of glycaemic control on the vascular nitric oxide system in patients with type 1 diabetes. *J. Hypertens.* 2003;21(6):1137-43.
- Endemann DH, Schiffrin EL. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6(2):85-9.
- Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000;101(13):1539-1545
- Rodríguez L. Diabetes, hemoglobina glicosilada y disfunción endotelial. *Nefrología.* 2000; XX (supl 1):31.
- Home P. Contributions of basal and post-prandial hyperglycaemia to micro and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005;21(7):989-98.
- Toro R, Segura E, Nuñez-Cortes JM, Pedro-Botet JC, Quezada-Feijoo M, Mangas A. Relationship between lipoprotein (a) and micro/macro complications in type 2 diabetes mellitus: a forgotten target. *Journal of Geriatric Cardiology (2015) 12:* 93-99
- Rigla M, Pérez A, De Leiva A. Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación e hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. *Cardiovas Risk Factors.* 2001;10(5):296-302.
- Hernández V, Toledo I, Sánchez F, López G, Vadillo M. Homocisteína y enfermedad vascular en diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Endocrinol. Nutr.* 2001;9(4):170-5.
- Tilton RG. Diabetes vascular dysfunction: links to glucose-induced reductive stress and VEGF. *Microsc Res Tech.* 2002;57(5):390-407.
- Lee W., Lee, H. J., Jang, H. B., Kim, H.-J., Ban, H.-J., Kim, K. Y, Lee, H.-J. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is identified as a potential biomarker of insulin resistance in skeletal muscle. *Scientific Reports*, 8, 2133. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-20549-0>
- Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1621-7. 64. Museteanu P, Dumitrache C. Update on the metabolic syndrome possible therapeutic targets. *Rom. J. Endocrinol.* 2004;42(1-4):3-10.

- Rosenson RS. Evaluación del riesgo en distintos espectros de síndrome metabólico. *Am. J. Cardiol.* 2005;96(Suppl):8E-10E.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectina and vascular inflammatory disease. *Curr. Opin. Lipidol* 2003; 14:561-6.
- Díaz Alonso, Y., & León Ramentol, C., & López Lamezón, S., & Alarcón Martínez, Y., & Quesada Leyva, L. (2016). Microalbuminuria como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. *Archivo Médico de Camagüey*, 20 (6), 619-627.
- Muniyappa, R. & Sowers, J. (2013). Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev. Endocr. Metab. Disord*, 14, 1, 5-12.
- Mudau, M., Genis, A., Lochner, A. & Strijdom, H. (2012). Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.*, 23(4), 222-231.
- Heiss, C., Rodríguez-Mateos, A. & Kelm, M. (2015). Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 22(14), 1230-1242.
- Helbing, T., Olivier, C., Bode, C., Moser, M. & Diehl, P. (2014). Role of microparticles in endothelial dysfunction and arterial hypertension. *World. J. Cardiol*, 6(11), 1135-1139.
- Tabas, I., García-Cardena, G. & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *Cell Biology*, 209(1), 13-22.
- Paudel, K., Panth, N. & Kim, DW. (2016). Circulating endothelial microparticles: a key hallmark of atherosclerosis progression. *Scientifica*, 2016, 1-9.
- Nunes-Franca, C., de Oliveira-Izar, M. C., do Amaral, J., Melo-Tegani, D. & Helfenstein-Fonseca, A. (2010). Microparticles as potential biomarkers of cardiovascular disease. *Arq. Bras. Cardiol*, 104(2), 169-174.
- Thomashow, M., Shimbo, D., Parikh, M., Hoffman, E., Vogel-Claussen, J., Hueper, K., et al. (2013). Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *Am J Respir. Crit. Care Med*, 188(1), 60-68.
- Steyers, C. & Miller, F. (2014). Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int. J. Mol. Sci*, 15, 11324-11349.
- Schrön K. Blood vessel wall interactions in diabetes. *Diabetes*. 1997;46(Suppl 2): S115-8.
- Esmatjes E, Vidal J. Patología del corazón de origen extracardíaco. Repercusión cardíaca de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(8):661-70.
- Cheol-Young P, Joong-Yeol P, Jongwon Ch. Increased postprandial apolipoprotein B-48 level after a test meal in diabetic patients: A multicenter, cross-sectional study. *Metabolism* 2016; 65 Num. 6; 843-851.

- Saxena R, Madhu SV, Shukla R, Prabhu KM, Gambhir JK. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. *Clin. Chim Acta.* 2005;359(1-2):101-8..
- Lankin VZ, Lisina MO, Arzamastseva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminniy AI, et al. Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. *Bull Exp. Biol. Med.* 2005;140(1):41-3.
- Hernández C, Simó R. Lipoproteína (a) y diabetes mellitus. *Endocrinología.* 1994;41(1):20-4.
- Lobato, N. S., Filgueira, F. P., Akamine, E. H., Tostes, R. C., Carvalho, M. H. C., & Fortes, Z. B. (2012). Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(5), 392–400. <http://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500058>
- Novel aspects of endothelium-dependent regulation of vascular tone. Villar IC, Francis S, Webb A, Hobbs AJ, Ahluwalia A. *Kidney Int.* 2006 Sep; 70(5):840-53.
- Insulin resistance and hypertension: The Insulin Resistance Atherosclerosis study. Saad MF, Rewers M, Selby J, Howard G, Jinagouda S, Fahmi S, Zaccaro D, Bergman RN, Savage PJ, Haffner SM. *Hypertension.* 2004 Jun; 43(6):1324-31.
- Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, Montagnani M Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005 Aug; 289(2):H813-22.
- Barton M, Carmona R, Morawietz H, d'Uscio LV, Goettsch W, Hillen H, Haudenschild CC, Krieger JE, Münter K, Lattmann T, Lüscher TF, Shaw, S. Obesity is associated with tissue-specific activation of renal angiotensin-converting enzyme in vivo: evidence for a regulatory role of endothelin. *Hypertension.* 2000 Jan; 35(1 Pt 2):329-36.
- Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma. *AMHypertension.* 2005 Mar; 45(3):356-62.
- The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B., Pasquali, R. *Endocr Rev.* 2006 Feb; 27(1):73-100.
- Wheal AJ, Bennett T, Randall MD, Gardiner SM. Cardiovascular effects of cannabinoids in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol.* 2007 Nov; 152(5):717-24.

- Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis.* 2001 Sep; 12(6):445-54.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Coll Cardiol.* 1995 Nov 1; 26(5):1235-41.
- Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Hypertens.* 2005 Jan; 23(1):7-17.
- Collins, P. *Estrogen deficiency and syndrome X. En Kaski JC, editor. Chest pain with normal coronary angiograms.* Boston: Kluwer Academic Publishers, Boston 1999;115-122.
- Mancini, GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94:258-265.
- Schlaifer, JD, Wargovich TJ, O'Neill B, Mancini GB, Haber HE, Pitt B Et al. Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction. *Am J. Cardiol.* 1997;80: 1594-1597.
- Busse, R, Fleming I, Hecker M. Endothelium-derived bradykinin: implications for angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993;22 (Supl 5): 3.
- Gokce, N, Keaney JF Jr, Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99:3234-3240.
- Levine, GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995;332: 512-521.
- Laufs, U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-1135.
- Gokce, N, Keaney, JF Jr, Frei, B, Holbrook, M, Olesiak, M, Zachariah, BJ et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99:3234-3240.
- Kugiyama, K, Motoyama T, Doi H, Kawano H, Hirai N, Soejima H Et al. Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-

- tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1512-1518.
- Whisnant, JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 1997;28: 1840-1844.
- Woo, KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 2002-2006.
- Cachofeiro, V, Miana M, Martín B, De los Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes.* 2006;4(4):195-204.

Síndrome metabólico

Dra. Marisol Rosas Díaz

Dra. Martha Beatriz Ramírez Rosas

Departamento de Farmacología Cardiovascular

Universidad Autónoma de Tamaulipas

El síndrome metabólico (también conocido como síndrome X, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, síndrome de Reaven).

Un poco de Historia

El Síndrome Metabólico, fue reconocido hace más de 90 años en la literatura médica y ha recibido diferentes denominaciones a través del tiempo; no se trata de una enfermedad única, sino de un conjunto de problemas de la salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida.

El síndrome metabólico, fue descrito por primera vez por Kylin en la década de 1920 y se asoció al conjunto de hipertensión, hiperglucemia y gota[1].

Dos décadas más tarde, Vague notó que la presencia de adiposidad en la parte superior del cuerpo (obesidad androide), fue el tipo más frecuente asociado con diabetes y enfermedad cardiovascular (CVD) [2].

Oficialmente, el síndrome metabólico surgió en 1988, cuando Gerald Reaven llamó síndrome X” a la agrupación de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión, “nueva” entidad nosológica que en 1999 la OMS (Organización Mundial de la Salud) denominó “síndrome metabólico” [3].

En 1989, Kaplan lo renombró “el cuarteto de la muerte”, sugiriendo la asociación entre obesidad central, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, posteriormente sumaron la “resistencia a la insulina” [4].

Recientemente la OMS determinó que el término “síndrome metabólico”, sigue siendo el concepto más útil y descriptivo, ampliamente aceptado para definir la coexistencia de varias alteraciones metabólicas que implican un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, arterosclerótica y diabetes tipo 2 [5].

Definiendo al síndrome metabólico

No es una enfermedad *per se*, sino más bien un conjunto de factores de riesgo asociados a diferentes enfermedades metabólicas.

La incidencia del síndrome metabólico está aumentando a un ritmo alarmante, convirtiéndose en un importante problema de Salud Pública en todo el mundo. El síndrome metabólico está representado por un grupo de trastornos interrelacionados, que incluyen: resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, e hipertensión.

El síndrome metabólico, es definido por un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que se asocian a un aumento en el riesgo a padecer enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y diabetes.

Afecta grandemente a la población latina, la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), señaló que la presencia de síndrome metabólico en la población adulta aumenta 3 veces la probabilidad de sufrir un ataque al corazón y accidente cerebrovascular y aumenta 5 veces la probabilidad de desarrollar la diabetes tipo 2 [6, 7].

Debido a ello es de gran importancia identificar cada uno de los factores de riesgo de manera temprana, para retrasar o evitar sus complicaciones.

¿Qué causa el síndrome metabólico?

La causa subyacente del síndrome metabólico continúa desafiando a los expertos, sin embargo, la resistencia a la insulina y la obesidad son factores centrales en la aparición del síndrome metabólico; aunado a ello la hiperglucemia, dislipidemias, e hipertensión (Figura 1). Se establece como síndrome metabólico la presencia de tres o más factores de riesgo; sin embargo, hay otros factores asociados a considerar, como son: la carga genética, la inactividad física, el envejecimiento y un estado pro inflamatorio sostenido [8, 9].

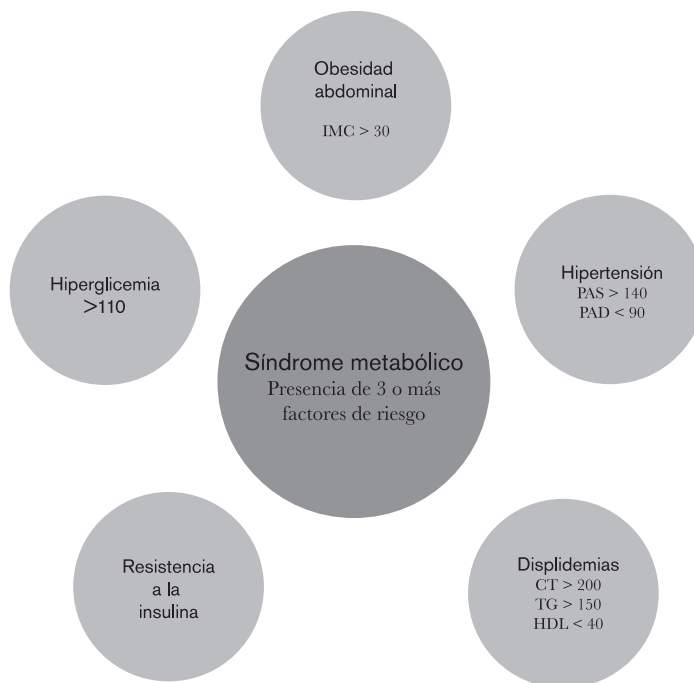


Figura 1. Constelación de anomalías en el síndrome metabólico

Resistencia a la insulina e hiperglucemia

La resistencia a la insulina ocurre cuando las células de los tejidos (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo principalmente) se vuelven menos sensibles (y eventualmente resistentes) a la acción de la insulina [10].

La insulina, es una hormona peptídica de 51 aminoácidos codificada en el brazo corto del cromosoma 11 y sintetizada por los islotes de Langerhans de la célula β pancreática [10]. En respuesta a la ingesta de los alimentos y a un aumento en los niveles de glucosa se secreta la insulina. La primera etapa o fase rápida de secreción, inicia en el primer minuto posterior a la ingesta y presenta un pico máximo de secreción a los 3-5 minutos. Su duración total es de aproximadamente 10 minutos y en esta primera fase se secreta la insulina ya sintetizada o preformada. La segunda fase de secreción de insulina se hace aparente a los 10 minutos posteriores a la ingesta de alimentos. El tiempo de duración de esta fase es proporcional al tiempo en que los niveles de glucosa circulante permanecen elevados. En condiciones normales este periodo se puede extender hasta 120-180 minutos. [11]

La insulina es una hormona anabólica que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos. Dentro de sus principales funciones se encuentran: la captación de la glucosa en el músculo y en el tejido adiposo al favorecer la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular, la síntesis de glucógeno hepático y muscular, la supresión en la síntesis hepática de la glucosa, la activación de la bomba Na/K ATPasa en el tejido adiposo y muscular, la síntesis de proteínas, la captación de aminoácidos y la expresión genética. [12] Cuando, por alguna razón, se interfiere en la acción de la insulina, se presenta un estado de resistencia que consecuentemente afectará las funciones asociadas a ésta. En la resistencia a la insulina, la glucosa ya no puede ser absorbida; es decir no entra al interior de las células y permanece con concentraciones elevadas en sangre, desencadenando la necesidad de más y más insulina.

El consumo creciente de altas concentraciones de insulina (hiperinsulinemia), debilita y desgasta las células beta y una vez que el páncreas ya no produce insulina la persona se vuelve hiperglucémica. [12]

Un procedimiento simple, poco invasivo que permite establecer la resistencia a la insulina es el índice HOMA (*Homeostasis ModelAssessment*), $HOMA -IR = \frac{[\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U}/ \text{ml}) * \text{glucosa plasmática en ayuno } (\text{mmol}/\text{L})]}{22.5}$, al cual se le considera un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica o bien para desarrollar diabetes mellitus [13].

También lo utilizan los profesionales de salud (médicos clínicos, nutriólogas, epidemiólogos) en casos de hígado graso no alcohólico como predictor del Síndrome Metabólico. El HOMA -IR fue propuesto como un modelo matemático en 1985, por David Matthews y colaboradores en Oxford Inglaterra. El acrónimo HOMA -IR representa las siglas en inglés del modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. Utiliza dos simples parámetros de laboratorio, la glucosa y la insulina en ayunas. Valora si existe un “bloqueo o resistencia” periférica a la acción de la insulina y evalúa indirectamente la función de las células beta del páncreas [14, 15]. En condiciones normales existe un equilibrio entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Cuando un paciente tiene “resistencia a la Insulina” se considera que presenta una disminución de la función biológica de esta hormona que obliga a generar un incremento en sus concentraciones plasmáticas con el fin de mantener la homeostasis [15, 16].

Sobrepeso y Obesidad Central

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la obesidad se ha duplicado y en algunos países se ha triplicado alrededor del mundo, en los últimos 20 años y México no es la excepción; datos de la Encuesta Nacional de Salud refieren que el 70% de la población mexicana presenta sobrepeso y un 30% obesidad [17, 18].

La obesidad, es un desorden metabólico y nutricional existente con graves consecuencias para la salud; constituye un factor de riesgo independiente que se asocia a enfermedades cardio metabólicas como son: la diabetes tipo2, hiperlipidemia, hipertensión, enfermedad coronaria, además de osteoartritis y a algunas manifestaciones de cáncer [19].

El sobrepeso es definido por la OMS como el IMC mayor a 25 y la obesidad mayor a 30. El Índice de Masa Corporal (IMC), es el parámetro más comúnmente utilizado para medir sobrepeso y obesidad. El IMC es calculado como el peso en Kg dividido entre la estatura en m².

$$IMC = \text{peso (kg)} / \text{Estatura (m)}^2$$

De acuerdo a los criterios de la OMS, un IMC mayor a 25 indica sobrepeso y mayor a 30 obesidad [20, 21].

Durante el desarrollo de la obesidad, la acumulación de tejido adiposo suele presentarse primordialmente en ciertas regiones del cuerpo, por lo que se ha dividido en obesidad “androide y ginecoide” (Figura 2).

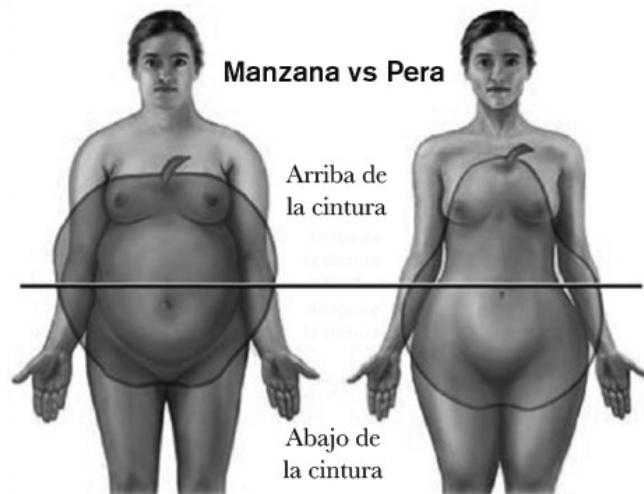


Figura 2. Clasificación de la obesidad de acuerdo a la distribución corporal de la grasa (Tomada de A.D.A.M. Health Illustrated Encyclopedia).

La obesidad ginecoide, se relaciona con alteraciones mecánicas osteoarticulares y trastornos vasculares venosos inferiores; se caracteriza por la distribución de grasa en la parte inferior del cuerpo (abdomen, cadera, región glútea y muslos) siendo más común en mujeres que en hombres [22]. La obesidad androide, presenta acumulación de grasa en la parte central del cuerpo, especialmente en la región visceral; este tipo de obesidad se correlaciona con anormalidades diabetogénicas y aterogénicas [23].

El IMC, nos indica de manera global la presencia de sobrepeso (Tabla 1), pero no proporciona información precisa sobre la distribución de la grasa corporal. La distribución de la grasa corporal se puede verificar a través de varios parámetros antropométricos. En los últimos años, se han propuesto nuevos indicadores para evaluar la adiposidad central, como la circunferencia de la cintura, y en niños la relación cintura / altura y la circunferencia del cuello.

La obesidad central, es el exceso de grasa corporal en el abdomen, el cual es medido simplemente por la circunferencia de la cintura [24].

Cuadro 1. Relación de obesidad (OMS, 2010)

Clasificación	IMC (Kg/m²)	Riesgo de comorbilidades
Bajo peso	< 18.5	Bajo
Normal	< 18.5 - 24.9	Promedio
Sobrepeso	≥ 25.0 – 29.9	Incrementada
Obesidad Clase 1	30.0 - 34.9	Moderada
Obesidad Clase 2	35.0 – 39.9	Severa
Obesidad Clase 3	≥ 40.0	Muy Severa

Hiperglicemia

La hiperglucemia (niveles elevados de azúcar en sangre > 120 mg/dL, es un factor de riesgo importante del síndrome metabólico, y podría originar daño cardiovascular y diabetes.

La hiperglicemia se presenta a través de diferentes mecanismos, como la activación de la proteína quinasa C, las vías de poliol y hexosamina, la producción avanzada de productos finales de glicación. Todas estas vías, en asociación con la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, promueven la acumulación de especies de oxígeno reactivo (ERO) que, a su vez, promueven el daño celular y contribuyen al desarrollo y la progresión de las complicaciones diabéticas [25]. La hiperglicemia

se ha asociado a daño en diferentes órganos incluyendo la retina (retinopatía), riñón (nefropatía), corazón (enfermedades cardiovasculares) y vasos sanguíneos, originando insuficiencia renal crónica terminal y amputaciones en extremidades [25, 26].

Los niveles elevados de glucosa de manera persistente inducen glicosilación en las proteínas y forman productos de glicosilación avanzada. El principal marcador de glicosilación es la hemoglobina, valores arriba de 7% indican una hiperglicemia. La glucosa en ayunas (preprandial 70-130 mg/dl (5,0-7,2 mmol/l). Glucosa postprandial (después de comer < 180 mg/dl (< 10,0 mmol/l). La glicosilación avanzada de las proteínas (AGE's) y su oxidación posterior, están implicados en la patogénesis de la aterosclerosis, retinopatía, cardiopatía y nefropatía [27].

Dislipidemias

Se define como dislipidemias, a la alteración de la concentración normal de los lípidos en la sangre. Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades resultantes de concentraciones alteradas de colesterol, triglicéridos, C-HDL y C-LDL en torrente circulatorio. Las dislipidemias se asocian con riesgo en enfermedad cardiovascular.

Las dislipidemias aumentan el riesgo de padecer hipertensión y aterosclerosis, al favorecer el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas, aumentando la presión arterial por disminución de la luz de los vasos sanguíneos.

La hipertrigliceridemia, una condición en la que los niveles de triglicéridos son elevados, es un trastorno común en los Estados Unidos y México. A menudo es causada por la obesidad y hábitos sedentarios, los cuales son más frecuentes en las sociedades industrializadas que en las naciones en desarrollo.

La hiperlipoproteinemia es un trastorno metabólico caracterizado por concentraciones anormalmente elevadas de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) específicas en el plasma [28].

Para el diagnóstico de dislipidemia es necesario medir los lípidos en sangre, el nivel normal para el colesterol total es menor de 200 mg/dL, triglicérido menor de 150 mg/dL y C-HDL mayor de 40 mg/dl [29].

Los ácidos grasos son sustrato para la producción de lipoproteínas en el hígado, moléculas de señalización y fuente de energía [30]. Cuando la liberación de ácidos grasos no va de acuerdo al requerimiento energético se origina un desequilibrio

entre el almacén y la liberación de energía, originando incremento de los ácidos grasos a nivel plasmático y en su metabolismo, comenzando a almacenarse en tejidos diferentes al adiposo, como por ejemplo el hígado (órgano en el cual es fácil la acumulación debido a que este comunicado con la grasa visceral mediante la vena porta).

Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA), se encuentra dentro de las primeras causas de morbilidad en la población mexicana [31].

Un factor relacionado de manera estrecha con el desarrollo de la HTA es el proceso de envejecimiento, es decir a medida que incrementa la edad, incrementa también la presión sanguínea, esto se debe parcialmente al remodelado vascular (por ejemplo cambios en la estructura y función de los vasos sanguíneos), afectan de manera directa la relajación vascular resultando en una disfunción endotelial e hiperreactividad vascular [32], en congruencia con lo anterior la ENSANUT reportó que los adultos mayores de 50 años presentan una prevalencia 3.4 veces más alta de HTA con respecto a la población de 20 a 29 años de edad [17,18].

De acuerdo con el informe de la JNC 8 (Joint National Committee) para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial [33,34]. La tensión arterial se clasifica en:

Cuadro 2. Clasificación de Hipertensión Arterial

Grado de Presión Arterial	Presión Arterial Sistólica	Presión Arterial Diastólica
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión Grado I	140-159	90-99
Hipertensión Grado II	160-179	100-109
Hipertensión Grado III	≥180	≥110
Hipertensión Arterial Sistólica	>140	<90

Diferentes criterios para definir el síndrome metabólico

El síndrome metabólico, es considerado en la actualidad como una de las principales formas de evaluar riesgo cardiovascular y diabetes.

El extenso número de publicaciones a nivel mundial nos da una idea de la importancia del diagnóstico oportuno de su detección. A través de los años varias definiciones de síndrome metabólico se han descrito y se ha tratado de unificar criterios para tener un consenso en su diagnóstico, de tal manera que el síndrome metabólico sea una herramienta útil y práctica para evaluar riesgo cardiovascular y diabetes, sin embargo debido a las diferencias en la carga genética, diversos factores medio ambientales y diferentes estilo de vida, se han descrito diferentes criterios para definirla las principales definiciones se encuentran resumidas en el cuadro número 3.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), La federación Internacional de la Diabetes (IDF), El *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) han propuesto sus propios criterios diagnósticos o componentes del síndrome metabólico (Tabla 3).

Recientemente, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), ha publicado sus criterios diagnósticos, en base a la definición de la IDF, especificándolas medidas que debemos utilizar para evaluar perímetro abdominal en la Región América Latina [29].

En el año 2009, la publicación *Harmonizing the Metabolic Syndrome*, sugirió un consenso para el diagnóstico de síndrome metabólico tratando de unificar criterios para las diferentes organizaciones.

Cuadro 3. Comparación de criterios de síndrome metabólico

COMPARACIÓN DE LAS DEFINICIONES DE SÍNDROME METABÓLICO					
	OMS	EGIR	AHA/NHLBI/ ADANCEP/ ATPIII	IDF	DEFINICION ARMONIZA- DA
AÑO	1999	1999	2004	2005	2009
NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO	RESISTENCIA A LA INSULINA +2	RESISTENCIA A LA INSULINA +3	3 o +	OBESIDAD +2	OBESIDAD +2
OBESIDAD	ÍNDICE CINTURA/CADERA >0.9M, >0.85 o IMC>30 kg/m ²	CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA >94cm M >80 cm F	CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA >102 cm M >88 cm F	CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA >94 cm M >90 (Asiático) >80cm F	CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA Etnia y área geográfica específica

COMPARACIÓN DE LAS DEFINICIONES DE SÍNDROME METABÓLICO

	HDL-C	HDL-C	HDL-C	HDL-C	HDL-C
DISLIPEMIA	<0.91 mmol/L M (35 mg/dl)	<1.0 mmol/L (39 mg/dL)	<1.0 mmol/L M (40 mg/dL)	<1.0 mmol/L M (40 mg/dL)	<1.0 mmol/L M
	<1.0 mmol/L F (<39 mg/dL)	TG >2.0 mmol/L (177 mg/dL)	<1.3 mmol/L F (50 mg/dL)	<1.3 mmol/L F (50 mg/dL)	(40 mg/dL) <1.3 mmol/L F (50 mg/dL)
	TG >1.7 mmol/L (150 mg/dL)	o tratado	TG >1.69 mmol/L (150 mg/dL)	TG >1.69 mmol/L (150 mg/dL)	TG >1.7 mmol/L (150 mg/dL)
			o tratado	o tratado	o tratado
HIPERGLICEMIA	DT2 GPP>6.1 mmol/L (110 mg/dL)	NO DT2 GPP >6.1 mmol/L	DT2 GPP>5.6 mmol/L	DT2 GPP>5.6 mmol/L	GPP>5.6 mmol/L
	2 h PTG>7.7 mmol/L (140 mg/dL)	(110 mg/dL)	(100 mg/dL)	(100 mg/dL)	(100 mg/dL) O TRATADO
HIPERTENSIÓN	PAS>140	PAS>140	PAS>140	PAS>130	PAS>130
	PAD>90	PAD>90 O TRATADO	PAD>90 O TRATADO	PAD>85 O TRATADO	PAD>85 O TRATADO
COMPONENTES ADICIONALES	MICROALBUMINURIA >20 mg/min	-----	-----	-----	-----
	ALBUMINA/ CREATININA >30 mg/g				

Lista de referencias

- Kylin E. Estudios sobre Hipertensión Hiperglicemia y Síndrome de Hiperuricemia. *Central Journal of Internal Medicine* 1923, 44:105-112.
- Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesité. *Presse Med* 1947, 55:339-341.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595-1607.
- Kaplan NM. The deadly quartet: upper body adiposity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989, 149:1514-1520.
- Córdova-Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. *Med Int Méx* 2014, 30:312-328.
- IDF *Atlas de la Federación Internacional de la Diabetes*. Octava edición. 2017.
- IDF 2006. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
- Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity* 2001, 25:1782.
- Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *New England Journal of Medicine* 1991, 324:733-739.
- Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *ClinBiochem Rev* 2005, 26:19-39.
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414:799-806.
- Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999, 341(4):248-57.
- Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs* 2007; 8:305-318.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28(7):412-419.
- Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, 20:79-86.
- De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.

- ENSANUT 2012. Gutiérrez JP et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales.
- _____. 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino ENSANUT 2016.
- Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. *Qual Life Res* 2008, 17(8):1063-71
- WHO. World Health Organization: *Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation*. Geneva, World Health Organization 1999.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24(2): e13-8.
- L'Hermitte F, Behar A, Paries J, Cohen BF, Attali JR, Valensi P. Impairment of lymphatic function in women with gynoid adiposity and swelling syndrome. *Metabolism* 2003, 52(7):805-809.
- Després, JP, Arsenault, BJ, Cote, M, Cartier, A, Lemieux I. Abdominal obesity the cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol* 2008, 24:7D-12D.
- Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009, 472:57-88.
- Node K, Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vasculature failure. *Cardiovasc Diabetol* 2009, 8:23.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001, 24(4):683-9.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS): prospective observational study. *BMJ* 2000, 321:405-412.
- Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006, 53(6):482-491.
- NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program. *Expert Panel on NIH Publication No. 01-3670* 2001.
- Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res CLIN Endocrinol Metab* 2005, 19(4):471-82.

- Stevens G, Dias RH, Thomas KJ, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S et al., Characterizing the epidemiological transition in Mexico: National and subnational burden of diseases, injuries and risk factors. *Plus Medicine* 2008, 5(6): e125.
- Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert reviews in molecular medicine* 2011,13: e11.
- JNC 8. The 2014 JNC 8 and 2017 AHA/ACA. *Guidelines for Management of High Blood Pressure in Adults*.
- Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003, 21;289(19):2560-72.
- ALAD. Consenso latinoamericano de la asociación latinoamericana de diabetes, Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos.
- Alberti, K, Eckel, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation taskforce on epidemiology and revention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International. *Circulation* 2009, 120:1640-1645.

La importancia de la prueba A1c para el adecuado control metabólico del paciente diabético

*Dra. Anabel Bocanegra Alonso
Dra. Rosa Issel Acosta González
MAC Laura Yanneth Ramírez Quintanilla
Universidad Autónoma de Tamaulipas
Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán*

Introducción

Los pacientes diabéticos representan actualmente un gran reto en todos los aspectos de manejo tanto en sus manifestaciones clínicas como en las complicaciones. La Diabetes mellitus (DM) se trata de una enfermedad que no distingue edad, sexo, raza, ni condición socioeconómica, representando un serio problema de salud pública en México, dado que es una enfermedad preocupante, con una prevalencia en el país que se incrementó del 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016, esto en base a un diagnóstico previo de la enfermedad, considerada como la segunda causa de muerte en México, incluso obteniendo el primer lugar dentro del grupo de 45 a 59 años de edad, y que además ocasiona costos económicos muy altos pero sobre todo por su cronicidad, lesiona a lo largo de su evolución patológica, la calidad de vida del paciente [1,3].

Para su control, el médico en otros países se apoya en una serie de pruebas de laboratorio como las determinaciones constantes de glucosa por medio del uso del destrostix lo cual desgraciadamente en nuestro país no se utiliza de forma rutinaria [4], la determinación de la glucosa plasmática por reacción oxidativa y la determinación de la hemoglobina glucosilada. Esta última prueba juega un papel importante en el buen manejo del control metabólico del paciente diabético [5].

Las denominaciones “*Test A1c*” o “*A1c*” son las actualmente recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes para facilitar la comunicación con los pacientes. La denominación más extendida en el mundo anglosajón, quizás por su brevedad, es A1c. El uso habitual del término “*glucosilada*”, fue descartado ya que este vocablo corresponde al tipo de reacción química enzimática, asumiéndose correctamente el término de “*hemoglobina glucada*” o su anglicismo “*glcada*”, para referirse al efecto de la reacción de glicación sobre la hemoglobina.

Existen numerosas evidencias de que el tratamiento de la diabetes y los factores de riesgo cardiovasculares asociados pueden reducir el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas, así como la mortalidad. A pesar de las recomendaciones clínicas basadas en la evidencia, hay múltiples estudios que indican que no se consigue un grado de control aceptable en una proporción importante de diabéticos. Así, en América Latina se han encontrado cifras muy altas, hasta de un 70% de pacientes diabéticos con control metabólico inadecuado [6].

Estructura de la HbA1c y otras variantes de la hemoglobina

La hemoglobina es una molécula contenida en las células rojas compuesta por cuatro subunidades o tetrámeros donde cada subunidad engloba y se mantiene unida a un grupo prostético hemo, permitiendo una conformación fija y a la vez participativa en la unión a ligando como el oxígeno (O_2). La sangre arterial se encuentra casi por completo saturada de O_2 (97%), mientras que la venosa lo está entre 20 y 70% [7]. Existen siete tipos de cadenas polipeptídicas que difieren en su estructura primaria y que han sido denominadas α (alfa), β (beta), γ^G (gamma G), γ^A (gamma A), δ (delta), ϵ (épsilon) y ζ (zeta) [8].

Durante los tres primeros meses de la vida intrauterina, el feto sintetiza cuatro hemoglobinas embrionarias llamadas Gower 1 (ζ_2/ϵ_2), Gower 2 (α_2/ϵ_2), Portland 1 (ζ_2/γ_2) y Portland 2 (ζ_2/β_2), compuestas por distintos tipos de cadenas polipeptídicas (Ruiz-Reyes, 2003), aunque otros autores sólo hacen referencia a una sola Hb Portland, cuya estructura corresponde a la Portland 1 [9].

En el cuarto mes del embarazo se sintetizan las cadenas α y γ que al combinarse forman la Hb F (α_2, γ_2), (hemoglobina fetal) que predomina en esa época de la gestación. Las hemoglobinas embrionarias disminuyen hasta desaparecer en la época del nacimiento.

Al nacer, la Hb F representa aproximadamente 80% de la totalidad de la Hb, y el restante 20% lo forman la Hb A (α_2/β_2) y la Hb A₂ (α_2/δ_2). Cerca de los 12 meses de edad prácticamente toda la Hb se encuentra en su forma adulta (Hb A), integrando 97% de la Hb durante el resto de la vida. La Hb A₂ contribuye con 2% y el remanente es Hb F. En los adultos, la hemoglobina A (HbA), es la hemoglobina más importante la cual consiste en dos cadenas α y dos β , constituyendo un glúmero un tetrámero estable de globina (α_2, β_2) [8].

Existen, además hemoglobinas anormales, denominadas hemoglobinopatías, que presentan cierto tipo de defecto de carácter hereditario, que tiene como

consecuencia una estructura anormal en una de las cadenas de las globinas de la molécula de hemoglobina. Sin embargo, suele reservarse el término Hemoglobinopatías para las anomalías de la Hb producidas por el simple cambio de un aminoácido en una de las cadenas de globina; el término talasemias se reserva para las hemoglobinopatías debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de una cadena completa de globina [10].

La hemoglobina C (HbC), se producen por la sustitución de ácido glutámico, lisina. Afecta a más del 25% de los habitantes de oeste africano. Desde el punto de vista clínico, en su forma homocigota, se caracteriza por una ligera hemolítica de carácter crónico y esplenomegalia. En la sangre periférica se encuentran abundantes tianocitos. En la forma heterocigota no existe anemia ni hemolisis aumentada. El diagnóstico se confirma con la electroforesis de la hemoglobina. La HbC migra prácticamente al mismo nivel que al HbA₂. Otra variante de la hemoglobina la constituye la HbS, la cual es un tipo de hemoglobina anormal que se caracteriza por la sustitución de un aminoácido, el ácido glutámico, por una valina. Puede distinguirse, con facilidad con la HbA normal por su menor movilización eletroforetica. Esta hemoglobina es causante de la falciformación de los eritrocitos. En el curso de la desoxigenación, la HbS presenta un aumento considerable de la viscosidad transformándose en un gel. Debido a ello, los eritrocitos sufren una intensa deformación y adopta la forma de haz o drepanocito. A esta patología se le conoce como anemia de células falciformes. Otra variante de la hemoglobina es la HbS-C, en la cual, la enfermedad es un trastorno genético en el cual se heredan dos alelos anormales distintos, uno para la hemoglobina S y otro para la hemoglobina C la evolución clínica es menos grave que la anemia falciforme, a pesar de no existir hemoglobina normal.

La hemoglobina glucosilada se puede definir como la condensación de la glucosa en la porción N-terminal (grupo valina terminal) de la cadena beta de la hemoglobina A, siendo por tanto su denominación química N-1-desoxifruktosil-beta-Hb; de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa: a mayor glicemia, mayor adición de glucosa a la hemoglobina. Esta reacción, conocida desde hace muchos años, recibe el nombre de reacción de Maillard, glicosilación no enzimática o más recientemente, glicación [11, 12].

Dependiendo del azúcar que incorpore, se obtienen las diferentes subfracciones conocidas como hemoglobinas menores o rápidas (HbA_{1a}, HbA_{1b} y HbA_{1c}) esta última constituye la porción más grande de las tres fracciones. En los pacientes diabéticos se pueden incrementar dos o tres veces su concentración. Debido a que

la cantidad de la hemoglobina glucosilada que se encuentra y almacena en los eritrocitos depende de la cantidad de glucosa disponible, la HbA1c refleja cuan bien se ha controlado los valores de glucosa hasta los tres meses anteriores; es por ello por lo que se toma como un indicador del grado del control metabólico de la diabetes mellitus y se recomienda como un recurso en la evaluación del paciente diabético. Esta prueba tiene la ventaja de monitorear las condiciones metabólicas del paciente en las ocho semanas precedentes permitiendo así conocer con mayor certeza la calidad del control de la diabetes [5].

El porcentaje de la hemoglobina que se glucosila es directamente proporcional al tiempo en que los glóbulos rojos han estado expuesto a las concentraciones sanguíneas de glucosa si las células jóvenes son expuestas a concentraciones elevadas de glucosa durante varias horas, la concentración de HbA1c aumenta tanto en concentración como en exposición, es por esta razón que los eritrocitos más maduros tienen mayor cantidad de HbA1c que los eritrocitos jóvenes.

La medición de la fracción de la HbA1c revela el promedio de concentración de glucosa en sangre durante la vida media de la célula roja, es decir durante los últimos 60 días, es por ello que se utiliza como indicador de rutina del nivel de glucosa sanguínea en los pacientes diabéticos, ya que correlaciona con los niveles de glucosa en sangre por un tiempo promedio de vida de eritrocito [13].

Factores que afectan la medición de A1c

Es importante considerar la presencia de anemia hemolítica crónica en un paciente diabético ya que pudiera ser la principal manifestación clínica de estas hemoglobinopatías y al encontrarse presente este tipo de anormalidades en la cadena de globina, pueden ocasionar valores falsamente disminuidos en los niveles de hemoglobina glucosilada, sobre todo por los métodos colorimétricos disponibles en nuestro país [14].

En pacientes que han sido transfundidos, que estén recibiendo hemodiálisis o en aquella que presenten variantes sanguíneas como persistencia de hemoglobina fetal al igual que en recién nacidos durante el embarazo, los valores de A1c pueden estar falsamente aumentados. Los valores falsamente disminuidos pueden deberse a efectos de una esplenectomía, insuficiencia renal crónica, pérdida crónica de sangre y talasemias. Por otra parte, la A1c no puede utilizarse para vigilar el control en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica, debido a que los valores son significativamente por la menor supervivencia eritrocitaria que se presenta en este grupo de

pacientes [15]. Este dato debe ser considerado adecuadamente debido a que una gran cantidad de pacientes diabéticos pueden manifestar insuficiencia crónica en algún momento de su vida. La presencia de metahemoglobina puede acarrear resultados anormales con algunos métodos, en tanto que la ingestión crónica de aspirina y altas dosis de vitamina C y vitamina E, así como de otros antioxidantes, puede reducir la glicación y, en consecuencia, el porcentaje de A1c.

La A1c puede estar falsamente elevada en los casos en donde la vida media de los eritrocitos puede “alargarse”, como sucede cuando hay eritropoyesis disminuida; por ejemplo, en la deficiencia de vitamina B12, en la deficiencia de hierro y, muy particularmente, en mujeres embarazadas con deficiencia de hierro concomitante. También puede estar falsamente elevada en pacientes alcohólicos, en pacientes que reciben eritropoyetina y en individuos consumidores crónicos de opiáceos y otras drogas de abuso como una evidencia de los estados hiperglucémicos relacionados con estas sustancias. Además de las causas antes citadas, la A1c puede estar falsamente elevada en pacientes con falla renal crónica por un aumento de la glicación, y, en consecuencia, del porcentaje de la A1c. Igualmente con la hiperbilirrubinemia y la ingestión crónica de alcohol, debido a la formación de acetaldehído que aumenta artificialmente el porcentaje de A1c. Otra condición médica en donde se puede elevar en forma espuria la A1c es en pacientes con esplenectomía, situación que se presenta como resultado del aumento de la sobrevida de los eritrocitos, derivada de la falta de control esplénico sobre los eritrocitos envejecidos que no son removidos de la circulación sanguínea [16].

Métodos de medición

Los métodos actuales de diagnóstico y control diabético incluyen la medición de la glucosa sanguínea, la determinación de insulina en ayuno, la prueba de tolerancia de glucosa y la índice insulina glucosa. Estas determinaciones reflejan las variaciones agudas y pueden no ser indicadores adecuados o informativos del control a largo plazo del paciente diabético.

Los métodos para realizar la prueba A1c, se basan en diferencias de las moléculas de la hemoglobina glicada y la hemoglobina no glicada, ya sean físicas, químicas o inmunológicas entre la fracción glicada, ya sea la HbA1 o sus fracciones como la HbA1c, y la fracción de la Hb0, esto es la fracción no glicada. A continuación, se describen:

Métodos basados en la diferencia de la carga eléctrica entre la hemoglobina glicada y la hemoglobina no-glicada

El principio se basa en el hecho de que la unión de glucosa en el caso de la HbA1c, o de otro azúcar, como puede ser la HbA1a o la HbA1b, a un amino terminal de las cadenas β de la HbA altera la carga total de la hemoglobina, haciendo que la fracción de hemoglobina glicada (Hb1) migre en forma diferente, usualmente más rápido, a la hemoglobina no-glicada (Hb0) cuando se pone en un campo eléctrico como sucede en los métodos electroforéticos, o en resinas de intercambio iónico como sucede en los métodos cromatográficos, permitiendo de esta manera separar las dos fracciones, como se analizará más adelante.

Métodos electroforéticos

Se basan en el hecho de que la molécula de HbA1c es diferente a la molécula de la HbA y esta característica hace que puesta la sangre en una corriente se desplace de acuerdo con sus características fisicoquímicas relacionadas con las cargas eléctricas. La electroforesis en el estudio de rutina de la HbA1c ha sido reemplazada por la cromatografía líquida de alta eficiencia.

Métodos cromatográficos

Los métodos cromatográficos se subdividen en dos grandes grupos diametralmente diferentes: la cromatografía de columna y la cromatografía líquida de alta eficiencia.

Con la mayoría de los métodos de cromatografía en columna, la metahemoglobina, la hemoglobina F, coinciden con las glucohemoglobinas. Le metahemoglobina, eleva falsamente las glucohemoglobinas por el método isoeléctrico. En pacientes con hemoglobinas variantes de sangre, los métodos como el inmunoensayo y la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), subestiman los valores verdaderos de HbA1c. Estos sistemas utilizan una columna para eluir la solución en diferentes fracciones: la HbA1a, la HbA1b, la HbA1c y la HbA0, sucesivamente, utilizando diferentes tampones/búferes con diferencias en la fuerza iónica y en el pH. Estos métodos presentan una excelente precisión y permiten una separación rápida de la HbA1c. Tiene como inconveniente que el costo del equipo y su funcionamiento sólo lo pueden hacer los laboratorios grandes o instituciones de investigación.

Métodos inmunológicos

Los métodos inmunológicos utilizan anticuerpos contra una secuencia de aminoácidos que varían de 3 a 8 de la fracción N-terminal de la hemoglobina glicada. Tienen

como ventaja el que son específicos contra la HbA1c y pueden ser incorporados a los auto analizadores de química clínica ya sea por métodos de inmunturbimetría o de inmunoanálisis enzimático en donde se utiliza una proteasa para digerir la hemoglobina y producir fructosil-aminoácido que por la acción de una oxidasa produce peróxido de hidrógeno [16].

La validez de las mediciones de HbA1c en nuestro país no se ha generalizado ya que es un método que no se realiza de manera rutinaria, esto debido en parte al desconocimiento de la técnica por parte del médico general quien es el primer contacto con el paciente diabético, y a la carencia de un método adaptable a cualquier laboratorio de análisis clínicos. Además, los laboratorios de análisis clínicos no realizan el examen de manera rutinaria. Entre los métodos más utilizados esta la cromatografía, el isoelectroenfoco y la colorimetría, siendo este el ultimo más empleado en nuestro país

El método actual propuesto como candidato definitivo para utilizarse como método estándar es el ensayo de espectrometría de masas utilizando un isotopo marcado, el cual ha sido probado y comprobado con los anteriores métodos, aun con muestra de pacientes que presentan hemoglobinas variantes[17].

Valores normales

Estudios clínicos, longitudinales, multicéntricos, prospectivos, aleatorios, bien controlados, de reconocida importancia y trascendencia han sido llevados a cabo durante las dos últimas décadas en tres partes del mundo: 1. Estados Unidos: DCCT (Diabetes Control And Complications Trial). 2. Inglaterra: UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). 3. Japón: Kumamoto. Study of Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetes Mellitus. En ellos se demostró claramente que el riesgo para el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus está estrechamente relacionado con el grado de control de la glicemia, lo que se puede evaluar de manera confiable sobre la base de determinaciones de la A1c en forma trimestral. Los tres estudios mencionados, proporcionaron una sólida evidencia sobre la correlación de los niveles de A1c con los niveles de glucosa promedio del trimestre previo (GPT) y con las complicaciones crónico-degenerativas. En resumen, en los tres estudios quedó demostrado que por cada cambio de 1% en A1c ocurre un cambio de aproximadamente 35 mg/dL de glicemia promedio trimestral y que la disminución de 1% en A1c produce una reducción de 25% en la morbilidad y mortalidad. De tal manera que ya no queda duda sobre la importancia de la evaluación de la A1c, la cual refleja la concentración promedio de glucosa

sanguínea de más de 120 días, refleja el estado del paciente diabético tres meses previos a la evaluación, tiene un enorme potencial para el diagnóstico temprano de diabetes mellitas, es el mejor indicador de la terapia del paciente diabético, es el indicador temprano de enfermedades crónicas degenerativas, es un excelente marcador biológico para la vigilancia epidemiológica[1].

Para que la prueba A1c pueda ser utilizada como herramienta de seguimiento y manejo, similar a su utilización como criterio de diagnóstico, debe ser realizada en un laboratorio clínico que utilice instrumentos y reactivos certificados por el NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) y estandarizados con las especificaciones del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [16,18].

Los valores utilizados para detectar incremento en el riesgo de diabetes mellitus (prediabetes), es una prueba de A1c de 5.7 – 6.4%, y el rango empleado como criterio en el diagnóstico de diabetes es A1c \geq 6.5%, de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA) [19].

La frecuencia con la cual se debe medir la HbA1c depende de la evolución del paciente, y en este caso, la ADA recomienda:

- La frecuencia recomendada para medir la HbA1c a los pacientes con diabetes es de cada 3 a 6 meses en pacientes con enfermedad estable y sin cambios en el esquema de tratamiento.
- Medir la HbA1c cada 3 meses en los pacientes en quienes se hagan cambios en el manejo terapéutico o en los cuales no se alcance un nivel de glucemia determinado.
- Los objetivos de los indicadores de laboratorio se deben individualizar, a pesar de que la mayoría de los organismos considera una buena meta para los pacientes con diabetes tipo 2, una HbA1c menor a 7% para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares.
- La meta de las guías europeas para la hba1 es de 7,5%, tanto para la diabetes tipo 1 como para la tipo 2.
- Para lograr una HbA1c menor a 7%, los pacientes con diabetes tipo 2 deberían tratar de lograr una glucemia plasmática en ayunas o una glucemia plasmática preprandial entre 72 mg/dL y 126 mg/dL, y una glucemia posprandial a las dos horas entre 90 mg/dL y 180 mg/dL.
- Si puede lograrse de manera segura, se debe tratar de disminuir los niveles de glucemia plasmática hacia el rango normal (HbA1c menor a 6%; glucemia en ayunas o preprandial entre 72 mg/dL y 108 mg/dL); situación que ha sido cuestionada en los estudios ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in*

Diabetes) y ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*), al menos en lo que se relaciona con las enfermedades cardiovasculares asociadas con la diabetes [20-24].

En nuestra población, la cual presenta características particulares genéticamente, con alta incidencia de sobrepeso u obesidad, se requiere realizar suficientes estudios que confirmen los valores que pudieran considerarse como normales. Dado que no existen valores de referencia para la población mexicana, existe la idea de comparar los resultados de los datos de los pacientes con los reportes de los criterios de la ADA la cual recomienda que los niveles de HbA1c deben ser mantenidos en valores menores a 7% para un control metabólico adecuado [25] y con el criterio europeo que recomienda que los niveles de HbA1c deben ser menores a 7.6% para un buen control metabólico [26].

El problema principal en nuestros pacientes diabéticos es el deficiente control metabólico que presentan. Cerda y colaboradores en un estudio realizado en pacientes mexicanos en el Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, al analizar los niveles de glucosa en ayuno considerando al paciente con alteración en la misma al tener niveles igual o mayores a 140 mg/dl, refieren mal control metabólico en el 52% de los pacientes estudiados. Sin embargo, de acuerdo con los criterios de la ADA y al criterio europeo, los mismos autores señalan que el 100% de los pacientes analizados presentan un control metabólico deficiente [27], además de sugerir el llevar a cabo estudios que evalúen el uso de esta prueba para reconocer nuestros propios parámetros de normalidad. Estos mismos hallazgos son reportados por Duran y colaboradores en un estudio realizado en pacientes en una zona norte del país [28].

Conclusiones

La diabetes mellitus es una enfermedad en la que existen evidencias científicas de que conseguir un buen control metabólico con la prueba A1c menor del 7% en los pacientes, disminuyendo el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas en forma significativa. Aunque la prueba de glucosa en ayunas es una buena herramienta para conocer el control metabólico en los pacientes diabéticos, los niveles de la prueba A1c se consideran la mejor herramienta para el control diabético, tomando en cuenta los factores que interfieren en su medición. En nuestro país es necesario

promover programas educativos como cursos o actualizaciones para todo el personal de salud involucrado con el médico, el químico farmacéutico biólogo siguiendo las guías que las organizaciones internacionales y regionales han establecido claramente para el manejo de la prueba, además de pacientes y familiares con el fin de ampliar el conocimiento sobre su utilidad y considerarla como una prueba rutinaria en el manejo del paciente diabético.

En virtud en lo que la prueba evalúa la efectividad del tratamiento de la diabetes en un periodo determinado, se recomienda que los niveles de la prueba A1c, deban ser revisados en el paciente cada tres meses. El paciente deberá mantener el tratamiento prescrito y/o la dieta mientras acude a la consulta con su médico.

Lista de referencias

- Arturo M. Terrés-Speziale. Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina. *RevMex Patol Clín* 53: 3, 157-165, 2006.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio. Instituto Nacional de Salud Pública. Camino 2016 *Informe Final de Resultados*, 2016.
- Estadísticas a propósito del día de muertos. (2 de noviembre) datos nacionales. Instituto Nacional De Estadística y Geografía, 2017.
- Mier N., Piziak V., Zúñiga M., Bocanegra-Alonso A., Acosta-González R.I., Datos preliminares no publicados, 2004, *Estudio binacional de los aspectos biopsicosociales en el paciente diabético en una frontera EU-México*.
- Revilla-Monsalve M.C., F. Arreola, G. Castro-Martínez, J. Escobedo-de la peña, S. Fiorelli, C. Gutiérrez, S. Islas-Andrade, E., Junco-Lorenzana, A. Lifshitz-Guinberg, J.D. Méndez, G. Partida-Hernández, B. Salazar-Schettino, F. Vazquez-Estupiñan 1995, Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus, Hemoglobina glucosilada, *Revista Médica IMSS, México, 33*: 501-504.
- Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 211-241.
- Harvey, et al., *Biología celular y molecular*, 4ª. Ed., Madrid, Editorial Medica Panamericana, 2003.
- Ruiz-Reyes G, Zayas Pérez P. Hemoglobinas anormales identificadas en una sola institución: experiencia de 22 años. *Rev Hematol Mex* 2010; 11 (2):75-77.
- WeatherallDJ *et al.* Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.*2001; 79 (8):701-12.
- Giménez C. Hemoglobina. Cátedra de Bioquímica – Facultad de Medicina – UNNE, 2008.
- Pérez Páez I, Rodríguez Weber Fl, Díaz Greene EJ, Cabrera Jardines R. 2009. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. *Med. Int. Mex.* 25(3): 202-209.
- Escribano Serrano J, MichánDoña A. 2013. Glucohemoglobina A1c, del 7 al 53. *Diabetes Práctica.* 04(04):150-155. Disponible en línea en: http://www.diabetespractica.com/docs/publicaciones/1390568783Articulo_revision_4-4.pdf (Acceso 26.03.2014).
- Henry J. B., *Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio*, 9ª. Ed., Barcelona, Masson, 2000.

- Chernecky C. y Berger B., *Pruebas de laboratorio y procedimientos diagnósticos*, México, McGraw-Hill, 2ª. Ed., 1997.
- MckenzieShirlyn B. *Hematología clínica*, 2ª. Ed., México, El manual Moderno, 2000.
- Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio*, 2010, Volumen 16, Números 5-6, 229.
- Iducho K., Nakanishi T., Myyazaki A., Shimizu A., Ota A., Development of Fan Isotope Dilution Mass Spectrometry Assay for HbA1c Based on Enzyme-Cleaved Peptide Analysis, *J Chrom B-Analytical Technologies in the Biomedical and life Sciences*, 806 (1); 2004.
- List of NGSP certified methods. Disponible en: <http://www.ngsp.org/prog/index.html>
- Diabetes Screening and Diagnosis. ADA 2016. Disponible en línea en: <http://www.ndei.org/ADA-diabetes-management-guidelines-diagnosis-A1C-testing.aspx.html>
- Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1: S4-S41.
- Zhang et al. Glycated hemoglobin A1C and diabetes mellitus in critically ill patient. *World J Emerg Med*, Vol 4, No 3, 2013
- Dluhy RG, McMahan GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-2633.
- Nordwall et al. Impact of HbA1c, Followed from Onset of Type 1 Diabetes, on the Development of Severe Retinopathy and Nephropathy: The VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care* 2015; 38:308-315.
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. *Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2.
- The Expert Comite on Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus 1997, Report of the Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 20: 1183-1197.
- Alberti K. G. y F. A. Gries 1988, Management of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus in Europe: A Consensus View, *Dib Med*, 5: 275-281.
- Cerda-Flores R. M., Rojas-Alvarado M. A., Davila-Rodriguez M. I. González-Quiruga G., Cortes-Gutiérrez E., Leal-Garza C. 2002, Hemoglobina glucosilada: Prueba de laboratorio necesaria para el control metabólico de pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2, *Revista Salud Publica Nutrición*; 3 (1): 1-7.
- Duran-Varela B. R., Rivera-Chavira B., Franco E., Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, *Revista Salud Publica de México*, 2001, 43:3.

Diabetes, fisiopatología y farmacoterapéutica, coordinadora: Anabel Bocanegra Alonso, publicado por la Universidad Autónoma de Tamaulipas y Colofón, se terminó de imprimir en noviembre de 2018, en los talleres de Ultradigital Press, S.A. de C.V. Centeno 195, col. Valle del Sur, C.P. 09819; Ciudad de México. El tiraje consta de 300 ejemplares impresos de forma digital en papel Cultural de 75 gramos. El cuidado editorial estuvo a cargo del Consejo de Publicaciones UAT.

