



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“EFECTO DE LA KETANSERINA SOBRE LA ACTIVIDAD DE  
METFORMINA, GLIBENCLAMIDA E INSULINA EN RATA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PRESENTA

ROCÍO MONSERRAT CHÁVEZ GUZMÁN



CIUDAD DE MÉXICO

2016



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.

**JURADO ASIGNADO:**

***PRESIDENTE:*** Dr. Andrés Navarrete Castro  
***VOCAL:*** Dra. María Eva González Trujano  
***SECRETARIO:*** Dra. Ruth Ivonne Téllez Ballesteros  
***1er. SUPLENTE:*** M. en C. Alejandro Alfaro Romero  
***2° SUPLENTE:*** M. en C. Josué Arturo Velázquez Moyado

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

El trabajo experimental se realizó en el Laboratorio 126 del Edificio de Bioquímica y Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química, UNAM.

***ASESOR DEL TEMA:***

***Dr. Andrés Navarrete Castro*** \_\_\_\_\_

***SUSTENTANTE:***

***Rocío Monserrat Chávez Guzmán*** \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Andrés Navarrete Castro por haberme permitido realizar el servicio social, la estancia estudiantil y mi trabajo de tesis, por el apoyo que me ha brindado incondicionalmente, por todos los consejos, las pláticas, los regaños. Muchas gracias.

Al financiamiento PAPIIT IN216516 y PAIP 5000-9143 para la compra de animales y reactivos para el proyecto.

A mis sinodales por el tiempo dedicado en la revisión de este trabajo y por sus observaciones atinadas.

## Índice

<b>1. Resumen</b>	1
<b>2. Introducción</b>	2
<b>3. Marco teórico</b>	4
<b>3.1 Diabetes mellitus (DM)</b>	4
<b>3.2 Clasificación de Diabetes mellitus</b>	4
<b>3.2.1 Diabetes mellitus tipo I (DMTI)</b>	4
<b>3.2.2 Diabetes mellitus tipo II (DMT2)</b>	5
<b>3.3 Diagnóstico de Diabetes mellitus</b>	5
<b>3.5 Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus</b>	6
<b>3.5.1 Tratamiento de Diabetes mellitus tipo I</b>	6
<b>3.5.2 Tratamiento de Diabetes mellitus tipo II</b>	7
<b>3.5.2.1 Insulino-sensibilizadores</b>	8
<b>3.5.2.2 Insulino-secretores</b>	8
<b>3.6 Generalidades sobre la homeostasis de la glucosa</b>	10
<b>3.7 Secreción de insulina</b>	11
<b>3.8 Serotonina</b>	11
<b>3.8.1 Ketanserina</b>	14
<b>3.9 Modelos experimentales de hiperglucemia</b>	15
<b>3.10 Curva de tolerancia a la glucosa en ratas</b>	15
<b>4. Planteamiento del problema</b>	17
<b>5. Hipótesis</b>	18
<b>6. Objetivo general</b>	18
<b>7. Materiales y métodos</b>	19
<b>7.1 Animales</b>	19
<b>7.2 Inducción de hiperglucemia</b>	19

<b>7.3 Curva de tolerancia a la glucosa</b>	19
<b>7.4 Análisis de datos experimentales</b>	20
<b>8. Resultados</b>	21
<b>9. Discusión de resultados</b>	25
<b>10. Conclusión</b>	29
<b>11. Perspectivas</b>	29
<b>12. Referencias</b>	30

## 1. Resumen

Se sabe que la serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT) participa en la regulación de los niveles de glicemia; sin embargo, se desconoce el mecanismo preciso por el cual ocurre esta acción. El propósito del presente trabajo fue investigar el efecto del bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> sobre la acción de los fármacos metformina, glibenclamida e insulina. Se evaluó el efecto de ketanserina, un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> de serotonina, sobre la propiedad sensibilizadora de metformina, la propiedad secretagoga de glibenclamida y el efecto de insulina en un modelo de hiperglucemia inducida químicamente con estreptozotocina (80 mg/kg) y nicotinamida (100 mg/kg) en ratas macho Wistar (175-199 g).

Diez días después de la inducción de la hiperglucemia se realizó la curva de tolerancia a la glucosa con los tratamientos correspondientes. Como resultado se observó que la ketanserina (2.5 mg/kg) inhibió el efecto insulino-secretor de glibenclamida (20 mg/kg), sin embargo, no se modificó el efecto insulino-sensibilizador de metformina (200 mg/kg) e insulina (3UI). Concluyéndose que el antagonista serotoninérgico, ketanserina influye en la liberación de insulina en ratas hiperglucémicas.

## 2. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica crónico-degenerativa caracterizada por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina (Hernández M. et al., 2013). Según la Federación Internacional de Diabetes (2013), México ocupa el sexto lugar dentro de los países con mayor número de personas diabéticas. Los principales tipos de diabetes mellitus son: la diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II (Mendivil C. y Sierra I., 2005). La diabetes tipo II es la de mayor prevalencia mundial. Actualmente existen varias opciones terapéuticas para su tratamiento, siendo la metformina y la glibenclamida los fármacos más utilizados. Para la diabetes tipo I el tratamiento son las insulino terapias. La característica principal de la DM es el incremento de los niveles de glicemia, el cual involucra diversas vías de señalización, de las cuales no todas están esclarecidas, tal es el caso de la participación de la serotonina (Polter et al., 2011). De la totalidad de 5-HT sintetizada en el organismo, el 95% se produce en el tracto gastrointestinal, en las células enterocromafines, y sólo el 5% restante es sintetizado en las neuronas serotoninérgicas (Herrero, 2011). Investigaciones recientes indican que si se activan los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> o 5-HT<sub>2C</sub> se observa una disminución de los niveles de glucemia (Chang et al., 2016, Merahbi et al., 2015, Watanabe M. y Aso H., 2011). Por lo anterior se ha generado un interés creciente en determinar la acción de la 5-HT, principalmente los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> en la homeostasis de la glucosa, así como la posibilidad de que tenga interacciones farmacológicas y de sustancias endógenas que modifican los niveles de glucosa en sangre. Por lo que el propósito de este trabajo es investigar la participación de la serotonina sobre el efecto sensibilizador del fármaco metformina, el efecto hipoglucemiante de glibenclamida y el efecto de insulina exógena en la homeostasis de la glucosa en un modelo farmacológico de hiperglucemia inducida químicamente con estreptozotocina y nicotinamida en ratas Wistar. Se utilizó como estrategia farmacológica el bloqueo de los receptores 5HT<sub>2</sub> con ketanserina, un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub>,

esperando que ocurra la disminución de los efectos de los fármacos metformina, glibenclamida e insulina en la hiperglucemia inducida experimental. Tomado como base la evidencia científica de que la 5-HT promueve la disminución de glucosa circulante (Sumigoto et al., 1990, Zhang et al., 2013), al ser antagonizado el efecto de 5-HT disminuirá el efecto de los fármacos metformina, glibenclamida y de insulina, es decir, se aumentaran los niveles de glicemia. Es importante señalar que no hay antecedentes en la literatura de la participación de 5-HT en el efecto de los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes.

### **3. Marco teórico**

#### **3.1 Diabetes mellitus (DM)**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción y/o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas (SSA, 2010). La diabetes mellitus en su etapa inicial no produce síntomas, pero cuando se detecta tardíamente y no es tratada adecuadamente ocasiona complicaciones de salud graves como infarto del corazón, ceguera, falla renal, entre otras (Hernández et al., 2013).

#### **3.2 Clasificación de Diabetes mellitus**

Aunque todas las formas de diabetes producen hiperglucemia como manifestación común, los procesos patogénicos implicados en la hiperglucemia varían ampliamente, por lo que se han clasificado según su patogénesis; los principales tipos de diabetes mellitus son (Sanz y Bascones, 2009):

1. Diabetes mellitus tipo I
2. Diabetes mellitus tipo II

##### **3.2.1 Diabetes mellitus tipo I (DMTI)**

La DMT1 se caracteriza por la destrucción de los islotes pancreáticos de células  $\beta$  e insulinopenia total. Se ha clasificado en dos tipos: "Diabetes

inmunomediada” en la que la destrucción de las células  $\beta$  produce la deficiencia absoluta de insulina y “diabetes idiopática” sin evidencias de autoinmunidad (Hayes Dorado, 2008). Según la NOM-015-SSA2-2010 los pacientes pueden ser de cualquier edad, casi siempre delgados y suelen presentar comienzo abrupto de signos y síntomas con insulinopenia antes de los 30 años de edad

### **3.2.2 Diabetes mellitus tipo II (DMT2)**

La diabetes tipo 2 se debe a una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada de las células  $\beta$  pancreáticas. Constituye aproximadamente el 80-90% de los casos de diabetes (Sanz y Bascones, 2009). Según la NOM-015-SSA2-2010 los pacientes suelen ser mayores de 30 años cuando se hace el diagnóstico, son obesos y presentan relativamente pocos síntomas clásicos.

### **3.3 Diagnóstico de Diabetes mellitus**

Los criterios para el diagnóstico de Diabetes mellitus según la OMS y los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 son los siguientes:

- I. Glucemia en ayuno entre 110 y 126 mg/dL en más de una ocasión con por lo menos 8 horas de ayuno.
- II. Glucemia postprandial entre 140 y 200 mg/dL luego de dos horas de la administración de una solución con 75 g de glucosa.
- III. Síntomas clásicos de diabetes, los cuales son: polidipsia, poliuria, sequedad de boca y otras mucosas, polifagia, astenia, pérdida de peso, somnolencia, obnubilación (Rojas et al., 2012: OMS, 2015; SSA, 2010).

### **3.4 Prevalencia de Diabetes mellitus**

Los cálculos más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) indican que el 8.3% de los adultos (entre 40 y 59 años); es decir, 382 millones de personas, tienen diabetes, y el número de personas con la enfermedad se incrementará en más de 592 millones en menos de 25 años. Tanto en términos humanos como financieros, la carga de la diabetes es enorme. La diabetes mellitus provoca 5.1 millones de muertes y ha representado en gastos de salud el 11% del gasto total en todo el mundo en 2013.

El último cálculo de la Federación Internacional de Diabetes (2013) indica que México ocupa el sexto lugar dentro de los países con mayor número de personas diabéticas de entre 20 y 79 años de edad. Las prevalencias más altas del padecimiento se identifican en la Ciudad de México, Nuevo León, Veracruz, Estado de México, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí (Ensanut 2012)

### **3.5 Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus**

Existen diferentes agentes farmacológicos para lograr los objetivos terapéuticos que son disminuir la morbimortalidad relacionada a esta enfermedad.

#### **3.5.1 Tratamiento de Diabetes mellitus tipo I**

El tratamiento más común para la DMT1 es el uso de las bombas de insulina con regímenes de inyección múltiple y la introducción de análogos de insulina, cuyos objetivos son: aumentar la captación periférica de glucosa, normalizar la glucosa en ayunas y postprandial y reducir el riesgo

y los altos costos de las complicaciones (Rodríguez, 2003; Sanz y Bascones, 2009; Langendam et al., 2012).

El tratamiento consiste en realizar el reemplazo insulínico imitando en forma dinámica la secreción pancreática por lo que se utilizan dosis basales y preprandiales, aplicando diferentes esquemas terapéuticos adaptados a las necesidades de cada individuo.

La insulina posee efectos en múltiples órganos blanco tales como:

- I. Estímulo de la captación de glucosa, mediante el favorecimiento de la traslocación de los glucotransportadores GLUT-4 a la membrana plasmática en músculo y tejido adiposo.
- II. Estímulo del metabolismo oxidativo de la glucosa (glucólisis).
- III. Inhibición de la gluconeogénesis hepática (Saltiel y Kahn, 2001).

### **3.5.2 Tratamiento de Diabetes mellitus tipo II**

La estrategia farmacológica se basa en varias opciones terapéuticas, las cuales pueden ser utilizadas como monoterapia o en combinación. Hay una clasificación de dichos tratamientos basados en sus mecanismos de acción:

- I. Insulino-secretadores
- II. Insulino-sensibilizadores
- III. Inhibidores de la enzima alfa-glucosidasa
- IV. Tiazolidinedionas
- V. Miméticos de incretinas
- VI. Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP-4)

Estudios clínicos han demostrado que los efectos hipoglucémicos de las opciones terapéuticas varían, siendo la terapia de elección para dicho padecimiento la metformina (insulino-sensibilizador) y la glibenclamida (insulino-secretor), los cuales serán utilizados en el procedimiento (Benavides et al., 2000; Krentz y Bailey, 2005).

### **3.5.2.1 Insulino-sensibilizadores**

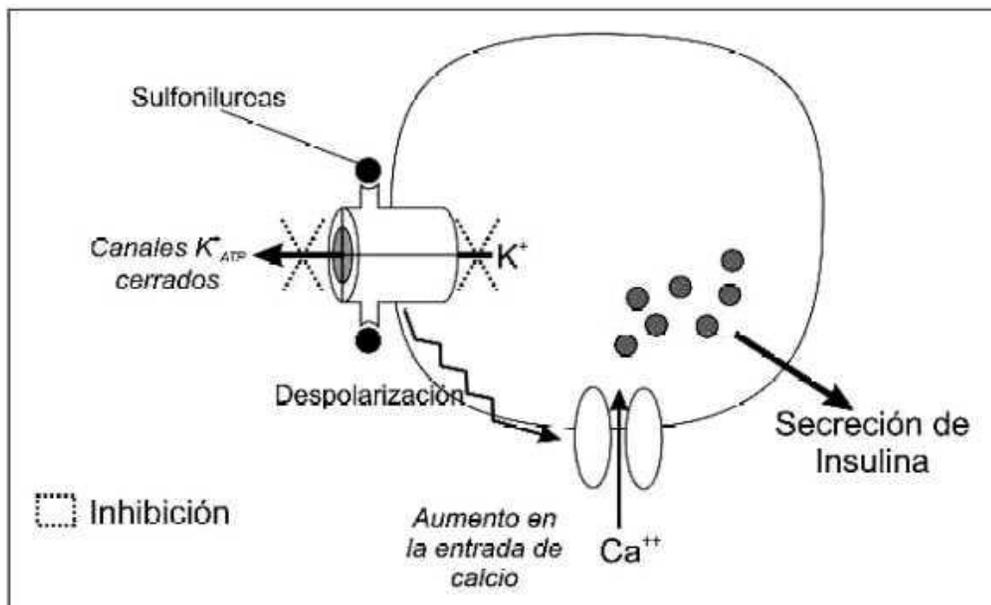
En esta categoría se encuentra principalmente la metformina, la cual es una biguanida que aumenta la sensibilidad de los tejidos hepático y periférico (principalmente el muscular) a la insulina, inhibe la gluconeogénesis hepática, también se ha proporcionado evidencia de un efecto inhibitorio sobre la glucogenólisis hepática. La literatura refiere varios mecanismos por los cuales la metformina ejerce su acción hipoglucemiante. A nivel mitocondrial se inhibe al complejo I de la cadena respiratoria, produciendo un incremento en las proporciones ADP/ATP y AMP/ATP, las cuales activan a la AMPK a través de la cinasa hepática LKB1. Los efectos metabólicos de esta activación son la inhibición de la gluconeogénesis, la translocación de los transportes GLUT4 en músculo esquelético y tejido adiposo, y la reducción de la oxidación de ácidos grasos (Contreras et al., 2001, Foretz et al., 2014; Hardie, 2013).

### **3.5.2.2 Insulino-secretores**

La primera generación sulfonilureas surgió en 1960 y pertenecían a este grupo la tolbutamida, la acetoxamida, tolazamida y clorpropamida. La segunda generación entre 1970 y 1990 que incluyen a la glibenclamida, glipizida y glicazidate; la tercera generación incluye a la glimepirida y la

nueva generación de insulino-secretores, las glinidas o también conocidas como “reguladores de la glucemia postprandial”: repaglinida y la nateglinida.

Estos agentes disminuyen los niveles de glucosa al estimular la secreción de insulina, inician su acción uniéndose a un receptor específico para sulfonilureas (SUR1) que se encuentra en las células  $\beta$  pancreáticas, lo que provoca que se cierre el canal de potasio dependiente de ATP ( $K_{ATP}$ ) causando una despolarización de la membranal y la entrada de calcio hacia la célula  $\beta$ , provocando la translocación de los gránulos secretorios hacia la superficie de la célula y la extrusión de la insulina a través de una exocitosis. Las sulfonilureas de nueva generación imitan la secreción fisiológica de la insulina, pero a diferencia de las de primera, segunda y tercera generación, se unen al receptor Kir6.2 ubicado específicamente en las células  $\beta$  pancreáticas provocando el mismo mecanismo de acción antes mencionado (Salaverria et al., 2012; Banavides et al., 2000 Contreras et al.,2001; Israili, 2011).



**Figura 1.** Mecanismo de acción de sulfonilureas. Tomado de Contreras et al., 2002.

### **3.6 Generalidades sobre la homeostasis de la glucosa**

La glucosa es una de las moléculas biológicas más abundantes en la tierra, existe en su mayoría en diversas formas polimerizadas; en consecuencia, los mecanismos han evolucionado para utilizar la glucosa como un importante sustrato catabólico y anabólico para la gran mayoría de organismos existentes. La glucosa en el ser humano puede regular la transcripción de genes, la actividad enzimática, la secreción de hormonas y la actividad de las neuronas glucoregulatoras (Thorens y Mueckler, 2010). Los niveles plasmáticos de glucosa se mantienen constantes en rangos que van de 72 a los 110 mg/dL en humanos sanos (OMS, 2015). La glucemia es controlada por tres procesos: absorción de glucosa a través del intestino delgado, producción de glucosa hepática y la captación y metabolismo de glucosa en tejidos periféricos. Durante el ayuno la glucosa sanguínea es regulada por: la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de fuentes distintas a carbohidratos) y/o glucogenólisis (producción de glucosa a partir de una fuente polimérica). El equilibrio de estos mecanismos está dado por la medición de varias hormonas, entre las que destaca la insulina (Saltiel y Kahn, 2001).

Los monosacáridos de la dieta se absorben en el duodeno y parte superior de yeyuno en el intestino delgado. Una vez en la sangre atraviesan membranas plasmáticas celulares empleando proteínas transportadoras de glucosa, hay dos familias de dichas proteínas: los transportadores de glucosa acoplados a sodio o por sus siglas en inglés SGLT (sodium-glucose transporters), las cuales se subdividen en dos tipos (SGLT1 Y SGLT2) que se expresan en el intestino delgado; y proteínas facilitadoras de transporte de glucosa o por sus siglas en inglés GLUT (glucose transporters) existiendo 14 subtipos, siendo los más estudiados GLUT2, los cuales se localizan en las células  $\beta$  pancreáticas e intestinales y los GLUT4, ubicados en el tejido muscular y adiposo (Thorens y Mueckler, 2010; Bryant et al., 2002; Huang y Czech, 2007; Scheepers et al., 2004).

### **3.7 Secreción de insulina**

La insulina aumenta la absorción de glucosa en el músculo y grasa e inhibe la producción de glucosa hepática sirviendo, así como el principal regulador de la concentración de glucosa en sangre. La resistencia y la deficiencia de insulina da lugar a una profunda desregulación de estos procesos y produce elevaciones de los niveles de glucosa en ayuno. La insulina aumenta la absorción de glucosa en las células mediante la translocación de transportador de glucosa GLUT4 desde sitios intracelulares a la superficie celular (Saltiel y Kahn, 2001).

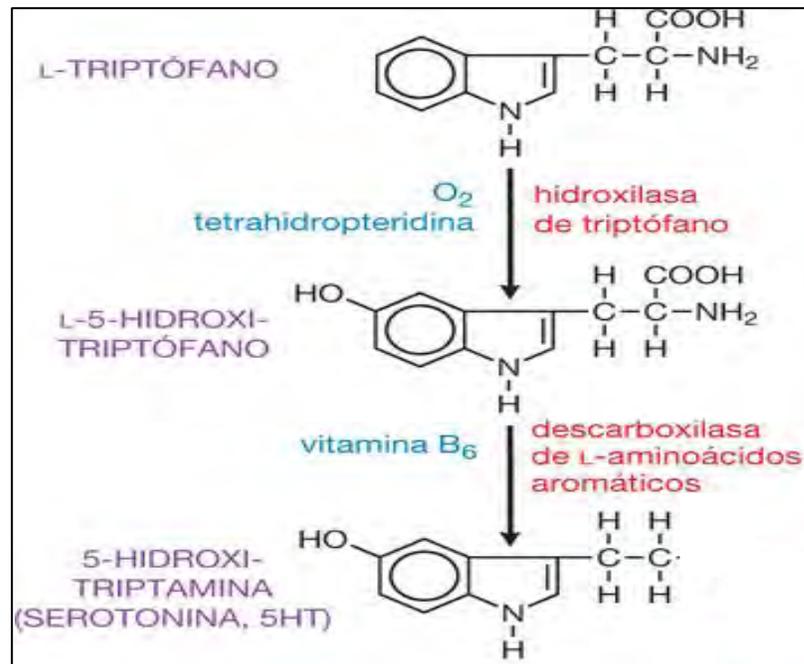
El estímulo químico primario para secretar insulina por las células  $\beta$  pancreáticas es la glucosa y el modelo se basa en la enzima glucocinasa, los canales de potasio sensibles a ATP ( $K_{ATP}$ ) y los canales de calcio dependientes de voltaje.

La glucosa logra entrar a las células  $\beta$  pancreáticas con ayuda de GLUT2, estando dentro se fosforila mediante la catálisis de la enzima glucocinasa y se metaboliza vía glucólisis, lo cual genera cambios de concentración citosólica de ATP y ADP (incremento y disminución, respectivamente), dichos cambios llevan al bloqueo de los canales  $K_{ATP}$ . El bloqueo origina una despolarización de la membrana hasta el potencial umbral en que se abren los canales de calcio, permitiendo la entrada de este ion a las células  $\beta$ . La elevación de calcio origina el movimiento de los gránulos que contienen a la insulina, la fusión de estos con la membrana y la liberación de la hormona al torrente sanguíneo. (Henquin, 2009)

### **3.8 Serotonina**

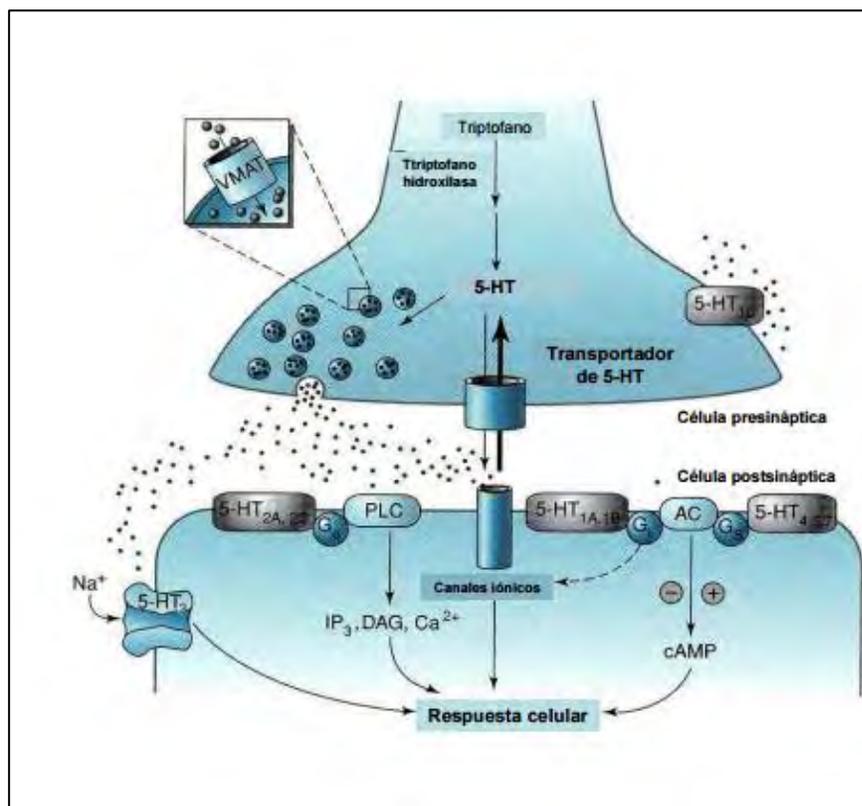
La 5-hidroxitriptamina (5-HT), o mejor conocida como serotonina es una indolamina producto de la hidroxilación y posterior decarboxilación del aminoácido L-triptófano. La 5-HT se encuentra en una variedad de organismos, incluyendo hongos, plantas e invertebrados. En vertebrados se

distinguen dos grandes fuentes: en el cerebro, sintetizada principalmente en los núcleos del rafe del tronco y la serotonina periférica. La síntesis de la serotonina en ambos lugares se basa en la enzima triptófano hidroxilasa que está codificada por dos diferentes genes, triptófano hidroxilasa 1 (TPH1) y triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) expresada en la periferia y en el cerebro, respectivamente (Meranbi et al., 2015). La triptófano hidroxilasa, es la enzima que limita la velocidad en la vía sintética, convierte el triptófano en L-5-hidroxitriptófano. La descarboxilasa de los L-aminoácidos aromáticos convierte el L-5-hidroxitriptófano en 5HT; esta enzima tiene una amplia distribución y gran especificidad por el sustrato. El producto obtenido, la 5HT, se acumula en gránulos secretores mediante un transportador de monoamina vesicular; la 5HT vesicular se libera por excitosis de las neuronas serotoninérgicas. El mecanismo anteriormente descrito se observa en la Figura 2.



**Figura 2.** Síntesis de serotonina. Tomado de Goodman & Gilman, 2008.

La serotonina ejerce sus efectos en las células diana a través de siete grupos principales de receptores que van del 5-HT<sub>1</sub> al 5HT<sub>7</sub>, el 5-HT<sub>1</sub> se subdividen en 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, mientras que los del subtipo 5-HT<sub>2</sub> incluyen a los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, y 5-HT<sub>2C</sub>; todos se encuentran acoplados a la proteína G con excepción del receptor 5-HT<sub>3</sub> que es ionotrópico activado por ligando (Sánchez et al.,2009). En la Figura 2 se observa la cascada de señalización de los receptores serotoninérgicos.



**Figura 3.** Esquema de las vías de señalización por receptores 5-HT. Tomada de Vera, 2005. (5-HT= 5hidroxitriptofano; PLC= fosfolipasa C; AC= adenilato ciclasa; IP<sub>3</sub>= inositol trifosfato; DAG= diacilglicerol; cAMP= adenosín monofosfato-3',5' cíclico)

La serotonina en el cerebro actúa como un neurotransmisor, regula múltiples aspectos fisiológicos; entre ellos, estados de comportamiento, tales como el estado de ánimo, la ansiedad, la cognición, y la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, la serotonina derivada del cerebro sólo es alrededor del 5% de la serotonina corporal total, el 95% restante de la serotonina se produce en los órganos periféricos, principalmente en el tracto gastrointestinal, en las células enterocromafines, donde puede actuar localmente o puede entrar en la circulación general. La serotonina en la sangre se recoge y se almacena por las plaquetas, sólo alrededor del 2% de la serotonina en la sangre es libre en el plasma y puede actuar directamente como una hormona (Herrero, 2011).

Se ha reportado que en ratones la serotonina disminuye los niveles de glucemia y aumenta los de insulina; la disminución de los niveles de glucosa puede deberse a la activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, pero el mecanismo de acción aún no está esclarecido. Por otra parte, estudios recientes indican que la serotonina es sintetizada en las células  $\beta$  pancreáticas, se almacena junto a la insulina y es coliberada cuando los islotes pancreáticos se estimulan con la glucosa (Watanabe et al., 2011; Zhang et al., 2013).

### **3.8.1 Ketanserina**

La ketanserina (KTS) es un fármaco antagonista 5-HT<sub>2A/2C</sub> que presenta actividad cardiovascular y acción antihipertensiva, esta última debido al bloqueo de receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1. Se ha reportado que dicho fármaco disminuye la secreción de insulina en roedores (Sumigoto et al., 1990; Zhang et al., 2013, Hahn et al., 2011).

La KTS antagoniza los receptores 5HT<sub>2A/2C</sub> inhibiendo los eventos mediados por la serotonina como vasoconstricción, broncoconstricción y agregación

plaquetaria, además restaura la deformidad eritrocitaria y mejora la perfusión tisular. Por vía sistémica, la KTS es metabolizada en hígado a ketanserinol y excretada por orina, estimándose su vida media en un rango de 10 a 18 horas.

### **3.9 Modelos experimentales de hiperglucemia**

Los agentes más empleados son el aloxan y la estreptozotocina, las cuales son sustancias que actúan específicamente en las células  $\beta$ . Hay múltiples protocolos en roedores que difieren en las vías de administración y dosis de tales compuestos. En nuestro procedimiento se emplea un modelo de hiperglucemia en rata inducida por nicotinamida y estreptozotocina (NA-STZ).

La estreptozotocina es un compuesto que entra a las células  $\beta$  pancreáticas a través del transportador de glucosa GLUT2, provoca la alquilación del ADN; este daño activa a la enzima poli (ADP-ribosa) sintetasa, que se encarga de reparar el ADN. Dicho fenómeno conlleva a la depleción de NAD<sup>+</sup> (nicotinamida adenina dinucleótido) de las células  $\beta$  del páncreas provocando su necrosis. La nicotinamida en cambio actúa como un agente protector que reduce el daño sobre estas células, evitando destruir completamente las células  $\beta$  y alcanzar un pseudo-estado de DMT2, que es lo más aproximado al modelo de estudio (Tahara et al., 2008).

### **3.10 Curva de tolerancia a la glucosa en ratas**

En esta prueba se pueden distinguir los cambios de los niveles de glicemia después de una carga de glucosa administrada por vía oral (con sonda esofágica) en un curso temporal.

Los pasos a seguir para la correcta realización de esta prueba en roedores son:

- I. El animal debe estar en ayunas.
- II. Se toma una muestra de sangre para la medición de glicemia en ayunas, que se considera como tiempo 0.
- III. Luego se toman muestras a los 30, 60, 90, 120 minutos. En casos especiales la curva puede prolongarse hasta 5 horas.

La interpretación correcta de una curva de tolerancia a la glucosa requiere un análisis cuidadoso, en general hay que tomar en cuenta los siguientes factores:

- a) Magnitud de la elevación de la glucemia.
- b) Valores de la glucemia en cada una de las determinaciones.
- c) Tiempo para que la glucemia regrese a las cifras normales.

En el caso de los animales que se les indujo hiperglucemia, se aprecia elevación de la glucemia en ayunas, aumento por arriba de lo normal del pico de la curva y retraso en volver a cifras normales (Mora, 1968; Figueroa et al., 2013)

#### 4. Planteamiento del problema

La DM es una enfermedad crónica-degenerativa con un importante impacto socio-sanitario por su alta incidencia, sus complicaciones y su mortalidad. Actualmente, existen diversos fármacos para el tratamiento de este padecimiento, siendo los más utilizados metformina y glibenclamida.

La principal característica de la DM es el incremento de los niveles de glucemia, los cuales están controlados por una serie de vías de señalización; sin embargo, no se ha descrito la participación de todas las sustancias involucradas en éstas, tal es el caso de la 5-HT (Polter et. al, 2011; Sumigoto et. al, 1990), de la cual el 95% que tiene el organismo, es sintetizada en el tracto gastrointestinal, en las células enterocromafines (Herrero, 2011). Por lo anterior se ha generado un interés cada vez más creciente para determinar el papel de la 5-HT sobre la homeostasis de la glucosa.

Existe evidencia científica de que la serotonina disminuye los niveles de glucemia en roedores (Sumigoto et al., 1990, Watanabe et al., 2011) y que esto puede ser debido a la activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> o 5-HT<sub>2C</sub> (Zhang, et al., 2013, Chang et al., 2016, Merahbi et al., 2015, Watanabe M. y Aso H., 2011), pero el mecanismo de acción aún no está esclarecido.

Es por ello que el propósito de este trabajo es investigar la participación de la 5-HT, principalmente su acción en los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> en la homeostasis de la glucosa, para ello se utilizó como estrategia el bloqueo de dichos receptores con ketanserina (antagonista serotoninérgico) esperando que ocurra una disminución en los efectos de los fármacos metformina, glibenclamida e insulina en las ratas a las que les fue inducido un estado hiperglicémico.

## **5. Hipótesis**

Al bloquear los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> con ketanserina, un antagonista serotoninérgico, disminuirá el efecto insulino-sensibilizador de metformina, el efecto insulino-secretor de glibenclamida así como el efecto hipoglucemiante de la administración exógena de insulina en un modelo de hiperglucemia inducida químicamente con estreptozotocina y nicotinamida en ratas Wistar.

## **6. Objetivo general**

Determinar el efecto farmacológico del bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> con ayuda del fármaco ketanserina sobre los cambios de glicemia provocados en la curva de tolerancia a la glucosa por glibenclamida, metformina e insulina exógena en un modelo de hiperglucemia inducida químicamente con estreptozotocina/ nicotinamida en ratas Wistar.

## **7. Materiales y métodos**

### **7.1 Animales**

Se utilizaron 64 ratas Wistar macho con un peso entre 175 y 199 gramos, con libre acceso a comida y agua potable antes de los experimentos. Los procedimientos involucrados en el cuidado y manejo de los animales se realizaron conforme lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Para el cuidado y mantenimiento de los animales. Especificaciones y técnicas para la producción, uso y cuidado de los animales de laboratorio.

### **7.2 Inducción de hiperglucemia**

Se administró vía intraperitoneal (i.p) nicotinamida (NA; Sigma Aldrich, E.U.A.) en una dosis de 100 mg/kg disuelta en solución salina isotónica. Treinta minutos después se administró estreptozotocina (STZ, Sigma Aldrich, E.U.A.) disuelta en solución amortiguadora de citratos (pH 4.5) por la misma vía, en una dosis de 80 mg/kg. El volumen de administración de ambas soluciones fue de 0.1 mL/100g de peso (Lenzen S., 2008).

### **7.3 Curva de tolerancia a la glucosa**

Las ratas se mantuvieron en ayuno durante 10 horas. Se dividieron en ocho grupos (n=8). Se obtuvieron los valores de glucemia basal (tiempo 0 h). El grupo control recibió vehículo (solución salina isotónica), en tanto que cuatro grupos de prueba recibieron metformina en una dosis de 200 mg/kg vía oral (Helm de México) o glibenclamida en una dosis de 20 mg/kg vía oral (Helm de México) o en una dosis de 3 UI/kg vía i.p

(Shorant<sup>®</sup> SoloStar<sup>®</sup>, Sanofi aventis) o ketanserina en una dosis de 2.5 mg/kg vía i.p (Sigma Aldrich, E.U.A). Cuatro grupos adicionales fueron tratados con las combinaciones: vehiculo-ketanserina, metformina-ketanserina, glibenclamida-ketanserina e insulina-ketanserina a las mismas dosis y vías de administración anteriormente citadas. El lapso de tiempo entre la administración de un fármaco y otro en las combinaciones fue de 30 minutos, administrándose primero la ketanserina. Después de media hora se administró vía oral la carga de glucosa 2 g/kg. Finalmente, se midieron los niveles de glucemia (mg/dL) con un glucómetro comercial (OneTouchUltra) a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la carga de glucosa, en el caso de la CTGO con la insulina exógena se agrega un tiempo de medición de glucemia en el minuto 15.

#### **7.4 Análisis de datos experimentales**

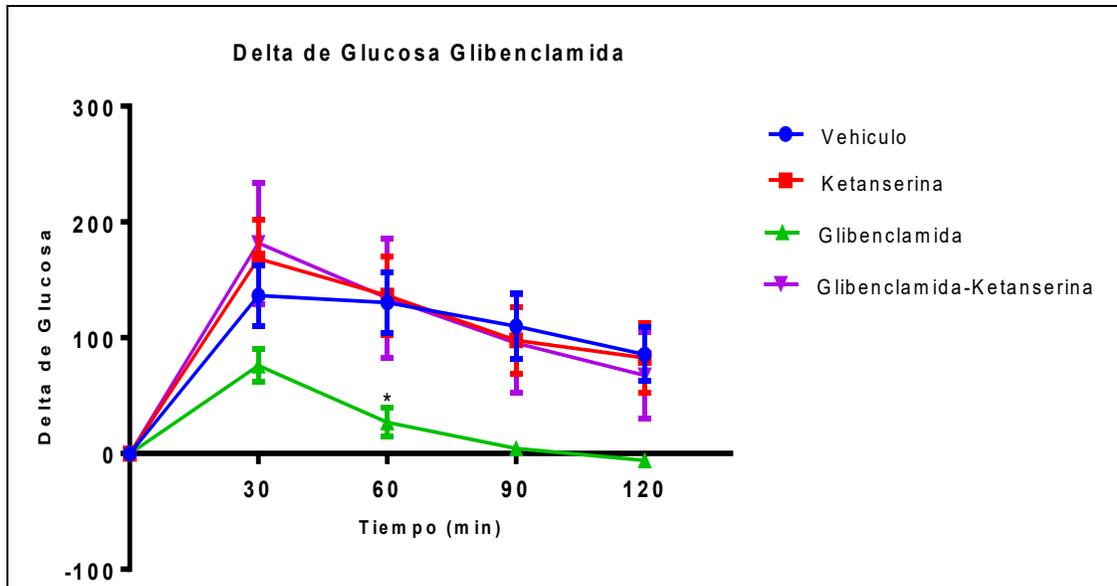
Se calculó el área bajo la curva de los niveles de glucosa vs tiempo para cada tratamiento. El análisis estadístico se realizó con el software Graphpad Prism<sup>®</sup> utilizando un ANADEVa de una y una prueba post-hoc de Studen-Newman-Keuls a un nivel de significancia de  $p < 0.05$ , comparando las áreas bajo la curva de cada tratamiento. Para el análisis de los cursos temporales de la Curva de tolerancia a la glucosa se utilizó un ANADEVa de dos vías seguido de la prueba Holm-Sidak's.

## 8. Resultados

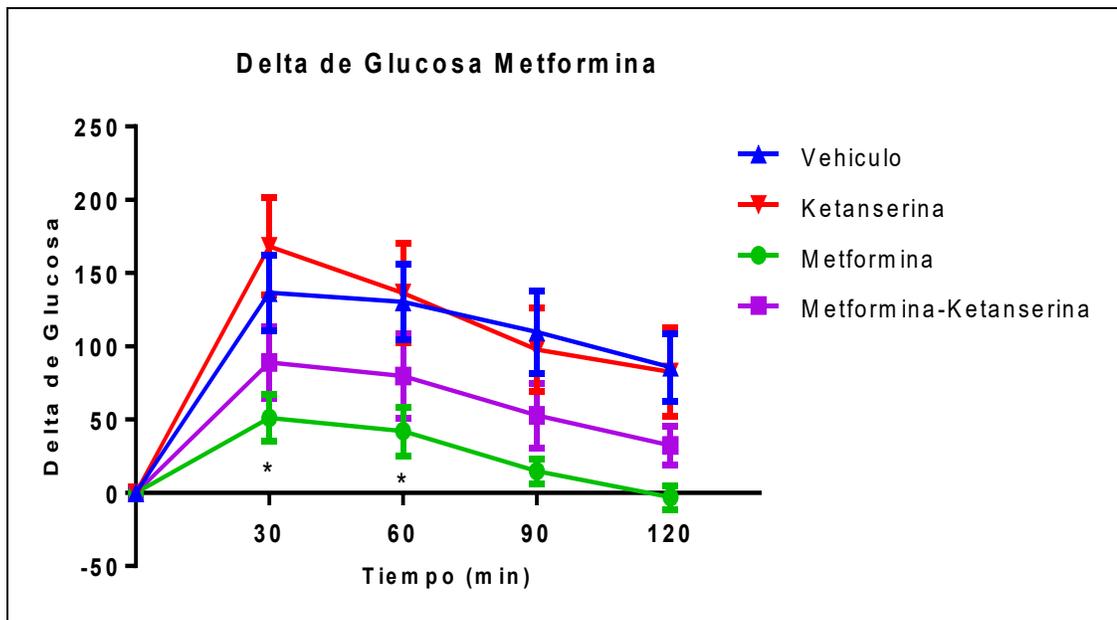
La ketanserina a la dosis de 2.5 mg/kg inhibió totalmente el efecto de glibenclamida a la dosis de 20 mg/kg (Figuras 4 y 7), pero no mostró cambio significativo en la disminución del efecto de metformina a la dosis de 200 mg/kg (Figuras 5 y 8) y no se modificó la respuesta de Insulina exógena (Figuras 6 y 9).

Los resultados están expresados en deltas de glucosa durante el curso temporal de una curva de tolerancia a la glucosa, las cuales nos indican el cambio de los niveles de glicemia después de una carga oral de glucosa (2g/kg) en un lapso de dos horas. Se observa un pico postprandial en el minuto 30 de los cursos temporales de glibenclamida y metformina (Figuras 4 y 5) y en el minuto 15 en la gráfica de los deltas de glucosa con previa administración de insulina (Figura 6).

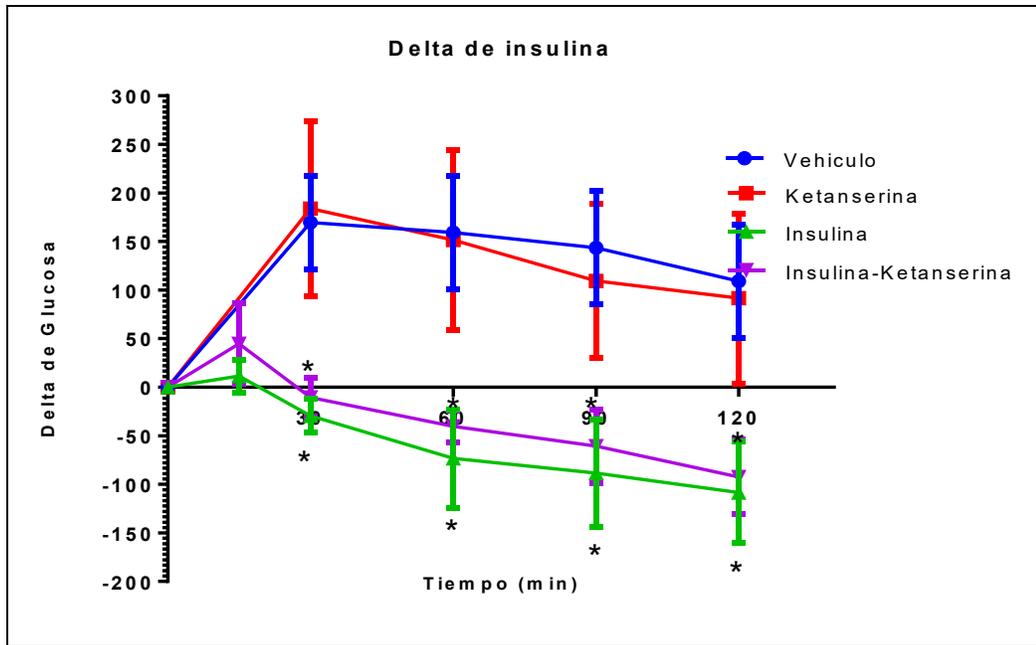
En las Figuras 7, 8 y 9 se muestran las áreas bajo la curva de niveles de glucosa vs tiempo después de tratar a los animales con glibenclamida, metformina e insulina solas y en combinación con ketanserina respectivamente.



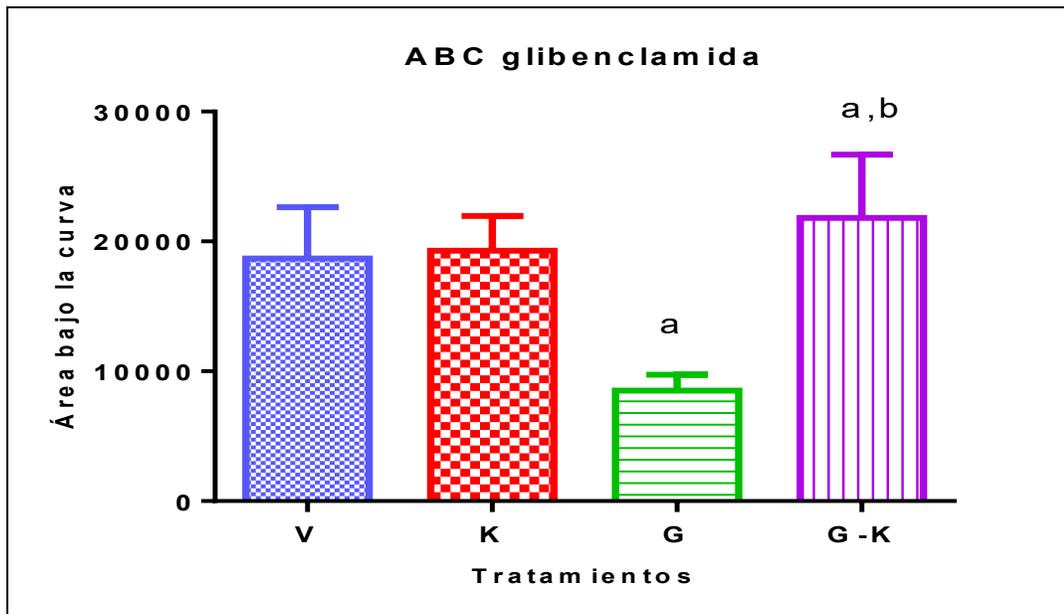
**Figura 4:** Efecto de Ketanserina (2.5 mg/Kg) con el fármaco insulino-secretor glibenclamida (20mg/kg). n=8 ± EEM. ANADEVa de 2 vías, post hoc Holm-Sidak's \*p<0.05 comparado con el grupo vehiculo y el grupo tratado con ketanserina.



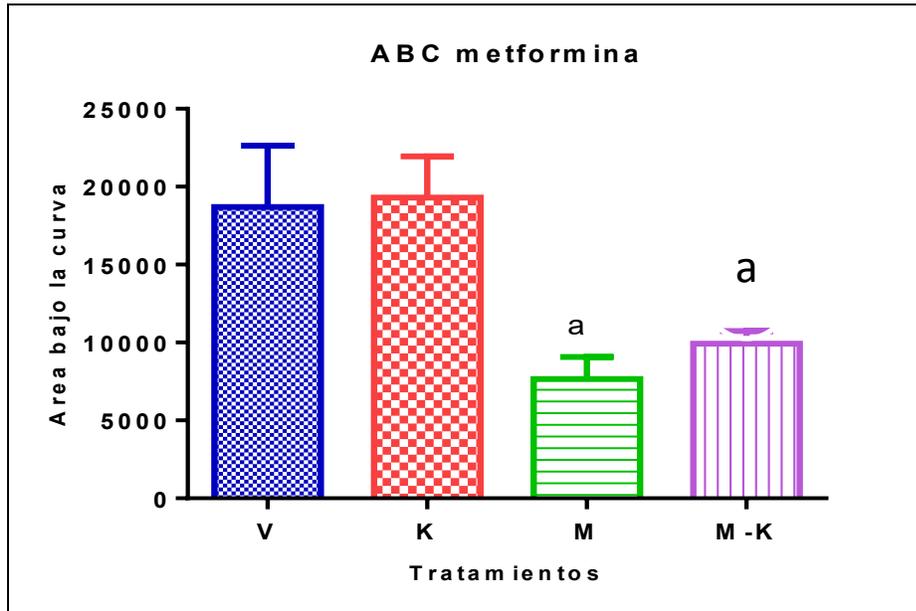
**Figura 5:** Efecto de Ketanserina (2.5 mg/Kg) con el fármaco insulino-sensibilizador metformina (200 mg/kg). n=8 ± EEM. ANADEVa de 2 vías, post hoc Holm-Sidak's \*p<0.05 comparado con el grupo tratado con ketanserina.



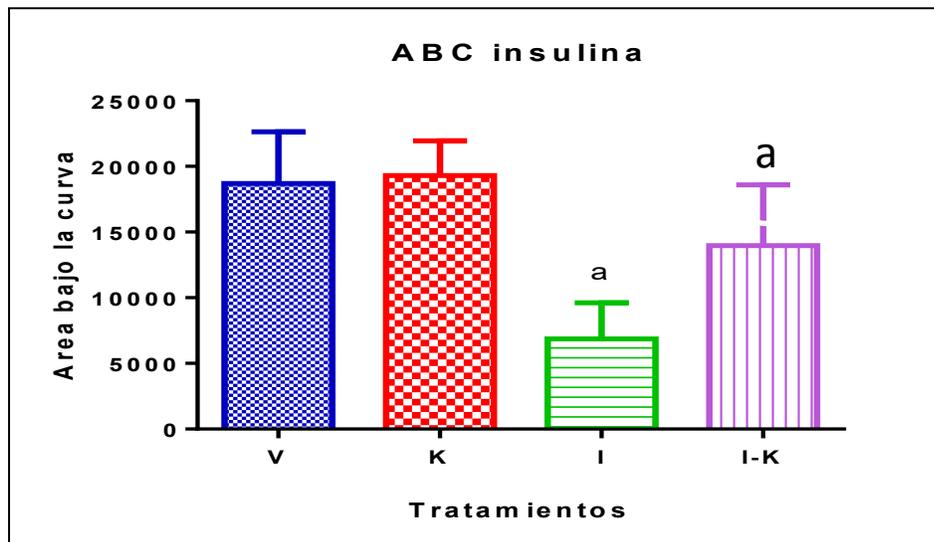
**Figura 6:** Efecto de Ketanserina (2.5 mg/Kg) con el fármaco insulina (3 UI). n=8 ± EEM. ANADEV A de 2 vías, post hoc Holm-Sidak's \*p<0.05 comparado con el grupo vehículo y el grupo tratado con ketanserina.



**Figura 7.** Áreas bajo la curva del curso temporal de los niveles de glicemia vs tiempo. n=8 ± EEM. a: p<0.05 respecto al grupo tratado con vehículo. b= p<0.05 respecto al grupo tratado con glibenclamida, ANADEV A de una vía seguido de una prueba post-hoc de Student-Newman-Keuls. V=vehículo; K=ketanserina (2.5mg/kg); G=glibenclamida (20 mg/kg); GK=glibenclamida y ketanserina (20 y 2.5 mg/kg respectivamente).



**Figura 8.** Áreas bajo la curva del curso temporal de los niveles de glicemia vs tiempo.  $n=8 \pm$  EEM. a:  $p<0.05$  respecto al grupo tratado con vehículo. ANADEVa de una vía seguido de una prueba post-hoc de Studen-Newman-Keuls V=vehículo; K=ketanserina (2.5mg/kg); M=metformina (200 mg/kg); MK=metformina y ketanserina (200 y 2.5 mg/kg respectivamente).



**Figura 9.** Áreas bajo la curva del curso temporal de los niveles de glicemia vs tiempo.  $n= 8 \pm$  EEM. a:  $p<0.05$  respecto al grupo tratado con vehículo. ANADEVa de una vía seguido de una prueba post-hoc de Studen-Newman-Keuls. V=vehículo; K=ketanserina (2.5mg/kg); I=insulina (2 UI); iK=insulina y ketanserina (2 UI y 2.5 mg/kg respectivamente).

## 9. Discusión de resultados

Los resultados indican que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> dado por la ketanserina inhibió el efecto insulino-secretor del fármaco glibenclamida, lo que sugiere que el antagonista serotoninérgico influye en la liberación de insulina en ratas hiperglucémicas, ya que el mecanismo de acción de glibenclamida es promover la liberación de ésta, por cierre de los canales de K<sub>ATP</sub>. Hay evidencia científica de que la 5-HT actúa también en dicha liberación (Sumigoto et al; 1990) y más específicamente que los receptores 5-HT<sub>2C</sub> pueden regular canales de potasio (Raymond et al., 2001). Al inhibir el efecto farmacológico de la 5-HT con ayuda del fármaco ketanserina se observó lo contrario, es decir, un aumento de los niveles de glicemia, inhibiendo en su totalidad el efecto farmacológico de la glibenclamida.

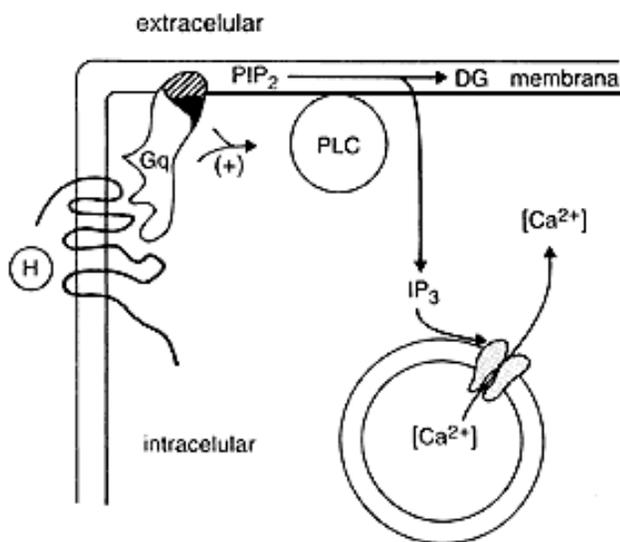
Lo anterior tiene mayor soporte por los resultados obtenidos con metformina e insulina, ya que no hubo cambio estadísticamente significativo al administrarse conjuntamente con la ketanserina.

Al administrarse la metformina en ratas hiperglucémicas se observa una disminución de los niveles de glucosa debida a que el mecanismo de acción del fármaco insulino-sensibilizador es disminuir la gluconeogénesis y aumentar la captación periférica de insulina. Cuando se administra la metformina en combinación con el antagonista serotoninérgico (ketanserina) no hay un cambio significativo, pero en las gráficas se muestra un ligero aumento de los niveles de glucosa que puede explicarse debido a que la distribución de los receptores 5-HT<sub>2A/C</sub> esta tanto en sistema nervioso central como en tejidos periféricos y por ende varios mecanismos pueden influir en el efecto que tienen los antagonistas de dichos receptores. Hay evidencia científica que la serotonina estimula la captación de glucosa en células musculares a través de la expresión de los receptores 5HT<sub>2A</sub> (Hajduch et al., 1999), mientras que los receptores 5-HT<sub>2C</sub>

parecen sensibilizar a los órganos periféricos a la acción de esta hormona (Guenette et al., 2013).

Al administrarse la insulina de forma exógena su efecto no se ve alterado por la inhibición de la liberación endógena de forma significativa, es decir, la insulina en circulación ejerce su actividad de manera normal.

Se sabe que los fármacos que ejercen su mecanismo de acción por acoplamiento a la proteína Gq, amplifican la actividad de la enzima fosfolipasa C, específica para el fosfatidilinositol bifosfato (PIP<sub>2</sub>), de esto se generan productos como el inositol 1, 4, 5 trisfosfato (IP<sub>3</sub>) y los diacilglicéridos (DG). Al ser liberado el IP<sub>3</sub> se difunde al citosol donde encuentran receptores localizados en vesículas encargadas de secuestrar al calcio (receptores de rianodina), que al encontrarse con el IP<sub>3</sub> se abren, permitiendo que el calcio salga de las vesículas (Figura 10) (Schrage et al., 2015).

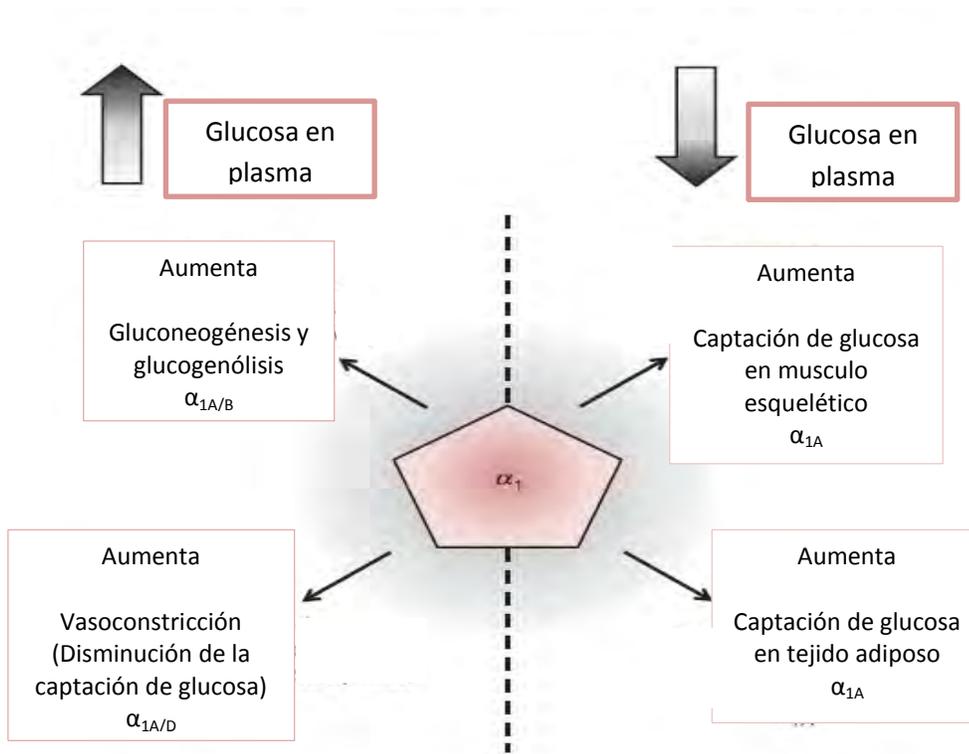


**Figura 10.** Representación del sistema de transducción de los fosfoinosítidos y el calcio. (PIP<sub>2</sub> = fosfatidil inositol bifosfato; DG =diacilglicérido; PLC = fosfolipasa C.)

El fármaco utilizado como estrategia del presente estudio fue ketanserina que es un antagonista serotoninérgico que actúa sobre la proteína Gq, lo que implica que su mecanismo de acción es contrario al anteriormente descrito.

Explicado el mecanismo de los fármacos ketanserina y glibenclamida se propone que el antagonismo de los mismos está ligado con los niveles de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), para verificar esto se tendrían que realizar estudios donde se mida los niveles de insulina ya que la secreción de esta hormona se encuentra ligada a los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$ , la elevación de este origina el movimiento de los gránulos que contienen a la insulina, la fusión de estos con la membrana y la liberación de la hormona al torrente sanguíneo.

Como se mencionó antes, entre los efectos farmacológicos de la ketanserina se encuentra su acción antihipertensiva que se debe principalmente al antagonismo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , los cuales se expresan a lo largo de muchos órganos en el cuerpo, incluyendo el cerebro, corazón, vasos, hígado, músculo, tejido adiposo y el tracto urogenital, modulando de esta manera muchos de los componentes de la neurotransmisión, la vasoconstricción, la producción de glucosa hepática y la captación de glucosa periférica, siendo estas dos últimas de relevancia para poder descartar que el efecto observado (aumento de los niveles de glicemia en la CTOG con los diferentes tratamientos para DMT2) se debe por acción de estos. El papel de los receptores  $\alpha_1$  es aumentar la captación de glucosa en el tejido adiposo abdominal y al estar altamente expresados en las membranas del hígado, hay reportes que indican que favorece la glucogenólisis. Dicho lo anterior un antagonista  $\alpha_1$  disminuye los niveles de glicemia, lo que descarta la posibilidad de la participación de estos receptores en este trabajo con base a los resultados obtenidos. La Figura 11 nos indica el efecto farmacológico de los receptores  $\alpha_1$ .



**Figura 11.** Efecto farmacológico de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  en la regulación de la glucosa. Tomado de Boyda et al., 2013.

Los resultados sugieren que la disminución de los niveles de glucosa se debe a la activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A/2C</sub> (Watanabe et al., 2011 y Zhang et al., 2013), que al bloquearse con ketanserina, inhiben el efecto de glibenclamida.

## **10. Conclusión**

La ketanserina inhibió totalmente el efecto insulino-secretor de la glibenclamida, y no modificó el efecto insulino-sensibilizador de metformina y de insulina, sugiriendo que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> inhibe la liberación de insulina.

## **11. Perspectivas**

Para corroborar que los resultados obtenidos dependen únicamente del bloqueo de receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> se propone utilizar un antagonista serotoninérgico específico para 5-HT<sub>2A/2C</sub> o bien agonistas de dichos receptores.

Para mejorar la comprensión del papel de la 5-HT y proporcionar aplicaciones terapéuticas efectivas, se necesitan más estudios clínicos sobre los fármacos que pueden regular el sistema serotoninérgico, y se necesitan estudios genéticos para investigar la asociación entre 5-HT y enfermedades metabólicas.

## 12. Referencias

- Benavides M.J., Bruscas M.J., Mozota J., Medrano S. 2000. Terapéutica. El empleo racional de... los nuevos antidiabéticos orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Integral*, Vol. 36, Núm. 9
- Boyda H. N., Procyshyn R. M, Pang C. C., Barr A. M. 2013. Peripheral Adrenoceptors: The Impetus Behind Glucose Dysregulation and Insulin Resistance *Journal of Neuroendocrinology*, 25, 217–228.
- Bryant N.J., Govers R., James D.E. 2002. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 267-277.
- Chang Myung O., Sangkyu P., Hail K. 2016. Serotonin as a New Therapeutic Target for Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes Metab J*;40:89-98.
- Contreras, F, Jiménez, S, García, M, Rocafull, J, Montero, E, González, M, Ospino, N, Rodríguez, S, Fouilloux, C, Bolívar, A, Lezama, Y, & Velasco, M. 2001. Nuevos Aspectos en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 20(1), 6-26.
- Contreras, F, Romero, B, Suárez, N, González, M, Fouillioux, C, Guevara, E, Betancourt, MC, Torres, D, y Velasco, M. 2002. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. vol.21, n.2, pp. 148-155 .
- Figuroa G, Pérez H, Ismael H, Mejía Z.R. 2013. Caracterización de un modelo de diabetes tipo 2 en ratas Wistar hembra. *Revista MVZ Córdoba*, 18(Suppl. 1), 3699-3707.
- Foretz M., Guigas B., Bertrand L., Pollak M., Viollet B. 2014. Metformin: Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metab.* 20, 953-966.
- Hajduch E., Rencurel F., Batty LH., Downes CP., Hundal HS. 1999. Serotonine, a novel regulator of glucose transport in rat skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 274, 13563-13568.
- Hann M., Chintoh A., Giacca A., Xu L., Lam L., Mann S., Fletcher P., Guennette M., Cohn T., Wolever T., Arenovich T., Remington G. 2011. Atypical antipsychotics and effects of muscarinic, serotonergic, dopaminergic and histaminergic receptor binding on insulin secretion in vivo: An animal model. *Schizophrenia Research* 131 90–95
- Hardie D. G. 2013. Metformin- Acting through cyclic AMP as well as AMP?. *Cell Metab* 17, 313-314.

Hayes J. P. 2008. Diabetes mellitus tipo 1. *Rev. bol. ped.* [online]. vol.47, n.2 .pp. 90-96.

Henquin JC. 2009. Regulation of insulin secretion: A matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 52, 739-751.

Hernández M., Gutiérrez J.P, Reynoso N. 2013. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex*; 55 supl 2:S129-S136.

Herrero I. 2011. Importancia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología intestinal. Discurso leído en el acto de su recepción académica el día 22 de marzo del 2011, 19-20. Consultado 12/11/2015.

Huang S., Czech MP. 2007. The GLUT4 Glucose transporter. *Cell Metab.* 5, 237-252.

Israili ZH. 2011. Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Ther.*18, 117-152.

Guenette, M.D; Giacca, A., Hahn, M., Teo, C., Lam, L., Chintoh, A., Arenovich, T., Remington, G., 2013. Atypical antipsychotics and effects of adrenergic and serotonergic receptor binding on insulin secretion in-vivo: An animal model. *Schizophrenia Research* 146, 162–169

Krentz AJ., Bailey AJ. 2005. Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65, 385-411.

Langendam M., Luijf YM., Hooft L.,Devries JH.,Mudde AH., Scholten RJ. 2012. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [1:CD008101].

Lenzen S. “*The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes*”.2008. *Diabetologia* 51:216–226

Mendivil C., Sierra I. 2005. Acción insulínica y resistencia a la insulina. Aspectos moleculares. *Revista de la Facultad de Medicina*, 53(4), 235-243.

Merahbi R., Löffler M., Mayer A., Sumara G., Rudolf V. 2015. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. Center for Experimental Biomedicine University of Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, Haus D15, D-97080 Würzburg, Germany.

Mora E. 1968. Utilidad, indicaciones e interpretación de la curva de tolerancia oral a la glucosa en la Diabetes. *cta. Médica. Cost.* 11(3) 239-246.

Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.

Polter A. M., Yang S., Jope R. S., Li X. 2011. Functional significance of glycogen synthase kinase-3 regulation by serotonin. *Cellular Signalling*, 265-270.

Raymond J. R., Mukhin Y. V., Gelasco A., Turner J., Collinsworth G., Gettys T. W., Grewal J. S. y Garnovskaya M. N. 2001. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther* 92, 179-212.

Rodríguez G. 2003. Insulinoterapia. *Rev Med Hered* 14 (3),

Rojas E., Molina R., Rodriguez C. 2012. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* [online]. 2012, vol.10, suppl.1 pp. 7-12.

Scheepers A., Joost H.G, Schurman A..2004. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 28: 364-371

Salaverria N., Palmucci G., Suniaga M., Velasquez E. 2012. Tratamiento con antihiperglucemiantes orales: clasificación, propiedades, combinaciones, indicaciones, contraindicaciones y eventos adversos. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* [online]. 2012, vol.10, suppl.1 pp. 58-64.

Saltiel A.R., Kahn C.R. 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414, 799-806.

Sánchez A., Centurión D., Lozano J., Muñoz E., Cobos L., Villalón C. 2009. Receptores de la serotonina que inhiben el tono simpático vasopresor en la rata descerebrada y desmedulada. *Arch Cardiol Mex*;79(Supl 2.):83-94

Sanz-Sánchez I, Bascones Martínez A. 2009. Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. *Av. Odontoestomatol*; 25 (5): 249-263.

Schrage R., Schmitz A., Gaffal E., Kehraus S., Wenzel D., Katrin M., Grundmann M., Merten N., et al., 2015. The experimental power of FR900359 to study Gq-regulated biological processes. *Nature Communications*, 6:10156

Sumigoto Y., Kimura I., Yamada J., Watanabe Y., Takeuchi N. y Horisaka K. 1990. Effects of Serotonin on Blood Glucose and Insulin Levels of Glucose and Streptozotocin-Treated Mice. *J.Pharmacol*, 92-94.

Tahara A., Matsuyama-Yokono A., Nakano R., Someya Y., Shibasaki M. 2008. Hypoglycaemic effects of antidiabetic drugs in streptozotocin-nicotinamide-induced mildly diabetic and streptozotocin-induced severely diabetic rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* Dec;103(6):560-8.

Thorens B., Mueckler M. 2010. Glucose transporters in the 21st Century. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298, 141-145.

Vera Delgado Karla Susana. "Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico" (tesis de grado). 2005.Universidad de Colima. Colima, Colima.

Watanabe M., Aso H. 2011. Role of peripheral serotonin in glucose and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* Jun; 22(3):186-91.

Zhang Q, Zhu Y, Zhou W, Gao L, Yuan L. 2013 Serotonin Receptor 2C and Insulin Secretion. *PLoS ONE* 8(1): e54250.