



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO
HIPOGLUCEMIANTE DE LA RAIZ DE
Ibervillea sonorae y *Phoradendron spp*
CONTRA METFORMINA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
PRESENTA:**

LAURA RAMÓN GARCÍA

ASESOR: M EN F.C. MARÍA EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Si los sueños no se hicieran realidad,
La naturaleza no nos haría tenerlos
John Updike

DEDICATORIA.

Dedico esta tesis a papá y a mamá.

AGRADECIMIENTOS

- *A dios, que me ha permitido estar en este mundo y sentirme viva por acompañarme en todo momento, haberme permitido soñar e iluminar mi camino dándome fortaleza para seguir adelante y por poner en ese camino a tantas personas que me brindaron su amistad, cariño y apoyo sin pedir nada a cambio*
- *A mis papás por la paciencia, apoyo y cariño que me han dado siempre y por que gracias a su esfuerzo yo puedo ser una mejor persona.*
 - *A la maestra Maria Eugenia que creyó en mi*
- *A Adrián y Mauricio, por su apoyo desinteresado y por compartir este sueño conmigo. (espero que las ratas no muerdan muy fuerte)*
- *A mis amigos Alejandro y Jaime que me han acompañado en los tiempos difíciles haciendo de todo para hacerme sentir bien, con los que pasado momentos muy divertidos y por sus consejos, también a Claudia Montaña (espero que se encuentre bien donde quiera que este)*
 - *A la FES Cuautitlan*
- *A todos los que han creído en mí y a los que no también por que no solo las palabras de aliento dan valor y fuerzas para seguir adelante.*

INDICE

I. INTRODUCCION.....	5
II. OBJETIVOS.....	8
III. GENERALIDADES.....	9
3.1. Diabetes.....	9
3.2. Características clínicas.....	9
3.3. Efectos fisiológicos de la insulina.....	10
3.4. Síntomas.....	11
IV. CLASIFICACION.....	13
4.1. Clasificación primaria.....	13
4.2. Clasificación secundaria.....	18
V. FACTORES DE RIESGO.....	20
VI. TRATAMIENTO.....	21
VII. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.....	23
7.1. Hipoglucemiantes orales.....	23
7.2. Insulina.....	32
VIII. LA HERBOLARIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES.....	35
IX. METODOLOGIA.....	42
X.RESULTADOS.....	46
XI. ANALISIS DE RESULTADOS.....	61
XII. CONCLUSIONES.....	66
XII. ANEXO.....	67
13.1. Funcionamiento pancreático.....	67
13.2. Somatostatina.....	69
13.3. Células alfa y glucagon.....	69
13.4. Insulina.....	72
13.5. Mecanismos moleculares de acción de la insulina.....	76
13.6. Metabolismo.....	78
13.7. Control hormonal del metabolismo de los carbohidratos....	79
13.8. Alteraciones.....	82
13.9. Complicaciones.....	95
13.10. Diagnostico.....	102
XIV. BIBLIOGRAFIA.....	112

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus, es un desorden metabólico muy común entre la población adulta, en la que el sujeto puede presentar:

- Alteración en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.
- Deficiencia relativa o absoluta en la secreción de insulina.
- Resistencia en grado variable a la insulina. ⁽¹⁾

Dicho desorden aparece cuando el páncreas deja de producir la insulina necesaria para el control del metabolismo de los carbohidratos, o bien, la que se produce es ineficiente. ⁽²⁾

Desafortunadamente la diabetes mellitus no sólo consiste en la elevación de glucosa sino que es un síndrome complejo que debe enfocarse desde un punto de vista integral debido a las repercusiones agudas y crónicas que frecuentemente sufren los sujetos que la padecen.

La morbilidad por diabetes mellitus en México ha mostrado una tendencia ascendente, lo que condiciona que la demanda de hospitalización en los últimos años sea cinco veces mayor que la de otros padecimientos, con una mayor incidencia de complicaciones.

En la década de los sesenta la prevalencia estimada por la OMS indicó que 2% de los mexicanos eran diabéticos. En 1990 el IMSS informó que en su población atendida la diabetes ocupó el primer lugar de morbilidad, tercero en demanda de consulta, sexto en incapacidades y quinto en mortalidad. La mortalidad por diabetes ha mostrado una tendencia ascendente en los dos últimos decenios. ⁽¹⁹⁾ En México, los resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993 mostraron una prevalencia del 8.2% para personas entre 20 y 65 años.

La Federación Internacional de la Diabetes estima un incremento del 900% en el número de pacientes diabéticos en el mundo, el incremento en México entre 1995 al 2005 se estima en un 200%.

El costo para la salud de un diabético es 2.5 veces mayor que para la de un no diabético, siendo para México en 1991 un costo de 330 millones de dólares. ⁽³⁾

La gravedad de la diabetes mellitus así como sus complicaciones y el aumento mundial de las personas afectadas motiva la investigación y búsqueda de nuevos fármacos que ayuden a su control.

La etnobotánica mexicana reporta unas 150 plantas empleadas en el control empírico de la diabetes mellitus, sin embargo, muy pocas de ellas han sido estudiadas científicamente y por tanto tampoco se sabe mucho acerca de su toxicidad, ya que si bien, las plantas (que además se encuentran al alcance de cualquier persona) pueden tener un efecto terapéutico, también pueden ser sumamente tóxicas, lo cual hace imprescindible estudios acerca de su toxicidad.

La ingesta de plantas produce entre el 1-2 % de todas las intoxicaciones; la mayoría son accidentales y en el 85 % de los casos afectan a niños menores de 6 años. Afortunadamente suelen ser poco graves. Menos del 0.5% requieren ingreso hospitalario y raramente son vistos en UCI. Las muertes por ingestión de vegetales tóxicos suponen menos del 0.2 % de las muertes en intoxicados agudos. ⁽⁴²⁾

La orientación diagnóstica de estas intoxicaciones puede ser complicada Ya que es difícil determinar cuánta cantidad de una planta llega a ser tóxica, porque no todas las partes de ella contienen la misma concentración de toxina. En general son la corteza, la savia, las bayas y los frutos las zonas más peligrosas. Es más, es posible encontrar toxinas en la planta seca.

La infrecuencia de esta urgencia, junto a la habitual falta de conocimientos de botánica por parte de los médicos, suele dificultar la identificación de la planta y la valoración de su potencial toxicidad. ⁽⁴³⁾

Los primeros testimonios que se conocen sobre el tratamiento de la diabetes se refieren al uso de la plantas. El papiro de Ebers (1550 a.d.C) recomendaba el uso de una dieta rica en fibra y ocre. Otras civilizaciones han utilizado multitud de plantas para el tratamiento de la diabetes. La mayor parte de estos remedios han desaparecido en los países occidentales desde la llegada de la insulina, pero en los países subdesarrollados siguen constituyendo la base fundamental del tratamiento de la diabetes.

Sin embargo, en los últimos años, se ha observado un nuevo interés hacia las plantas medicinales como dignas de ser investigadas ya que muchas de las medicinas tradicionales de pueblos primitivos han demostrado tener un fundamento científico al contener principios activos susceptibles de ser aislados y, posteriormente modificados. Además, los medicamentos hoy disponibles para el tratamiento de la diabetes, en particular las sulfonilureas, la metformiona o las glitazonas no son capaces de restablecer la normalidad de la homeostasis de la glucosa y aunque compensan parcialmente las alteraciones metabólicas de la diabetes, no corrigen las lesiones bioquímicas subyacentes. Incluso el tratamiento insulínico no restaura completamente la homeostasis de la glucosa en los pacientes con diabetes de tipo I y sin contar que las sobredosis de insulina pueden incrementar el riesgo de episodios de hipoglucemia.

Aunque es difícil que se encuentre entre las plantas un sustituto de la insulina que se active por vía oral, si es posible que se encuentren moléculas que estimulen la biosíntesis y la secreción de la insulina endógena. ⁽⁴⁾

II. OBJETIVOS

- Determinar la actividad hipoglucemiante de la raíz de *Ibervillea sonora* y *Phoradendron spp* utilizando un modelo biológico, para analizar si estas plantas presentan dicho efecto.
- Realizar una comparación en ratas hiperglucémicas, utilizando una posología para el fármaco y una cantidad conocida de los productos naturales para comparar la eficacia de los productos naturales con relación al fármaco.

III. GENERALIDADES

3.1. Diabetes ⁽¹⁾

La diversidad de anomalías causadas por la deficiencia de insulina se denomina diabetes mellitus. Surge cuando el organismo no produce insulina o no la produce en la cantidad necesaria. El organismo de la persona con diabetes tiene dificultades para la utilización y control de la glucosa. Cuando la glucosa no puede penetrar en las células se acumula en la sangre y se producen los síntomas de la diabetes. Los elevados niveles de glucosa en la sangre pueden ser responsables de las llamadas complicaciones crónicas en la diabetes.

La diabetes consta de un grupo de síndromes caracterizados por hiperglucemia; alteraciones del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, y aumento del riesgo de complicaciones por enfermedad vascular.

3.2. Características clínicas ⁽¹⁷⁾

Los síntomas clásicos de la diabetes son resultado del metabolismo anormal de la glucosa. La ausencia de actividad insulínica produce deficiencia en la transferencia de la glucosa del plasma al interior de las células. El cuerpo reacciona como si se encontrara en estado de inanición, con estimulación de la glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis, con producción de cuerpos cetónicos. La glucosa absorbida durante una comida no se metaboliza a la velocidad normal y, por tanto, se acumula en la sangre (**hiperglucemia**) para excretarse en orina (**glucosuria**). La glucosa en orina causa diuresis osmótica, lo cual conduce a un aumento en la producción de orina (**poliuria**). La pérdida de líquido y la hiperglucemia aumentan la osmolaridad del plasma, estimulando el centro de la sed (**polidipsia**). Es desdoblamiento de la proteína para proporcionar aminoácidos para la gluconeogénesis causa desgaste muscular y pérdida de peso.

3.3. Efectos fisiológicos de la insulina ⁽⁷⁾

Casi todas las formas de diabetes se deben a decremento de la concentración de insulina en la circulación, y una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a esta sustancia. Esas anormalidades conducen a alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos, cetonas y aminoácidos; la característica central del síndrome es la hiperglucemia.

En los diferentes tipos de diabetes, el glucagon (cuyas cifras están altas en personas no tratadas), se opone al efecto de la insulina sobre el hígado al estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis, pero posee relativamente poco efecto sobre la utilización periférica de glucosa, y decremento de la conversión de glucosa en glucógeno en el hígado.

Las alteraciones de la secreción de insulina y glucagon también originan profundas acciones sobre el metabolismo de lípidos, cetonas y proteínas. A concentraciones por debajo de las necesarias para estimular la captación de glucosa, la insulina inhibe a la lipasa sensible a hormona en el tejido adiposo y, así, bloquea la hidrólisis de triglicéridos almacenados en el adiposito. Esto contrarresta el efecto lipolítico de catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento y reduce las concentraciones del glicerol (un sustrato para la gluconeogénesis) y ácidos grasos libres (un sustrato para la producción de cuerpos cetónicos, y un factor necesario en la gluconeogénesis). Esos efectos de la insulina son deficientes en los diabéticos, lo que da pie al incremento de la gluconeogénesis y la cetogénesis.

Bajo situaciones normales, la insulina inhibe la lipólisis, estimula la síntesis de ácidos grasos, y disminuye la concentración hepática de carnitina; todos estos factores aminoran la producción de cuerpos cetónicos. Por el contrario, el glucagon estimula la generación de estos últimos al incrementar la oxidación de ácidos grasos. En diabéticos, particularmente en aquellos con diabetes

insulinodependiente, las consecuencias de la deficiencia de insulina y del exceso de glucagon proporcionen un medio hormonal que favorece a la cetogénesis.

La importante participación de la insulina en el metabolismo de proteínas, por lo general, solo queda de manifiesto en clínica en diabéticos con control persistentemente inadecuado de la enfermedad. La insulina estimula la captación de aminoácidos y la síntesis de proteína y bloquea la desintegración de esta última en músculos y otros tejidos; de esta manera, causa decremento de casi todas las cifras circulantes de aminoácidos.

Con la glutamina la alanina es un importante precursor aminoacídico para la gluconeogénesis. En un diabético hiperglucémico mal controlado, hay aumento de la conversión de alanina en glucosa, lo cual contribuye a la velocidad aumentada de gluconeogénesis. La conversión de cantidades más grandes de aminoácidos en glucosa también da por resultado incremento en la producción y excreción de urea y amoníaco.

3.4. Síntomas ⁽⁷⁾

Los más habituales y directamente relacionados con la hiperglucemia son:

- Poliuria (orinar mas de lo habitual).
- Polidipsia (sed).
- Polifagia (aumento de apetito).
- Cansancio.
- Pérdida de peso.

Otros síntomas frecuentes son: picor en la piel (sobre todo en los genitales), lenta cicatrización de las heridas, visión borrosa, adormecimiento de pies, etc. Las personas con diabetes pueden presentar algunos o ninguno de estos síntomas. Cuando la glucosa que va en la sangre llega al riñón, este la

filtra y la devuelve de nuevo a la sangre, cuando la cantidad de glucosa en sangre es superior a 180 mg/dl, el riñón no puede retener tanta cantidad y empieza a eliminarla por la orina arrastrando consigo agua y por lo mismo el paciente empezará a orinar mucho, este suele ser el primer síntoma de diabetes no controlada. La pérdida de agua a través de la orina estimula al cerebro para enviar un mensaje de sed (polidipsia). Cuando no hay insulina para hacer entrar glucosa a las células estas no pueden obtener combustible y no se alimentan, este hecho estimula al cerebro para que envíe un mensaje de hambre.

Debido a que la glucosa que debería alimentar a las células es eliminada por la orina, no les puede proporcionar energía, produce cansancio y fatiga además de pérdida de peso.

IV. CLASIFICACION

4.1. CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE LA DIABETES (SEGÚN LA OMS)

4.1.1. TIPO I. (Diabetes mellitus insulino dependiente)

La diabetes tipo 1 (figura 2) se produce cuando el páncreas deja de producir la insulina necesaria. Lo más habitual es que las personas sean menores de 30 años y generalmente delgadas.⁽⁵⁾ Estos individuos tienen tendencia a cetoacidosis e inestabilidad metabólica, aunque generalmente se presentan en jóvenes y en niños también se puede presentar en personas de edad avanzada.

En cuanto a su etiología, se trata de una enfermedad autoinmune, desencadenada por factores ambientales, presentándose con mayor frecuencia en individuos con determinados tipos de antígenos HLA, respuesta inmunitaria anormal con reacciones autoinmunes y aparición de anticuerpos antiisletos.⁽⁶⁾

También se afirma que existen una serie de factores relacionados con ella: historia familiar de diabetes tipo I, infecciones víricas que pueden afectar el páncreas.

Se piensa que el estrés puede influir en el comienzo de la diabetes tipo 1 desencadenando el trastorno autoinmune responsable de su aparición, aunque no existen pruebas concluyentes.

Aunque se desconoce su causa, la teoría de patogenia autoinmune es atractiva y considera estas características:

- Infiltrado de mononucleares, tal vez linfocitos T citolíticos, en islotes de langerhans
- Frecuentes anticuerpos contra células insulares
- Presencia de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.⁽³²⁾

NORMAL

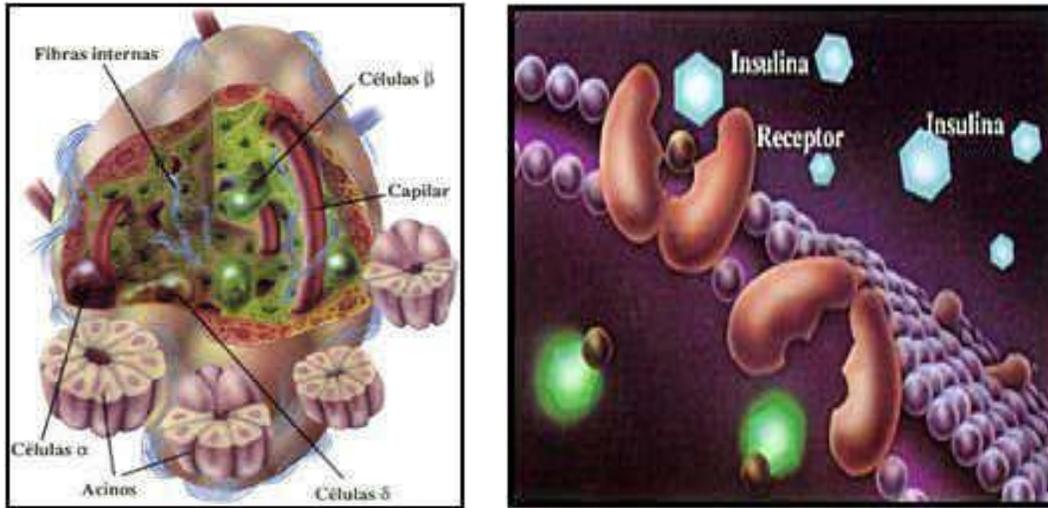


Fig. 1 ⁽³²⁾ Muestra del lado izquierdo un islote de langerhans normal y
Del lado izquierdo puede observarse un receptor de insulina normal

DIABETES TIPO I

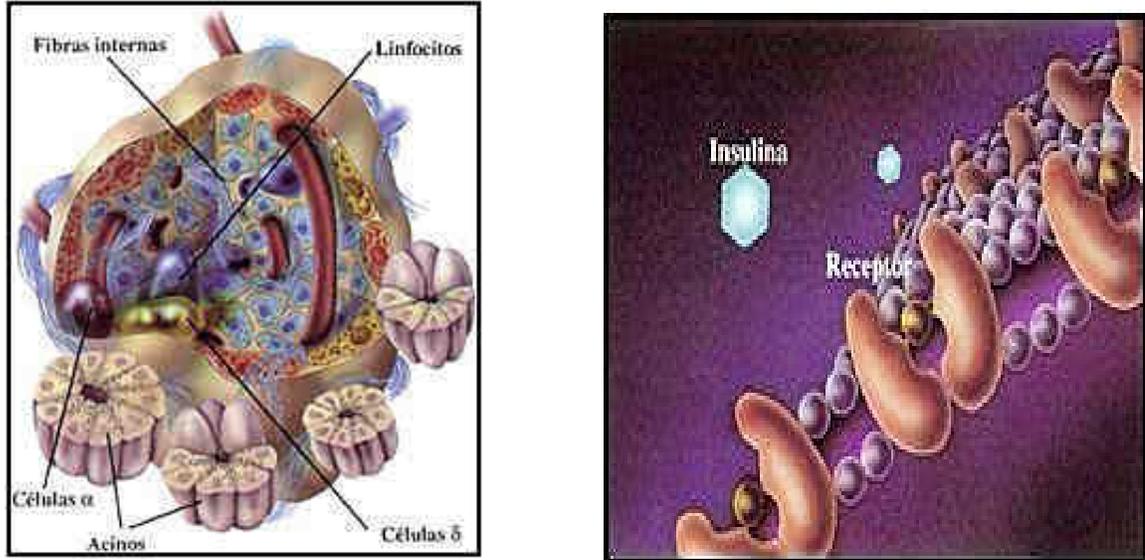


Fig. 2. ⁽³²⁾ Muestra un islote de langerhans en una persona con diabetes tipo 1
(lado izquierdo), en el se puede observar Infiltrado de mononucleares, tal vez
linfocitos T citolíticos y del lado derecho se observa que la insulina no se une a su
receptor, probablemente por la presencia de anticuerpos contra células insulares o
Presencia de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad

a) Principales síntomas de la diabetes tipo I :

- Polidipsia.
- Poliuria.
- Polifagia.
- Cansancio.
- Pérdida de peso.

b) Complicaciones

- **Hipoglucemia** (niveles bajos de azúcar en la sangre; algunas veces se le llama reacción a la insulina) ocurre cuando el azúcar en la sangre baja demasiado.
- **Hiper glucemia** (niveles altos de azúcar en la sangre) ocurre cuando los niveles de azúcar en la sangre son demasiado altos, y puede ser una señal de que la diabetes no está bien controlada.
- **Cetoacidosis** (coma diabética) es la pérdida del conocimiento debido a la diabetes sin tratamiento, o sin el tratamiento adecuado.

4.1.2. TIPO II (diabetes mellitus no insulino dependiente)⁽⁶⁾

Este tipo de diabetes es muchísimo más frecuente aproximadamente el 85% de las personas con diabetes lo son del tipo II; es de comienzo insidioso y a veces pasan años en forma asintomática. Se da con mayor frecuencia en personas mayores de cuarenta años, aunque también puede aparecer a más temprana edad. En este tipo de diabetes el páncreas no produce suficiente insulina o la que produce no es bien asimilada. Estos enfermos no dependen de insulina exógena para sobrevivir, pero la pueden requerir en forma pasajera en caso de presentar cuadros infecciosos, situaciones de estrés u otras situaciones de

descompensación de carácter crónico que no pueden ser controladas por otros tratamientos medicamentosos.

También se ha atribuido al estrés el desencadenamiento del inicio de la diabetes mellitus tipo II, así como un efecto negativo sobre el control de la glucosa.

La figura 3 muestra la degeneración de las células beta así como también muestra que en este tipo de diabetes puede haber cantidad suficiente de insulina pero no puede ser captada por su receptor.

DIABETES TIPO II

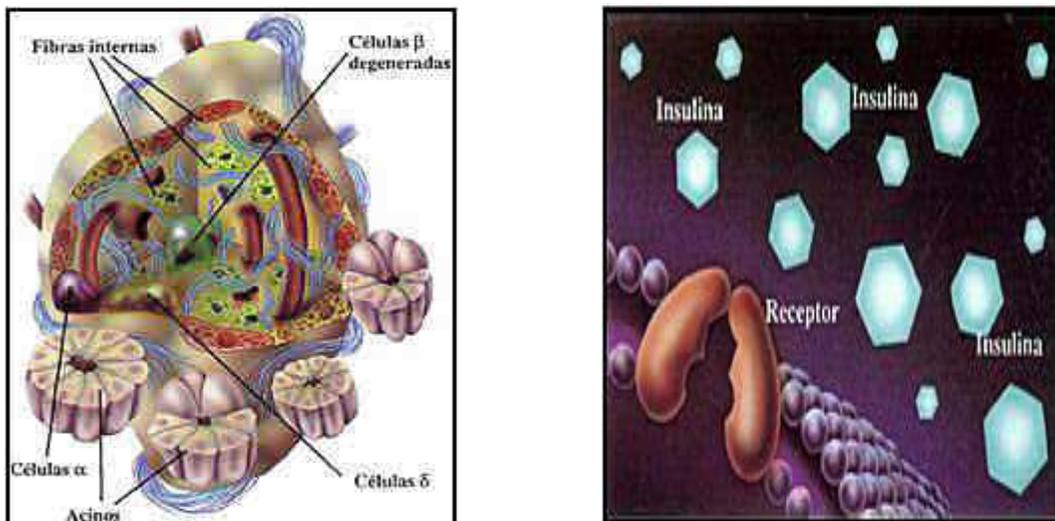


Fig. 3. ⁽³²⁾ En esta figura se puede observar del lado izquierdo las células β degeneradas y del lado derecho se observa que aunque hay cantidad suficiente de insulina no se une a su receptor.

a) Factores patogénicos:

- Disminución de liberación de insulina endógena en calidad o cantidad
- Insulino resistencia con menor sensibilidad de los tejidos a la insulina, principalmente en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo
- Alteración del metabolismo intracelular de glucosa
- Disminución en el número de receptores a la insulina en células de tejidos periféricos
- Algunos factores constitucionales como la obesidad y el sedentarismo influyen sobre la expresión del trastorno.

b) Principales síntomas:

- Polidipsia.
- Poliuria.
- Fatiga.
- Irritabilidad.
- Visión borrosa.
- Calambres en los pies y manos.
- Úlceras.
- Infecciones que curan mal.⁽⁶⁾

4.2. CLASIFICACIÓN SECUNDARIA (otros tipos de diabetes mellitus.)

Se relacionan con la aparición de la hiperglicemia por otras causas demostradas, como son las enfermedades pancreáticas, algunas enfermedades hormonales, procesos provocados por medicamentos o agentes químicos y ciertos trastornos genéticos, estos tipos de diabetes son infrecuentes y en algunos casos son curables dependiendo del origen causal.

a) Disminución de La tolerancia a la glucosa

Los individuos de esta categoría tienen glicemia en ayunas normales y la prueba oral de tolerancia a la glucosa muestra valores intermedios, entre la normalidad y la diabetes franca. Son pacientes asintomáticos. ⁽⁶⁾ Estas personas no pueden considerarse diabéticas pero tienen elevado riesgo de serlo a largo plazo.

b) Diabetes gestacional ⁽⁶⁾

En este grupo de pacientes se encuentran las mujeres que durante el embarazo presentan hiperglicemias. En la mayoría, después de la gestación el síndrome desaparecerá, pero alrededor del 25% de estas pacientes caerán en una diabetes definitiva. La diabetes gestacional no es causada por la carencia de insulina, sino por los efectos bloqueadores de las otras hormonas en la insulina producida, una condición referida como resistencia a la insulina. Aun cuando las causas de la diabetes gestacional son desconocidas, existen algunas teorías del porqué la condición ocurre. La placenta suministra nutrientes y agua al feto en crecimiento, y produce varias hormonas para mantener el embarazo. Algunas de estas hormonas (estrógeno, cortisol y el lactógeno de la placenta humana) pueden tener efectos bloqueadores en la insulina.

Los bebés de las madres con diabetes gestacional son vulnerables a varios desequilibrios químicos, como los niveles bajos del suero de calcio y del de magnesio, pero en general, los dos problemas mayores con la diabetes gestacional son: la macrosomía y la hipoglucemia.

c) **Diabetes debida a fármacos** ⁽⁶⁾

Es secundaria a fármacos como la cortisona que a dosis grandes causa diversos cambios metabólicos, entre ellos, cetosis, lipólisis, hipoglucemia (inmediatamente después del tratamiento), y resistencia a la insulina en etapas más tardías.

Los corticosteroides originan profundos efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y proteínas. Esto se logra al estimular el hígado para que forme glucosa a partir de aminoácidos y glicerol, y mediante el estímulo del depósito de glucosa como glucógeno hepático. En la periferia los glucocorticosteroides disminuyen la utilización de glucosa, aumentan la desintegración de proteínas y activan la lipólisis. El resultado neto consta del incremento de la glucemia.

V. FACTORES DE RIESGO ⁽⁶⁾

5.1. Tabaco

Provoca vasoconstricción, las arterias y las venas se contraen y, retrasa la acción de la insulina.

5.2. Embarazo

La diabetes puede provocar complicaciones en el curso del embarazo. Contracciones antes de tiempo, aumento de la tensión arterial, aumento del líquido amniótico, infecciones urinarias o vaginales, etc. Pero, sobre todo a quién más puede afectar la diabetes es al feto. La principal fuente de energía para éste, es la glucosa que recibe de la madre, a través de la placenta. Sin embargo, el feto no es capaz de poner un límite a la cantidad de glucosa que recibe; si los niveles de la madre son altos, los del feto también lo serán.

5.3. Otras:

- EDAD.
- Historia de diabetes en la familia.
- Estar pasado de peso.
- No hacer ejercicio regularmente.
- Nivel bajo de la lipoproteína de densidad alta -- el "colesterol bueno" (HDL)
- Nivel alto de triglicéridos.

VI. TRATAMIENTO

Persigue cuatro objetivos principales:

1. Conservar la vida del paciente diabético y aliviar los síntomas de la enfermedad.
2. Permitir que el paciente lleve una vida social tan normal como le sea posible.
3. Establecer y mantener un buen control metabólico.
4. Evitar las complicaciones de la diabetes.

6.1. Educación ⁽⁷⁾

Tiene un papel fundamental para que la terapia de la diabetes sea afectiva, además de constituir la mejor medida para lograr un buen control y prevenir y/o retardar la aparición de las complicaciones. La educación incluye tanto al enfermo como a su núcleo familiar y debe adecuarse a las características culturales y socioeconómicas de quienes la reciben.

6.2. Ejercicio ⁽⁴⁾

El ejercicio físico es un recurso auxiliar importante en la atención del diabético, con el que se obtiene un mayor beneficio cuando el programa se diseña con base en la condición física, motivación e intereses de cada paciente.⁽²⁰⁾ Es un pilar fundamental en la terapia, por que aumenta la tolerancia a los hidratos de carbono y la sensibilidad a la insulina, disminuye los factores de riesgo cardiovascular reducción de los triglicéridos y aumento de colesterol-HDL, eleva el estado de ánimo de los pacientes, mantiene el peso.⁽⁵⁾ También disminuye los requerimientos de insulina, favoreciendo un mejor control metabólico.

6.3. Dieta ⁽²⁰⁾

Al proporcionar los nutrientes y calorías apropiados a cada paciente es factible llevarlo y mantenerlo en el peso ideal, además de obtener un mejor control metabólico, minimizar las fluctuaciones de la glucemia tanto en ayuno como durante el periodo posprandial, mediante un balance adecuado de carbohidratos, proteínas y grasas. Esto influye favorablemente sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la limitación de la progresión de los cambios degenerativos que se manifiestan como complicaciones, y consecuentemente en el incremento de los años de vida saludable.

Para lograr el equilibrio entre los grupos de alimentos, la tendencia actual es administrar al diabético un porcentaje de hidratos de carbono similar al de una persona sana y reducir el aporte graso, en especial las grasas saturadas y el colesterol, debido a que los pacientes sometidos a este tipo de dietas presentan una menor incidencia de complicaciones y por lo tanto la morbilidad y mortalidad condicionadas por la enfermedad disminuyen.

VII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se debe considerar éste cuando no se puede lograr niveles plasmáticos de glucosa cercanos a las cifras normales con la terapia nutricional y el ejercicio físico; en este caso el médico decidirá la mejor alternativa farmacológica para el paciente al considerar:

- La severidad de la enfermedad.
- La presencia de manifestaciones clínicas y de enfermedades concomitantes, como infecciones crónicas.
- La responsabilidad y motivación del paciente en su propio control.
- La edad.

7.1. HIPOGLUCEMIANTES ORALES

En la actualidad sólo se emplean dos tipos de hipoglucemiantes orales: sulfonilureas y biguanidas. ⁽²⁰⁾

-pacientes obesos: no están indicadas la insulina o las sulfonilureas, ya que con el uso del tratamiento a base de estas puede interrumpirse el programa de disminución de peso a consecuencia de las reacciones hipoglucémicas y el aumento de peso es una complicación frecuente. En caso de requerirse la farmacoterapia, la monoterapéutica con inhibidores de la α -glucosidasa o metformina puede ser útil en el paciente con diabetes leve, toda vez que la administración de estos no se acompañe de aumento de peso o hipoglucemia inducida por estos.

-pacientes no obesos: En caso de que la dietoterapia sea insuficiente para corregir la hiperglucemia. Una experiencia de sulfonilureas a menudo tiene éxito, si el paciente no es capaz de conservar la concentración de glucosa en ayuno por debajo de 40mg/dl deberá intentarse la terapéutica con metformina.

(18)

7.1.1. SULFONILUREAS

Las sulfonilureas se han estado utilizando desde 1955 como agentes hipoglucemiantes, actúan fundamentalmente al estimular la secreción de insulina. Entre los posibles efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas, algunos estudios señalan que mejoran la sensibilidad a la insulina y el número de receptores de ésta, y que la terapia crónica con ellas, reduce la producción de glucosa hepática y la consecutiva hiperglucemia de ayuno o basal, en pacientes con DMNID con cambios mínimos en la concentración de insulina plasmática. Se ha planteado que la glicazida incrementa la actividad de la glucógeno-sintetasa estimulada por la insulina en el músculo estriado, aunque no existió correlación entre el grado de mejoría del control glucémico y la respuesta de la enzima.

Existen más argumentos en contra que a favor de significativos efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas:

1. Las sulfonilureas no disminuyen la hiperglucemia en enfermos con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y en animales pancreatetectomizados.
2. Muchas de las conclusiones acerca de los efectos hepáticos de las sulfonilureas se realizaron sobre la base de concentraciones de insulina periférica inalteradas. Debido a la extrema sensibilidad del hígado a los pequeños cambios de la insulina, es posible que los cambios mínimos en los niveles de insulina de la circulación portal se hayan pasado por alto.
3. También han existido dificultades en confirmar informes iniciales sobre unión de los receptores a la insulina por efectos de las sulfonilureas.
4. Probablemente el más importante argumento estaría en que la hiperglucemia crónica puede causar resistencia insulínica hepática y periférica, la cual puede ser atenuada al mejorar el control glucémico, independientemente del modo de tratamiento. ⁽⁷⁾

Son eficaces en pacientes con DM 2 en los que el empleo de hipoglucemiantes orales no está contraindicado, es decir, en pacientes que tienen secreción endógena de insulina, no son alérgicos a las sulfas, no tienen daño hepático o renal severo, no cursan con embarazo, no están amamantando ni tienen descontrol que amerite hospitalización.

a) Mecanismo de acción

Disminuyen la glucosa sanguínea principalmente por estímulo de la liberación de insulina desde las células de los islotes pancreáticos. Provocan la desgranulación de las células β de los islotes e incrementan así la secreción de insulina. ⁽³³⁾

Las sulfonilureas actúan con gran afinidad sobre los receptores asociados a los canales de K^+ sensibles a ATP; como consecuencia de esta acción, el canal se cierra y la despolarización inducida facilita la secreción de insulina.

A la larga, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, no permanecen altos sino que pueden ir descendiendo; de ahí que se piense que la acción mantenida de los hipoglucemiantes orales se deba no solo a la acción secretagoga de insulina en el páncreas sino también a una mejora o potenciación de la hormona en los tejidos. ⁽³⁰⁾

b) Farmacodinamia

En general se absorben rápido. La concentración máxima se alcanza en corto tiempo y se difunden con rapidez a los tejidos. Su principal efector es la célula beta. Se unen a las proteínas plasmáticas en más de 90%, lo que les confiere acción prolongada; debido a esta propiedad, en el tratamiento crónico se recomienda una o dos dosis diarias. Su degradación se lleva a cabo principalmente en el hígado y sus catabolitos son eliminados por el riñón o la bilis.

Algunos de los catabolitos pueden tener acción hipoglucemiante como la clorpropamida y la glibenclamida; esta condición explica que en ocasiones tengan una acción aún más prolongada, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. ⁽²⁰⁾

La vida media y lo extenso del metabolismo de las sulfonilureas de primera generación varían considerablemente (4-7 hrs.). Los medicamentos de segunda generación son unas 100 veces más potentes que los de primera generación. Si bien sus vidas medias son breves (1.5-5hrs), sus efectos hipoglucemiantes quedan de manifiesto durante 12-24 hrs., y a menudo es posible administrarlos una vez al día. ⁽⁷⁾

c) Indicaciones

Las sulfonilureas sólo se encuentran indicadas en pacientes que no hayan logrado su control óptimo con la dieta y el ejercicio.

d) Efectos adversos de las sulfonilureas

Se manifiestan en los siguientes sitios:

Sangre: agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica.

Piel: prurito, edema nodoso, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad.

Aparato digestivo: náusea, vómito, pirosis, ictericia, hepatitis granulomatosa, colestasis.

e) Estrategias en el tratamiento

En pacientes en quienes se inicia tratamiento con sulfonilureas se puede escoger cualquiera administrada media hora antes del desayuno en una sola

toma. La dosis debe adecuarse cada semana hasta alcanzar el control óptimo o la dosis máxima permitida. Cuando se logra el control deberá continuarse con la misma dosis y realizar adecuaciones sólo cuando sea necesario.

Es importante que el médico insista que aun con el tratamiento con hipoglucemiantes es necesario cumplir con la dieta, el ejercicio físico y las citas médicas asignadas para el control de la enfermedad, con la finalidad de obtener la respuesta esperada e identificar las fallas por la presencia de infecciones o complicaciones.

Se ha estimado que de 10 a 30% de los pacientes tratados con sulfonilureas presenta falla primaria, es decir, no obtiene un control adecuado en la fase inicial por selección equivocada del medicamento.

De 5 a 10% de los diabéticos presenta falla secundaria, es decir, respuesta inadecuada a las sulfonilureas por falta de cumplimiento a la dieta y ejercicio físico, presencia de enfermedades intercurrentes tales como infarto agudo del miocardio, infecciones no diagnosticadas, hipertiroidismo, administración de otros medicamentos o falla verdadera de las sulfonilureas.

Cuando la falla de las sulfonilureas no se corrige con las medidas anteriores se puede intentar la combinación de éstas con biguanidas, ya que sus efectos son sumatorios, iniciando con la dosis media de ambos hipoglucemiantes.

7.1.2. BIGUANIDAS

Estos medicamentos fueron introducidos en el mercado como agentes hipoglucémicos en 1957. De éstos se mantiene en uso el metformin, que a diferencia de las sulfonilureas, no causa hipoglucemia por debajo de los niveles de normoglucemia, ni tampoco aumento de peso. ⁽⁷⁾

a) Mecanismo de acción

A nivel subcelular las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte; pero también se ha observado que pueden aumentar la afinidad de la fijación de los receptores a la insulina. ⁽³⁰⁾

No sólo mejoran las cifras de glicemia, sino que también reducen el peso corporal de manera significativa, a la vez que tienen un conveniente efecto sobre los lípidos (reducción del colesterol total, LDL y triglicéridos).⁽³¹⁾ Más que verdaderos hipoglucemiantes son medicamentos cuyo modo de acción es disminuir la producción hepática de glucosa, aumentar la captación de glucosa por los tejidos, favorecer el transporte intracelular de glucosa, mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir el apetito.

b) Farmacodinamia

La absorción de las biguanidas es rápida, alcanza su máxima concentración entre 1 y 2.5 horas y de 50 a 60% es biodisponible y no se une a las proteínas del plasma. Se eliminan por riñón e intestino, su vida media es de 2 a 4.5 horas y 90% es depurado por el riñón a las 12 horas.

c) Indicaciones

Por sensibilizar a la acción de la insulina endógena se han utilizado en otros estados de resistencia a la insulina. Se encuentran indicadas en pacientes con DM 2, sobrepeso e hipertrigliceridemia sin respuesta adecuada a la dieta y ejercicio, en pacientes con falla primaria o secundaria a las sulfonilureas. En los ancianos deberán emplearse con precaución, debido a que incrementa la probabilidad de acidosis láctica, sobre todo en pacientes mal seleccionados. ⁽²⁰⁾

d) Estrategias en el tratamiento

Las biguanidas se utilizan en primera instancia en pacientes obesos y en asociación con las sulfonilureas cuando éstas fallan.

Habitualmente se comienza con dosis de 500 ó 425 mg, 1 vez al día, y se incrementa a intervalos semanales, hasta que se alcanza el control glucémico.
(25)

e) Efectos adversos

Anorexia, náuseas, molestias abdominales, diarreas y mala absorción de vitamina B₁₂, aunque la anemia perniciosa es rara. El más peligroso efecto colateral sería la acidosis láctica, que es infrecuente cuando la indicación del medicamento es adecuada. ⁽⁷⁾

7.1.3. GLITAZONAS (TIAZOLIDINEDIONAS)

Durante los últimos 10 años, varios agentes se han identificado por su mecanismo de incrementar la acción insulínica, in vivo e in vitro, sin estimular la secreción de ésta.

El agente característico de este tipo es el ciglitazone (ADD-3878) que fue inicialmente descubierto por investigadores de la Takeda Chemical Industries, en Osaka, Japón, a partir de un estudio con posibles agentes hipolipemiantes.

El mecanismo molecular básico para la acción de las tiazolidinedionas sobre la resistencia insulínica, ha sido difícil de estudiar en modelos animales, debido a que el metabolismo de la glucosa y los lípidos, es regulado por complejos sistemas de retroalimentación, pues los cambios inducidos por drogas y hormonas son rápidamente contrarregulados. El efecto de esta familia de drogas parece reflejar un acontecimiento transcripcional temprano en la diferenciación del adiposito y entre los candidatos para dicho efecto se han identificado los llamados receptores de la proliferación activada del peroxisoma (PPARs), miembros de los factores de transcripción de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas tiroideas y esteroideas. La unión de las tiazolidinedionas con los PPARs puede inducir la interacción de complejos con secuencia específica de ADN a genes que responden a ellas y que en modelos hipotéticos, pueden regular la lipasa de lipoproteínas, que a su vez están

reguladas por factores de transcripción regulados por la insulina. Los PPARs pueden inducir expresión de genes que codifican proteínas, los cuales responden a la acción de la insulina, tales como los transportadores de glucosa. ⁽⁷⁾

Son antihiperglucemiantes en diversos modelos de animales resistentes a la insulina y diabéticos. Al igual que la biguanidas no causan hipoglucemia en personas diabéticas o normales. ⁽⁷⁾

Las tiazolidinadionas actúan en una serie de lugares para disminuir la glucosa en sangre. Por una parte, reducen la producción excesiva de glucosa a nivel del hígado pero, además, permiten que la insulina trabaje mejor a nivel del músculo y en el tejido adiposo.

Hasta el momento se conocen tres fármacos pertenecientes a este grupo:

- Troglitazona
- Rosiglitazona
- Pioglitazona

7.1.4. INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA

Actúan interfiriendo con la absorción de azúcar en el intestino después de las comidas. Esto lo consiguen inhibiendo las llamadas alfa-glucosidasas intestinales, que son las enzimas necesarias para degradar los hidratos de carbono complejos en monosacáridos (glucosa, fructosa). El resultado es una demora en la digestión y absorción de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos que ocurren después de la ingesta de alimentos. ⁽³¹⁾

No producen hipoglucemia. Sin embargo, dado que a menudo pueden asociarse a otros medicamentos que sí la provocan, como la insulina, es necesario saber que la conducta a seguir ante una hipoglucemia en estos casos es distinta de la habitual. En caso de hipoglucemia no debe intentar solucionar ésta con azúcar común (sacarosa), con leche (lactosa) o con un

pedazo de pan (almidón), ya que la eficacia de estos alimentos en vencer la caída de la glucosa en sangre puede ser mucho menor de la prevista, precisamente por el efecto inhibitor de estos fármacos sobre las glucosidasas, que convierten el azúcar, la lactosa y el almidón en glucosa. Por lo tanto, es necesario sustituirlos por glucosa o fructosa (lleve siempre tabletas de glucosa o fruta), que no necesitan la acción de las glucosidasas para absorberse. ⁽⁵⁾

Dentro de estos inhibidores de las alfa-glucosidasas se encuentra la acarbosa. La acarbosa es un pseudotetrasacárido de origen microbiano sobre la base de un aminoazúcar, que se comporta como un inhibidor competitivo de las alfa-glucosidasas, presentes en la membrana de bordes en cepillo del intestino delgado.

Al inhibir las enzimas que degradan los carbohidratos complejos en moléculas simples absorbibles (monosacáridos), este grupo de medicamentos actuaría disminuyendo los niveles de glucemia posprandial.

a) Estrategias de tratamiento

En la acarbosa, la dosis recomendada es de 50 mg, 3 veces al día, ingerida al momento de iniciar cada comida y si la respuesta no es adecuada, se debe subir la dosis a 100 mg, 3 veces al día.

b) Efectos secundarios

Entre los posibles efectos adversos que se han informado por la utilización de la acarbosa, se señalan la flatulencia, la distensión abdominal, el meteorismo, los cólicos abdominales y las diarreas, causados por la acción de las bacterias del colon sobre los carbohidratos no digeridos. Después de las 24 semanas de tratamiento, la frecuencia e intensidad de los síntomas gastrointestinales se reducen y parecen no tener demasiada importancia en términos de aceptación, aunque si los síntomas molestan demasiado al paciente, se puede disminuir la dosis del medicamento y controlar la ingestión de carbohidratos complejos.

7.1.5. MEGLITINIDAS

El único fármaco comercializado perteneciente a este grupo es la repaglinida. Actúa estimulando también la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. ⁽⁶⁾

a) Efectos secundarios

Hipoglucemia.

b) Contraindicaciones

- Diabetes tipo 1
- Hipersensibilidad a repaglinida
- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia renal avanzada ⁽³⁶⁾

7.2. INSULINA

El tratamiento con insulina en pacientes con DMNID depende sobre todo del grado de severidad del desorden metabólico. Pacientes con glucemias de ayuno menores de 7.8 mmol/l (140 mg/dL) en la práctica diaria no requieren insulina; por el contrario, si al diagnosticar los síntomas de diabetes, los niveles de glucemia están por encima de 15 mmol/l, es recomendable iniciar el tratamiento con insulina. ⁽³⁶⁾

En los pacientes con DM 2 que presentan falla primaria o secundaria a los hipoglucemiantes orales es posible añadir una pequeña dosis de insulina intermedia y cuando este procedimiento no resulte adecuado, se suspenderán los hipoglucemiantes orales para continuar el control exclusivamente con insulina. Algunos diabéticos obesos presentan resistencia a la insulina, por lo que en ocasiones requieren dosis mayores. El esquema de su aplicación y sus modificaciones posteriores pueden ser similares a las que se siguen en los pacientes con DM 1.

Las preparaciones de insulina pueden clasificarse, según su duración, en: de acción corta, intermedia y prolongada, y según la especie de origen: humana, porcina, bovina, o una mezcla de bovina y porcina. Las propiedades fisicoquímicas de las insulinas humana, porcina y bovina difieren debido a sus secuencias de aminoácidos distintas. La insulina humana, producida por medio del uso de tecnología de DNA recombinante, es más soluble que la insulina porcina en soluciones acuosas debido a la presencia de treonina (en lugar de alanina) con su grupo hidroxil adicional. ⁽²⁰⁾

a) Mecanismo de acción

La insulina se fija a receptores específicos de membrana situados en las células insulino-sensibles, muy preferentemente a la subunidad α , como consecuencia de esta fijación la subunidad β , que es la que tiene propiedades proteincinasa se autofosforila. La acción celular de la insulina se manifiesta en forma de un conjunto de acciones celulares que involucran muy diversas funciones. Destacan entre ellas: (a) la activación del transporte de iones, exosas y aminoácidos a través de la membrana celular, y (b) la activación e inhibición de numerosas enzimas cuyo resultado final se resume en la estimulación de procesos anabólicos y estimulación de procesos catabólicos.

b) Requerimientos diarios

La producción de insulina por una persona normal, delgada y saludable es de 18-40 u/día, o alrededor de 0.2-0.5 U/kg/día. Alrededor de 50% de esta cantidad se secreta en estado basal y aproximadamente 50% como reacción a las comidas.

En una población mixta de pacientes con diabetes insulino-dependiente, la dosis promedio de insulina regularmente es de 0.6-0.7 U/Kg/día, con límites de 0.2 a 1 U/Kg/día. Los pacientes obesos por lo general requieren alrededor de 2U/Kg/día, debido a la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina.

Como sucede en no diabéticos, el requerimiento diario de insulina puede dividirse en necesidades basales y posprandiales. La dosis basal suprime la producción hepática de glucosa; por lo general es de 40-60% de la dosis diaria.

(7)

c) Dosis de insulina

Idealmente la insulina que debe utilizarse es la humana. La dosis cotidiana se calcula entre 0.5 a 1.2 U/kg de peso por día.

El tratamiento se inicia con dosis bajas de insulina intermedia, de 0.2 a 0.4 U/kg/día, y se van incrementando las unidades a razón de 2 a 3 U de acuerdo con las cifras de glucemia.

Durante las situaciones de estrés agudo o severo generalmente se requiere aumentar la dosis.

Uno de los principales problemas del tratamiento con insulina exógena es no poder reproducir el patrón de secreción de la hormona fisiológica. En la selección de la insulina apropiada para cada paciente debe tomarse en cuenta el tipo de diabetes, los hábitos del paciente, la dieta, la dosis y el tipo de insulina que se va a administrar. ⁽²¹⁾

VIII. LA HERBOLARIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Frecuentemente se piensa que la medicina tradicional abarca sólo el manejo de medicamentos naturales o más específicamente, la curación herbolaria. Pero la medicina llamada tradicional es más que eso: es una concepción holística que ubica al individuo en su relación con otros hombres, con la naturaleza y con el universo. Tiene su propia lógica y leyes que entrelazan las percepciones del cuerpo con las del macrocosmos. Por ello, en las enfermedades están incluidas causalidades generadas en esos tres aspectos. La enfermedad es vista como un desequilibrio que se presenta por la falta de armonía o la infracción a las leyes reconocidas en dichas esferas.

El concepto de medicina tradicional es una nominación convencional adoptada recientemente por investigadores de los procesos de salud-enfermedad para referirse a los sistemas médicos empíricos, organizados y fundamentados en las diversas culturas del mundo. Aunque existen generalidades compartidas, cada sociedad ha elaborado un sistema terapéutico complejo que engloba concepciones ideológicas y prácticas terapéuticas, al igual que el desarrollo de especialistas que saben cómo aplicarlas.

El conocimiento de los recursos médicos a su alcance, si bien es socializado en las culturas como medio de sobre vivencia y reproducción social, en cada pueblo existen determinados sujetos sociales (seleccionados por sus características tanto sagradas como profanas) que reciben, por la transmisión de la tradición, la suma de conocimientos y procedimientos curativos basados en su propia cosmovisión, es decir en la manera de concebirse a sí mismos y al mundo que los rodea. De esta manera, los hombres del conocimiento, los "que saben ver", los médicos tradicionales, sintetizan la ideología, la gnosis y las técnicas curativas logradas en cada cultura. No sólo manejan perfectamente las taxonomías y los procesos vegetales para determinar el momento preciso y la forma apropiada de recoger las plantas y otros elementos orgánicos en los que sus propiedades requeridas son las óptimas, sino que además conocen el mito de la creación de todo lo existente, de su desarrollo histórico y de sus proyecciones y representaciones culturales; igualmente, el rito que legitima y

asegura el equilibrio hombre-naturaleza-cosmos, en su relación simbólica y trascendente con lo sagrado, configurando las normas y valores para existir armónicamente en las relaciones sociales comunitarias, y también, el valor de la palabra para nombrar, premiar el respeto o castigar la infracción a las leyes reconocidas, restableciendo así el orden y el ritmo del microcosmos humano en relación permanente con el macrocosmos donde habitan sus deidades.

La adquisición de esta sabiduría tiene sus reglas y prohibiciones, sus esfuerzos y pruebas, y requiere de la conducción de otro especialista que le antecede, del conocimiento de las fuentes a través de la experiencia directa, al igual que de la reflexión interna para expresar la lógica de su clasificación del mundo profano y sagrado.

El uso y la práctica de este conocimiento es una responsabilidad que implica poder, reconocido y legitimado socialmente. El hombre-medicina, el hombre que cura, para no llamarlo con su nombre específico en cada cultura, tiene la autoridad y el respeto de su comunidad por el gran compromiso de guardar y mantener el bienestar de todos.

La medicina tradicional no es un saber detenido en el tiempo y sólo gloria del pasado. Como elaboración cultural es un acervo dinámico y en constante transformación. Las culturas precolombinas de este continente manifestaron grandes avances que han sido recuperados en su mayor parte por la investigación histórica, arqueológica, etnográfica y botánica.

Como en todas las culturas que han padecido el colonialismo, en las nuestras se dieron pérdidas conceptuales en el choque de cosmovisiones diferentes. También sufrieron la aculturación y con ello el aporte de nuevas técnicas y algunos recursos naturales originarios de otros mundos, que fueron adoptados y aplicados a sus necesidades sanitarias.

Como recurso para la atención a la salud, la medicina tradicional continúa beneficiando a los grupos étnicos de nuestro país y a las culturas populares rurales y urbanas. Como práctica subalterna frente a la medicina oficial, mantiene su eficacia y legitimidad social en un amplio sector de nuestra población.

Hasta ahora el campo de investigación sobre la medicina tradicional ha sido abordado principalmente por la antropología, pero cada vez mayor número de disciplinas científicas se incorporan para enriquecer el rescate y la revalorización de este patrimonio cultural que ha contribuido sustancialmente a la conservación de la salud humana, al igual que al desarrollo del conocimiento médico autóctono y de sus recursos. Las necesidades actuales de salud en el mundo y la crisis económica de muchos países como el nuestro, hacen indispensable un estudio más profundo de los recursos médicos disponibles. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido la utilización de todos los recursos existentes -sin discriminaciones ideológicas ni políticas- reconsiderando la potencialidad, eficacia y aceptación de las medicinas tradicionales en las culturas populares. Con el objeto de contribuir a mantener a salud para todos os hombres. ⁽³⁷⁾

la utilización de la llamada medicina tradicional en países de América Latina ha entrado en una nueva etapa. Con el impresionante incremento de la demanda de alternativas terapéuticas ajenas en conceptos y prácticas al modelo científico biomédico, la medicina tradicional se encuentra enmarcada hoy día en un contexto que hace algunos años no existía. Prueba de ello es el notable crecimiento de algunos de sus recursos en países industrializados, mismo que ha venido acompañado por cambios en la composición de la oferta de servicios terapéuticos,

Actualmente, la medicina tradicional representa una opción importante de repuesta ante las necesidades de atención a la salud en diferentes países de América Latina y el Caribe a pesar de su presencia subordinada en los sistemas oficiales de salud y de la situación de ilegalidad que comúnmente guardan.

Esta participación ha sido reconocida por organizaciones internacionales de salud como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la propia Organización Panamericana de la Salud (OPS) de quienes han emanado intentos de apoyo y promoción de políticas dirigidas a ensayar formas distintas de articulación de esta medicina con los

sistemas oficiales de salud, enfocadas primordialmente en la atención primaria a la salud. ⁽³⁸⁾

En México, dentro de la medicina tradicional, la herbolaria ha sido y sigue siendo un recurso importante para buscar. Hablar de la herbolaria es hacerlo de la tradición médica que data de 25 000 años atrás más comunes; siendo la diabetes mellitus una de tantas.

Hablar de la herbolaria es hacerlo de la tradición médica que data de 25 000 años atrás, El registro histórico más remoto le pertenece a los egipcios, cuando llega a este mundo Imhotep, considerado en vida un sabio de la medicina y dios de la misma después de muerto. Este médico uso la herbolaria de manera sistemática y se considera el primero, ya que existen papiros que así lo refieren y los cuales describen la curación de cuarenta y ocho casos clínicos con plantas medicinales.

El uso de las plantas fue ampliamente difundido por griegos y romanos, entre los cuales destacaba, Hipócrates y Galeno, quienes son reconocidos y considerados por la historia como los padres de la medicina occidental. Estos médicos usaron la herbolaria como medio para restablecer la salud de los enfermos, y sus enseñanzas rigieron el mundo de la medicina hasta la edad media. La herbolaria pasó de los griegos a los romanos y de éstos a los países que surgieron después, como España. Aquí habrá que detenernos un poco, ya que a este lugar llega la dominación Árabe y con ella los conocimientos de ciencia médica más confiables en el mundo de por esa época. Este pueblo recapitularía los métodos grecolatinos para acceder al conocimiento de las cosas y entre ellas, la herbolaria.

Por su parte, en la América Precolombina existía una historia herbolaria de por lo menos 3,500 años y que, según diferentes autores, a la fecha podría tener entre 4,000 y 5,000 años de antigüedad, sin embargo, es muy probable que los primeros hombres de América seguramente venían de Asia y traían consigo una cultura herbolaria, esto se comprende si se compara la

cosmovisión de sus pueblos que son muy similares. Pero volvamos a la conquista donde, una vez caída la Gran Tenochtitlan, siguió su proceso hasta consumarse alrededor del año de 1600. En esa época, los frailes acompañados de indígenas traductores levantaron un importante censo de las plantas y sus propiedades curativas, situación que se documenta en el "Códice Badiano", escrito y traducido al latín por un médico indígena, sin embargo, esa es sólo una pequeña muestra del conocimiento terapéutico de las plantas que tenían nuestros antepasados, ya que Mayas, Nahuas, Mixtecos y Zapotecos, por mencionar a los principales grupos de aquella época, tenían amplios conocimientos de la herbolaria. ⁽³⁹⁾

Geográficamente privilegiado, México posee una de las floras más ricas del planeta; culturalmente diverso, su herbolaria también se ha enriquecido por la observación y paciencia de los pueblos que durante siglos, han buscado apropiarse de su fuerza curativa, así, a través de generaciones las plantas, han sido utilizadas por la población para tratar algunas enfermedades y hoy se consideran de vital importancia en el proceso de obtención de nuevos medicamentos.

Actualmente, la diabetes mellitus es una enfermedad que afecta un elevado porcentaje de nuestra población, principalmente aquella que se encuentra en la etapa productiva. Es por eso que el sector salud la ha considerado como uno de los problemas nosológicos de atención prioritaria. ⁽⁴⁰⁾

La gravedad de la diabetes mellitus así como sus complicaciones y el aumento mundial de las personas afectadas motiva la investigación y búsqueda de nuevos fármacos que ayuden a su control. La etnobotánica mexicana reporta unas 150 plantas empleadas en el control empírico de la diabetes mellitus, sin embargo, muy pocas de ellas han sido estudiadas científicamente. ⁽²⁹⁾

La raíz de *Ibervillea sonora* y *Phoradendron* son algunas de las plantas más comúnmente utilizadas en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de esta enfermedad y aunque solo se dan en ciertas regiones del país, es

sumamente sencillo encontrarlas en mercados donde venden productos herbolarios (como el Mercado de Sonora), y son estas las mas vendidas para el tratamiento de la diabetes.

El *Phoradendron* es una planta hemiparasita que vive, fijada por sus raíces transformadas en chupones sobre distintas especies de árboles, esta planta es conocida vulgarmente como muérdago y se le han atribuido diversas propiedades medicinales, por ejemplo: disminuye los niveles de glucosa sanguíneo, regula la presión sanguínea y es un estimulante del sistema inmunológico esta planta es recolectada en estados que se encuentran localizados al norte del país como Sonora, Tamaulipas, Nuevo León e Hidalgo.⁽¹⁶⁾

Se han hecho estudios acerca del efecto hipoglucemiante del *Phoradendron tomentosum* (esta es una especie de phoradendron que se encuentra en el árbol de mezquite), sin embargo, la especie de *Phoradendron* que se encuentran en los comercios de productos herbolarios no es una en especial.



Fig. 4. ⁽⁴¹⁾



Fig. 5. ⁽⁴²⁾

Las figuras 4 y 5 muestran a una especie de *Phoradendron* que se encuentra en el árbol de mezquite

Otro producto herbolario de uso mas común para el tratamiento de la diabetes es la raíz de *Ibervillea sonorae*, la *Ibervillea sonorae* es una planta que pertenece a la familia de las cucurbitáceas, también es conocida como *Maximowiczia sonorae*, esta planta se encuentra en zonas áridas del norte del país como Sonora o Sinaloa y es usada como planta de ornato, su raíz tiene una forma de jícacama, esta raíz es conocida vulgarmente como wareke o guarece.⁽²³⁾



Fig.6. ⁽⁴²⁾ En esta figura se puede observar a la *Ibervillea sonorae* y su raíz saliente, conocida como wareke

Los extractos acuosos se obtienen con la cocción de la raíz de Wareke o las partes aéreas de *Phoradendron* y estos se toman como agua de uso.

IX. METODOLOGÍA

CURVA DOSIS RESPUESTA A LA DIABETES

Animales de experimentación.

Se utilizaron 20 ratas wistar macho de aproximadamente ocho semanas de edad y con un peso aproximado de 300gr; se mantuvieron durante una semana en condiciones normales con una alimentación a base de nutricubos y agua *at libitum*. Después de esta semana se dividieron los animales en 5 grupos.

GRUPO 1: Blanco

GRUPO 2: Este grupo fue inducido mediante la administración intraperitoneal de una dosis de 120 mg/kg de alloxan, para ser considerado como control.

GRUPO 3: Después de haber sido inducido, se le administro una dosis de 500mg/kg de metformina (dosis recomendada) durante 6 días.

GRUPO 4: Al igual que el grupo 3 se le indujo diabetes para después ser tratado con una dosis de metformina de 250mg/kg ⁽²⁴⁾ durante 6 días.

GRUPO 5: Fue inducido con alloxan y posteriormente fue tratado con metformina en una dosis de 750mg/kg.

Después de 6 días de tratamiento se trazó la curva dosis-respuesta encontrándose que la mejor dosis era la de 250 mg/kg, ya que con esta dosis los animales mostraban niveles de glucosa más cercanos a los normales. Por tanto, esta dosis es la que se tomo en cuenta para realizar la experimentación y comparación del efecto hipoglucemiante con las plantas.

EXPERIMENTACION

PREPARACIÓN DE LAS PLANTAS

Raíz de *Ibervillea sonorae*: la raíz de *Ibervillea sonorae* (conocida como wareke) fue adquirida en el Mercado de Sonora e identificada en el herbario del IMSS, (voucher nº14,184)

Posteriormente se realizó la preparación de extracto acuoso de esta raíz sometiendo 100gr de esta a cocción con un litro de agua dejando hervir durante 15 minutos.

***Phoradendron spp*:** Al igual que la raíz de *Ibervillea* la planta fue adquirida en el mercado de sonora e identificada en el herbario del IMSS.

Una vez identificada la planta se realizó la cocción de 100gr de la planta con un litro de agua, el extracto obtenido fue decantado y puesto a temperatura ambiente para su posterior administración.

ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron 50 ratas macho de la raza wistar en edad adulta y con un peso promedio de entre 250-300gr. Estos se mantuvieron durante una semana con una alimentación de nutricubos y agua. Posteriormente los animales se dividieron en 5 grupos de 10 animales cada uno.

A los grupos 2, 4 y 5 se les indujo diabetes mediante la administración intraperitoneal de alloxan en una dosis aguda de 120mg/kg, considerándose diabéticos a los animales con niveles de glucosa mayores a los 120mg/dl. ⁽²⁶⁾ y al grupo 1 y 3 se le administro por vía intraperitoneal una solución isotónica de cloruro de sodio.

TRATAMIENTO

Una semana después de haber inducido diabetes se inicio el tratamiento correspondiente a cada grupo de animales.

EL GRUPO 1: se mantuvo en condiciones normales con una dieta de nutricubos y agua at libitum.

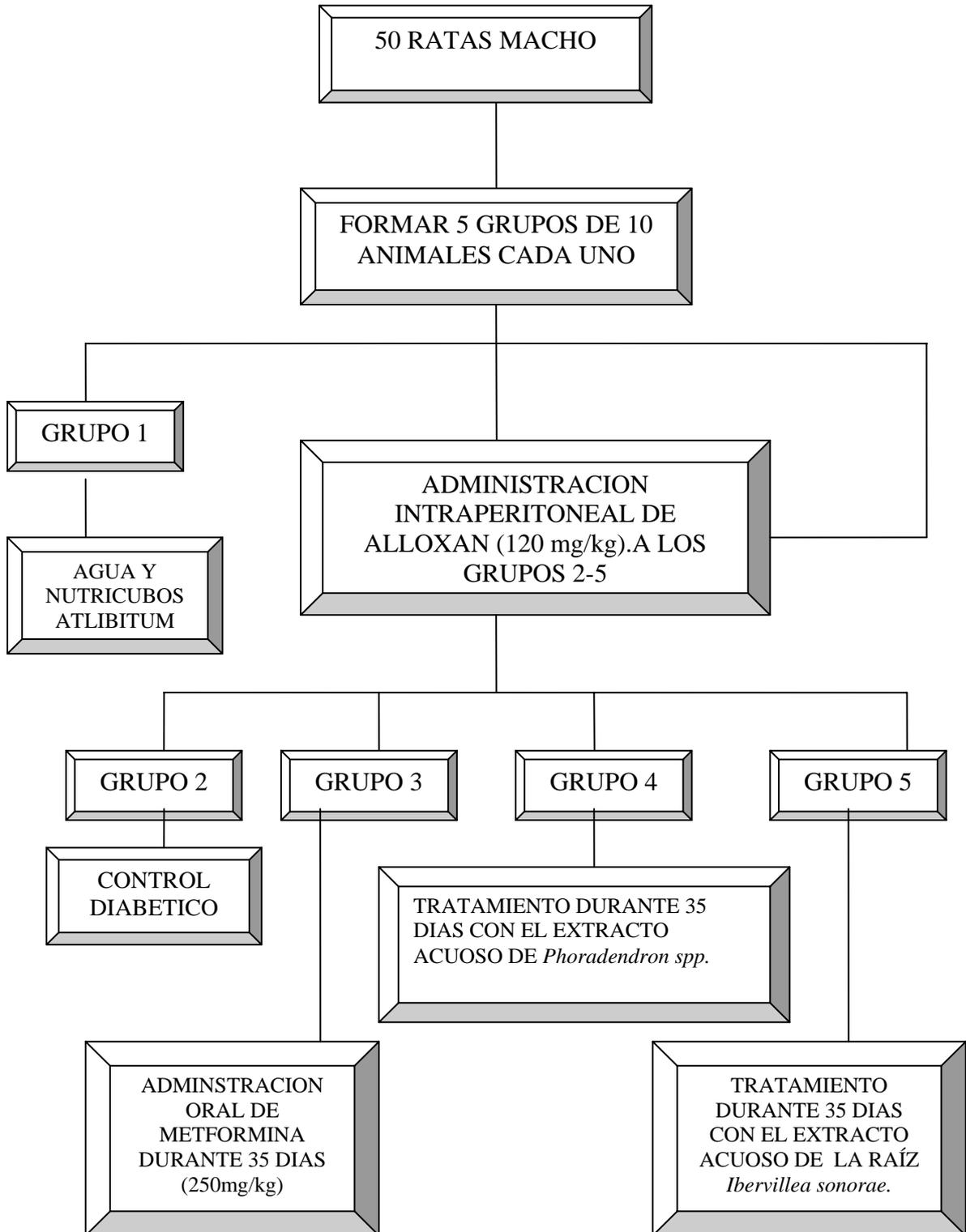
GRUPO 2: no fue sometido a ningún tratamiento después de haber sido inducido, esto con la finalidad de tenerlo como referencia de una hiperglucemia.

AL GRUPO 3: se le administro diariamente durante 35 días una dosis de metformina de 250 mg/kg.

EL GRUPO 4: recibió un tratamiento con el extracto acuoso de *Phoradendron* sp durante 35 días variando las concentraciones de la planta en 100, 50 y 25 gramos por litro según fuera necesario para mantener constantes los niveles de glucosa en los animales de experimentación.

GRUPO 5: Fue tratado con el extracto acuso de la raíz de *Ibervillea* durante 35 días variando la cantidad de la raíz entre 100 y 50 gramos por litro de agua según fuera necesario. Los extractos acuosos de las plantas fueron administrados por vía oral sustituyendo el agua por dichos extractos.

DIAGRAMA DE FLUJO



X. RESULTADOS.

En la tabla # 1 se muestran los niveles de glucosa durante los 35 días de experimentación.

TABLA 1

**“CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA SANGUINEA EN EL GRUPO 1
(BLANCO).”**

RATA	PESO	GLUCOSA (mg/dl) <i>Día 1</i>	GLUCOSA (mg/dl) Día 7	GLUCOSA (mg/dl) Día 14	GLUCOSA (mg/dl) Día 21	GLUCOSA (mg/dl) Día 28	GLUCOSA (mg/dl) Día 35
11	356	71	70	70	70	70	71
12	295	70	70	70	70	70	90
13	264	89	85	70	70	70	89
14	264.6	84	84	85	80	76	84
15	304	90	90	90	85	75	90
16	287	65	70	70	70	70	90
17	276	80	80	80	75	80	90
18	274	65	70	70	70	75	65
19	264.3	70	70	70	70	70	85
110	251	78	90	85	85	80	78

Como se muestra en la tabla 1 la concentración sanguínea de glucosa se mantuvo dentro de los valores normales durante los 35 días de experimentación observándose que no hay gran variación entre ellos y que no rebasan los 90 mg/dl.

TABLA 2

**“CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA SANGUINEA EN EL GRUPO 2
(CONTROL).”**

RATA	PESO	GLUCOSA (mg/dl) <i>Día 1</i>	GLUCOSA (mg/dl) Día 7	GLUCOSA (mg/dl) Día 14	GLUCOSA (mg/dl) Día 21	GLUCOSA (mg/dl) Día 28	GLUCOSA (mg/dl) Día 35
21	323.4	70	110	120	125	130	125
22	298.9	70	120	120	130	135	125
23	318.9	65	110	110	120	120	127
24	321	65	110	130	140	145	145
25	320.4	70	120	120	120	120	110
26	353.4	70	125	+ (325)	+	+	+
27	324.4	70	110	125	130	131	130
28	315.9	65	110	130	135	135	130
29	278.9	65	110	140	140	145	140
210	317.4	70	120	180	180	170	170

(+= Animales muertos)

La tabla 2 nos muestra la concentración de glucosa después de haber inducido diabetes (día7). Observándose que los niveles de glucosa en sangre fueron en aumento con el paso de los días y no hubo recuperación alguna. Los espacios marcados con + indican la muerte de un animal debida a la hiperglucemia ocasionada.

TABLA 3

**“CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA SANGUINEA EN EL GRUPO 3
(METFORMINA).”**

RATA	PESO	GLUCOSA (mg/dl) <i>Día 1</i>	GLUCOSA (mg/dl) Día 7	GLUCOSA (mg/dl) Día 14	GLUCOSA (mg/dl) Día 21	GLUCOSA (mg/dl) Día 28	GLUCOSA (mg/dl) Día 35
31	361.9	65	110	92	92	91	80
32	295.9	70	+	+	+	+	+
33	290.1	70	+	+	+	+	+
34	267.9	70	110	115	110	102	116
35	284.9	65	120	115	110	103	86
36	282.9	70	146	100	98	83	100
37	260	65	410	310	310	305	94
38	345	70	110	113	110	100	102
39	244	70	+	+	+	+	+
310	217	70	120	97	+	+	+

(+= Animales muertos)

La tabla 3 muestra la variación que hubo en la concentración de glucosa en sangre durante el tiempo que duró la de experimentación. Observándose que a partir de que se inicio el tratamiento con metformina (día 7) esta fue disminuyendo, hasta alcanzar niveles que se encuentran dentro de los valores normales para algunos casos, en otros de ellos no se observo recuperación alguna debido a que los animales murieron.

TABLA 4

**“CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA SANGUINEA EN EL GRUPO 4
(*Phoradendron spp.*)”**

RATA	PESO	GLUCOSA (mg/dl) <i>Día 1</i>	GLUCOSA (mg/dl) Día 7	GLUCOSA (mg/dl) Día 14	GLUCOSA (mg/dl) Día 21	GLUCOSA (mg/dl) Día 28	GLUCOSA (mg/dl) Día 35
41	330	65	254	120	82	63	67
42	367	70	110	100	90	68	70
43	277	65	118	110	98	54	81
44	264	70	110	100	90	44	81
45	296	65	+	+	+	+	+
46	280	70	332	324	320	110	+
47	345	70	458	+	+	+	+
48	337	70	+	+	+	+	+
49	291	70	110	99	75	67	110
410	331	65	413	+	+	+	+

(+= Animales muertos)

La tabla 4 muestra como fueron variando los niveles de glucosa en sangre durante los 35 días de experimentación a partir de que se inicio el tratamiento con el extracto acuoso de *Phoradendron*. Observándose que para el final del tratamiento los animales tenían una glicemia que se encuentra dentro de los valores normales.

TABLA 5

**“CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA SANGUINEA EN EL GRUPO 5
(RAÍZ DE *Ibervillea*).”**

RATA	PESO	GLUCOSA (mg/dl) <i>Día 1</i>	GLUCOSA (mg/dl) Día 7	GLUCOSA (mg/dl) Día 14	GLUCOSA (mg/dl) Día 21	GLUCOSA (mg/dl) Día 28	GLUCOSA (mg/dl) Día 35
51	314	70	117	100	57	70	78
52	289	70	397	+	+	+	+
53	269	65	+	+	+	+	+
54	297	70	124	100	77	80	80
55	306	65	+	+	+	+	+
56	291	70	275	125	120	110	+
57	353	70	120	98	67	80	80
58	323	65	+	+	+	+	+
59	282	70	+	+	+	+	+
510	278	65	125	100	72	70	70

(+= Animales muertos)

La tabla 5 anterior muestra como fue disminuyendo la concentración de glucosa sanguínea durante los 35 días de experimentación a partir de que empezó el tratamiento con el extracto acuoso de la raíz de *Ibervillea sonora*. Observándose que al final del experimento se tenían valores que se encuentran dentro de los normales.

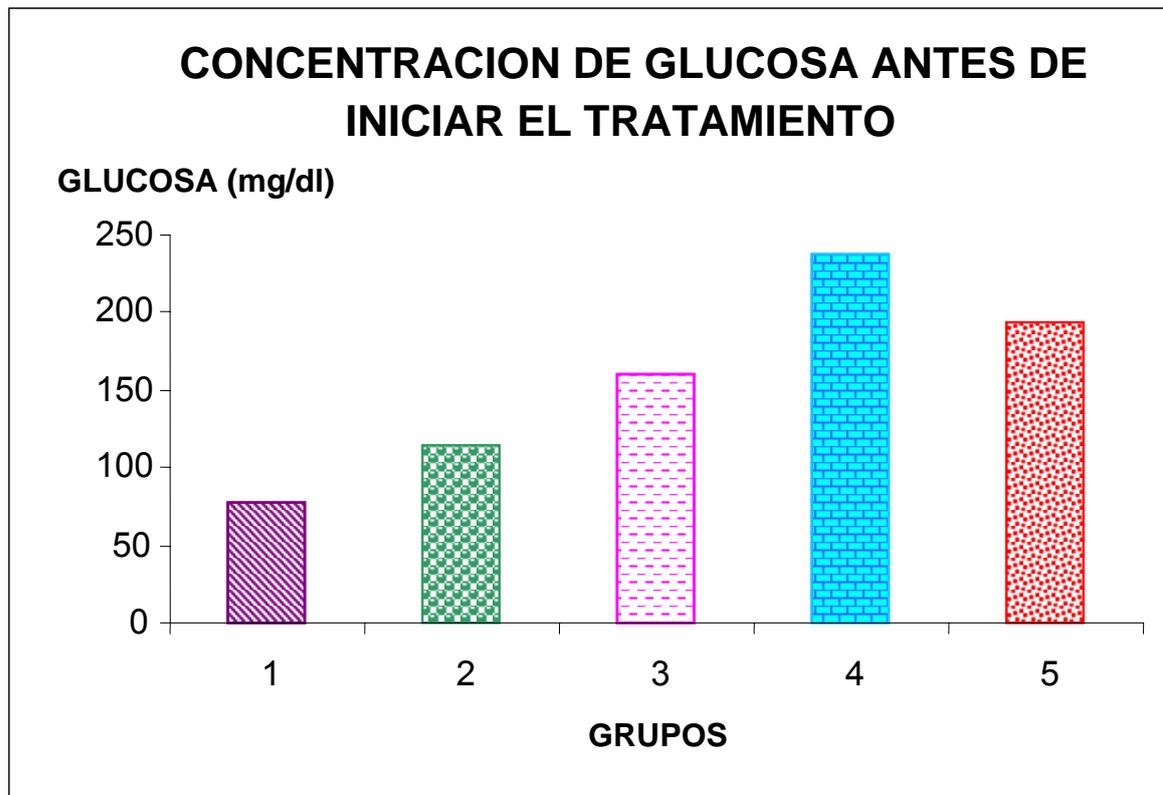
ESQUEMA 1

Con los valores encontrados en las tablas anteriores se calculo el promedio obteniéndose los siguientes valores que nos ayudarían a trazar los siguientes esquemas, siendo para el esquema 1 los valores del día 7 los que se tomaron en cuenta. (Se tomaron en cuenta los valores del día 7 por que son los que representan la concentración de glucosa después de haber inducido con alloxan)

BLANCO GLUCOSA (mg/dl)	CONTROL. GLUCOSA (mg/dl)	METFORMINA GLUCOSA (mg/dl)	Phoradendron GLUCOSA (mg/dl)	RAÍZ DE Iberillea GLUCOSA (mg/dl)
70	110	110	254	117
70	120	†	110	397
85	110	†	118	†
84	110	110	110	124
90	120	120	†	†
70	125	146	332	275
80	110	410	458	120
70	110	110	†	†
70	110	†	110	†
90	120	120	413	125
PROMEDIO				
78	114.5	160	238	193

(+= Animales muertos)

ESQUEMA 1



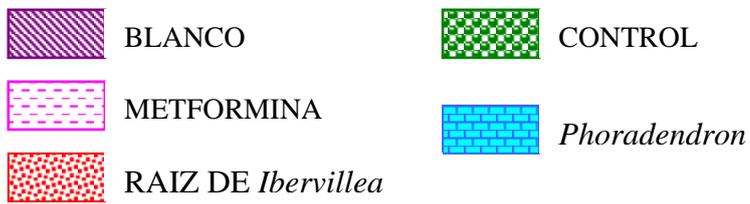
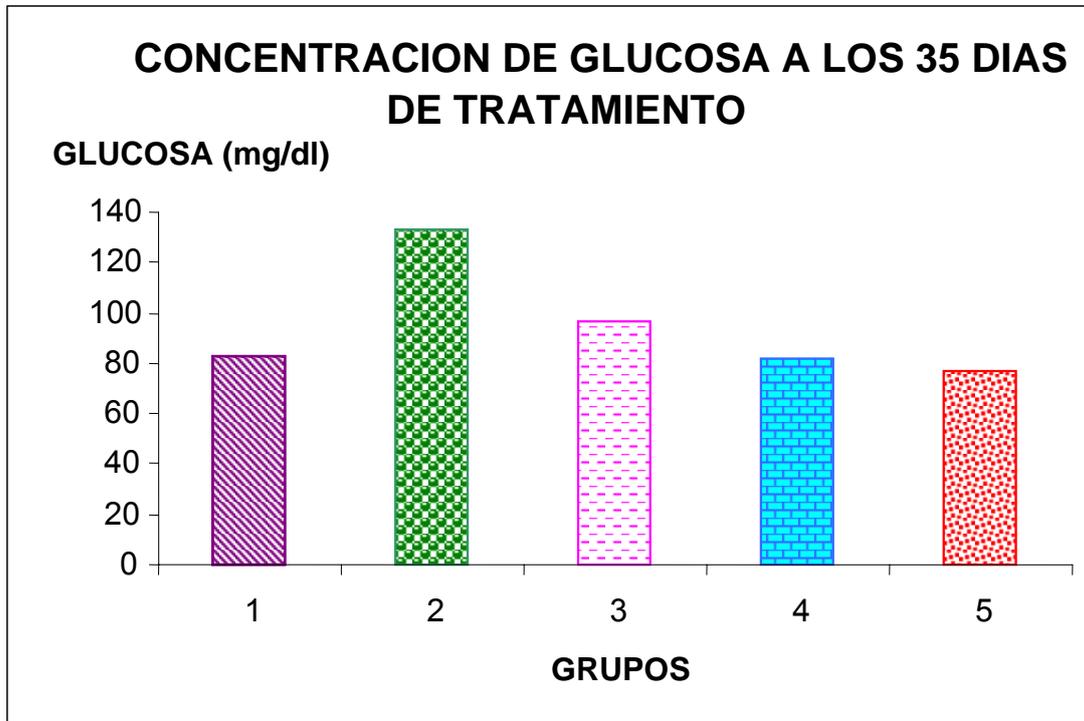
El esquema 1 muestra los niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento correspondiente en cada grupo, como se puede observar los niveles de glucosa en los grupos a ser tratados son mucho mayores que los correspondientes al lote grupo control.

ESQUEMA 2.

Para la realización de este esquema se tomaron en cuenta los resultados obtenidos en el día 35 de tratamiento de la siguiente manera:

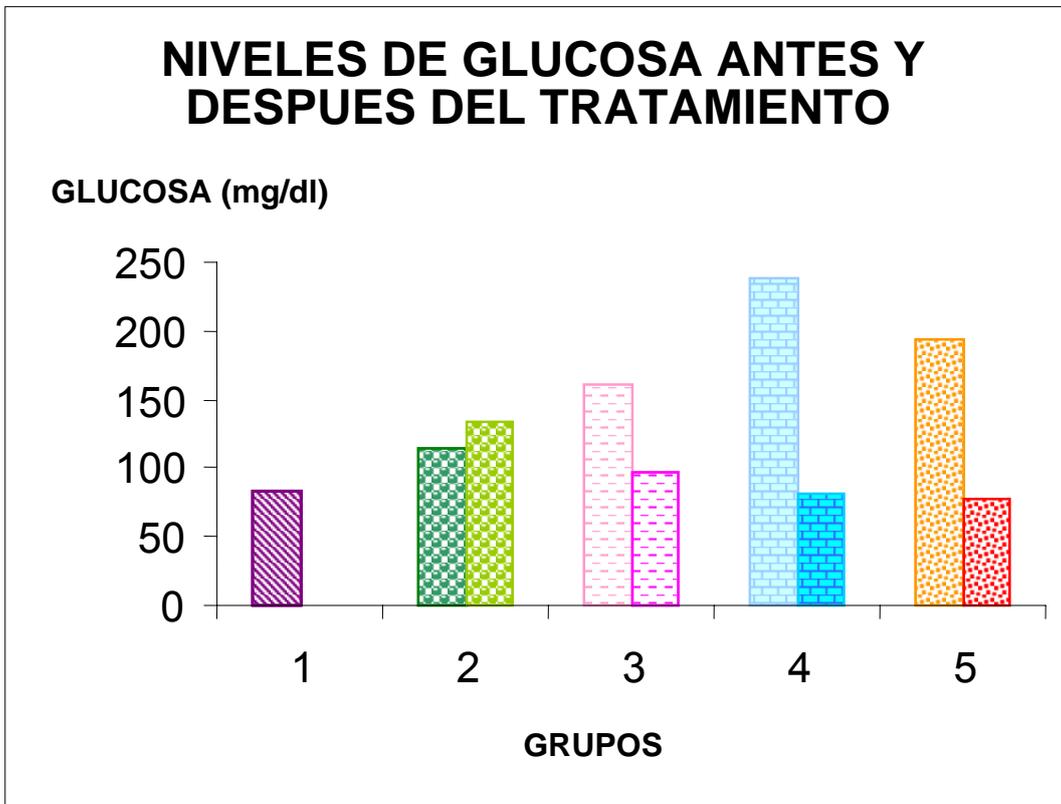
CONTROL GLUCOSA (mg/dl)	CONTROL DIABETICO. GLUCOSA (mg/dl)	METFORMINA GLUCOSA (mg/dl)	Phoradendron GLUCOSA (mg/dl)	RAÍZ DE Iberillea GLUCOSA (mg/dl)
71	125	80	67	78
91	125	116	70	80
89	127	86	81	80
84	145	100	81	78
90	110	94	110	
90	130	102		
90	130			
65	140			
85	170			
78				
PROMEDIO				
83	133	96.33	81.8	77

ESQUEMA 2.



En el esquema 2 se puede observar la disminución de los niveles de glucosa a los 35 días de tratamiento, nótese que la disminución de la glicemia es verdaderamente significativa y se obtuvieron concentraciones de glucosa normales.

ESQUEMA 3



Finalmente, el esquema 3 muestra un resumen de los dos gráficos anteriores y se puede observar con mayor claridad como es que fueron disminuyendo los niveles de glucosa de una manera muy significativa después de 35 días de tratamiento. Los bloques que tienen mayor altura y colores claros muestran los niveles de glucosa antes del tratamiento y los de menor altura muestran los niveles de glucosa después del tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En las gráficas se observa que la cantidad de glucosa en sangre disminuyó de manera importante después de dar tratamiento a los animales con los diferentes hipoglucemiantes y que no hay gran diferencia entre los resultados obtenidos de cada lote, sin embargo, se hizo un análisis de varianza.

Para ello se han tomado las medias de los resultados obtenidos al cabo de 35 días de tratamiento.

	LOTES			
	CONTROL	METFORMINA	Phoradendron	RAIZ DE <i>Ibervillea sonora</i>
\bar{X}_i	83.2	96.33	81.8	77
\bar{X}	= 76.67			

Prueba de hipótesis.

1.

H_0 : todas las medias son iguales.

H_1 : no todas las medias son iguales.

2.

$\alpha = 5\%$

$\gamma = 95\%$.

3.

-Rechácese H_0 si $F_i > F_\alpha$.

-Acéptese en caso contrario.

$$F_i = (q_1 / t - 1) / (q_2 / n - t).$$

$$F_{\alpha} = (V_1, V_2) = F_{5\%}.$$

$$q_1 = n_i \sum (\bar{X}_i - \bar{X})^2.$$

n_i = numero de datos.

$$q_2 = \sum \sum (X_{ij} - \bar{X}_j)^2$$

$$q_1 = 4411.8126$$

$$q_2 = 4229.85.$$

$$V_1 = t - 1 = 3,$$

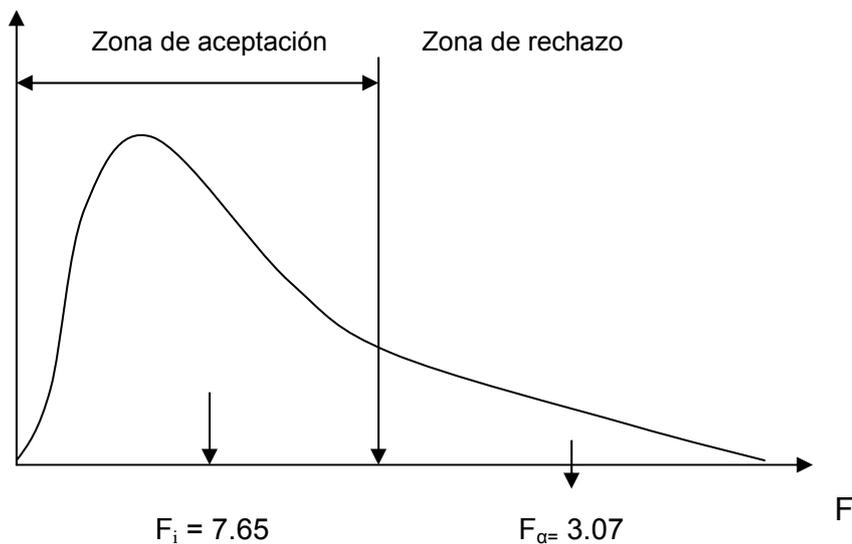
$$V_2 = N - t = 26 - 4 = 22.$$

$$F_i = (q_1 / t - 1) / (q_2 / n - t) = 7.65$$

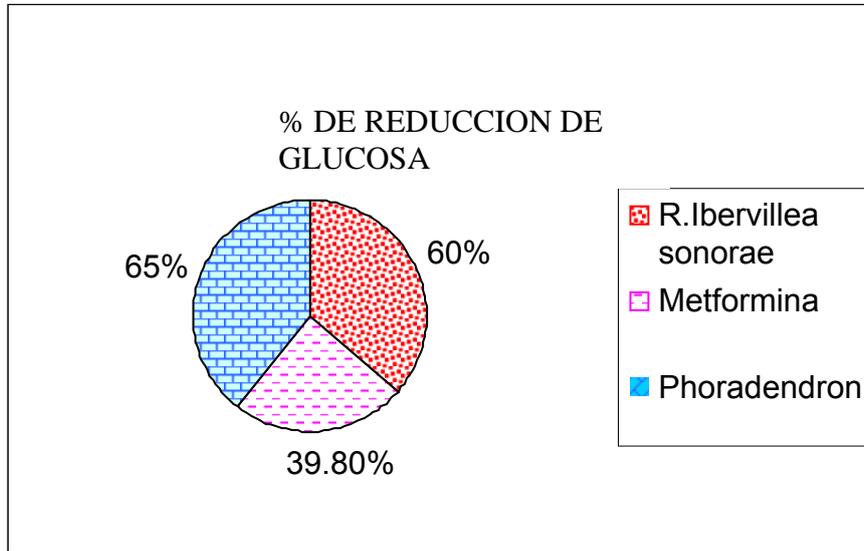
$$F_{\alpha} = (V_1, V_2) = F_{5\%(3,22)} = 3.07,$$

$F_{5\%(3,22)} \rightarrow$ tablas.

Como $F_i > F_{\alpha}$ se acepta H_0 , todas las medias son iguales.



ESQUEMA 4



EL esquema cuatro nos muestra el porcentaje de reducción de glucosa que hubo con cada una de las plantas en comparación con el fármaco (metformina).

El porcentaje de deducción de glucosa en cada uno de los tratamientos se obtuvo, tomando en cuenta los niveles de glucosa en sangre en el día 7 y los resultados obtenidos en el día 35.

de la siguiente manera:

R. Ibervillea sonora:

Niveles de glucosa en el día 7: 193 mg/dl

Niveles de glucosa en el día 35: 77 mg/dl

193-----100%

77 X x=39.89%

100-39.89= 60% de reducción de glucosa

phoradendron:

Niveles de glucosa en el día 7: 238 mg/dl

Niveles de glucosa en el día 35: 81.8 mg/dl

238-----100%

81.8 X

x= 34.36%

100-34.36= 65%

metformina:

Niveles de glucosa en el día 7:160 mg/dl

Niveles de glucosa en el día 35: 96.33 mg/dl

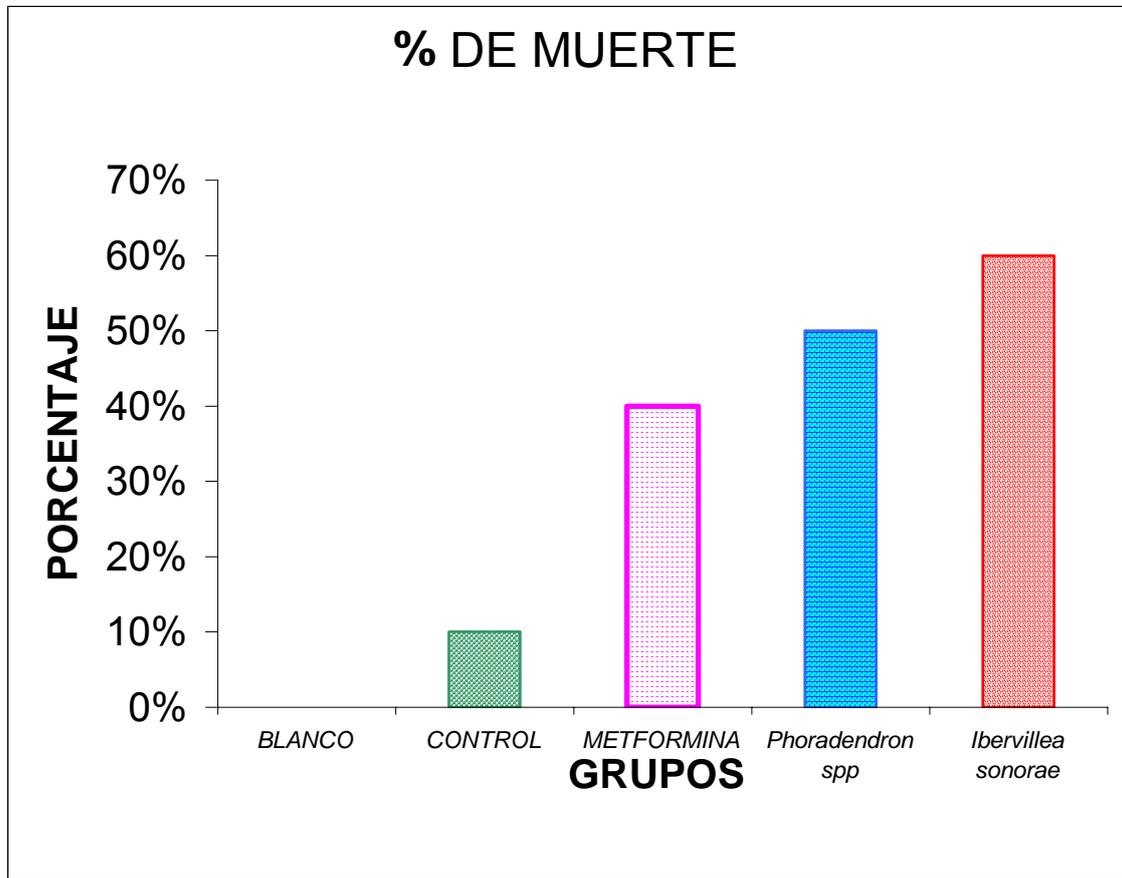
160-----100%

96.33 X

x=60.20%

100-60.20= 39.8%

ESQUEMA 5



El esquema 5 muestra el porcentaje de muerte en cada uno de los grupos que recibieron los diferentes tratamientos

XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El alloxan destruye selectivamente las células beta de los islotes de Langerhans causando una diabetes severa con una dosis muy pequeña. Esto se debe a que reduce el nivel del dinucleótido de adenina de nicotinamida en islotes pancreáticos e inhibe la síntesis de proinsulina (1 y 2). El alloxan es también un compuesto hidrofílico muy inestable que en el interior de las células es reducido a ácido dialurónico espontáneamente vía del glutatión (GSH) o enzimáticamente a través del citocromo P-450. Estas reacciones oxidativas generan el radical superóxido, el radical del H_2O_2 y del $\cdot OH$ en presencia de un catalizador de hierro. Estos compuestos producidos median la necrosis de las células ocasionando hiperglucemia.⁽²⁷⁾

Bajo este contexto, fue utilizado el alloxan, con el objetivo de inducir diabetes y poder llevar a cabo la comparación del efecto hipoglucemiante de la raíz de *Ibervillea sonora* y *Phoradendron sp* contra metformina, que es un fármaco muy utilizado para el tratamiento de la diabetes.

La diabetes es una de las enfermedades más importantes ya que ocupa uno de los primeros lugares en morbilidad y mortalidad a nivel mundial teniendo un gran impacto económico en las familias y en las empresas. Todo ello ha llevado día con día a la búsqueda de nuevos tratamientos que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente diabético y la ciencia ha tenido grandes avances a este respecto, sin embargo, la economía de las familias mexicanas ha hecho que no todas las personas afectadas por esta enfermedad tengan acceso a estos tratamientos, dicha limitación los ha llevado al uso de remedios caseros que se basan en el consumo de extractos acuosos obtenidos de diversas plantas que ponen aún más en riesgo su vida debido a que no se tiene conocimiento ni conciencia de la toxicidad que estas pueden tener.

Tanto la raíz de *Ibervillea sonorae*, como el *Phoradendron sp* son productos que se utilizan de manera muy común para el tratamiento de la diabetes mellitas ya que sus precios son muy accesibles y se encuentran fácilmente en mercados como el de Sonora localizado en la ciudad de México.

Es por eso que se han escogido como objeto de estudio para el presente proyecto.

El **esquema 3** muestra como se encontraban los niveles de glucosa en sangre antes y después de iniciar los diferentes tratamientos a cada grupo de ratas que fueron inducidas con alloxan, en dicho esquema se puede observar claramente que aumento la glicemia de una manera muy significativa después de haber administrado el fármaco hiperglucemiante y como es que esta disminuyó de una manera igualmente importante, tal, que se alcanzaron niveles glicemicos normales para todos los grupos.

Existen pequeñas diferencias entre los resultados de cada una, sin embargo, el análisis estadístico indica que estas no son muy significativas y se considera que los resultados son iguales, en cuanto al efecto hipoglucemiante se refiere.

No obstante, el análisis estadístico muestra los resultados obtenidos hacia el final del tratamiento y es importante considerar que durante el periodo en que se estuvo administrando el extracto acuoso de las plantas hubo algunos cuadros de hipoglucemia muy importantes, dichos cuadros de hipoglucemia se presentaron alrededor del día 21 para la raíz de *Ibervillea sonorae* y del día 28 para *Phoradendron sp*. Para controlar estos cuadros de hipoglucemia y mantener niveles de glucosa estables se disminuyó en un 50% la concentración de los extractos.

Esto nos llevo a determinar que aunque el efecto hipoglucemiante es el mismo, la efectividad no, dado que, como ya se mencionó anteriormente, para determinar si los efectos fueron iguales se tomaron en cuenta los resultados finales, pero si tomamos en cuenta los niveles de glucosa en sangre al principio del tratamiento y los comparamos con los obtenidos al final de este podemos observar como se muestra en el **esquema 4** que las plantas fueron doblemente efectivas en comparación con la metformina ya que mientras el *Phoradendron* y la raíz de *Ibervillea* disminuyeron los niveles de glucosa en un 65 y un 60% respectivamente con la metformina solo se disminuyó en un 39.8%. Sin embargo, un punto muy importante a favor de la metformina es su seguridad, puesto que, esta tiene la característica de no producir hipoglucemia y las plantas sí la pueden ocasionar, de hecho, con las plantas se puede presentar una hipoglucemia de manera muy brusca y repentina, de tal suerte que resulta difícil controlarla y esto puede ocasionar la muerte, tal y como se muestra en el **esquema 5**.

Con esto se demuestra lo peligroso que puede ser el uso de las plantas para tratar enfermedades, no solo diabetes, sino muchas otras.

La herbolaria fue utilizada desde tiempos muy remotos por los indígenas de nuestro país ya que ellos tenían un gran conocimiento acerca de las plantas que se podían utilizar como alimento, las que eran venenosas y de las que se podían utilizar para aliviar las enfermedades, sabían exactamente como y en que cantidades ocuparlas, hoy en día son pocas las personas que tienen este conocimiento y la gran mayoría utiliza la herbolaria sin tomar en cuenta o ignorando la toxicidad que pueden tener algunas plantas, y si no son bien empleadas se puede ocasionar una intoxicación o incluso la muerte.

Al respecto podemos decir que los resultados no solo muestran que tan efectivas pueden ser estas plantas, sino que también nos ayudan a predecir que pueden ser muy tóxicas, y aunque se han hecho diversos estudios acerca del efecto terapéutico de estas, se han hecho muy pocos sobre su toxicidad, lo

cual sería muy importante ya que sus efectos pueden no solo limitarse a una hipoglucemia sino que pueden causar daños a cualquier órgano y tal vez este daño sea irreversible.

El *phoradendron*, a diferencia de la raíz de *Ibervillea* se le conoce un poco más acerca de su toxicidad ya que algunos libros dicen que las bayas que contiene esta planta produce problemas neurológicos y trastornos digestivos, también se dice que sus hojas contienen entre otras unas proteínas llamadas viscotoxinas (que son las responsables del efecto hipotensor) y lectinas glicoproteicas (viscumina), la viscumina es una molécula tóxica muy parecida a la ricina. ⁽¹⁶⁾

En cuanto a la raíz de *Ibervillea*, no se encontraron reportes sobre su toxicidad y mucho menos de las sustancias que esta contiene.

Por otro lado resultó más fácil controlar la cantidad de glucosa en sangre con metformina que con las plantas, ya que es raro que este medicamento pueda ocasionar cuadros de hipoglucemia, debido a que no se liga a proteínas plasmáticas y por tanto su eliminación es muy fácil, además de que no se absorbe en su totalidad ya que una parte se queda en las paredes del intestino, glándulas salivales, esófago y estómago inhibiendo la absorción de glucosa actuando también como un antihiper glucemiante. En cambio el efecto hipoglucemiante de las plantas ocurrió de una manera más rápida y radical que con el medicamento lo cual puede ocasionar que sea más difícil y peligroso tratar de controlar la glicemia cuando haya un cuadro de hipoglucemia.

No se conocen cuáles son las sustancias contenidas en las plantas que ocasionan el efecto hipoglucemiante, sin embargo, esta y otras investigaciones pueden servir como antecedentes para saber que funcionan y que tal vez, enfocadas, a la búsqueda de esas sustancias se pueda llegar a la creación del medicamento que sea capaz de curar la diabetes.

El uso de las plantas como hipoglucemiantes trae algunas ventajas tales como: un efecto rápido y efectivo, son baratas, se consiguen fácilmente, y su preparación también es fácil sin embargo, tienen la desventaja de que pueden ser tóxicas, el efecto hipoglucemiante es tan brusco y fuerte que puede llevar a la muerte y no se sabe con certeza en que cantidades son adecuadas para utilizarse en el tratamiento de la diabetes, son tan fáciles de conseguir que cualquier persona las puede consumir de manera irresponsable poniendo en riesgo su vida lejos de mejorar su salud.

XII. CONCLUSIONES

- El porcentaje de reducción de glucosa de *Phoradendron sp* y la raíz de *Ibervillea sonora* fue mayor al porcentaje de reducción de glucosa en metformina. (65 y 60% de efecto respectivamente contra 39.8% de efecto obtenido con metformina)
- Tanto *Phoradendron sp* como la raíz de *Ibervillea sonora* resultaron ser muy efectivas como hipoglucemiantes, sin embargo, es de gran importancia tener en cuenta la toxicidad que estas pueden tener.
- Aunque se demostró que las plantas fueron efectivas, no es muy recomendable el uso de ellas ya que no se conoce su toxicidad ni tampoco se sabe en que cantidades pueden ser consumidas con seguridad.

XIII. ANEXO

13.1. Funcionamiento pancreático

13.1.1. Anatomía fisiológica del páncreas

El páncreas es una glándula mixta tanto exocrina como endocrina (figura 4). La porción exocrina se presenta como una glándula acinosa compuesta distinguiéndose principalmente por la presencia de los islotes de langerhans. Otra de las características del páncreas es que el conducto intercalar penetra en la luz de los ácinos, donde se presenta como células claras, redondeadas llamadas células centroacinosas. El páncreas presenta una cápsula del tejido conjuntivo extremadamente fina y poco visible que envía septos a su interior, dividiendo a la glándula en lobulillos. Las células de los ácinos reposan sobre una membrana basal y están envueltas, a su vez, por fibras reticulares y una nutrida red de capilares sanguíneos.

El páncreas exocrino produce, además de iones y agua, las siguientes enzimas y proteínas digestivas: tripsinógeno, quimiotripsinógeno, carboxipeptidasa, ribonucleasa, lipasa y amilasa. El control de la secreción pancreática se efectúa principalmente por las hormonas secretina y pancreocimina, probablemente producidas en el epitelio de las extremidades de las vellosidades del intestino delgado. ⁽⁹⁾

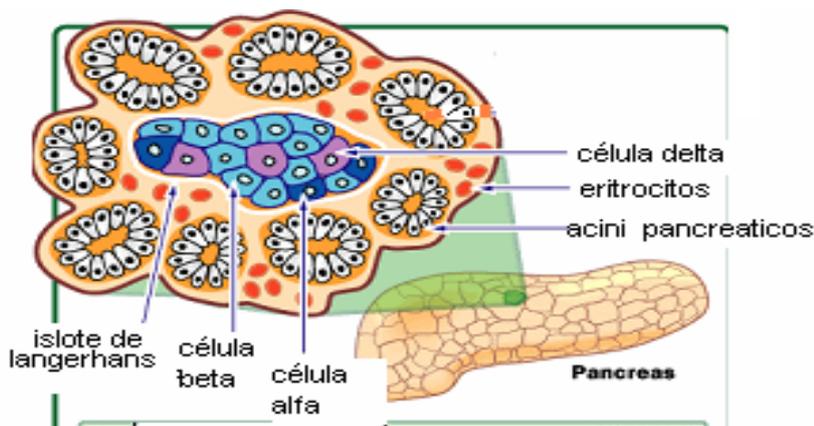


Fig. 7 ⁽²⁵⁾ Glándula pancreática (muestra la porción exocrina y al centro la porción endocrina)

Además de sus funciones digestivas, el páncreas secreta dos hormonas: insulina y glucagon. Las células beta secretan insulina y las alfa glucagon (fig.7).⁽²⁾

13.1.2. Islotes de langerhans

Constituyen la porción endocrina del páncreas. El número de islotes en el páncreas humano es variable, oscilando alrededor de 1.000.000. Se admite que los islotes representan aproximadamente 1.5% del volumen del páncreas.

Las células de los islotes se colorean menos intensamente por la hematoxilina-eosina que las células acinosas, lo que explica su aspecto claro cuando son vistas al microscopio como se muestra en la figura 2.

En los islotes, con ayuda de coloraciones especiales, se distinguen tres tipos celulares denominados α , β y δ . Las células " β " son las más numerosas, constituyendo a la especie humana del 60-80% de las células de los islotes; son pequeñas y contienen en su citoplasma gránulos que se colorean en azul con la técnica de hematoxilina-crómica y floxina de Gomori. Las células " α " o alfa están en menor número que las β , tienen mayor tamaño, y contienen gránulos más gruesos, que se colorean en rojo mediante la técnica de Gomori. Las células " δ " son más pequeñas y se tiñen débilmente; son las menos numerosas del islote (figura 8). Los islotes pesan aproximadamente 1g y producen alrededor de 2mg de insulina por día. Esto representa 1/50 de la proteína producida por las células acinosas.

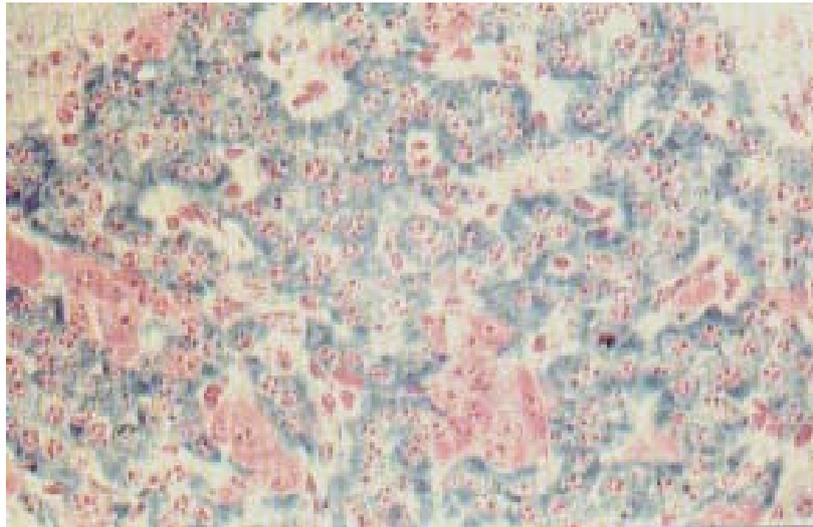


Fig. 8 ⁽¹⁴⁾ técnica de Gomori(hematoxilina crómica-floxina) las células α aparecen teñidas de rosa y las células β se tiñen de azul.

13.2. Somatostatina

La somatostatina se encuentra en las células D de los islotes pancreáticos. Tiene dos formas 14 (SS14) y una forma extendida 28 (SS28). Ambas formas inhiben la secreción de insulina, glucagon y polipéptido pancreático y pueden actuar localmente en los islotes pancreáticos en forma paracrina.

13.3. Células alfa y glucagòn

Su diámetro es de 250-300 nm apenas semejante al de los gránulos de las células beta del páncreas. Las acciones del glucagon son contrarias a las de la insulina. El glucagon aumenta el nivel de glucosa sanguínea al estimular la formación de este carbohidrato a partir de glucógeno almacenado en hepatocitos. También ejerce efectos sobre el metabolismo de proteínas y grasas. La liberación del glucagon es inhibida por la hiperglucemia. ⁽³⁾

El glucagon es un polipéptido de cadena única de 29 aminoácidos (fig 9). Se sintetiza a partir de proglucagon, un precursor de 180 a.a, con cinco dominios procesados por separado.

La secreción también se incrementa por la estimulación de los nervios simpáticos al páncreas; este efecto está mediado por los receptores α -adrenergicos y AMPC.

El efecto estimulador de varios mecanismos de estrés y probablemente del ejercicio e infección están mediados al menos en parte por el sistema nervioso simpático. La estimulación vagal también incrementa la secreción de glucagon. Una alimentación con proteínas incrementa la secreción de glucagon.

Parece apropiado que los aminoácidos glucogénicos sean particularmente potentes en este sentido, por que dichos aminoácidos se convierten en glucosa en el hígado bajo influencia del glucagon.

El incremento en la secreción de glucagon después de una alimentación con proteínas es también de utilidad, ya que los aminoácidos estimulan la secreción de insulina y el glucagon secretado evita el desarrollo de hipoglucemia mientras la insulina promueve el almacenamiento de los lípidos, grasas y carbohidratos absorbidos. Las cetonas y ácidos grasos libres inhiben la secreción de glucagon. No obstante, esta inhibición puede ser sobrepasada, ya que los niveles plasmáticos de glucagon son elevados en la cetoacidosis diabética.

b) Acciones celulares y fisiológicas

Las acciones primarias del glucagon en el hígado están mediadas por cAMP, en general, las modificaciones, de la región aminoterminal del glucagon, dan por resultado moléculas que se comportan como agonistas parciales: retienen alguna afinidad por el receptor del glucagon, pero muestra notoria reducción de la capacidad para estimular la adenilciclase.

La fosforilasa, la enzima limitadora de la velocidad en la glucogenólisis, queda activada por el glucagon como resultado de la fosforilación estimulada

por cAMP, en tanto la fosforilación recurrente del glucógeno sintasa inactiva a la enzima, la glucogenólisis está aumentada y la síntesis de glucógeno queda inhibida. El cAMP también estimula la transcripción del gen que codifica para la fosfoenolpiruvato carboxilasa, una enzima limitadora de la velocidad en la gluconeogénesis.

En situaciones normales la insulina se opone a estos efectos, y en presencia de ecuaciones equivalentes de ambas hormonas, domina la insulina. El cAMP también estimula la fosforilación de la enzima bifuncional 6-fosfofructo-2-cinasa-fructosa-2, 6-bisfosfatasa. Esta enzima determina la concentración celular de fructosa-2, 6-bisfosfonato, que actúa como un potente regulador de la gluconeogénesis y glucogenólisis.

El glucagón genera acciones en otros tejidos además del hígado, especialmente a concentraciones más altas. En tejido adiposo, estimula la adenilciclasa e incrementa la lipólisis, en el corazón aumenta la fuerza de contracción, tiene efectos relajantes sobre el tubo digestivo.⁽⁷⁾

c) Metabolismo

El glucagón tiene una vida media en circulación de 5-10 minutos. Se degrada en muchos tejidos, principalmente en el hígado. Como el glucagón se secreta en la vena porta y alcanza la circulación hepática antes de llegar a la circulación periférica, los niveles en sangre periférica son relativamente bajos.

13.4. INSULINA

Las células β de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor de cadena única de 110 aminoácidos llamado preproinsulina. Después de translocación a través de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, el péptido señal N-terminal de 24 aminoácidos de la preproinsulina se desdobla con rapidez hasta formar proinsulina.

El producto de traducción inicial, preproinsulina, contiene una secuencia de 24 residuos aminoacídicos principalmente hidrófobos, fijos al amino terminal de la cadena B. Esta secuencia señal se requiere para la relación y penetración de la preproinsulina naciente en la luz del retículo endoplásmico rugoso. Esta secuencia se desdobla con rapidez, y a continuación se transporta la proinsulina en vesículas pequeñas hacia el complejo de Golgi, donde se empaca en gránulos secretores junto con la enzima o las enzimas que se encargan de su conversión en insulina.

La conversión de proinsulina en insulina empieza en el complejo de Golgi, continua en los gránulos secretores y es casi completa en el momento de la secreción. Dos endopeptidasas dependientes de Ca^{2+} , que se encuentran en los gránulos de las células de los islotes y en otras células neuroendocrinas, se encargan de la conversión de proinsulina en insulina. Estas endoproteasas, PC2 y PC3, causan desdoblamiento en las secuencias de lisina-arginina o arginina-arginina. La PC2 desdobla de modo selectivo la unión entre el péptido C y la cadena A. La PC3 desdobla de modo preferencial la unión entre el péptido C y la cadena B, pero también posee alguna acción en la unión con la cadena A.

b) Regulación de la secreción de insulina

La regulación se logra por medio de la interacción coordinada de diversos nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas y neurotransmisores del sistema nervioso autónomo. La glucosa, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos favorecen la secreción de insulina. Los islotes de langerhans poseen una abundante inervación por nervios tanto adrenérgicos como colinérgicos. La estimulación de receptores α_2 -adrenérgicos inhibe la secreción de insulina, en tanto los agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos, y la estimulación del nervio vago aumentan la liberación.

En general, cualquier circunstancia que activa el sistema nervioso autónomo, como hipoxia, hipotermia, intervención quirúrgica o quemaduras graves suprime la secreción de insulina mediante estimulación de los receptores α_2 -adrenergicos.

La glucosa es el principal estímulo para la secreción de insulina ya que su ingestión induce la liberación de hormonas gastrointestinales, y estimula la actividad vagal. Varias hormonas gastrointestinales favorecen la secreción de insulina y también hormonas como gastrina, secretina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido liberador de gastrina y enteroglucagon. La glucosa entra a la célula β mediante transporte facilitado, que esta mediado por GLUT2. A continuación la glucocinasa lleva acabo la fosforilación del azúcar. La glucosa se metaboliza a partir de la enzima glucocinasa, se genera ATP y este cierra los canales de K^+ sensibles a ATP. La disminución resultante de K^+ por la salida de dicho ion despolariza la membrana celular, lo que abre los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y el Ca^{2+} entra a las células. El incremento en Ca^{2+} intracelular desencadena la liberación de insulina por exocitosis.

c) Distribución y desintegración de insulina

La insulina circula en la sangre como el monómero libre, y su volumen de distribución se aproxima al volumen de líquido extracelular. Después de ingerir una comida hay un aumento rápido de la concentración de insulina en la sangre porta, seguida por un aumento paralelo pero más pequeño en la circulación periférica. La vida media de la insulina en el plasma es de unos cinco a seis minutos en sujetos normales y en pacientes con diabetes no complicada. Esta cifra puede estar aumentada en diabéticos que presentan anticuerpos contra insulina. La insulina se desintegra principalmente en hígado, riñones y músculo. Alrededor del 50% de la insulina que llega al hígado por medio de la vena porta se destruye y nunca llega a la circulación general. La insulina se filtra en los glomérulos renales y se reabsorbe en los túbulos, lo que también la desintegra. La desintegración proteolítica de la insulina en hígado

ocurre de manera primaria después de internalización de la hormona y su receptor y, en menor grado, en la superficie celular.

La vía primaria para la internalización es la endocitosis mediada por receptor. El complejo de insulina y su receptor se internalizan hacia vesículas pequeñas denominadas endosomas, donde se inicia la desintegración, también se libera algo de insulina hacia los lisosomas para la desintegración.

13.5. Mecanismos moleculares de acción de la insulina

a) Regulación del transporte de glucosa

La glucosa entra a las células por medio de difusión facilitada. Hasta la fecha se ha logrado clonación y secuenciamiento de DNA complementarios que codifican para una familia de seis transportadores de glucosa. Se cree que cinco de estos (GLUT1 a GLUT5) participan en la difusión facilitada (independiente de Na⁺); GLUT6 es un pseudogén, y GLUT7 se encuentra en el retículo endoplásmico y permite el flujo de salida de glucosa después de su desfosforilación por la glucosa-6-fosfatasa.

Los transportadores de glucosa son glucoproteínas de membranas integrales, con masas moleculares de unos 50 KDa, y cada uno posee 12 dominios α -helicoidales que abarcan la membrana.

La insulina estimula el transporte de la glucosa, al menos en parte, al favorecer la translocación (dependiente de energía) de vesículas intracelulares que contienen los transportadores de glucosa GLUT4 y GLUT1 hacia la membrana plasmática. Este efecto es reversible, los transportadores vuelven al fondo común intracelular en el momento en que se elimina la insulina. Esta última puede regular la síntesis de GLUT4; tal fenómeno puede ser en particular importante cuando hay resistencia a la insulina a largo plazo, como en pacientes con diabetes tipo II o no insulino dependiente.

b) Regulación del metabolismo de la glucosa

La fosforilación de la glucosa asegura la difusión facilitada de esta última hacia las células a favor de un gradiente torrente abajo. Esta reacción enzimática, la conversión de glucosa en glucosa-6-P se logra por medio de una familia de hexocinasas. Las cuatro hexocinasas (I-IV), al igual que los transportadores de glucosa están distribuidos de manera diferente en los tejidos, y dos están regulados por la insulina. La hexocinasa IV, denominada mas a menudo glucocinasa, se encuentra en relación con el GLUT2 en el hígado y las células pancreáticas. La hexocinasa II se encuentra en relación con el GLUT4 en los músculos estriados y cardiaco así como en el tejido adiposo, también es regulado por la insulina.

La glucosa-6-P puede entrar a la vía glucolítica y generar ATP por medio de una serie de reacciones enzimáticas, muchas de las cuales son favorecidas por la insulina. Los efectos de esta última se ejercen sobre la transcripción de genes o por medio de la alteración de la actividad de enzimas mediante la fosforilación o desfosforilación sobre residuos de serina, o de treonina o de ambas. De manera alternativa la glucosa-6-P puede incorporarse en el glucógeno después de la isomerización hacia glucosa-1-P.

La insulina favorece el depósito de glucógeno al estimular la actividad de glucógeno sintetasa, la enzima limitadora de la velocidad de la síntesis de glucógeno, esas acciones de la insulina están mediadas por cambios del estado de fosforilación de las enzimas. La modificación covalente por medio de fosforilación/desfosforilación es un mecanismo de acción importante de la insulina.

c) Receptor de insulina

La insulina inicia sus efectos por medio de unión a un receptor de superficie celular. Esos receptores se encuentran en casi todas las células de mamíferos. Cuando la insulina se une a los receptores, estos se agregan en

parches y son introducidos a la célula, probablemente por endocitosis mediada por receptores.

Finalmente, los complejos insulina receptor entran a los lisosomas, donde los receptores son probablemente disociados y reciclados. La vida media de los receptores de la insulina es de 7 horas aproximadamente. ⁽¹⁾

El receptor de insulina es una glucoproteína transmembrana grande de dos subunidades α de 135 KDa y dos subunidades β de 95 KDa; las subunidades están unidas por medio de enlaces disulfuro hasta formar un heterotetrámero β - α - α - β .

Esas dos subunidades están especializadas para desempeñar las dos funciones del receptor. Las subunidades α son por completo extracelulares y contienen el dominio de unión a insulina, en tanto las subunidades β son proteínas transmembrana que poseen actividad de tirosinproteincinasa. ⁽⁷⁾

13.6. METABOLISMO

Uno de los efectos más importantes de la insulina es que la glucosa absorbida después de una comida se almacene casi de inmediato en el hígado en forma de glucógeno. Enseguida entre las comidas cuando no se dispone de insulina y la concentración de glucosa en sangre comienza a disminuir, el glucógeno hepático es dividido nuevamente en glucosa que se libera otra vez hacia la sangre para evitar que la glucemia disminuya mucho.

El mecanismo por el cual la insulina causa la captación y el depósito de glucógeno en el hígado incluye varias etapas casi simultáneas:

-La insulina inhibe la fosforilasa, enzima que causa el desdoblamiento hepático del glucógeno en glucosa.

Aumenta la captación de glucosa de la sangre por las células hepáticas al incrementar la actividad de la enzima glucocinasa que causa la fosforilación inicial de la glucosa después que difunde al interior de las células hepáticas. Una vez fosforilada, la glucosa es atrapada dentro de las células hepáticas aumenta la actividad de enzimas que promueven síntesis de glucogeno. ⁽²⁾

Tres sistemas inactivadores de la insulina han sido descritos. Dos de ellos rompen las uniones disulfuro en la molécula (uno enzimáticamente y otro no enzimáticamente) y uno separa las cadenas peptídicas. La enzima que interviene en la ruptura enzimática de las uniones disulfuro es la glutatión insulina transhidrogenasa hepática ⁽¹⁾.

a) Liberación de glucogeno hepático entre comidas

Una vez que el individuo termina de comer y la glucemia comienza a disminuir hasta un valor bajo, ocurren varios fenómenos que hacen que el hígado libere glucosa nuevamente a la sangre circulante.

La glucemia decreciente hace que el páncreas disminuya su secreción de insulina. La falta de insulina anula enseguida todos los efectos comentados para el depósito de glucógeno en hígado. Ello impide también la captación de la glucosa de la sangre por el hígado.

La falta de glucosa activa la enzima fosforilasa que causa el desdoblamiento del glucógeno en glucosa fosfato, la enzima glucosa fosfatasa hace que el radical fosfato se libere de la glucosa y ello permite que la glucosa libre difunda nuevamente a la sangre. ⁽²⁾

12.7. Control hormonal del metabolismo de carbohidratos

Con el aumento de las concentraciones plasmáticas de la glucosa, se inhiben las concentraciones del glucagón y predominan las acciones de la insulina. El almacenamiento de la energía se induce mediante estimulaciones a

cargo de la insulina, el depósito hepático del glucógeno; de la captación de la glucosa, y la síntesis proteínica por el músculo; y del almacenamiento de grasa por el tejido adiposo. La insulina inhibe la movilización de sustratos a partir de los tejidos periféricos y contrarresta cualquier efecto del glucagón sobre la estimulación de la liberación de la glucosa hepática.

En sentido opuesto, con la disminución de las concentraciones de glucosa se inhiben las concentraciones plasmáticas de la insulina y en el hígado predominan los efectos del glucagón (es decir, incrementos de la liberación hepática de glucosa y de la formación de cuerpos cetónicos). En ausencia de insulina disminuye notablemente la captación muscular de glucosa; se cataboliza la proteína muscular; y la grasa se moviliza a partir del tejido adiposo.

a) Estado de ayuno

Después de una ayuno de toda la noche, el hígado conserva la glucosa sanguínea al producir esta a la misma velocidad a la cual se utiliza por los tejidos en reposo. La captación y la utilización de la glucosa tienen lugar predominantemente en los tejidos que no necesitan la insulina para captar glucosa, como el encéfalo. La liberación de la glucosa hepática se estimula mediante el glucagón a expensas sobre todo de la glucogenólisis. La presencia de concentraciones bajas de insulina (secreción basal de 0.25-1.0 unidades/hora) permite la liberación de los ácidos grasos a partir del tejido adiposo, con objeto de proporcionar energía a los músculos (oxidación de los ácidos grasos) y sustrato para la cetogenia hepática.

La gluconeogénesis inicia la producción para restaurar la fuente predominante de glucosa hepática, y utiliza sustratos como los aminoácidos movilizados desde la periferia a una tasa mayor.

Con la inanición se presenta un cambio de la gluconeogénesis a la producción de cetonas; una fuente de combustible opcional para el encéfalo.

De esta manera se prolonga la supervivencia conforme la proteína muscular se conserva y se favorece el incremento en la movilización de los ácidos grasos provenientes del tejido adiposo, proceso posibilitado por la disminución de la insulina. A continuación el hígado convierte a los ácidos grasos en cuerpos cetónicos, un proceso estimulado por el glucagón.

b) Estado prandial

Con la ingestión de una carga de carbohidratos se estimula la secreción de insulina y se suprime el glucagón. Se suprime la producción de glucosa y la cetogenia hepáticas como consecuencia del gran predominio de la insulina respecto al glucagón. Con la ingestión de una comida proteínica se estimula la insulina y el glucagón. De esta manera la insulina estimula la captación de aminoácidos y la formación de proteína a cargo del músculo.

c) Condiciones de estrés

Durante el estrés intenso, cuando está en peligro la liberación de energía al encéfalo, actúan de manera sinérgica las hormonas contrarreguladoras adicionales al glucagón. Estas hormonas mantienen las concentraciones de la glucosa sanguínea al facilitar la liberación de la glucosa hepática y la movilización periférica de los sustratos, y llevar al mínimo la reserva de energía.

El glucagón y la adrenalina actúan en el transcurso de minutos para elevar la glucosa sanguínea, en tanto que los efectos contrarreguladores del cortisol y de la hormona del crecimiento estimulan la liberación del glucagón, en tanto que la adrenalina inhibe la insulina y, por tanto, se optimiza la proporción de insulina: glucagón. Además estas tres hormonas actúan directamente sobre el hígado para incrementar la producción de glucosa y sobre la periferia para estimular la lipólisis e inhibir la captación de glucosa sensible a la insulina. ⁽¹⁵⁾

13.8. ALTERACIONES

13.8.1. Metabolismo de grasas en la diabetes

Las principales anomalías del metabolismo de las grasas son la aceleración del catabolismo de lípidos con incremento en la formación de cuerpos cetónicos y reducción en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos.

Casi la mitad de la glucosa consumida normalmente se degrada a CO_2 y H_2O ; 5% se convierte a glucógeno y 30 a 40% se convierte a grasa en los depósitos grasos. En la diabetes, menos del 5% se convierte a grasa aun cuando la cantidad de glucosa degradada a CO_2 y H_2O también se reduce y no hay aumento en la producción de glucógeno. Como consecuencia de ello, la glucosa se acumula en el torrente sanguíneo y se elimina en la orina. Hay disminución en la conversión de glucosa a ácidos grasos en los depósitos debido a la deficiencia intracelular de glucosa.

La insulina inhibe la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo y, en ausencia de esta hormona, se elevan a más del doble los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres.

El incremento en el glucagón también contribuye a la movilización de AGL. Por consiguiente, el nivel de AGL es paralelo al nivel de glucosa plasmática en la diabetes y de alguna manera es el mejor indicador de la gravedad de la enfermedad. En el hígado y otros tejidos, los ácidos grasos se catabolizan a acetil-CoA.

Parte de la acetil-CoA se degrada junto con los residuos de aminoácidos para obtener CO_2 y agua en el ciclo de Krebs. Sin embargo el suministro excede la capacidad de los tejidos para catabolizar acetil-CoA.

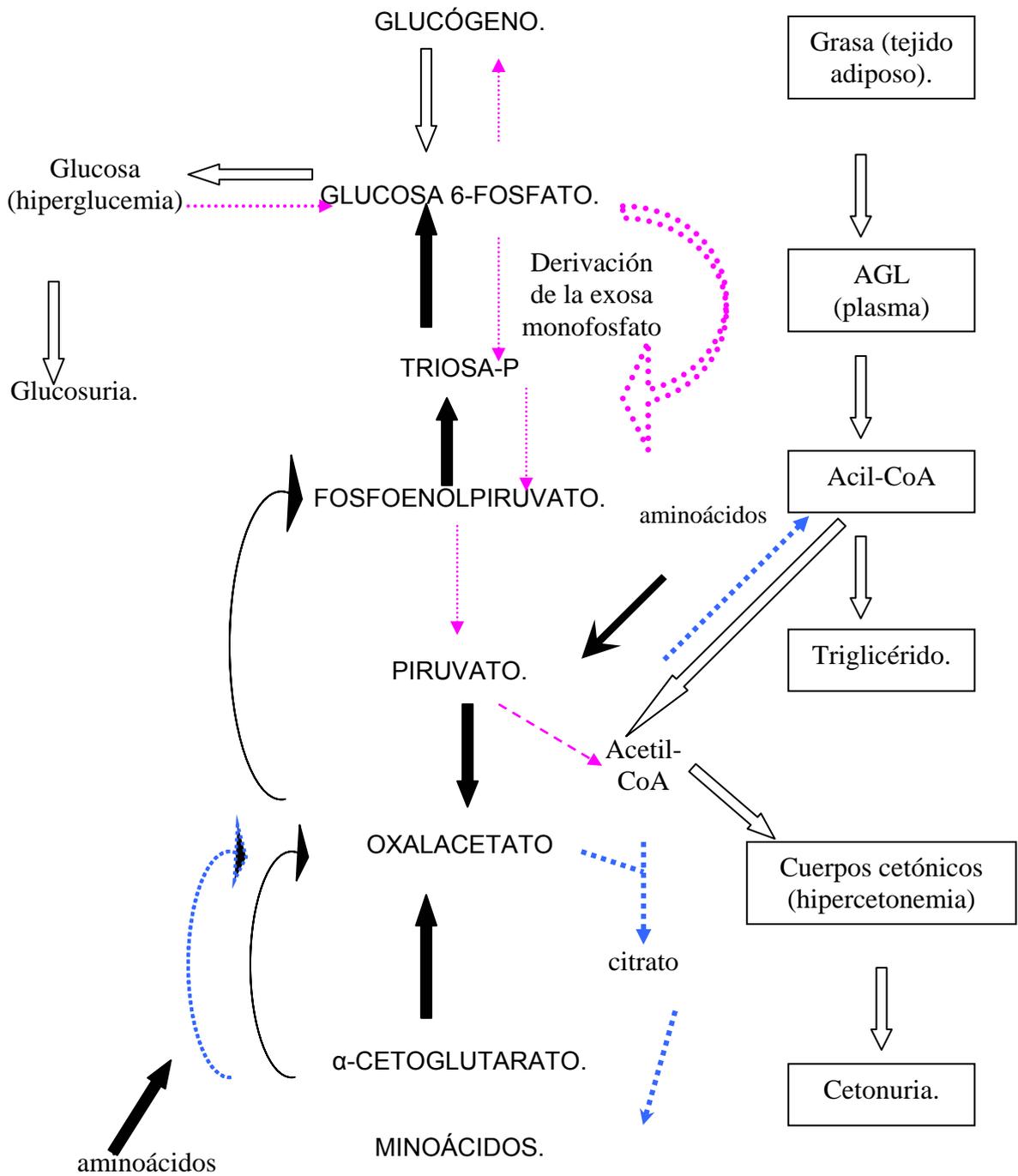
Además, ocurre una afección importante de la conversión de acetil-CoA a malonil CoA y por tanto, a la síntesis de ácidos grasos. Esto se debe a la deficiencia de carboxilasa de acetil-CoA, la enzima que cataliza dicha reacción. El exceso de acetil-CoA se convierte en cuerpos cetónicos.

En la diabetes descontrolada se registra un aumento en la concentración plasmática de triglicéridos así como de AGL, y el plasma a menudo se encuentra lipémico. El incremento de estos constituyentes se debe principalmente a la reducción en la eliminación de triglicéridos en los depósitos de grasa. La reducción de la actividad lipoproteinlipasa favorece la disminución en la eliminación.

13.8.2. Metabolismo proteico

En la diabetes, la velocidad a la cual se catabolizan los aminoácidos hasta CO_2 y H_2O es elevada. Además, más aminoácidos se convierten en glucosa en el hígado. Esta y otras anomalías principales del metabolismo intermediario del hígado se muestran en el cuadro 1.

Funciones endocrinas del páncreas



Cuadro 1 ⁽¹²⁾ Anormalidades hepáticas del metabolismo en la diabetes no controlada.

Cetosis.

Cuando existe un exceso de acetil-CoA en el cuerpo, parte de esta se convierte en acetoacetil-CoA y después, en el hígado, a acetoacetato. Este y sus derivados, acetona y β hidroxibutirato, entran a la circulación en grandes cantidades. Estos cuerpos cetónicos circulantes son una fuente energética importante durante el ayuno. En la diabetes grave la tasa de utilización de cetonas también se reduce, lo cual empeora la cetosis. Y se dice que la insulina eleva la captación de cetonas en el músculo.

13.8.3. Acidosis

Se amortiguan la mayor parte de los iones hidrógeno liberados por el acetoacetato y β hidroxibutirato, pero aun se desarrolla acidosis metabólica grave. Un pH plasmático bajo estimula al centro respiratorio, produciendo la respiración rápida y profunda. La orina se vuelve ácida; no obstante, cuando se excede la capacidad de los riñones para remplazar los cationes plasmáticos que acompañan a los aniones orgánicos con H^+ y NH_4^+ , se pierden Na^+ y K^+ en orina. Las pérdidas de agua y electrolitos ocasionan deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Finalmente la acidosis y la deshidratación deprimen el estado de alerta hasta el punto del coma. En la acidosis grave, el sodio corporal se reduce notoriamente y cuando la pérdida de sodio excede la pérdida de agua, puede reducirse el sodio plasmático. El sodio corporal total también disminuye, pero el potasio plasmático por lo general es normal, en parte por que el volumen del líquido extracelular se reduce y en parte por que el K^+ se desplaza de las células al líquido extracelular cuando la concentración de H^+ en este último es elevada. ⁽¹²⁾

13.8.4. Metabolismo del colesterol

En la diabetes por lo general se eleva el nivel plasmático del colesterol y esto desempeña una función en el desarrollo de la enfermedad vascular aterosclerótica, una de las principales complicaciones a largo plazo de la

diabetes. El incremento en el nivel de colesterol plasmático se debe al aumento en la concentración plasmática de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad), lo cual puede deberse al aumento en la producción hepática de VLDL o a reducción en la eliminación de VLDL y LDL en la circulación. ⁽¹³⁾ La colesterolemia se clasifica en tres grupos: el deseable, con niveles séricos de colesterol (NSC) de <200 mg/dL; el de riesgo moderado o fronterizo, de 200-239 mg/dL, y el de alto riesgo >239 mg/dL. El riesgo de cardiopatía isquémica (CI) aumenta de forma directa con los NSC; en personas con valores de colesterol por arriba de 10% de la distribución poblacional, el riesgo de enfermedad cardiovascular es cuatro veces mayor. Por otro lado, la DMNID (diabetes mellitus no insulino dependiente) es la variable que tiene mayor correlación con la mortalidad, es el principal factor de riesgo coronario (FRC) que en forma independiente incrementa. La prevalencia de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) en diabéticos tipo 2 en México es de 17.0%. ⁽²³⁾

13.8.5. Corazón

La diabetes es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, contribuyendo en forma importante a la dislipidemia. Los cambios encontrados en los lípidos del paciente diabético son hipertrigliceridemia, acompañada de una disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y asociada con la elevación de quilomicrones y colesterol de las VLDL, que son altamente aterogénicas y que explicarían parte del daño arteroscleroso en el paciente diabético. ⁽¹¹⁾

Los datos epidemiológicos han mostrado que la enfermedad coronaria (EC) es más común en el paciente diabético, además de que se manifiesta a edades más tempranas, con mayor gravedad, afecta en forma similar a hombres y mujeres y frecuentemente es silenciosa. ⁽²⁰⁾

13.8.6. Alteraciones hematológicas

a) Eritrocitos.

Entre las anormalidades que se reportan en el eritrocito se encuentra una vida media reducida; asimetría acelerada de los fosfolípidos de la membrana; incremento en la adhesión a las células endoteliales, incremento en la agregación, disminución en la capacidad de deformación debido a la disminución de ácido siálico, colesterol y a las reacciones de glucosilación, incremento en los niveles de glucohemoglobina y disminución en los niveles de 2,3-difosfoglicerato. (2,3DPG), anormalidades en el sistema acarreador de oxígeno, incremento en la microviscosidad de la membrana, aumento en la rigidez de la membrana, la cual está relacionada a un incremento en la glucosilación no enzimática de las proteínas de la membrana, fosforilación y oxidación de la espectrina, principal proteína del citoesqueleto eritrocítico, así como la peroxidación de los lípidos de la membrana, la cual juega un papel muy importante en la coagulación.

b) Leucocitos

El estudio de leucocitos circulantes en pacientes diabéticos a demostrado numerosas anormalidades funcionales tanto en polimorfo nucleares como de linfocitos de pacientes mal controlados que presentan disminución de adherencia granulocítica, quimiotaxis, fagocitosis y actividad bacteriana intracelular. Son capaces de causar daño microvascular directo por la liberación de proteasas y radicales tóxicos de peróxido e hidroxilo. Se han descrito cambios en el metabolismo energético en polimorfonucleares consistentes en una disminución en la glucólisis o la gluconeogénesis que resultan de la disminución de la actividad de la enzima fosfofructocinasa y glucógenosintetasa.

c) Plaquetas

Se ha sugerido que la hiperactividad plaquetaria esta involucrada en los factores patogénicos de las complicaciones vasculares entre los que se encuentran la alteración en el balance hemostático, anormalidades en la función plaquetaria, incremento en la coagulación sanguínea, disminución de los anticoagulantes fisiológicos y alteración en el sistema fibrinolítico. Se ha descrito una activación incrementada, probablemente este en relación con el daño endotelial y a los cambios en el flujo sanguíneo. La agregación plaquetaria incrementa en presencia de ácidos grasos, colesterol así como de ciertos estados de hipercolesterolemia. Las concentraciones de colesterol y triacilgliceridos están correlacionado con la disminución de hiperglucemia y esto se refleja en las concentraciones de hemoglobina A.

La actividad del sistema fibrinolítico se ve disminuida, en parte por la glucación del plasminógeno, haciéndose menos susceptible a la activación.

Otras alteraciones son la disminución del factor activador del plasminógeno y disminución de antitrombina III. Bajo condiciones fisiológicas, la actividad fibrinolítica puede ser modulada por diversas rutas, de las cuales se ven alteradas en la diabetes: una, la reacción de la trombomodulina-proteína C, mecanismo por el cual la secreción de trombomodulina, a través de las células endoteliales, activa a la proteína C circulante; la segunda ruta involucra a las lipoproteínas, que cuando se encuentran en niveles elevados hay un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas.

d) Flujo sanguíneo

Las alteraciones metabólicas en la cetoacidosis diabética se acompañan de la movilización de grandes cantidades de ácidos grasos del tejido adiposo. En pacientes con DMID estos ácidos grasos se convierten en el hígado a cetoácidos. Los ácidos grasos normalmente se transportan por absorción a la albúmina y, en menor proporción, a las proteínas del plasma; el bajo flujo

sanguíneo podría por tanto, limitar la velocidad de liberación de los ácidos grasos a la circulación; por el contrario, un aumento en el flujo sanguíneo permitiría el retiro de mayor cantidad de ácidos grasos. Por otra parte se ha descrito que puede haber un incremento en el flujo sanguíneo de la retina y haber una parálisis vasomotora durante la hiperglucemia. El riñón presenta un alargamiento característico en la DMID temprana y escasamente controlada. Este incremento renal se asocia con un incremento en la velocidad de filtración glomerular en DMID, mucho mas que en DMNID.

Ambos cambios son acompañados por proteinuria, la cual desaparece con el mejoramiento del control diabético. La principal característica en el cambio renal progresivo en diabetes es un incremento en el volumen del mesangio, estructura central alrededor de la cual pasan los capilares glomerulares; si este volumen esta asociado con el rompimiento glomerular puede llegar a volverse una nefropatía clínica o permanecer estable.

e) Glucosilación y oxigenación de hemoglobinas

La glucosilación de las proteínas es importante para mantener la integridad de la membrana plasmática. Estas modificaciones específicas se realizan generalmente en condiciones controladas (glucosilación enzimática) y dependen de la presencia de concentraciones altas de azúcares libres y sin control de las condiciones fisiológicas. La glucosilación no enzimática también conocida como glucación, es la unión covalente de los azúcares a las proteínas, en las que se fijan a grupos como el ϵ -amino de la lisina, el cual es uno de los pocos grupos con carga positiva en una proteína. Entre las proteínas capaces de sufrir glucosilación no enzimática tenemos a la hemoglobina, que además de glucosa puede fijar otros carbohidratos la glucosa se une en forma específica a la HbA_{1c}; constituye aproximadamente el 3-6% de la hemoglobina total y se conoce como hemoglobina glucosilada, en la diabetes se eleva este porcentaje al 6-12%. La unión de los carbohidratos a la hemoglobina se realiza mediante un proceso lento, no enzimático e irreversible,

depende de su concentración en la sangre e implica la formación, primero de una base de Schiff y, después de un compuesto estable conocido como producto de Amadori.

La hemoglobina glucosilada está formada por cuatro compuestos menores y bien diferenciados (HbA_{1a1} , HbA_{1a2} , HbA_{1b} y HbA_{1c}). En la actualidad además de carbohidratos, la HbA_{1a1} y la HbA_{1a2} contienen fosfatos. La presencia del fosfato confiere diferente afinidad de estas hemoglobinas por el oxígeno; mientras que la afinidad de las HbA_{1a1} y la HbA_{1a2} las de la HbA_{1c} es moderada y alta la de HbA_1 . La eliminación de fosfatos incrementa la afinidad del oxígeno de estas dos últimas hemoglobinas.

Estas propiedades alteradas en la fijación de oxígeno de las glucohemoglobinas se puede explicar en parte por la localización de residuos de carbohidrato, los cuales interfieren con la unión de fosfatos orgánicos tales como el 2-3-difosfoglicerato, el cual deriva del metabolismo glucolítico de los eritrocitos, juega un papel importante el intercambio de oxígeno por la hemoglobina. Niveles elevados de 2-3-difosfoglicerato disminuyen la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno, incrementando así, la liberación de oxígeno hacia los tejidos. En pacientes diabéticos donde pudiera haber una deficiencia relativa de 2-3-difosfoglicerato asociada con niveles elevados de la hemoglobina glucosilada durante el periodo de cambio en las concentraciones de glucosa sanguínea, puede dar como resultado una disminución severa de la liberación de oxígeno hacia diferentes tejidos.

La glucosilación altera la porción proteica de las LDL e interfiere con la unión del receptor, dando como resultado un catabolismo más lento. En la actualidad la determinación porcentual de HbA_1 y HbA_{1c} constituye una de las pruebas de rutina para evaluar, de manera retrospectiva, el grado de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus, ya que existe una correlación positiva entre la concentración de glucosa sanguínea y la determinación porcentual de HbA_1 y HbA_{1c} .

Esta determinación también se emplea en el diagnóstico de la diabetes tipo I, II y gestacional, por lo que es útil en campañas de detección.

13.8.7. Sistema vascular

La enfermedad de los grandes vasos, denominada aterosclerosis, explica la gran proporción de infartos de miocardio, apoplejías cerebrales y gangrenas de extremidades inferiores que se observan en estos pacientes. La aterosclerosis coronaria y el infarto de miocardio son hasta cinco veces más frecuentes en los diabéticos que en la población normal. La otra forma común de enfermedad vascular en la diabetes es la microangiopatía (engrosamiento de las paredes de arteriolas capilares y vénulas) contribuye al aumento de mortalidad en los diabéticos, principalmente por lesión de riñones, pero también le corresponde una mortalidad importante por afección de vasos de retina, sistema nervioso y piel.

a) Arterias

Aproximadamente 75% de los diabéticos de menos de 40 años de edad sufren aterosclerosis moderada o grave. No guarda correlación con la gravedad del trastorno, sino más bien con su duración. Todos los diabéticos que han tenido su enfermedad durante 10 años por lo menos, es probablemente que sufran aterosclerosis moderada o intensa.

b) Arteriolas

El engrosamiento de las paredes de las arteriolas (arteriosclerosis) es consecuencia de muchos cambios: hialinización amorfa de la pared de la arteriola, engrosamiento de la membrana basal, proliferación endotelial proliferación pericítica y depósitos de mucopolisacaridos PAS positivo. La arteriosclerosis afecta todas las redes vasculares, en particular las de los riñones.

c) Capilares

El engrosamiento de las paredes de los capilares (microangiopatía), son particularmente manifiestos en los vasos de piel, músculo, nervios periféricos y ojos. El engrosamiento depende sobre todo de engrosamiento y desintegración desiguales de la membrana basal de los pequeños vasos, acompañadas de depósito de material PAS positivo rico en mucopolisacáridos. Además en estos capilares engrosados se han identificado inmunoglobulinas y complemento.

13.8.8. Sistema nervioso

El cambio más frecuentemente observado es una neuropatía periférica que afecta nervios, tanto sensitivos como motores, de las extremidades inferiores. Se caracteriza por degeneración de la mielina, que con el tiempo puede lesionar también las prolongaciones axónicas. La neuropatía periférica en algunas ocasiones se acompaña de trastornos de inervación de los órganos pélvicos, originado impotencia y disfunción vesical e intestinal. La neuropatía suele asociarse con una diabetes mal controlada, y puede estar causada por microangiopatía del riego vascular de los nervios.

13.8.9. Alteraciones cutáneas

Algunas alteraciones también se han asociado con el equilibrio ácido base de la sangre, ya que la hiperventilación asociado con cetoacidosis produce hipocapnia y la disminución del bióxido de carbono tiende a producir vasoconstricción, de modo que el eritema que se ha observado en cetoacidosis parece ser una manifestación de la parálisis vasomotora, debida probablemente a alteraciones en las células del músculo liso en las paredes de los vasos sanguíneos. Dentro de las alteraciones cutáneas que se presentan en la diabetes se encuentran la dermatosis, la cual puede ser originada por daño vascular, por microorganismos o por el uso de medicamentos. ⁽¹³⁾

Pueden aparecer xantomas eruptivos por hipertrigliceridemia. Una lesión rara denominada *necrobiosis lipoidea de los diabéticos* suele localizarse en las superficies anteriores de las piernas o los dorsales de los tobillos. Son placas ovales o de forma irregular con bordes precisos y una superficie amarilla brillante mas frecuente en mujeres que en varones. La infección por Candida puede producir eritema. ⁽¹⁰⁾

13.8.10. Hormonas

La diabetes sacarina es impedimento grave para la respuesta de inflamación y reparación. Las hormonas, particularmente los esteroides suprarrenales (cortisona e hidrocortisona) tienen efecto antiinflamatorio plenamente comprobado y también disminuyen la síntesis de proteínas y polisacáridos. La acción antiinflamatoria se ha establecido más patentemente. Los esteroides estabilizan las membranas lisosómicas y por ello bloquean la liberación de enzimas proteolíticas importantes y factores de la permeabilidad básicos para la respuesta inflamatoria en evolución. Hay sospecha neta de que estos efectos inhibitorios sobre los fenómenos de cicatrización resultan de inhibición de la respuesta inflamatoria. ⁽¹¹⁾

13.8.11. Alteraciones morfológicas

a) Depósitos hialinos

Son la alteración mas frecuente en los islotes de la diabetes de comienzo tardío. Se descubre material amorfo rosado de localización intercelular y dentro y alrededor de los capilares, comprimiendo y deformado las células de los islotes. Con el microscopio electrónico este material hialino muestra masas de pequeñas fibrillas entrelazadas características de amiloide. Acumulaciones progresivas de este material hialino pueden disminuir de masa de células beta, pero no se observa una correlación neta entre la gravedad del trastorno

metabólico y la extensión de hialinización; en etapas finales los islotes pueden quedar sustituidos en su totalidad.

b) Fibrosis

Consiste en el engrosamiento de la cápsula y el estroma de los islotes por tejido conjuntivo fibroso, que por último origina la colagenización y sustitución de las células insulares.

c) Acumulación de glicógeno y degeneración hidrópica

Se manifiesta en el páncreas diabético por células beta vacuoladas espumosas distendidas, las células alfa no están afectadas. La acumulación de glucógeno guarda relación con el nivel y la duración de la hiperglucemia en los últimos días de la vida. Esta degeneración puede ser presagio de la muerte celular próxima.

d) Infiltraciones de leucocitos

La aparición comprobada de los linfocitos en reacciones inmunológicas, y la índole rápidamente progresiva de la forma juvenil del trastorno, permite sospechar que, sea cual sea la naturaleza de la debilidad genética fundamental de la célula beta, la muerte celular por un exceso de trabajo o por una reacción inmune contribuye al curso catastrófico rápido de esta forma de diabetes. Un segundo tipo de infiltrado leucocitario comprende una mezcla de linfocitos y eosinófilos, en lactantes nacidos de madres diabéticas. Aquí se supone que la muerte de la célula beta ocurre en el lactante como consecuencia de exceso de trabajo impuesto por la hiperglucemia de la madre.

Esta interpretación parece confirmarse por la hipertrofia y la hiperplasia netas de los islotes que acompañan esta reacción leucocitaria.

e) Adenomas

Su presencia no guarda relación con la duración de la enfermedad ni la edad del paciente. Puede observarse la desgranulación de las células beta. Por lo tanto es posible que en el curso de la diabetes el páncreas sufra primero desgranulación de las células beta, luego pérdida de las propias células beta y, finalmente, desaparición de masa celular insular. ⁽¹¹⁾

13.9. COMPLICACIONES

13.9.1. Complicaciones crónicas

De ellas, esto es lo más relevante:

- En ojos se incrementa el riesgo para desarrollar cataratas, retinopatía, glaucoma y es la principal causa de ceguera adquirida en los adultos.

- Se incrementa 17 veces el riesgo de desarrollar daño renal, que se manifiesta por nefropatía (microalbuminuria) e insuficiencia renal crónica.

- Se incrementa dos veces el riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral e hipertensión arterial.

- Se incrementa la probabilidad de insuficiencia vascular periférica, que a su vez condiciona pie diabético, el cual causa más de la mitad de todas las amputaciones que se llevan a cabo.

- Se incrementa el riesgo de neuropatía autonómica en los sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario.

- En piel y mucosas favorece infecciones oportunistas piógenas y micóticas crónicas. ⁽¹⁰⁾

a) Cataratas

Las opacidades se semejan a las que se encuentran en ancianos con cataratas “seniles”, pero ocurren a una edad menor y al parecer se correlacionan con la duración de la diabetes y la gravedad de hiperglucemia crónica. La glucosilación no enzimática de la proteína del cristalino es el doble de elevada en diabéticos que en personas no diabéticas.

b) Retinopatía

Hay tres principales categorías: de fondo, retinopatía simple, que consiste en microaneurismas con hemorragias, exudados y edema retiniano; retinopatía proliferativa con isquemia arteriolar, manifestada por manchas algodinosas (pequeñas áreas de infarto en la retina) y retinopatía proliferativa o maligna, que consiste en nueva formación de vasos, y es una causa importante de ceguera.

c) Glaucoma

Suele responder al tratamiento usual de la afección de ángulo abierto. La neovascularización del iris en diabéticos puede predisponer al glaucoma de ángulo estrecho, pero es relativamente raro.

d) Píe diabético

Pocos padecimientos producen lesiones en los pies tan severas y con tanta frecuencia como la diabetes mellitus. Con la experiencia se ha encontrado todo tipo de lesiones en las estructuras del pie, desde lesiones superficiales cutáneas hasta ulceraciones profundas con necrosis y gangrena. Es la complicación crónica más frecuente de la diabetes mellitus y constituye por sí misma, el principal factor de amputación de miembros inferiores en los

pacientes diabéticos, quienes continúan requiriendo tal intervención con una frecuencia muchas veces mayor que en los individuos no diabéticos.

Lamentablemente tanto la hiperglucemia crónica como la polineuropatía crónica distal sensitivo-motora se prestan a ser vistas con indiferencia, esta última suele producir pérdida de la sensibilidad propioceptiva y dolorosa que pasa desapercibida para el paciente y con el tiempo se producen cambios en la distribución del peso que es soportado por las diferentes partes del pie y aparecen áreas expuestas a mayor presión y fricción, las cuales llegan a ulcerarse sin que el paciente se de cuenta por ser insensible al dolor. ⁽²⁰⁾.

e) Neuropatía diabética

- **Neuropatía periférica.**

- ✓ Polineuropatía distal simétrica. Por lo general, primero se presenta la afección sensitiva y casi siempre es bilateral, simétrica y se acompaña con disminución de la percepción de la vibración, el dolor y la temperatura, en especial, en las extremidades inferiores. En ocasiones el malestar de las extremidades inferiores puede ser incapacitante. Se retarda la conducción de los nervios periféricos motrices y sensitivos, puede haber ausencia del reflejo tendinoso del tobillo. En la mayor parte de los casos, la debilidad motora es leve y confinada a los músculos intrínsecos más distales de manos y pies. Las complicaciones a largo plazo incluyen la insensibilidad de los pies, la cual origina repetidos traumatismos “silenciosos” que predisponen a las úlceras plantares neuropáticas o a las deformidades de los pies secundarias a múltiples fracturas “silenciosas”.
- ✓ Neuropatía periférica aislada. La afección de la distribución de un solo nervio (mononeuropatía) o de varios nervios (mononeuropatía múltiple) se caracteriza por inicio súbito con la recuperación subsecuente de toda

o casi toda la función. Esta neuropatología se atribuye a la isquemia vascular o al daño traumático. Comúnmente se afectan los nervios craneanos y femorales, y predominan anormalidades motoras. Esto puede presentarse con inicio súbito de diplopía debida a oftalmoplejía, o en un dolor y debilidad agudos de los músculos del muslo.

- ✓ Neuropatía diabética dolorosa. La hipersensibilidad al tocamiento ligero y en ocasiones el dolor quemante intenso, en particular durante la noche, pueden ser física y emocionalmente incapacitantes.

- **Neuropatía autonómica**

Con esta neuropatía se encuentra evidencia de hipotensión postural, disminución de la respuesta cardiovascular, brotes de diarrea, incapacidad para vaciar la vejiga, gastroparesia e impotencia.

f) Riñones

Los riñones suelen ser los órganos mas gravemente afectados. La insuficiencia renal, casi siempre por enfermedad microvascular del riñón, explica muchas muertes de diabéticos. Puede observarse cualquier combinación de las siguientes lesiones: 1) participación glomerular con tres caracteres distintivos

(glomerulosclerosis difusa, glomerulosclerosis nodular y lesiones exudativas); 2) arteriosclerosis, provocando la denominada nefrosclerosis benigna, 3) pielonefritis a veces con papilitis necrosante; 4) acumulación de glucógeno en células tubulares, y 5) cambios grasos de células tubulares.

La glomerulosclerosis difusa es la forma más frecuente de nefropatía en el diabético. Comprende un engrosamiento global de las membranas basales de los capilares en toda su longitud, acompañado de proliferación de células

del mesangio y depósito de cantidades excesivas de matriz del mesangio. Cuando hay participación glomerular más intensa, las prolongaciones de las células epiteliales han desaparecido, y la luz de los capilares glomerulares está estrechada. Finalmente, todo el penacho glomerular puede sufrir esclerosis.

La glomerulosclerosis nodular también se conoce como glomerulosclerosis intercapilar o enfermedad de Kimmelstiel-Wilson. Las lesiones glomerulares adoptan la forma de masa ovoides o esféricas, muchas veces laminadas, hialinas situadas en la periferia del penacho glomerular. Quedan dentro del núcleo mesangial los lobulillos glomerulares, y muchas veces están rodeados por asas permeables de capilares periféricos, pueden estar afectados uno, varios, o todos los lobulillos del glomérulo. Como consecuencia de la participación glomerular, difusa o nodular, el riñón sufre isquemia y, en consecuencia, desarrolla atrofia tubular y aumento de la fibrosis intersticial, de manera que se retrae y disminuye de volumen. Acompañado a esta contracción, aparece palidez y finalmente un aspecto granuloso en la superficie cortical.

Lesiones exudativas. El capuchón de fibrina se manifiesta como un depósito semilunar y eosinófilo homogéneo que recubre un capilar periférico de un lobulillo. Con mucha resolución se comprueba que el depósito se encuentra aprisionado entre las células endoteliales y la membrana basal capilar, o bien, fuera de la membrana basal debajo de las células endoteliales viscerales. Parece representar una condensación de proteínas plasmáticas, y puede reflejar simplemente la intensa proteinuria que se observa en el diabético como consecuencia de sus alteraciones difusas de membranas glomerulares.

Pielonefritis. Es una inflamación aguda o crónica de los riñones, siendo más grave en los diabéticos que en los no diabéticos. La pielonefritis aguda es netamente una infección bacteriana del riñón por gérmenes que ascienden siguiendo los uréteres de la vejiga, o que siembran los riñones a causa de una

bacteremia. Una característica especial de pielonefritis aguda, llamada papilitis necrosante o necrosis medular renal tiene particular tendencia a desarrollarse en los diabéticos cuando sufren una uropatía obstructiva, o acompañado del abuso crónico de analgésicos.

La acumulación del glucógeno se ha observado en los diabéticos que tuvieron hiperglucemia y glucosuria durante los últimos días de la vida. Se cree que depende de resorción de la glucosa urinaria, acumulándose el glucógeno dentro de las células epiteliales de las porciones dístales de túbulo contorneados, proximales y rama descendente del asa de Henle.

Cambios grasos en las células epiteliales de túbulo contorneados a veces se observan en la diabetes, se trata de una lesión trivial que no produce disfunción, y que probablemente represente la resorción tubular de lipoproteínas en pacientes que sufren glomerulosclerosis diabética y proteinuria intensa y lipoproteinuria. ⁽¹¹⁾

13.9.2. COMPLICACIONES AGUDAS EN LA DIABETES

a) Coma diabético

Puede depender de diversas causas no relacionadas directamente con la diabetes y algunas relacionadas directamente con ellas, requieren diferenciación: (1) coma hipoglucémico por dosis excesivas de insulina o hipoglucemiantes orales. (2) coma hiperglucémico relacionado con una deficiencia grave de insulina (cetoacidosis diabética) o leve a moderada (como hiperglucémico hiperosmolar no cetósico) y (3) acidosis láctica relacionada con diabetes, en particular con diabéticos afectados con infecciones graves o con un colapso cardiovascular.

b) Cetoacidosis diabética

Puede ser la manifestación inicial de la diabetes tipo I o resultar de mayores necesidades de insulina en la diabetes tipo I durante la evolución de

infecciones traumatismos, infarto del miocardio o cirugía. Los diabéticos tipo II pueden desarrollar cetoacidosis por estrés grave, como sepsis.

La cetoacidosis diabética es una de las complicaciones importantes más comunes del tratamiento con bombas de insulina y que ocurre en casi uno de 80 pacientes en meses de tratamiento. Las determinaciones de cetonas en orina, indicarían la posibilidad de escape de la insulina o falla de la bomba antes de que se desarrolle una afección grave.

c) Coma hiperglucémico no cetósico

Se caracteriza por hiperglucemia grave sin cetosis importante, con hiperosmolaridad y deshidratación. Ocurre en pacientes con diabetes leve u oculta y la mayoría de los enfermos son de edad madura o avanzada. Es común que haya insuficiencia renal o cardíaca congestiva subyacentes, infección, infarto del miocardio, apoplejía.

Una deficiencia parcial o relativa de insulina puede iniciar el síndrome al reducir la utilización de glucosa en músculos, grasa e hígado, en tanto induce hiperglucagonemia y aumento de la eliminación hepática de la glucosa.

Con la glucosuria masiva, sobreviene una pérdida obligatoria de agua. A medida que se contrae el volumen del plasma se desarrolla insuficiencia renal y la limitación resultante de la pérdida renal de glucosa, origina concentraciones crecientes de glucosa en sangre. Se desarrolla hiperosmolaridad grave que causa confusión mental y por último coma.

d) Acidosis láctica

Se caracteriza por la acumulación de un exceso de ácido láctico en sangre. Normalmente, las principales fuentes de este ácido son los eritrocitos (que carecen de enzimas para la oxidación aerobia), el músculo esquelético, la piel y el cerebro. Las vías esenciales de su eliminación son la conversión a glucosa y la oxidación principalmente por el hígado, pero también por los

riñones. La producción excesiva de ácido láctico (hipoxia tisular), su eliminación deficiente (insuficiencia hepática), o ambas (colapso circulatorio), pueden causar su acumulación. La acidosis láctica no es rara en pacientes muy graves que sufren descompensación cardíaca, insuficiencia respiratoria o hepática, septicemia, o infarto de intestino o extremidades, es muy rara en pacientes con diabetes sacarina pero hay que considerarla en el diabético acidótico, en especial si esta muy grave.

13.10. DIAGNÓSTICO

13.10.1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico se establece cuando se cumple cualquiera de los siguientes requisitos, de acuerdo con la propuesta del Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:

- Cuando se sospeche DM 2 y se confirme a través de la prueba de detección en un individuo aparentemente sano.
- Cuando se presenten los síntomas clásicos de diabetes como poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida injustificada de peso, cetonuria (en algunos casos) y se registre glucosa plasmática casual >200 mg/dL (glucemia determinada en cualquier momento sin ayuno previo).
- Elevación de la concentración plasmática de glucosa en ayuno 126 mg/dL, en más de una ocasión.
- Glucemia en ayuno menor al valor diagnóstico de diabetes, pero con una concentración de glucosa > 200 mg/dL en plasma venoso 2 horas después de la carga oral de 75 g de glucosa, en más de una ocasión.

Para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa deben cumplirse las dos condiciones siguientes:

- Glucosa plasmática de ayuno > 110 mg/dL pero < 126 mg/dL.
- Glucemia a las 2 horas poscarga oral de glucosa 140 pero < 200 mg/dL en plasma venoso.

Al interpretar los criterios de diagnóstico de la DM 2 deben identificarse y evaluarse ciertos factores que elevan los niveles de glucosa en plasma y que pueden alterar el resultado de la prueba en ausencia de la enfermedad, tales como administración de algunos medicamentos antihipertensivos, beta bloqueadores, diuréticos tiazídicos, glucocorticoides, preparados que contienen estrógenos (los cuales para no afectar los resultados deben suspenderse un mes previo a la prueba), ácido nicotínico, fenitoína, catecolaminas, así como situaciones de estrés psicológico o condicionado por otras enfermedades.

También puede influir la restricción marcada en la ingestión de carbohidratos o la inactividad física prolongada. ⁽²⁰⁾

13.10.2. Examen general de orina

a. Glucosuria

Un método específico y conveniente para la detección de la glucosuria consiste en la tirilla de papel impregnada con glucosa oxidasa y un sistema cromógeno, que es sensible a tan poca cantidad como 0.1% de glucosa en la orina.

b. Cetonuria

La presencia de acetona en orina advierte que existe un déficit de insulina, lo cual debe ser rápidamente resuelto. El análisis de cetonuria se realiza mediante tiras reactivas que incluyen la medida de este parámetro solo o combinado con la glucosa en orina (glucosuria).

Sólo se aconseja medirla:

- Cuando la glucosa en sangre es superior a 250 mg/dl
- Cuando se está enfermo, en especial si hay fiebre
- Durante el embarazo
- En situaciones de estrés
- Cuando haya síntomas sugestivos de cetoacidosis (náuseas, vómitos, dolor abdominal.)⁽⁵⁾

13.10.3. Pruebas sanguíneas

La diabetes mellitus se puede diagnosticar por tres métodos distintos:

- Glucemia basal en plasma venoso igual o superior a 126 mg/dL
- Glucemia al azar en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dL en presencia de síndrome diabético (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso)
- Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa

Nota:

- a) Glucemia basal es la glucemia en ayunas (no ingesta calórica en al menos las 8 horas previas)
- b) Glucemia al azar es la glucemia en cualquier momento del día, independientemente de la hora de la última comida.

13.10.3.1. Realización de la Sobrecarga Oral de Glucosa

- Se debe hacer una dieta normocalórica con un aporte superior a 150 gramos de hidratos de carbono las 48-72 horas anteriores.

- Debe mantener una actividad física normal las 48-72 horas previas. La prueba debe ser realizada sólo en sujetos ambulantes y nunca en pacientes encamados u hospitalizados.
- No debe estar recibiendo medicación que pueda alterar la tolerancia a la glucosa, por lo que se recomienda suspender la medicación una semana antes.
- Si en los días previos a la prueba el paciente hubiera atravesado una situación de estrés) se debe dejar pasar algún tiempo (8-12 semanas) antes de someterlo a la prueba
- Se ha de realizar a primera hora de la mañana, tras 10-12 horas de ayuno.
- Se administran 75 gramos de glucosa en 250 ml de agua
- El paciente ha de permanecer en reposo y sin fumar durante todo el tiempo que dura la prueba
- Se realiza extracción de sangre venosa a las 2 horas. A menos que la determinación se realice inmediatamente después de la extracción, la muestra de sangre se recogerá en un tubo que contenga fluoruro sódico (6 mg por ml de sangre entera). La sangre debe centrifugarse para separar el plasma, y éste debe congelarse hasta que pueda determinarse la glucemia.
- Se determina la glucemia en plasma venoso por medios enzimáticos.
- Se registrará la presencia de factores que pueden influir en la interpretación de los resultados (fármacos, inactividad.)⁽²⁵⁾

- El diagnóstico de diabetes se establece si la glicemia es igual o superior a los 200mg/dl a las dos horas. ⁽⁶⁾
- ✓ Existen ciertas drogas que obstaculizan la prueba, como la cafeína.
- ✓ Desequilibrios hormonales, que incluyen un alto nivel de hormona tiroides o un nivel alto de cortisol, que es una droga importante en el metabolismo.
- ✓ Ciertos medicamentos que obstaculizan la prueba, como los corticosteroides o los esteroides.

13.10.3.2. Hemoglobina glucosilada

La hemoglobina glucosilada se refiere al porcentaje de hemoglobina en los eritrocitos que se encuentra unida a la glucosa, y puede variar según el nivel de esta en la sangre.

Existen varias clases de hemoglobina con características específicas de unión a la glucosa. En particular la hemoglobina A1 tiene tres fracciones -a, b y c-, y esta última presenta una unión mas fija y específica a la glucosa, lo que permite una información muy cercana de los niveles de glucosa sanguínea en dos o tres meses anteriores. ⁽³⁵⁾ Como la vida media de los hematíes, o glóbulos rojos, es de unos 120 días, midiendo esta proporción nos hacemos una idea de cómo han estado los niveles de glucosa durante ese tiempo. ⁽⁶⁾

La hemoglobina glucosilada es el resultado de la glucosilación no enzimática de la hemoglobina A. Durante este proceso la glucosa se une a ciertos aminoácidos en las cadenas de hemoglobina, dando origen al denominado fenómeno Amadori, por medio del cual se produce un producto estable (una cetoamina) conocida como hemoglobina glucosilada. El fenómeno Amadori ocurre continuamente y es irreversible, por lo que la unión de hemoglobina glucosa dura toda la vida de cada eritrocito en particular.

El promedio de glucosa sanguínea en las personas sin diabetes es de 100 mg/dL aproximadamente, lo cual corresponde a una hemoglobina glicosilada del 5%.⁽³⁵⁾

La hemoglobina A1 es una variante glucosilada de la hemoglobina normal, y su síntesis se realiza en forma continua durante la vida del glóbulo rojo.

La hemoglobina "absorbe" glucosa de la sangre, en una proporción relacionada con la concentración de glucosa en sangre entre dos y tres meses. La determinación de la HbA1 tiene una alta especificidad, pero baja sensibilidad, por lo que no es recomendable usarla como prueba de diagnóstico.⁽⁶⁾

13.10.3.3. Determinación de fructosamina

Al igual que la determinación de hemoglobina glucosilada se debe usar solo como parámetro de control metabólico.⁽⁶⁾

La fructosamina sérica se forma mediante glucosilación no enzimática de las proteínas del suero (predominantemente albúmina). Las reducciones de la albúmina en suero disminuirán el valor sérico de la fructosamina.⁽¹⁷⁾

Los resultados de los análisis son dados como micromoles de fructosamina por litro de sangre (mmol/l). Generalmente, valores de fructosamina por debajo de 310 mmol/l indican buen control y, valores de fructosamina superiores a 380 mmol/l indican control inadecuado.

13.10.3.4. Tiras reactivas. (Glucemia capilar)

Se considera el mejor método de autoanálisis para las personas con diabetes. Es la determinación de la glucosa que hay disuelta en la sangre capilar. Esta es aquella que circula por los pequeños vasos sanguíneos que se conocen como capilares. Los más accesibles para la extracción de una muestra de sangre están en el pulpejo lateral de los dedos o en el lóbulo de las orejas. Es una técnica muy sencilla, fácil de realizar, mínimamente invasiva,

prácticamente indolora y que proporciona unos valores totalmente comparables con los obtenidos en el laboratorio y en pocos segundos. Lo que posibilita que la persona con diabetes pueda tomar decisiones al instante sobre su tratamiento y quehacer diario.

Existen diferencias entre los valores de glucosa en sangre capilar y venosa. En ayunas, los valores son prácticamente los mismos; sin embargo, después de una comida, la concentración de glucosa en sangre capilar puede ser 20-70 mg/dL superior a la concentración de sangre venosa.⁽⁵⁾

Las tiras reactivas al tomar contacto con la sangre u orina dan una coloración, cuya intensidad es proporcional a la concentración de la sustancia en estudio. La medición de la intensidad es por comparación con patrones preestablecidos, obteniéndose una determinación semicualitativa.⁽⁶⁾

13.10.3.5. Perfil de lípidos

El colesterol tiene una influencia directa sobre la morbilidad cardiovascular, y en las personas con diabetes tipo 2, es tan importante controlar el nivel de colesterol como la glucemia. Para definir las alteraciones de los lípidos que aparecen en la diabetes se suele utilizar el término "dislipemia diabética", ya que éste engloba alteraciones cuantitativas, tanto por exceso como por defecto, y también cualitativas. Aunque estas alteraciones pueden estar presentes en la diabetes tipo 1, son mucho más frecuentes y características de la DMII.

Existen cinco tipos distintos de lipoproteínas que se distinguen entre sí por su densidad. La densidad de una partícula lipoprotéica depende de su contenido relativo en lípidos y proteínas, así, cuando su contenido en lípidos es muy alto, su tamaño suele ser elevado y su densidad pequeña.

- Quilomicrones.

Son partículas que tienen su origen en las células de la mucosa intestinal y son ricas en triglicéridos (derivados de las grasas ingeridas en la dieta).

- VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).

Se originan en el hígado y también son ricas en triglicéridos.

- LDL (lipoproteínas de baja densidad).

Se originan en el plasma (fundamentalmente) y son ricas en colesterol. Son las encargadas de transportar alrededor del 75% del colesterol de todo el organismo. También se las conoce como "colesterol malo", ya que éstas partículas pueden sufrir modificaciones en su estructura (oxidación) y al depositarse en las paredes arteriales provocan que los glóbulos blancos (leucocitos) del sistema inmunológico se agrupen allí formando una sustancia grasa llamada atheroma que causa inflamación y daños al endotelio, la capa de células que recubre el interior de los vasos sanguíneos. Las LDL oxidadas también juegan un papel importante reduciendo los niveles de óxido nítrico, una sustancia química que colabora en la relajación de los vasos, permitiendo que la sangre fluya sin obstáculos. A medida que el proceso continúa, las paredes arteriales se van estrechando paulatinamente, reduciendo así el flujo sanguíneo y dando lugar a la arteriosclerosis (endurecimiento de las arterias). Además, se puede depositar calcio en la zona inflamada de la arteria, estas zonas recubiertas de calcio pueden romperse con el paso del flujo sanguíneo, dando lugar a lesiones y a la formación de coágulos de sangre.

- HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Tienen su origen en el hígado e intestino delgado y también son ricas en colesterol. Reciben el nombre de "colesterol bueno", ya que son responsables de llevar el colesterol desde las paredes arteriales hacia el hígado para su eliminación. Por tanto, extraen el colesterol del organismo. Niveles altos de estas partículas (> 45 mg/dL) se han asociado a una disminución del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

Las evidencias actuales sugieren que los triglicéridos pueden ser una seria amenaza para el corazón: interactúan con las HDL de forma que éstas

disminuyen a medida que aumentan los triglicéridos y, algunos estudios muestran que el organismo transforma a los portadores de triglicéridos en pequeñas partículas muy densas de LDL, que son mucho más peligrosas que las mismas LDL.

a) Realización de la prueba

La determinación de lípidos debe realizarse tras un ayuno nocturno (idealmente ayuno de 12 horas). Se realiza una extracción de sangre a primeras horas de la mañana, generalmente de una vena del codo o de la mano. En el laboratorio se determinarán los valores de:

- Colesterol total (CT)
- HDL-colesterol (HDL-c)
- Triglicéridos (TG)

El colesterol de las LDL no se mide convencionalmente de forma directa, sino que se calcula a través de una fórmula (conocida como la Fórmula de Friedewald) que asume el colesterol de las VLDL como igual a los triglicéridos divididos por cinco. Así, el colesterol de las LDL (expresado en mg/dL) se obtiene restando al colesterol total el colesterol de las HDL y el de las VLDL (triglicéridos/5). Esta fórmula sólo puede aplicarse si los triglicéridos son inferiores a 400 mg/dL, si son mayores hay que recurrir a técnicas más complejas para su determinación. La mayoría de las personas con diabetes tienen un riesgo cardiovascular muy elevado, por lo que los objetivos de control de la dislipemia deben ser muy estrictos. Se aconseja realizar una determinación anual de triglicéridos, colesterol total y HDL-colesterol en todas las personas con diabetes.⁽⁶⁾

13.10.3.6. Orina de 24 horas

Es una determinación de las sustancias presentes en la orina que se realiza para averiguar la posible existencia de afectación de los riñones de forma lo

más precoz posible, tanto en diabéticos como en otras personas con riesgo de lesiones renales. En muchos casos es conveniente realizar unas determinaciones en la sangre a la mañana siguiente para calcular la capacidad de filtración de los riñones ("aclaramientos"). Los diabéticos del tipo I deberían hacerse una determinación de microalbuminuria en orina de 24 horas, al menos una vez al año. Los diabéticos de tipo II deberían hacerse esta determinación al menos cada año, tras cinco años de evolución, aunque pueden hacérsela desde el momento del diagnóstico.⁽⁸⁾

13.10.3.7. Métodos para medir la resistencia a la insulina

La técnica más directa es mediante la "pinza hiperinsulinémica euglucémica", en la que se administra una solución intravenosa con insulina para obtener una concentración ya establecida que hace que el nivel de glucosa descienda lo que a su vez se previene pasando otra solución intravenosa de glucosa a una velocidad suficiente y constantemente ajustada para mantener la concentración seleccionada de glucosa en la sangre. La cantidad de glucosa que se requiere para alcanzar esta concentración es la medida del efecto de la insulina; así entre más resistencia a la insulina exista será menor la cantidad de glucosa que se requiera para vencer su efecto.

Otro método, llamado modelo mínimo, se basa en un ingenioso procedimiento de computación en el que se realiza una carga de glucosa intravenosa y con los datos obtenidos de medir las concentraciones de glucosa e insulina se hace un análisis en un programa de computadora.⁽²⁷⁾

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Ganog. William F. Fisiología medica. 9° edición, editorial el Manual Moderno. Pg: 276-284
2. Guyton. Arthur C. (1984) Tratado de Fisiología médica, editorial Interamericana. pg: 1132-1134
3. Cormack. David H. Histología de Ham, 9° edición. Harla México, Pg:753-755
4. A. Madrid Vicente. Manual de nutrición y dietética primera edición. Ed. Madrid España, pg: 97-107.
5. Vargas Cvitanic Mónica. Manejo de medicamentos en el paciente diabético, pg:151-153
6. <http://www.croniweb.com>
7. Goodman Alfred an Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9° edición, Vol.II, Mac Graw Hill, pg:1581-1609, 1555-1561
8. Instituto nacional para la diabetes y las enfermedades del riñón, asociación americana de diabetes. website
9. Junqueira L.C. y Carneiro. J. Histología Básica, 2° edición. Salvat editores, pg:286-366
10. Krupp Marcus A, Schoredes. Steven. Diagnóstico clínico y tratamiento, Ed. El manual moderno, pg:921-946
11. Stanley. Robbins L, Patología estructural y funcional, Ed interamericana, pg:100-268,1023
12. Ganog. William F. Fisiología medica. 18° edición, editorial el Manual Moderno, pg:369-382
13. Méndez .J. D., Alteraciones sanguíneas y vasculares en diabetes mellitus, Abril 1997 N°4, Revista Médica del IMSS, pg: 1-4

14. Boya Vegue Jesús, Atlas de histología organografía y microscopía, Ed. Panamericana, Pg:264
15. Mc. Phe. Stephen J. Fisiopatología Médica una introducción a la médica clínica 8° edición, Ed. El manual moderno, pg 502-521
16. Bruneton Jean. Plantas toxicas, vegetales peligrosos para el hombre y los animales, ed. Acriba S.A, pg:489-491
17. Parakrama Chandasoma, Clive R. Taylor, Patología general 3°edición, Ed. El manual moderno,Pg: 716-721
18. Tierney Lawrence M. Jr, Diagnóstico clínico y tratamiento 38°edición, Ed. El manual moderno. Pg: 837-847
19. García Juárez José Dolores, Dávila Sheldon Oscar Estanislao, Tratamiento quirúrgico integral del pie diabético, Rev Mex Ortop Traum 1996; 10(4): 192-194.
20. Temas de Atención del Adulto y el Anciano 21 Rev Med IMSS (Mex)1997; Volumen 35 (5):353-368
21. Zarate Arturo, Hernández Marcelino, Tene Carlos E. Impacto clínico de la resistencia a la insulina y la relación con la prevención de diabetes mellitus, Gac Med Mex. 1998; Volumen 134 (6):647-649.
22. Guía diagnóstico-terapéutica Diabetes mellitus tipo 2 Rev Med IMSS (Mex) 1997; Volumen 35 (5):353-36.
23. Alarcón Aguilar F.J, Campos Sepúlveda A.E., Sstudy of the hipoglycaemic activity of *Ibervillea sonorae* roots in healthy and diabetic mice and rats, division de ciencias biologicas y de la salud, Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, Pharmaceutical Biology 2002, vol. 40, pg:1-6
24. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Edicion 49, año 2003
25. <http://www.diabeticos.com>.

26. Mendez Jose D, Sosa Adriana And Palomar Martin. Effect of L-arginine on arginase activity in male accessory sex glands of alloxan -treated rats. *Reproductive Toxicology* Volume 16, Issue 6, pg:809-813
27. Konrad Robert J, Zhan Fengxue and John E. Alloxan is an inhibitor of the enzyme o-linked N-acetylglucosamine transferase, *Biochemical and Biophysical research communications*, vol.293, N°1, 2002, Pg: 207-212
28. <http://www.noah.helt.com>
29. Congreso nacional de plantas Tlahui-Medic, Algunas plantas usadas como antidiabéticas, N°10, Vol.2, Año 2000.
30. Florez Jesús, *Farmacología humana* 2° edición, Ediciones científicas y técnicas Salvat, pg:837-847
31. <http://www.endocrinologíadic1996>.
32. <http://www.consalud.com>.
33. Smith Cedric N, Reynard Alan M., *Farmacología*, Ed. Panamericana, pg: 1594-1607
34. Hernández-Yerol Arturo y Jorge González Raquel, Agentes farmacológicos actuales en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente, *Rev Cubana Med Gen Integr* 1997;13(6):596-609.
35. Bayer de México, El control de la diabetes es la propia vida, Vol.1, N°1, julio 2002.
36. <http://www.cica.es/~samfyc/hipogl-1.htm>.
37. <http://www.Mèxicodesconocido.com>. México en el Tiempo No. 4 diciembre 1994-enero 1995.
38. Mora-Flores Nigenda G, Aldama-López S, Orozco-Núñez. Medicina tradicional en america latina y el caribe. *Salud publica de Mèxico* Vol°43, N°1, febrero. 2001.
39. <http://www.natura.com.mx>

40. C.Calzado flores, Aguilar Cuestas, verde-star, J. Segura. Estudio preliminar de la actividad de la *Phoradendron tomentosum* como un nuevo agente antidiabetico en ratas diabéticas inducidas experimentalmente.
41. <http://www.oja.es.net>.
42. <http://www.wikipedia.net>.
43. <http://tratado.uninet.edu>.
44. <http://www.citucid/plantas>