

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DE *STEVIA REBAUDIANA* EN  
COMPARACIÓN CON LOS  
HIPOGLICEMIANTES O LA COMBINACIÓN DE  
AMBOS PARA UN MEJOR ABORDAJE  
TERAPÉUTICO, EN LA DIABETES MELLITUS  
TIPO 2**

**AUTORA: GABRIELA ELIZONDO BORBÓN**

**SEDE ARANJUEZ, AGOSTO, 2018**

## CONTENIDO

<b>Carta calificación</b> .....	1
<b>Carta de Filóloga</b> .....	2
<b>CONTENIDO</b> .....	3
<b>Tablas</b> .....	9
<b>Figuras</b> .....	10
<b>Agradecimientos</b> .....	11
<b>Dedicatoria</b> .....	12
<b>Resumen</b> .....	13
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	14
<b>Planteamiento del problema</b> .....	14
<b>Objetivos</b> .....	15
<b>Objetivos específicos:</b> .....	16
<b>Justificación</b> .....	16
<b>Antecedentes</b> .....	18
<b>CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL</b> .....	24
<b>Descripción del páncreas</b> .....	24
<b>Hormonas secretadas por el páncreas</b> .....	26
Insulina .....	26
Glucagón.....	27
<b>Metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas</b> .....	27
Metabolismo de la glucosa .....	28
Metabolismo de lípidos.....	29

Metabolismo de proteína .....	29
<b>Diabetes mellitus</b> .....	30
<b>Concepto</b> .....	30
<b>Síndrome metabólico</b> .....	31
<b>Resistencia a la insulina</b> .....	31
<b>Fisiopatología de la Diabetes</b> .....	32
<b>Clasificación</b> .....	33
Diabetes tipo 1 .....	33
<i>Diabetes mellitus tipo 1A</i> .....	34
Diabetes mellitus tipo 2 .....	35
Diabetes gestacional .....	36
Otros Tipos Específicos de Diabetes .....	36
<b>Manifestaciones clínicas</b> .....	37
<b>Factores de riesgo</b> .....	38
Factores de riesgo modificables.....	38
Factores de riesgo no modificables.....	39
<b>Diagnóstico</b> .....	39
<b>Complicaciones</b> .....	40
Complicaciones agudas .....	41
Complicaciones crónicas .....	42
45	
45	
<b>Tratamiento no farmacológico</b> .....	47
Dieta.....	47
Ejercicio físico.....	49
Ácidos grasos (Omega 3).....	50

<b>Medicamentos hipoglicemiantes</b> .....	51
<b>Clasificación</b> .....	51
<b>Sulfonilureas</b> .....	52
Mecanismo de acción .....	53
Dosis .....	53
Efectos secundarios .....	55
Contraindicación.....	55
<b>Meglitinidas</b> .....	55
Mecanismo de acción .....	56
Dosis .....	56
Efectos secundarios .....	56
Contraindicaciones .....	57
<b>Biguanidas</b> .....	57
Mecanismo de acción .....	57
Dosis .....	59
Efectos secundarios .....	59
Contraindicaciones .....	59
<b>Tiazolidinedionas</b> .....	60
Mecanismo de acción .....	60
Dosis .....	60
Efectos secundarios .....	61
Contraindicaciones .....	61
<b>Inhibidores de las alfa glucosidasas</b> .....	61
Mecanismo de acción .....	62
Dosis .....	62
Efectos secundarios .....	62

Contraindicaciones .....	63
<b>Inhibidores de DPP4.....</b>	<b>63</b>
Mecanismo de acción .....	63
Dosis .....	64
Efectos secundarios .....	66
Contraindicaciones .....	66
<b>Análogos de incretinas.....</b>	<b>66</b>
Mecanismo de acción .....	66
Dosis .....	67
Efectos secundarios .....	68
Contraindicaciones .....	68
<b>Inulinas y análogos de insulina.....</b>	<b>68</b>
Mecanismo de acción .....	70
Dosis .....	71
Efectos secundarios .....	73
Contraindicaciones .....	75
<b>Inhibidores de la SGLT2.....</b>	<b>75</b>
Mecanismo de acción .....	75
Dosis .....	76
Efectos secundarios .....	76
Contraindicaciones .....	76
<b><i>Stevia rebaudiana</i> .....</b>	<b>77</b>
<b>Origen</b> .....	<b>78</b>
<b>Características de la planta.....</b>	<b>78</b>
Glucósidos de esteviol .....	83
<b>Extracción de los componentes.....</b>	<b>84</b>

<b>Usos</b> .....	85
Antioxidante .....	86
Antidiabético .....	86
Antihipertensivo .....	87
Apetito .....	88
Antibacteriano .....	88
<b>Mecanismo de acción</b> .....	88
<b>Efectos adversos</b> .....	90
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....	92
<b>Método</b> .....	92
<b>Fuentes de información</b> .....	93
<b>Categorías de Análisis</b> .....	99
<i>Stevia rebaudiana</i> .....	99
<b>Medicamentos hipoglicemiantes</b> .....	99
<b>Sulfonilureas</b> .....	99
<b>Meglitinidas</b> .....	99
<b>Biguanidas</b> .....	100
<b>Tiazolidinedionas</b> .....	100
<b>Inhibidores de las alfa glucosidasas</b> .....	100
<b>Inhibidores de DPP4</b> .....	100
<b>Análogos de las incretinas</b> .....	100
<b>Insulinas</b> .....	101
<b>Inhibidores de la SGLT2</b> .....	101
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b> .....	101
<b>Retinopatía diabética</b> .....	101
<b>Nefropatía</b> .....	102

<b>Neuropatía</b> .....	102
<b>Enfermedades cardiovasculares</b> .....	102
<b>Componentes de la Stevia</b> .....	102
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	103
<b>Efectos antidiabéticos</b> .....	103
<b>Efectos de la <i>Stevia rebaudiana</i> en las complicaciones</b> .....	113
Retinopatía diabética .....	113
Nefropatía diabética.....	115
Neuropatía .....	116
Enfermedades cardiovasculares.....	117
<b>Mecanismo de acción de los componentes de <i>Stevia rebaudiana</i></b> .....	118
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	125
<b>Conclusiones</b> .....	125
<b>Efectos antidiabéticos</b> .....	125
<b>Efectos de la <i>Stevia rebaudiana</i> en las complicaciones</b> .....	127
<b>Mecanismo de acción de los componentes de <i>Stevia rebaudiana</i></b> .....	128
<b>Recomendaciones</b> .....	129
<b>REFERENCIAS</b> .....	131

## Tablas

Tabla 1. Farmacocinética de las Sulfonilureas .....	54
Tabla 2. Farmacocinética de los inhibidores DPP4 .....	65
Tabla 3. Farmacocinética de las insulinas .....	72
Tabla 4. Fuentes de información .....	94
Tabla 5 Resultados obtenidos en pacientes diabéticos y no diabéticos que consumieron extracto de Stevia .....	105
Tabla 6.Efectos del extracto de la Stevia rebaudiana en ratas diabéticas .....	108
Tabla 7. Valores nutricionales de la Stevia rebaudiana .....	109

## Figuras

Figura 1. Anatomía del páncreas .....	25
Figura 2. Clasificación de enfermedad vascular cerebral .....	45
Figura 3. Mecanismo de acción de la metformina .....	58
Figura 4. Mecanismo de acción de los inhibidores de DPP4.....	64
5Figura 5. Velocidad de las insulinas .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Figura 6. Planta Stevia rebaudiana .....	77
Figura 7. Estructura química de los componentes de la Stevia rebaudiana.....	82
Figura 8. Valores nutricionales de la Stevia rebaudiana.....	109
Figura 9. Efectos del extracto de la Stevia rebaudiana durante 28 días.....	110
Figura 10. Síntesis del esteviol.....	119
Figura 11.. Comparación de los hipoglicemiantes.....	121

## Agradecimientos

*Agradezco primeramente a mi Dios, que por medio de Él me dio vida, sabiduría, inteligencia, ciencia en cada trabajo o examen que realicé, y mucho más por permitirme llegar a este punto de mi carrera como profesional, a pesar que a veces fue difícil y cansado Él me daba las fuerzas para seguir adelante.*

*No alcanzaría mi vida para agradecer a mi madre Flor Marina Borbón Zúñiga y mi padre Luis Alberto Elizondo Rojas por su muchísimo esfuerzo, me dieron la oportunidad de estudiar y darme la carrera y ser profesional. Por ellos obtuve mi título de farmacéutica el cual me siento muy orgullosa de ellos, son mi ejemplo a seguir ya que me enseñaron que para ser exitosa se deben de realizar sacrificios, además a pesar de obstáculos la familia es lo más importante.*

*Gracias a mi hermana Karol Elizondo Borbón que estuvo ahí para mí, por ayudarme y enseñarme sobre la importancia del estudio. A mi esposo David Martínez Leitón, me ayudó en los últimos años de estudio, estuvo conmigo apoyándome y dándome porras en los momentos difíciles.*

*A mis tías por las oraciones para aumentar mis fuerzas y que Dios aumentara mi inteligencia para poder seguir adelante. Además a mis amigas Daniela, Heizer y Silvia, me ayudaron a estudiar, estuvieron en momentos difíciles, me hicieron reír, y gracias por las salidas a comer, jamás voy a olvidar esos momentos tan lindos.*

*Gracias a mi tutor, el Dr. Luis Diego Brenes Vargas por ayudarme a realizar la investigación, por la paciencia y sabiduría que me brindó además por los consejos dados y por formar parte de mi profesión.*

## **Dedicatoria**

*Dedico este trabajo de investigación primeramente a mi Dios por permitirme culminar este trayecto que me guió en este camino desde el inicio hasta el final. Además a mi madre Flor Marina Borbón Zúñiga y mi padre Luis Alberto Elizondo Rojas, sin ellos no hubiera tenido este gran éxito, los cuales lucharon y dieron todo su esfuerzo para obtener mi título de profesional.*

## Resumen

La siguiente investigación consiste en el análisis de la *Stevia rebaudiana* en la comparación con los hipoglicemiantes o la combinación de ambos para un mejor abordaje terapéutico, en la diabetes mellitus tipo 2. Mediante información acerca sobre el tema de estudio se implementó objetivos para la ejecución de la investigación, entre ellos reconocer los efectos antidiabéticos que produce la *Stevia rebaudiana* en personas diabéticas tipo 2, caracterizar los efectos de la *Stevia rebaudiana* en las complicaciones provocadas por la patología de la diabetes mellitus tipo 2 y por último relacionar el mecanismo de acción de los componentes de *Stevia rebaudiana* en la ejecución del efecto antidiabético contra los medicamentos hipoglicemiantes. Se quiere aumentar el uso de las plantas naturales en patologías es por ello que se realizó la siguiente pregunta ¿Cuáles son los beneficios de las propiedades fitoquímicas del uso de *Stevia rebaudiana* para mejorar el abordaje terapéutico en personas diabéticas tipo 2? Los estudios utilizados para desarrollar el trabajo deben tener menos de 10 años de antigüedad y de idioma español o inglés, además temas sobre DM2, los medicamentos hipoglicemiantes, complicaciones que presenta la persona diabética, efectos de la *Stevia*. La principal conclusión que se obtuvo fue que el extracto de este tipo de planta tiene efectos antidiabéticos, además se puede combinar con la glibenclamina para mejorar el resultado. Por ello se recomienda el aumento del uso de las plantas medicinales para tratar enfermedades, para disminuir posibles efectos adversos que puede producir un medicamento.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

En los últimos años la diabetes ha tenido un gran incremento en las personas a nivel mundial como nacional; ya que se consideraba una enfermedad de adultos mayores, pero hoy en día dejó de serlo. En el 2013 mediante la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) en México se analizó información obtenida de adultos de 20 años o de más edad y en adolescentes de 10 a 19 años, dando como resultado que el 9.17% (6.4 millones) de los adultos tienen conocimiento que padecen la enfermedad, aunque solo el 4% la tratan. Respecto de los adolescentes el 0.68% se ha diagnosticado, a lo que equivale 155 000 jóvenes (Hernández, Gutiérrez, y Reynoso, 2013, párr 23)

En la actualidad no existe una clasificación de edad predominante, esto se ha dado por el mal estilo de vida de las personas, lo cual se consideran factores de riesgos que son presentes antes de la enfermedad como por ejemplo el estrés, el tabaquismo, el alcoholismo, sedentarismo, sobrepeso e hipertensión arterial (HTA). Por esto mismo existe 26 millones de diabéticos en la zona latinoamericana, lo que equivale un 7%. Para el año 2030 se calcula un aumento al 39.9 millones de personas que van a padecer de diabetes tipo 2. Por ejemplo en Uruguay se realizó un estudio a 100 personas con DM2, para analizar factores de riesgo, dando como resultado principalmente que el 74% padecen de hipertensión y el 58% de obesidad. (Terechenko, Baute, y Zamonsky, 2015, p 21).

Al padecer este tipo de enfermedad, existe un alto riesgo de presentar varias patologías que agravan la situación del paciente, entre ellas se encuentran úlceras en los pies que se llama pie diabético, el cual es una de las complicaciones más populares que padecen este tipo de personas, tiene entre 15 a 40 veces mayor riesgo de amputación comparado con los no diabéticos; respecto al sexo, el hombre tiene un 50% más de riesgo que la mujer. Durante los 12 meses del año el acontecimiento es de un 2-3% y un 7% en pacientes que presentan neuropatías (Rincón; *et al.* 2012, p 177). Además, otras complejidades que se presentaron en un estudio de 1025 pacientes tanto macro como microvasculares fueron

neuropatía (21,4%), nefropatía (3,9%), y retinopatía, enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular; aunque el 10,5% presentaba HTA y el 3,7% obesidad (Ramos; *et al.* 2014, párr 12).

Respecto en Costa Rica en el 2017 se realizó un análisis de distintas variables como incidencia, sexo, mortalidad, a la población de Estadísticas del Ministerio de Salud entre 2012- 2015 con un total de 35 837 personas y de consultas externas de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) con una cantidad de 1 781 164 consultas. Como resultados principales hubo un aumento del 14,21 al 20, 34 por cada 100 000 habitantes ya padecen de diabetes. También se encontró que en adolescentes menores de 15 años a partir del 2012 al 2015 se incrementó los casos de un 51 a 121 de los casos (Cubero, y Rojas, 2017, p 214).

Por todos estos datos descritos anteriormente los cuales son preocupantes, el empleo de sustancias naturales ha tenido un complemento en distintas enfermedades, tanto para la disminución de efectos adversos de los medicamentos o alguna incomodidad de la aplicación de ellos. Por ejemplo la *Stevia rebaudiana* su utilidad o su aplicación va a depender de su dulzor; aunque también de su presentación, ya que puede ser usada en diferentes agroindustrias como edulcorantes no calóricos de bebidas, mermeladas o cereales (Salvador; Sotelo; y Paucar, (2014), p 162). Por lo descrito anteriormente me hice la siguiente pregunta ¿Cuáles son los beneficios de las propiedades fitoquímicas del uso de *Stevia rebaudiana* para mejorar el abordaje terapéutico en personas diabéticas tipo 2?

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Analizar la *Stevia rebaudiana* en comparación con los hipoglicemiantes o la combinación de ambos para un mejor abordaje terapéutico, en la diabetes mellitus tipo 2.

**Objetivos específicos:**

Reconocer los efectos antidiabéticos que produce la *Stevia rebaudiana* en personas diabéticas tipo 2.

Caracterizar los efectos de la *Stevia rebaudiana* en las complicaciones provocadas por la patología de la diabetes mellitus tipo 2.

Relacionar el mecanismo de acción de los componentes de *Stevia rebaudiana* en la ejecución del efecto antidiabético contra los medicamentos hipoglicemiantes.

**Justificación**

Esta investigación permite aumentar el conocimiento de la utilización de una medicina natural en una respectiva patología, en este caso de la planta de *Stevia rebaudiana* en pacientes con DM2. No es solo relacionarse, sino, estudiar sobre sus propiedades fitoquímicas de cada uno de sus componentes, o cuales son los que permiten un cambio a la hora de consumir su extracto en las personas, por ejemplo al contener una alta cantidad de esteviósido tiene la capacidad de ser edulcorante en estado puro, y con bajo índice calórico (Salvador, Sotelo, y Paucar, 2014 párr 32).

Es conveniente realizar este estudio ya que permite ampliar el uso de productos naturales, para poder disminuir las incomodidades que provocan la administración de los medicamentos hipoglucemiantes, y así evitar que los pacientes renuncien al tratamiento. Alguno de ellos se encuentra los secretágonos de insulina que puede provocar una hipoglicemia; la metformina, rosiglitazona, acarbosa y miglitol, estos medicamentos no provocan disminución de la glicemia sino acidosis láctica, retención de líquidos, edema, anemia, aumento de peso y cefalea. Aunque los efectos adversos principales serían a nivel gastrointestinal que lo causan los inhibidores de las alfa-glucosidasas, en el comienzo del tratamiento (González; y Ortiz; (2012); párr 11).

Además, cuando los pacientes son dependientes de la aplicación de insulina, para ellos a veces es incómodo, ya que dependiendo del tipo de insulina se debe de emplear varias veces al día o antes de cada comida o después, lo que puede ser excusa para no seguir el tratamiento. Porque el tipo de técnica que se usa para aplicar la insulina podría causar irritación o infección local, por ello se debe de rotar el lugar de punción, aunque podría formar un edema por la baja capacidad de absorción, presentar alergia con las palomillas metálicas (Soriano; *et al.* (2009), parr 20)

La *Stevia rebaudiana* permite ayudar a la disminución de algunas complicaciones que presentan algunos pacientes diabéticos, por ejemplo, la HTA; se ha demostrado mediante experimentos en ratas que la administración 25mg/ kg de esteviósido causa una disminución de la presión arterial, además en seres humanos quienes recibieron una taza de té tuvieron un efecto hipotensor durante 30 días de consumo (Salvador, Sotelo, y Paucar, 2014 párr 17).

También favorece en personas que se encuentran con sobrepeso u obesidad, porque ayuda a descender la ingesta de calorías, disminuye los antojos y la necesidad de consumir dulce principalmente en la noche. No obstante, tiene otros beneficios como mejorar las funciones gastrointestinales, favorece la digestión de las comidas, ayuda como tratamiento en problemas a nivel de piel y mantiene una sensación de bienestar cuando esta se consume. Además no solo los pacientes diabéticos pueden tomarla, sino hasta personas que se encuentren con alteraciones de sobrepeso o hipertensión y que tengan el deseo de mejorar su estilo de vida, porque la *Stevia* no se ha evidenciado efectos adversos (Salvador, Sotelo, y Paucar, 2014, párr 25)

Como se citó anteriormente las personas beneficiadas son las que padecen DM2, o están en riesgo de desarrollar la enfermedad. Ya que hoy en día se trata de una patología crónica con un gran impacto en la calidad de vida de las personas a nivel mundial, además provoca un daño en la salud del paciente; por las complicaciones en el ámbito físico. Sin embargo, ha tenido un crecimiento preocupante sobre la tasa de movilidad y mortalidad en estos últimos años, las cuales no tiene dependencia acerca de los niveles sociales, culturales y económicos de los países (Reyes; *et al.* (2016))

Pero además permite que familiares de estos mismos pacientes o vecinos o a llegados de la familia tengan un conocimiento sobre los efectos de la administración de la planta, porque este tipo de edulcorante natural es más potente que un edulcorante sintético, por ello ha sido sustituto de la sacarina, ciclamato para las personas que necesitan consumir un edulcorante que no les aporte un alto contenido de calorías y sea de origen natural (Loria, (2008), p 48).

Mediante este estudio se espera saber si realmente el uso de *Stevia rebaudiana* en pacientes diabéticos tipo 2, permite tener un mejor abordaje terapéutico, o aumentar un resultado positivo junto con medicamentos hipoglucemiantes u otros efectos sobre la diabetes. Ya que se demostró que tiene efecto sobre la tolerancia de la glucosa, mediante un estudio realizado a un grupo de personas a los cuales se le administró 5 g cada 6 horas por 3 días dando como resultado una disminución de las concentraciones de glucosa plasmática (Durán; *et al*, (2012), p 205).

Se puede recomendar ampliar los estudios sobre las propiedades que contiene la *Stevia rebaudiana* tanto en pacientes enfermos o en personas sanas. Sería interesante saber en cuáles otros problemas de salud podrían ser usada como producto medicinal, no solo en diabéticos tipo 2 o con obesidad sino incrementar su uso. Conocer también sobre nuevos procesos de extracción para no alterar algún principio activo o cuáles serían los más recomendados. A nivel nacional investigar más de su forma de cultivo hasta de cuidado, para mejorar el tipo de almacenamiento.

Al ser un estudio sobre pacientes con diabetes tipo 2, se sugiere realizar una investigación con metodología cuantitativa utilizando un grupo de personas, que sean voluntarios principalmente que sean DM2 u obesos. Para obtener mejores resultados cuando se administra una cierta cantidad de *Stevia* en un determinado tiempo. Además, tener un control sobre los factores que se encuentra cada persona y que pueda alterar alguna función de las propiedades de la planta y así modificar los resultados.

### **Antecedentes**

Este capítulo consiste en la descripción de los antecedentes tanto de diabetes mellitus como el uso de la planta *Stevia rebaudiana*. Los cuales son ordenados cronológicamente para llevar un orden del tiempo de los estudios efectuados. Se exponen revisiones bibliográficas, tesis y artículos científicos tanto a nivel internacional como nacional acerca de la característica de la diabetes, del uso de *Stevia* como edulcorante e investigaciones sobre sus propiedades medicinales y la forma de su cultivo en Costa Rica.

Desde la antigüedad las poblaciones en el mundo han utilizado extractos de plantas para la curación de heridas hasta de enfermedades como es el caso de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2); por lo que ha sido motivo de una variedad de investigaciones. En el caso de Martínez realizó en el 2015 en Santiago de Chile un estudio de “*Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni. Una revisión. Cultivos, citaba que en los años de 1887 la *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni fue descubierta por el botánico suizo Moisés Santiago caracterizado por su sabor dulzón, además de sus propiedades que contenía concluyo que es un edulcorante calórico.

Por sus amplias características medicinales se empezó a utilizar la *Stevia* como edulcorante para la DM2, ya que es unas de las enfermedades que ha tenido un aumento en el número de pacientes, por ello en el 2007 en Bolivia el autor Sánchez explicó en la “Historia de la diabetes”, desde el siglo XV a.C. existía esta patología, ya que se pudo demostrar mediante manuscritos, una lista de síntomas los cuales concordaban con pacientes que tienen diabetes hoy en día, por lo que aliento a muchos médicos científicos en el estudio de esta enfermedad, además del uso de la planta.

Entre esos investigadores se encuentra Noda; Pérez; Malga; y Aphanh en el territorio de Lima del 2008, efectuando un estudio de “Conocimientos sobre su enfermedad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden a hospitales generales”, teniendo un enfoque cualitativo en pacientes con diabetes mellitus; el cual consistió en el abordaje de preguntas sobre el tipo de medicamentos que consumían, efectos adversos, complicaciones y su perfil clínico. Dando como resultado datos preocupantes, ya que para los estudiados se demostró que carecen de información sobre la enfermedad que padecen y consigo a los efectos que puede provocar.

En el caso de Agramonte en la Ciudad de Habana desarrolló un estudio de “Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos tipo 2” de tipo corte transversal para identificación de los factores de riesgo que pueden desarrollar la diabetes, los cuales fueron: la medición de la presión arterial, el respectivo peso de cada persona y sus datos generales. Por lo que concluyeron que el principal factor de riesgo para el año 2009 fue la aterosclerosis y la hipertensión arterial siendo la más frecuente; aunque se puede decir que ambas se encuentran relacionadas entre sí.

Por estos resultados se realizaron más investigaciones acerca de los factores de riesgo por ejemplo en el mismo año del 2009 en “Frecuencia de la hipertensión arterial y su relación con algunas variables clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”, el cual se realizó en la ciudad de la Habana un estudio tipo descriptivo transversal en personas diabéticas tipo 2, pero no solo se observó la presión arterial sino el diagnóstico de cardiopatías isquémicas, de magroangiopatías de miembros inferiores y nefropatía diabética, por lo que Valdés y Bencosme llegaron a la conclusión que la hipertensión es frecuente en DM2 relacionados con la obesidad.

Además entre los meses de setiembre y octubre en el 2009 se realizó una revisión bibliográfica de 36 artículos científicos de “Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal” en Madrid por Sanz y Martínez; del aumento en los factores de riesgo los cuales incluyen alteraciones ambientales, como por ejemplo modificación en el estilo de vida y el tipo de dieta que consumen, por lo que puede desarrollar problemas respiratorias, problemas oculares, retardo en la cicatrización, neurológicas y orales, por lo que determinaron que la diabetes puede ser causante de muchas complicaciones en la salud, lo más recomendable sería prevención.

Por estos resultados preocupantes se llevó a cabo un estudio en Paraguay del efecto farmacológico de los glucósidos del esteviol: “*Stevia en Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetic*”, (Stevia en aparente falta de efecto farmacológico de los glucósidos de esteviol utilizados como edulcorantes en humanos. Un estudio piloto de exposiciones repetidas en algunos individuos hipotensos y en diabéticos tipo 1 y tipo 2); los cuales utilizaron animales de

diferentes especies para el análisis de la glucosa en sangre y el nivel de la presión arterial, y además pacientes hipotensos y diabéticos en el año 2008 hecho por Barriocanal, et al., obtuvieron como resultados que el esteviol tiene función edulcorante el cual es muy utilizado en la mayoría del territorio de América del sur y sin proyectar efectos adversos del consumo. La administración en ratas tuvo una deducción del azúcar a nivel plasmático, concluyendo que el uso de altas concentración del esteviol permite disminuir la glicemia como la presión arterial.

Además, en el año 2010 se hizo un estudio de “*Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of Stevia rebaudiana in alloxan-induced diabetic rats*” (Actividad antidiabética y cribado fitoquímico del extracto crudo de *Stevia rebaudiana* en ratas diabéticas inducidas por alloxano) en los Estados Unidos por Kujur, et al. El cual consistió en el análisis de los extractos de la planta, la toxicidad y su efecto antidiabético, para ello utilizaron como experimento ratas que le indujeron diabetes con aloxan monohidrato 5%. En el día 28 observaron una reducción de los niveles de glucosa a nivel sanguíneo en las ratas, determinado que los extractos de la *Stevia* tienen propiedades que permiten disminuir el azúcar en sangre en un tiempo determinado.

Por otro lado, en Lima en enero del 2014 se efectuó una investigación por Herrera, et al de las “Características clínicas en los pacientes diabéticos que acuden por primera vez a una consulta nefrológica en hospitales públicos de Lima” mediante un estudio multicéntrico, observacional y analítico en pacientes con diabetes las cuales se les evaluó el sistema renal, además se les hicieron varias preguntas para obtener información de cómo era la vida cotidiana de cada uno de ellos, por lo que descubrieron que la mayoría de las personas no cambian el estilo de vida, también no tienen conocimiento que la DM sobre el efecto negativo que tiene a nivel renal.

Por lo descrito en los párrafos anteriores, ha sido motivo de mayores estudios lo que ha permitido un aumento en los avances científicos sobre la fisiopatología de esta enfermedad, incluso para tener un mejor abordaje terapéutico y mejorar la regulación metabólica, y aumentar el consumo de *Stevia*. Por ello el Centro de Salud San Roque en España en el 2014 Carramiñana ejecutó un estudio “Papel de los hipoglucemiantes orales

clásicos en el tratamiento actual, de los hipoglicemiantes orales utilizados en la DM2 en monoterapia o combinados”, lo que cabe destacar que estos tipos de medicamentos tienen un efecto positivo sobre las complicaciones relacionadas con la diabetes, los factores cardiovasculares, por lo que al final existe una evidencia del uso crónico de estos fármacos.

Del mismo modo la Nutrición Hospitalaria de España llevó a cabo la elaboración de una goma tipo golosina mediante sustitutos de azúcares con *Stevia rebaudiana* B, por Gonzales, *et al* en el 2015 siendo guiados mediante la metodología de Woelwer-Rieck como título Desarrollo de una golosina tipo “gomita” reducida en calorías mediante la sustitución de azúcares con *Stevia rebaudiana*. Después de preparadas las gomitas, se pasó a proceder un análisis de su cantidad calórica, el cual disminuye cuando se agrega mayor cantidad de *Stevia*, llegando a una conclusión que la gomita con *Stevia* tiene un bajo índice de grasa, con una resistencia tolerable y siendo aceptada por los niños.

No obstante, en el 2016 en el Pilar del Río entre los meses de mayo y junio Miranda efectuó un estudio retrospectivo en pacientes diabéticos en Parroquia Raúl Leoni, de “Comportamiento de la diabetes mellitus en el consultorio médico popular Ayacucho” para percibir datos de cada paciente respecto al tratamiento de hipoglucemiantes, los cuales se obtuvieron mediante una ficha clínica, que la mayoría de los estudiados consumen de forma más común los hipoglucemiantes, porque lo que se considera el abordaje terapéutico más popular para la diabetes.

El número de pacientes con DM2 ha sido alarmante por su expansión de manera súbita en el año 2017 por lo que fue motivo para la realización de una cajeta sin azúcar y bajo índice glicémico por López, *et al.*, ya que hoy en día no solamente afecta a los adultos mayores, sino desde temprana edad, por su relación estrecha entre la obesidad. Lo que ha generado el interés de consumir productos que se encuentre libre de azúcar, bajas en grasa y con un alto contenido de antioxidantes, por ello en México se procedió la elaboración de una cajeta con *Stevia rebaudiana* B, el cual se demostró su efecto hipoglucemiante.

Por lo que se ha mencionado anteriormente a nivel internacional, se ha despertado en Costa Rica la necesidad de investigar más acerca de la *Stevia rebaudiana* Betoni como por ejemplo en diciembre del 2012, Flores desarrolló una tesis de la extracción de un edulcorante

a partir de plantas de *Stevia rebaudiana* cultivadas en Costa Rica, el cual se ejecutó en el Centro de investigaciones en productos naturales(CIPRONA) mediante un diseño experimental para la extracción de los componentes de la planta y esteviosido en el edulcorante. La conclusión más importante fue que las plantas cultivadas en el territorio costarricense contiene mayor concentración de esteviosido comparado con la literatura respecto sus hojas.

Más adelante en el 2015 se realizó otro trabajo de graduación por Vargas de la estabilidad y aceptación de un edulcorante obtenido a partir de hojas de *Stevia rebaudiana* cultivadas en Costa Rica específicamente en la zona de Heredia, ya que es importante tener conocimiento de los esteviol glucósidos cuando son combinados con sustancias orgánicas para la industria alimentaria, por eso es primordial conocer de las posibles interacciones. Uno de los resultados de este estudio fue que se pudo demostrar cuando se agrega más cantidad de los esteviol glucósidos, su sabor es más dulce que el azúcar, aunque en el té frío aumentó el sabor amargo del té, concluyendo que el dulzor va a depender de las características que tiene cada alimento.

Con los párrafos anteriores, se puede decir que a nivel mundial como nacional, la diabetes ha tenido un efecto perjudicial en la población, por ello se quiere ampliar nuevos usos de la fitoterapia, como en el caso de la *Stevia* y así la disminución de los efectos que provoca los medicamentos y tener un mejor abordaje terapéutico en pacientes diabéticos o dependientes a la insulina.

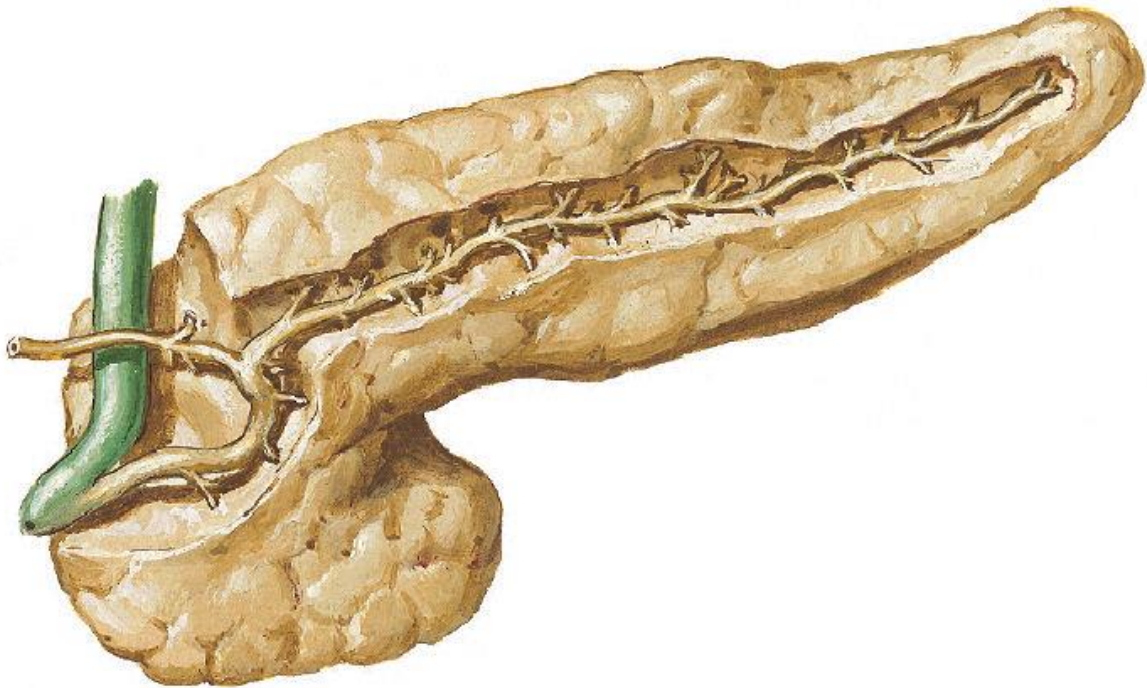
## CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se va a exponer contenido teórico acerca del tema de investigación, como por ejemplo características específicas de la diabetes mellitus con sus respectivas clasificaciones, los factores de riesgo que puede desencadenar de esta patología, además las complicaciones que puede estar presentes a lo largo de la enfermedad. Información sobre los medicamentos utilizados o administrados en este tipo de patología, cuál es su mecanismo de acción para realizar el efecto hipoglicemiante. Por último exponer de la planta de *Stevia rebaudiana* con sus correspondientes propiedades y los usos tanto antidiabéticos como la disminución de problemas presentes en los pacientes diabéticos tipo 2.

### Descripción del páncreas

Consiste en un órgano con estructura variada, ya que se encuentra conformada con células acinares las que corresponde al tejido exocrino encargadas de la producción de sustancias importantes a nivel digestivo, tiene otro tipo de tejido endocrino el cual contiene las células de los islotes de Langerhans, las encargadas de producir las hormonas reguladoras de la glucosa. La parte externa se encuentra envuelto por tejido conectivo, con células que permiten la división de la glándula en diferentes lóbulos (Olvera; *et al*, 2008, p 308).

Figura 1. Anatomía del páncreas



Nota: Netter, (2005), p 288

Se considera como una glándula que no interfiere de forma directa la digestión, se caracteriza por ser alargada y un poco angosta. Existen dos tipo de secreciones que produce exocrina y endocrina, las cuales tienen funciones específicas o se estimulan dependiendo el estado del organismo si se encuentra en ayuno o hay presencia de algún alimento. Se encuentra conformado por una cabeza de forma de “C” como se observa en la figura anterior; además seguidamente por un cuello y termina con una cola, aunque en la parte inferior presenta un proceso uncinado conformado por arterias mesentéricas superiores ( Arenas; *et al.* (2005), p 131).

## **Hormonas secretadas por el páncreas**

Existen distintas sustancias que permiten la captación y el metabolismo del azúcar en sangre o ya se para su misma utilización, entre las principales se destacan la insulina y el glucagón las cuales son secretadas por las células localizadas en el páncreas.

### **Insulina**

Se encuentra formado por 51 aminoácidos, los cuales se encuentran acomodados en dos cadenas unidas mediante puentes de disulfuro. El precursor importante utilizado para sintetizar la insulina tiene como nombre proinsulina. El páncreas es el órgano que la produce y luego permite el almacenamiento mediante las células beta de los islotes de Langerhans. En personas sanas después de consumir algún tipo de alimento, las células beta empiezan a sintetizar insulina provocando niveles altos de insulina de hasta 80  $\mu$ U/ml a los 30 min, disminuyendo a las 2-3 horas (Gómez, 2008, párr 3).

Según *American Diabetes Association* (2017) consiste en una hormona que es sintetizada por el páncreas. Su principal funcionamiento es tratamiento para personas que por su propia capacidad no puede producir insulina, como en el caso de diabetes tipo 1; o no dependen de la misma como diabetes tipo 2. Esta hormona se une a las células localizadas en el tejido graso, músculo e hígado, permitiendo la entrada de nutrientes y así evitar el aumento de la glucosa posprandial. *American Diabetes Association*. (2017)

Es diferente cuando el cuerpo se encuentra en ayuno, lo cual se conoce como insulina basal, en este momento la insulina bloquea la neoglucogénesis hepática disminuyendo la glicemia en estado de ayuno. Además ayuda a evitar la lipólisis del tejido graso, provocando descenso de los ácidos grasos que le aportan al hígado, bloqueando la cetogénesis; en este estado la insulina se sintetiza de manera continua, aunque cuando su cantidad es poca (Gómez, (2008), párr 6)

## Glucagón

Es una sustancia secretada de igual manera por el páncreas, aunque mediante el estímulo de las células alfa del islote pancreático. Se encuentra conformada por 29 aminoácidos, siendo su principal precursor preproglucagón siendo este de 180 aminoácidos. El glucagón como la insulina es regulado por el azúcar que se encuentra en sangre. Su función es mediada por el receptor perteneciente a la proteína G, los cuales se encuentran en hígado y riñón, en menor cantidad en corazón, adipocitos, cerebro y retina. El glucagón permite la estimulación de la liberación de azúcar a nivel hepático por medio del bloqueo de la producción de glucógeno. También permite captar distintos aminoácidos como alanina, glicina y prolina, los cuales son utilizados para el mecanismo de gluconeogénesis (Martínez; Betancourt; y Bermúdez; (2011), parr 6).

Su principal función iniciar la glucogenólisis, es decir, la degradación del glucógeno producido a nivel hepático para aumentar las concentraciones de la glicemia. Ayuda en el transporte de aminoácidos hacia el hígado, lo cual lo estimula para el proceso de la gluconeogénesis. Además los niveles del glucagón se elevan cuando la persona realiza ejercicio para evitar una posible hipoglicemia (Grossman; y Mattson; 2014, pág 2539).

## **Metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas**

El ser humano usa diferentes medios de alimentación para la obtención de energía entre ellas la glucosa, los ácidos grasos y otras sustancias. Los sistemas tanto respiratorio como circulatorio mezclan requerimientos para brindar la cantidad de oxígeno suficiente para ejercer funciones metabólicas realizadas por el hígado, conjuntamente con las hormonas secretadas por el páncreas endocrino que controlan el gasto de energía en el organismo (Grossman; y Mattson, 2014 p 2521).

## Metabolismo de la glucosa

Podemos describir la glucosa como una molécula que contiene 6 carbonos, se considera la principal fuente de energía, ya que por medio de ella cuando se metaboliza en presencia de oxígeno entra en proceso de degradación para producir dióxido de carbono y agua. Los órganos principales que dependen casi completamente de la glucosa como fuente de energía son el cerebro y el sistema nervioso. El cerebro solo puede almacenar pocos minutos una provisión de glucosa pero no la puede sintetizar; es por ello que la hipoglicemia intensa o con un tiempo muy prolongado puede provocar muerte cerebral aunque la hipoglicemia moderada puede causar disfunción cerebral (Grossman; y Mattson, 2014 p 2522).

A nivel de los tejidos corporales ellos obtienen la glucosa a partir del torrente sanguíneo; en personas que no son diagnosticadas diabéticas presentan concentraciones de glucosa en sangre de 70 mg/dl y 100 mg/dl. Después de que la persona consume algún alimento estas mismas concentraciones tienen un crecimiento, dando respuesta a un aumento en la secreción de la insulina, además el hígado también libera glucosa para ayudar a mantener los niveles normales cerebral (Grossman; y Mattson, 2014 p 2522).

Después de utilizar la glucosa suficiente, el sobrante se extrae de la sangre y se va almacenar como glucógeno o se puede convertir en grasas. Pero cuando el hígado y el músculo esquelético pasa el límite de almacenamiento de glucógeno, la glucosa que se encuentra adicional se convierte en ácidos grasos en el hígado para ser después guardado como triglicéridos en los adipocitos. Entre las comidas el valor de la glicemia se encuentra menor de lo normal el mismo glucógeno se degrada por medio del proceso llamado glucogenólisis liberando glucosa. No obstante, en el músculo esquelético tiene guardada cantidad de glucógeno, aunque no tiene presencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa, el cual a través de ella permite la desintegración de la glucosa hasta un tamaño que le permita traspasar la membrana celular y así llegar a sangre. Además el hígado puede sintetizar glucosa

mediante aminoácidos, glicerol y ácido láctico el desarrollo de la gluconeogénesis cerebral (Grossman; y Mattson, 2014 p 2523).

## Metabolismo de lípidos

Después de la ingesta de alimentos que contiene grasa, estos son absorbidos por el intestino delgado, seguidamente se unen a una proteína localizada en el interior de la célula llamada FABP (*Fatty Acid Binding Protein*) o proteína Z, permite introducir los ácidos grasos al retículo endoplasmático y por medio del glicerol 3-fosfato crean los triglicéridos. Si lo han sido metabolizados se encuentra en circulación porta el cual son transformados en ATP en la célula del hígado. Cuando hay mayor gasto energético comparado con la cantidad de ingesta calórica, ocurre una liberación de ácidos grasos por parte de los adipocitos para compensar este suceso (Hoyos; y Rosales. (2014) parr 18).

Estos componentes de la dieta cuando son absorbidos por los enterocitos se unen a distintos apolipoproteínas encontradas en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi produciendo los quilomicrones (QM). Estas sustancias permite el transporte de grasa después de la ingesta de algún alimento, hasta poder secretarla y que llegue a sangre. El tamaño de la grasa depende de las concentraciones de QM (Carvajal, (2014), parr 13).

Mayormente los alimentos se encuentran conformados por triacilgliceroles, para utilizar su aporte energético, la lipasa lingual permite la hidrolización de las cadenas largas que contienen los ácidos grasos en cadenas aún más pequeñas. Continuamente otras sustancias como la lipasa gástrica, pancreática además de las sales biliares ayudan en la formación de cadenas más pequeñas hasta llegar a sustancias llamadas micelas, las cuales son conocidas como los ácidos grasos libres; son los que son metabolizados (Hoyos; y Rosales. (2014) párr 19).

## Metabolismo de proteína

La digestión de las proteínas se da en el tubo digestivo por medio de las proteolíticas las cuales existen dos proteinasas y peptidasas. Inicialmente, las sustancias producidas en el estómago empiezan la degradación de las proteínas, al final de la degradación forman sustancias llamadas aminoácidos libres. Estos mismos circulan en la sangre llegando hasta los enterocitos mediante la vena porta, permitiendo el metabolismo del nitrógeno (Torres; y Alí; (2014), párr 11).

Los aminoácidos creados anteriormente llegan a diferentes sitios del cuerpo entre ellos principalmente hígado, riñón y musculo, en los cuales ocurre la gluconeogénesis, además la formación de proteínas, siendo importantes para defensas de la persona, así crear mecanismos de defensa, la ayuda en la cicatrización de cualquier herida y también para mantener la forma de distintas vísceras (Savino; y Patiño; 2016, p 110).

### **Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus (DM) consiste en una alteración metabólica que tienen como semejanza el aumento de la glucosa. Es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas, y las grasas, además un desorden en la cantidad de insulina y en los requerimientos que se encuentran disponibles. Existen factores que influyen sobre la secreción de la insulina, provocan un descenso del uso de la glucosa y también un crecimiento de la producción de la misma. (Grossman; y Mattson, 2014 p 2533).

#### **Concepto**

Se caracteriza por presentar modificación en las funciones metabólicas, teniendo como consecuencia, alteraciones en el proceso de captación o secreción de los carbohidratos, de las proteínas y de los lípidos. Puede contener distintas etiologías, pero siempre se va a

caracterizar por la presencia de problemas en la producción de la insulina, pérdida de sensibilidad hacia ella (Arteaga, Cogollo, y Muñoz, (2017), p 1669).

También se le conoce como un daño a nivel pancreático caracterizado por problemas en la secreción de la insulina, por lo tanto está misma no se está produciendo las cantidades suficientes para el funcionamiento de la glucosa normal, y además los tejidos del cuerpo no tienen la capacidad de poder utilizarla; ya que la insulina es una sustancia importante para poder mantener los niveles normales de la azúcar en sangre (Padilla, Aráuz, y Sánchez, (2002), p 13).

### **Síndrome metabólico**

Se encuentra relacionado con el síndrome metabólico el cual consiste en un descontrol sobre el metabolismo relacionado con la obesidad, y a la disminución de la cantidad de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), crecimiento de la HTA e hiperglucemia. (Zimmeta; Albertib; y Serrano, 2005, parr 1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la DM consisten en una patología crónica el cual se desarrolla cuando el páncreas no tiene la capacidad de producir la insulina suficiente o cuando el mismo organismo no está utilizando la cantidad normal que debería (OMS,(2017), párr 9).

### **Resistencia a la insulina**

Se produce en los primeros episodios de alteración en el funcionamiento del metabolismo de la glucosa; es decir, desde la prediabetes, en el momento de episodios altos de azúcar cuando la persona se encuentra en estado de ayuno o después de comer, intolerancia a la glucosa; el problema más grave al padecer esos problemas es el daño que desarrolla los grandes vasos provocando magroangiopatías (Castillo, (2015), p 151).

No solo se encuentra presente en personas diabéticas tipo 2, sino además se encuentra relacionado cuando existe alguna alteración metabólica. Entre ellas se encuentra obesidad, altas concentraciones de los triglicéridos, las proteínas de alta densidad elevada y presión

alta. Este tipo de complicación no solo los pacientes diabéticos la presenta, también mujeres que padecen síndrome ovárico poliquístico (Grossman; y Mattson; (2014), p 2540).

La resistencia a la insulina consiste en el descenso de la acción de la insulina a nivel celular, provocando problemas en el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. La persona en este estado el páncreas incrementa la liberación de insulina provocando hiperinsulinismo compensatorio (Pollak, (2016), párr 1).

### **Fisiopatología de la Diabetes**

En las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, se encuentran distintos eventos que pueden ser reconocidos, las cuales sería la deficiente acción de la insulina, la deficiente secreción de la hormona o un efecto combinado de estas dos características. Como principal efecto en la diabetes tipo 2 se encuentra la presencia del desarrollo de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, además pérdida de secreción de la insulina. Según el mecanismo fisiopatológico correspondiente de la DM2 se puede explicar mediante tres fases las cuales son citadas por Pérez (2009).

Aparición de un estado de IR periférica a la insulina, generalmente asociada a valores de normoglicemia. b) Una segunda fase asociada a una IR más marcada a nivel de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis de glucosa (hiperglicemia postprandial) c) Una fase final, asociada a una declinación en el funcionamiento de las células beta pancreáticas, donde disminuye la síntesis de la hormona (los eventos asociados están en plena discusión, uno de ellos es apoptosis por gluco y/o lipotoxicidad) apareciendo la hiperglicemia en ayuno, fenómeno que se

traduce como la totalidad del fenotipo DM2 ( Pérez, 2009 pp. 566).

La fisiopatología de la diabetes se desarrolla por varias fases asociadas primeramente se inicia con una resistencia periférica, además otros tejidos como músculo o áreas que contienen grasa no captan la insulina, finalmente deterioro del funcionamiento de las células beta del páncreas.

### **Clasificación**

Según Guías Clínicas de la Diabetes Mellitus (2015) se clasifican en cuatro categorías:

“DM tipo 1 (DM1), que a su vez se divide en: – Autoinmune (DM1A). – Idiopática (DM1B). DM tipo 2 (DM2). Otros tipos específicos de DM. Se incluyen aquí, entre otras, las debidas a enfermedades del páncreas, genéticas o por exposición a fármacos. DM gestacional. Se inicia o se reconoce durante el embarazo". (p 2)

La clasificación puede depender de factores los cuales sean influyentes como por ejemplo defectos genéticos de la célula  $\beta$ , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades asociadas a procesos que afectan al páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos o sustancias químicas, infecciones, formas infrecuentes de diabetes autoinmunes y a otros síndromes que a veces se asocian a la enfermedad.

Diabetes tipo 1

El 10% y 15% equivale la cantidad de pacientes que padecen este tipo de diabetes; los cuales pierden la capacidad de producir insulina a través de las células beta del páncreas (Socarrás, Bolet, y Licea, (2002), párr 5).

#### *Diabetes mellitus tipo 1A.*

En Barcelona 10 de cada 100 000 habitantes son diagnosticados con diabéticos tipo 1A, la edad más sobresaliente se encuentra entre los 10-12 años, aunque son diagnosticados entre los 15 años. Este tipo de clasificación consiste en una patología inmunoinflamatoria crónica, ya que se caracteriza por la destrucción selectiva de las células  $\beta$  del órgano pancreático las cuales son mediadas por los linfocitos T. El paciente que padece esta enfermedad empieza a tener síntomas hasta que exista una disminución de la producción de insulina y con ello el aumento de la glucosa. (Conget, (2018), p 532).

Se conoce generalmente como diabetes tipo 1, ya que se encuentra presente en la devastación por un proceso inmunitaria de las células beta. Además se considera una patología juvenil, ya que ocurre principalmente en personas de temprana edad, aunque también puede presentarse a cualquier edad. No se conoce exactamente la velocidad de la destrucción de las células beta, puede ser bastante variable, es decir, va a depender del organismo de cada persona. Sin embargo, se ha presentado un desarrollo más rápido en niños, y respecto a los adultos es más lenta a lo que se conoce como diabetes autoinmunitaria latente del adulto (ALDA) (Grossman; y Mattson, (2014) p 2536)

#### *Diabetes mellitus tipo 1B o idiopática.*

Se tiene poco conocimiento acerca de su etiología tanto su evolución y pronóstico. Contrario a DM 1 A, los pacientes desde un inicio presentan insulinopenia aunque no es constatare durante el proceso de la enfermedad y presenta proceso de cetoacidosis, de los cuales

no se encuentra influenciado por datos autoinmunes ni haplotipos. Se ha podido demostrar que hay una fuerte disposición en personas afroamericanas, asiáticas o hispana estadounidense; hay carencia de datos sobre el desarrollo de este tipo de clasificación y además de las características que presenta la población (Conget, (2018), p 532)

## Diabetes mellitus tipo 2

Se considera una enfermedad crónica por mostrar concentraciones altas de azúcar en el torrente sanguíneo por la falta de captación de la insulina o alteraciones en las funciones normales. Se caracteriza por ser una patología plurimetabólica, por tener una disminución en la susceptibilidad de la insulina en los tejidos corporales el páncreas presenta una incapacidad de secretar la insulina necesaria para la absorción normal de la glucosa. Si no es tratada de manera anticipado, puede desarrollar diferentes complicaciones entre ellas se encuentran: problemas del corazón, pérdida de la visión, fallo a nivel renal y amputaciones principalmente de extremidades inferiores (Lagunes; *et al*, (2017), p 694).

Esta se conoce como diabetes mellitus no insulino dependiente o del adulto, por el tipo de tratamiento que es utilizado para tratar este tipo de clasificación. En el tiempo presente el número de personas se hace más frecuente en jóvenes, adolescentes y en niños. Existe varias teorías del desarrollo de la DM2 entre ellas se encuentra la alteración de la secreción de insulina o función en tejido periférico. Además se encuentra influenciado sobre defectos genéticos que provocan un cambio en la producción de la insulina y consigo su función, las cuales son afectadas por factores ambientales. (Grossman; y Mattson, (2014), p 2537).

Un aproximado de la población diabética el 85 a 90% corresponde a este tipo de diabetes. Se caracteriza por desarrollarse principalmente en personas obesas de edad media, aunque puede estar presente en menores de 40 años y no tener sobrepeso; las personas pueden producir una pequeña cantidad de insulina, aunque el principal problema se da en la resistencia que se desarrolla (Socarrás, Bolet, y Licea-----, (2002), párr 5).

## Diabetes gestacional

Para distinguir este tipo de diabetes, consiste en la intolerancia de la glucosa en todo el proceso que dura periodo del embarazo, aunque no depende si se encuentra presente después de la gestación. Las mujeres que presentan la diabetes gestacional presentan un alto riesgo de sufrir diabetes tipo 2, mucho tiempo después del embarazo. Si esta misma posee sobrepeso, u otros factores tienen mayor peligro de presentar resistencia a la insulina, además los hijos nacidos de estas mujeres, muestran prevalencia de ser obesos y ser diabéticos en la adolescencia o quizás cuando sean más grandes (Nazer; García; y Cifuentes, (2005); párr 7).

Durante la diabetes gestacional existe un incremento de los estrógenos y progesterona provocando un crecimiento anormal de las células beta del páncreas, desarrollando alteración del metabolismo de los carbohidratos, y aumentando la secreción de insulina. En la mitad del periodo del embarazo entre las 24-28 semanas el metabolismo de los carbohidratos se ve afectado por el aumento de la cantidad de producción de somatostatina coriónica humana placentaria, prolactina, cortisol y glucagón; las cuales influyen en la disminución de la tolerancia de la glucosa y aumentando la resistencia a la insulina (Cervantes; y Presno; (2013), párr 99).

En esta clasificación la mujer en gestación presenta una intolerancia contra los carbohidratos, desarrollando un aumento de la glucosa en sangre. Puede estar presente ante el aumento de distintos problemas para la futura madre durante el tiempo de embarazo como por ejemplo alteraciones en la presión arterial hasta morbilidad, aunque además puede tener secuelas posteriores al parto, ya sea tanto para la mujer como el hijo en cualquier etapa de su vida (Vigil, y Olmedo, (2017), p382).

## Otros Tipos Específicos de Diabetes

En este grupo se encuentre formado por los defectos genéticos relacionados con la función de la célula beta del páncreas, el cual tiene un efecto sobre la producción de insulina,

aunque tiene poca frecuencia de incidencia y los síntomas son presentes antes de los 25 años. Estos defectos genéticos están relacionados con la función de la insulina, como por ejemplo provocando la insulinoresistencia Tipo A, que presenta mutaciones en el receptor de la insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, ocasionalmente *acantosis nigricans* y, en algunas mujeres, virilización y ovario poliquístico (López, (1998), párr 7).

### **Manifestaciones clínicas**

En los pacientes diabéticos pueden tener un inicio de manera rápida o lenta ya que depende el tipo de diabetes. En el caso de diabetes tipo 1 los síntomas son de forma súbita; respecto con diabetes tipo 2 es mucho más lenta comparado con la anterior, el paciente puede padecerla sin darse cuenta. La única manera para detectarla es mediante estudios rutinarios de los valores de la glicemia o un control con un médico de cabecera (Grossman; y Mattson; (2014), p 2543).

Los síntomas que se encuentran relacionados cuando la diabetes no se encuentra controlada serían las 3 p, que corresponden a poliuria (micción excesiva), polifagia (apetito excesivo), y polidipsia (sed excesiva), también hay pérdida de peso, sensación de debilidad y pérdida de electrolitos, por esto mismo podría desarrollar taquicardia. Las náuseas y los vómitos podrían desencadenar gastritis hemorrágica, además relacionado con un dolor en el abdomen (Hernández; *et al*, (2008), p 276).

Las tres “P” se encuentran relacionados con los altos niveles de glucosa plasmáticos que con caracterizados en la diabetes. La glucosa es de tamaño pequeño aunque tiene capacidad osmótica, cuando se encuentra niveles altos, va a existir una alta reabsorción del glomérulo por ello hay mayor liberación de orina. El aumento de la sed se da por la pérdida de agua intracelular por la presencia de glucosa, atrae el agua hacia afuera de la célula, es el principal síntoma de DM2. Respecto con la polifagia los pacientes que padecen DM2 no la manifiestan (Grossman; y Mattson; (2014), p 2543).

## Factores de riesgo

Existen dos tipos de riesgo que pueden ser motivo para el desarrollo de la diabetes, algunos se podrían modificar al contrario de los otros.

### Factores de riesgo modificables

La dieta influye sobre el desarrollo de esta patología, mayormente cuando se encuentra conformada por alta ingesta de carnes rojas, lácteos, refrescos con alto contenido azucarado, dulces por ejemplo los postres. Las personas que consumen una dieta balanceada entre ellas las verduras, variedad de frutas, pescado, los cereales integrales presentan una disminución del riesgo de presentar diabetes (Candela, (2015), p 17).

Uno de los principales factores de riesgo se encuentra la obesidad para el desarrollo de la diabetes tipo 2 ya que se encuentra relacionado con el aumento de la insulina, por el hiperinsulinismo compensatorio, las células beta captan aumento de glucosa y liberan mayor cantidad de insulina para satisfacer las concentraciones; hoy en día es preocupante por la cantidades de jóvenes que ya se encuentran en esta situación y con riesgo de desarrollar diabetes (García, (2001), párr 12).

Personas que no realizan ejercicio se consideran que son sedentarias, hay una disminución de gasto energético por ende hay aumento de peso y crece el riesgo de padecer DM2. Principalmente se observa por el tiempo sentado al frente de la televisión. El consumo del tabaco, pero depende de la cantidad de cigarro que se fuman, cuanto mayor sean mayor es el riesgo, al dejar de fumar se reduce el peligro del desarrollo de la diabetes, se puede observar el beneficio cinco años después de la abstinencia (Candela, (2015), pp16)

Otros factores sería el consumo de medicamentos que provocan la alteración del proceso de los hidratos de carbono, entre ellos se encuentran los glucocorticoides, los diuréticos específicamente los tiazídicos y los antipsicóticos de segunda generación. Cuando

presentan problemas a nivel de miocardio, en el páncreas y enfermedades cerebrovasculares; cuando hay presencia de daño gástrico junto con sagrado, además el consumo del alcohol o cocaína (Hernández; *et al*, (2008), p 275).

#### Factores de riesgo no modificables

Entre ellos se encuentra la edad, a partir de los 50 años tienen mayor riesgo de la prevalencia de DM2. La raza asiática o nativos americanos como por ejemplo los indios desarrollan de manera mucho más rápida la enfermedad de diabetes. Cuando ya ha existido aun antecedente en la familia como los padres hay entre dos y tres veces más peligroso de padecerla. En el periodo del embarazo, si presentan diabetes gestacional, aumenta la presencia de padecer diabetes tipo 2 al contrario si la mujer no pasó por esta patología. Por último se encuentra el síndrome ovárico poliquístico altera las concentración de la glucosa en sangre (Candela, (2015), pp16).

#### **Diagnóstico**

Existen diferentes procedimientos para detectar la diabetes en el paciente, es importante realizar el procedimiento varias veces para diagnosticarla. Este tipo de pruebas de deben de realizar o ejecutar en un consultorio médico, es decir supervisado por profesional de medicina. Desde que el medico cerciora que sus niveles de glucosa se encuentran elevados y su prueba realizada da positivo, no es necesario realizar otra vez la prueba. Según *American Diabetes Association* (Asociación Americana de Diabetes) (2015), párr 1 existen estas pruebas de diagnóstico:

**A1C.** La prueba A1C mide su nivel promedio de glucosa en la sangre

durante los últimos 2 o 3 meses. Las ventajas de recibir un diagnóstico de esta manera es que no tiene que ayunar ni beber nada.

Se diagnostica diabetes cuando: A1C  $\geq$  6.5%

**Glucosa plasmática en ayunas.** Esta prueba generalmente se realiza a primera hora en la mañana, antes del desayuno, y mide su nivel de glucosa en la sangre cuando está en ayunas. Ayunar significa no comer ni beber nada (excepto agua) por lo menos 8 horas antes del examen.

Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa plasmática en ayunas  $\geq$  126 mg/dl

**Prueba de tolerancia a la glucosa oral.** Esta es una prueba de dos horas que mide su nivel de glucosa en la sangre antes de beber una bebida dulce especial y 2 horas después de tomarla. Le indica a su médico cómo el cuerpo procesa la glucosa.

Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa en la sangre a las 2 horas  $\geq$  200 mg/dl

**Prueba aleatoria (o casual) de glucosa plasmática.** Esta prueba es un análisis de sangre en cualquier momento del día cuando tiene síntomas de diabetes severa.

Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa en la sangre  $\geq$  200 mg/dl

Hay una variedad de pruebas para el diagnóstico de la diabetes, aunque no son utilizadas para saber cuál es el tipo, ayuda para alerta a la persona para que empiece a cambiar su estilo de vida, además el tipo de alimento que consume diariamente. Son pruebas importantes que realmente se debería realizar rutinariamente, no todas pero sí tener conocimiento de los niveles de glucosa.

## **Complicaciones**

Existen complicaciones agudas y crónicas, ya que depende el daño que pueden causar en el organismo del paciente diabético.

## Complicaciones agudas

Estas se consideran menos peligrosas comparadas con las crónicas; principalmente son presentes por la administración de los fármacos hipoglicemiantes tanto orales o la administración de insulina, aunque también pueda existir alteración en la producción de las hormonas vinculadas en la captación de la glucosa.

### *Hipoglicemia*

Corresponde a la más frecuente de padecimiento relacionado con el consumo de los medicamentos hipoglicemiantes ya sea tanto oral o la aplicación de insulina. Esta se define cuando las concentraciones de glucosa en sangre se encuentran menor a 60 mg/dL. El paciente puede sentir elevaciones de palpitaciones, o aumento de la sudoración, un cierto mareo, cuando la hipoglicemia es grave el paciente podría presentar convulsiones o coma (Mediavilla, (2001), p 132).

Es un proceso transitorio, el cual puede padecerla tanto adultos o niños que presentan alteraciones en la producción de hormonas, como por ejemplo la de glucagón o la hormona de crecimiento. Cuando el paciente es dependiente a la insulina, y la dosis aplicada es superior tiene el riesgo de producir una hipoglicemia. Además puede estar presente cuando el páncreas produce mayor cantidad de insulina (Haces del Blanco; y Massieu, (2005) p 84).

### *Hiperglicemia*

Según la Asociación de Diabetes Americana (2017) (parr 1). Se caracteriza cuando la concentración de la glucosa se encuentra elevada en el torrente sanguíneo, contraria a la anterior. Puede ser presentada cuando el páncreas no crea la suficiente insulina para captar

la glucosa o hay una alteración en su funcionamiento. Existen otros eventos que pueden desarrollar esta complicación además de la diabetes, por ejemplo el estrés.

### Complicaciones crónicas

Son presentes cuando el paciente no es tratado con medicamentos, ya que se desarrolla si la persona diabética no disminuye los niveles de glucosa en sangre, entre mayor es la cantidad, habrá mayor daño en las arterias o vasos del cuerpo.

#### *Retinopatía diabética*

El lugar más afectado cuando existe altos niveles de glucosa es la retina del ojo, aunque además podría causar daño en el cristalino y provocar el desarrollo de cataratas, glaucoma o hasta pérdida de la visión, por lo que se considera la segunda causa de pérdida de vista. Entre mayor tiempo tiene la persona de padecer diabetes, mayor riesgo tiene de desarrollar este tipo de complicación, aumenta si presenta presión arterial alta (Mediavilla, (2001), p 137).

Al padecer diabetes tienen 25% más peligro de padecerlo comparado con la población en general; la edad de más predisposición sería entre los 20 y 64 años. Al controlar los niveles de la hemoglobina glucosilada menor a 7% disminuye el riesgo de presentar retinopatía diabética, además del control de la hipertensión arterial y los niveles de la glucosa en sangre (Tenorio; y Sánchez, (2010), p 194).

#### *Nefropatía diabética*

Son lesiones a nivel renal en el paciente diabético, es una complicación que afecta la circulación en los vasos pequeños del riñón considerándose un problema vascular crónico. Cuando el paciente ya presenta este problema se caracteriza por la eliminación de proteínas en la orina, aumento de la presión arterial y disminución del funcionamiento normal del riñón, esto se da por el aumento de la glicemia (Torres; y Zacarías, (2002), p 24).

Es la principal causa de desarrollo de insuficiencia renal en los países occidentales, y principal complicación en pacientes diabéticos que fueron diagnosticados desde temprana edad. Se caracteriza por presentar aumento de liberación de albumina, siendo este valor mayor a 300 mg/24 h, además el paciente suele presentar elevación de la presión arterial (Mediavilla, (2001), p 138).

Según la OMS los vasos de menor calibre localización a nivel renal se encuentra dañados por la alta presencia de glucosa plasmática, además por la reabsorción que produce este tipo de órgano causado insuficiencia renal y hasta la muerte de la persona diabética que no es tratada adecuadamente (OMS, (2018), Párr 7).

### *Neuropatía diabética*

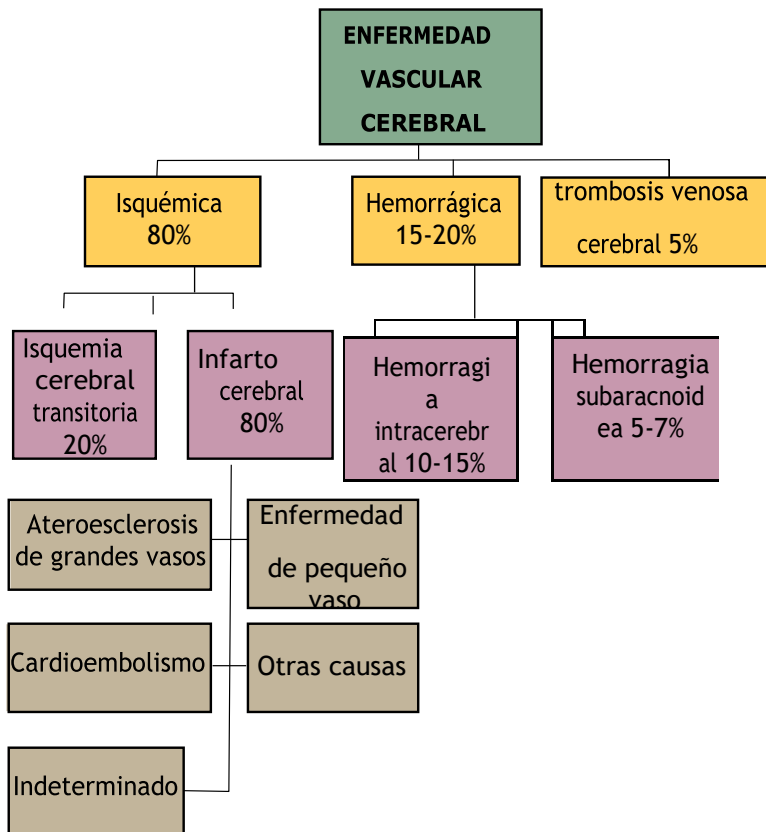
Se presenta cuando los nervios principalmente de los miembros inferiores pierden su función normal, presenta un dolor neuropático cuando hay daño en los vasos de menor calibre, lo cual el paciente siente sufrimiento principalmente durante horas sueño. Está relacionado con los altos niveles de la glicemia e hipertensión arterial, al presentar mayor cantidad de glucosa va deteriorando los vasos (Samper; Moneris; Homs; y Soler, (2010), p 287).

Después de 10 años de ser diagnosticado con diabetes hay un 40-50% de padecer este tipo de patología ya sea DM1 O DM2. Cuanto mayor tiempo de evolución de la enfermedad presente y más avanzada de edad, mayor prevalencia de padecer la complicación, además si no controla los niveles de la glicemia en sangre existe mayor riesgo de padecerla (Mediavilla, (2001), p 139).

### *Enfermedades vasculares (EVC)*

Este tipo de complicación corresponde al 9,7% que causa en la muerte en todo el mundo. Cada dos años va aumentando la tasa de incidencia, aunque puede disminuir si las personas evitan los factores de riesgo que predispone este tipo de complicaciones; se estima para el 2030 tasa haya aumentado hasta un 44%. En México para el 2007 en la Secretaria de Salud atendieron 1% de casos relacionado con EVC, pero para el 2008 se incrementó hasta un 28 pacientes de casa 100 000 habitantes (Arauz, y Ruíz, (2012), p 11). Según Arauz y Ruíz (2012) indicó que existe tres tipos de enfermedades vasculares cerebrales las cuales se observan en la figura siguiente:

Figura 2. Clasificación de enfermedad vascular cerebral



Nota: (Arauz, y Ruíz, (2012), p 12).

La EVC es consecuencia de varias patologías que afectan el funcionamiento normal del sistema nervioso, como se puede mirar en la figura anterior si no se evita estos tipos de daños puede ser perjudicial para la salud del paciente, inclusive provocar la muerte. Seguidamente se va explicar los tres problemas principales que desencadena esta complicación, isquémica, hemorrágica y trombosis venosa cerebral.

### Isquémica.

Son trastornos relacionados con alteración en la circulación normal a nivel cerebral; se caracteriza por un inicio brusco. Corresponde a la primera manifestación respecto a la enfermedad cerebrovascular, la cual se asemeja a una angina de pecho. Por ello es importante usar el tratamiento adecuado para evitar un posible desarrollo de un ictus (Cobas; y Mesa, (2011), párr 3).

### Hemorrágica.

Se caracteriza por ser una hemorragia cerebral localizada dentro de la cavidad craneal. Se produce o se desarrolla a la ruptura de un vaso sanguíneo que se encuentra en esta cavidad, aunque también podría ser una arteria o una vena. La cantidad de sangrado va a depender de donde se encuentra presente ya que existe varios tipos entre ellos por ejemplo: intra-cerebral, profunda, lobar, cerebelosa, tronco cerebral y subaracnoide (González; y Landínez, (2016); p 501).

### Trombosis venosa cerebral.

Se encuentra relacionado con el aumento de la presión intra-craneal (PIC). Unos de los mecanismos que puede desencadenar una trombosis venosa cerebral es la producción de un edema en el sitio de obstrucción en el vaso sanguíneo y así aumentado la presión de PIC. El paciente que padece este tipo de problema se le aumenta la presión sanguínea por causa de la lentitud del vaciamiento de las venas además descenso de la absorción del líquido cefalorraquídeo en las vellosidades aracnoideas (Guenther; y Arauz, (2011), párr 10).

## **Tratamiento no farmacológico**

Consiste en el primer tratamiento para el paciente diabético tipo 2, antes de iniciar con un posible medicamento. Se encuentra relacionado con la dieta, el estilo de vida que lleva la persona en su hogar, además la actividad física que realiza a la semana.

### **Dieta**

En Costa Rica la patología de la diabetes mellitus en los últimos años se ha incrementado siendo uno de los principales problemas en la salud, el cual los costarricenses presentan principalmente diabetes tipo 2 relacionado con alteraciones en el funcionamiento cardiovascular. La dieta es importante para tratar la DM2, pero antes de realizar un cambio en su alimentación debe de existir una educación que ayude a mantener el cambio para disminuir posibles eventos perjudiciales para las personas que padecen este tipo de enfermedad (Padilla; Aráuz; y Roselló. (1997); párr 2).

Cuando la ingesta de azúcar es alta, además de jarabes que contengan grandes cantidades de fructosa se encuentran relacionado con el aumento de masa corporal de la persona; también incrementa el riesgo de padecer diabetes relacionada con enfermedades del corazón. Es por eso que el consumo de las frutas a pesar de la cantidad de azúcar que ellas tienen, como los vegetales y los cereales integrales es importante agregarlos en la dieta para poder ayudar a mantener saludable el organismo y evitar patologías como la diabetes (Durán; Carrasco; y Araya; (2012); párr 17).

Los principales objetivos del manejo de la dieta es mantener o controlar los niveles de la glicemia en sangre, además de los valores de los triglicéridos y colesterol. Tener un equilibrio entre la insulina, alimentación y el ejercicio. Mantener o aportarle al organismo la energía necesaria para mantener el peso ideal; así poder disminuir o evitar posibles

complicaciones en el futuro que desencadena la diabetes por ejemplo las nefropatías, retinopatías, neuropatías y las enfermedades cardiovasculares (Alexander; (2001), p 67).

La alimentación adecuada es el principal tratamiento no farmacológico para las personas que padecen diabetes, ya que permite disminuir la hemoglobina glucosilada hasta un 2%. Hoy en día es importante llevar al pie de la letra todas las recomendaciones que el médico estable para mantener un cuerpo saludable; en este caso una dieta equilibrada el cual depende de la edad, sexo, peso y la actividad física que desarrolla durante la semana. La ingesta de las macronutrientes va a depender de la demanda de la función de los riñones, el horario de los medicamentos hipoglicemiantes hasta el estilo de vida (Sanz; *et al*;(2013); parr 16).

Según la OMS dicta que los pacientes diabéticos tipo dos deben de cambiar su estilo de vida para poder disminuir los factores de riesgos que pueden desencadenar este tipo de patología; por ello es importante seguir programas que ayuden para educar a los pacientes o las personas que se encuentran a cargo para así mejorar su calidad de vida. Mediante prácticas nutritivas permite controlar la obesidad y así la diabetes mellitus por ayudar al metabolismo de los alimentos (Cabrera; *et al*; (1996); p 527).

Se ha podido demostrar que la ingesta de fruta al contener fructosa tiene la capacidad de poder disminuir la glicemia después del consumo de los alimentos. Además ayuda a restaurar su efecto que permite evitar la hiperglicemia disminuyendo la producción de glucosa en pacientes diabéticos tipo 2; también puede ayudar en la captación de la glucosa portal y así almacenarla en los hepatocitos (Durán; Carrasco; y Araya; (2012); párr 18).

Primeramente antes de cambiar el estilo de su alimentación es importante conocer el estilo de vida del paciente DM2; como por ejemplo los tipos de alimentos que consumía diariamente tanto en el hogar o afuera con sus respectivos horarios, si utilizaba algún tipo de edulcorante; también se bebida algún tipo de alcohol o fumaba. Tener en cuenta cuales eran los medicamentos que anteriormente consumía o está tomando, junto con los valores de la glicemia y la hemoglobina glucosilada con sus respectivas características físicas del paciente (Alexander; (2001), p 68).

A pesar de la importancia de mantener una dieta equilibrada los pacientes sufren dificultad de adherencia, por lo que es importante desarrollar metodologías participativas para facilitar la dieta; aunque va a depender primordialmente de la motivación que presente el paciente. El término adherencia se conoce como el comportamiento de una persona; en este caso la conducta ante la administración de los medicamentos hipoglicemiantes o el tipo de alimentación (Padilla; Aráuz; y Roselló. (1997); párr 4).

Se ha demostrado que los alimentos que debe de comer un paciente diabético serían los que contienen o aportan hidratos de carbono, pero de baja cantidad glicémico, entre ellos se encuentran las frutas, los cereales integrales, legumbres, verduras o tubérculos. Respecto a la fibra, es importante su consumo ya que permite ayudar al metabolismo de la grasas, por ello cualquier persona podría comer fibra, y no se debería aumentar la dosis en pacientes diabéticos (Sanz; *et al*;(2013); párr 23).

Se recomienda que la ingesta de los lípidos sea de un 30% del total de energía, aunque sea un 10% provenga de las grasas saturada y trans, también el colesterol menor de 200 mg durante el día. Al cambiar las grasas monoinsaturadas ayuda a disminuir los niveles de los triglicéridos así las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y colesterol total. Aunque el consumo de poca grasa en la dieta sea menor al 19% no aporta las nutrientes suficientes para un buen funcionamiento del organismo (Reyes; *et al*; (2009); p 456).

## Ejercicio físico

Mediantes varios estudios han identificado que la actividad física ayuda a prevenir la DM2 al disminuir el peso corporal. Siendo ejercicio tanto moderadas como intensas, aunque la más liviana también ayudaría. Aumentar las actividades físicas disminuye el riesgo de un posible evento peligroso en pacientes DM2, además en los obesos o la población que tiene alteración en la captación de la glucosa (Márquez; Gustavo; y Márquez, (2013); párr 23).

. Cuando la persona deja de ser sedentario permite aumentar el metabolismo por la actividad física aunque no depende de la intensidad del ejercicio a como se citó anteriormente. El ejercicio es recomendable tanto en los pacientes DM2 como cualquier tipo

de población, lo importante realizar un programa donde me permite llevar actividades estructuradas. El deporte se caracteriza por ser un reglamento con el objetivo de ser ordenado y para poder controlar la ansiedad que puede ser el motivo del aumento del peso (Montenegro; Rodríguez; y Rodríguez, (2005), p 56).

No obstante, mediante varios estudios al realizar ejercicio varias a la semana ayuda al control de los niveles o la concentración de la glicemia en un lapso amplio al hacer actividad física entre 30 a 60 minutos de 3 a 4 veces a la semana. Permite disminuir la hemoglobina glucosilada de 10-20%. En pacientes DM2 durante varios meses de ejercicio se les pudieron controlar la hemoglobina comparado a otro grupo de personas que casi no lo ejecutaban (Márquez; Ramón; y Márquez, (2012), p 204).

El ejercicio para poder disminuir los niveles la glicemia en sangre deben de desarrollar de forma continua para observar los posibles cambios además juntamente con una buena alimentación, mejorando la homeostasis de la glicemia. También permite incrementar el funcionamiento de varias enzimas oxidativas siendo relacionado con la sensibilidad que haya hacia la insulina (Montenegro; *et al*, (2005), p 57).

Al desarrollar actividad física todas las semanas disminuye el riesgo de padecer diabetes mellitus porque permite aumentar la sensibilidad de la insulina liberada por las células beta del páncreas. Además disminuye la masa corporal como la grasa localizada en las vísceras. Las personas activas mejoran las concentraciones de la insulina por ende la glucosa (Márquez; Gustavo; y Márquez, (2013); párr 26).

### Ácidos grasos (Omega 3)

Se ha podido demostrar mediante estudios en varias poblaciones, el consumo del pescado ayuda a evitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares hasta de diabetes. Los principales ácidos de omega 3 se encuentran ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), los cuales se desarrollan por medio del ácido  $\alpha$ -linolénico estado presente en el pescado y las algas. En el ser humanos los ácidos grasos componen los fosfolípidos localizados en la membrana celular; si no se encuentra la cantidad suficiente de

estos tipos de ácidos grasos perjudica la captación de la insulina, el funcionamiento de las lipasas y las síntesis de eicosanoides (Durán; Carrasco; y Araya; (2012); párr 23).

El mecanismo de acción es por medio de la incorporación en la membrana de la célula el cual va a depender de la cantidad del consumo en la dieta, su concentración es mayor en la retina del ojo y corteza cerebral siendo de menor cantidad los tejidos adiposos, hígado y musculo. Al ser moléculas flexibles permite disminuir la resistencia de la insulina, al unirse proteínas localizadas en la membrana de las células actuando como receptores y así mejorando el paso de la glucosa (Castellanos; *et al*; (2015); párr 6).

### **Medicamentos hipoglicemiantes**

Son administradas cuando el tratamiento no farmacológico como la dieta y el ejercicio no tuvieron éxito en la disminución o el control de la glicemia en un determinado tiempo. En este apartado se hablará de cada uno con sus respectivos efectos que desarrollan en la persona trata con estos tipos de medicamentos

#### **Clasificación**

Según Reyes, et al. (2016) parr 27 los medicamentos hipoglicemiantes se clasifican de la siguiente manera:

1. -Aumentan la secreción de insulina independiente del nivel de glucosa.
  - Sulfonilureas: primera generación (clorpropamida, tolbutamida).
  - Segunda generación: glibenclamida, glicazida, glipizida, glimepirida.
  - Meglitinidas: repaglinida, nateglinida.
2. .-Disminuyen la insulino-resistencia.
  - Biguanidas: metformina.

- Tiazolidinedionas: pioglitazona, rosiglitazona.
3. -Disminuyen las excursiones de glucosa actuando en el tracto digestivo.
    - Inhibidores de las alfa glucosidasas: acarbosa, miglitol.
  4. .-Aumentan la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa y suprimen la secreción de glucagón.
    - Inhibidores de DPP4 (enzima dipeptidilpeptidasa IV): sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptin.
    - Análogos de las incretinas
  5. Inulinas y análogos de insulina.
    - Insulina basal: insulina NPH.
    - Insulina prandial: insulina cristalina.
    - Análogos basales: glargina, detemir.
    - Análogos prandiales: lyspro, aspart, glulisina.
  6. Inhibidores de la SGLT2.

Existen varias clasificaciones de medicamentos hipoglicemiantes según en el sitio de acción donde ejecuta su función. Algunas permiten la estimulación de la liberación de insulina y como otras más bien bloquean la acción de enzimas para aumentar la función de otra. Por último se encuentra la aplicación de insulina, las cuales existen diferentes tipos, ya que dependen de su tiempo de duración.

### **Sulfonilureas**

Para cada tipo de medicamento hipoglicemiante tiene diferente mecanismo de acción por el cual es utilizado para el tratamiento de diabetes; gracias al mecanismo es con que se basan para prescribir un medicamento ya que depende del estado de la enfermedad que se encuentre.

## Mecanismo de acción

Consiste en unirse a los receptores alfa encontrados en las células betas del páncreas, provocando que se cierren los canales de potasio dependientes de ATP. Por esta acción se despolariza la membrana, al mismo tiempo entra calcio a la célula y activando la secreción de glucosa (Escorcia, (2009), pp 120).

Mediante la unión con los receptores para Sulfonilureas (SUR-1) y con la ayuda de kir 6.2, un tipo de unidad interna llamada rectificadora conforman los canales de  $K^+$  ATP dependientes. Cuando existe la unión de las Sulfonilureas permite el cierre de estos canales provocando la despolarización y así la liberación de  $Ca^{++}$ , lo que permite la liberación de insulina. En el cuerpo humano estas estructuras se encuentran en el páncreas, principalmente las SUR-1 y nivel de corazón SUR-2; por ello permite la liberación de insulina por la estimulación de este tipo de receptores (Pallardo; (2008), pp 18).

## Dosis

Existen diferentes tipos de Sulfonilureas la cuales tienen su propia dosis, es por ello que Pallardo (2008), p 19 citó algunos medicamentos son su respectiva dosis y otros datos importantes como la duración de su efecto.

Tabla 1. Farmacocinética de las Sulfonilureas

	<b>Vida media (h)</b>	<b>Duración acción (h)</b>	<b>Dosis diaria (mg)</b>	<b>Número de tomas</b>	<b>Metabolitos</b>	<b>Eliminación</b>
<b>Glibenclamida</b>	158	24	2.5-15	1-2	Activos débiles	Orina 50%
<b>Glipizida</b>	3-4	125-24	2.5-20	1-2	Inactivos	Orina 70%
<b>Gliclazida MR</b>	12-20	24	30-120	1	Inactivos	Orina 65%
<b>Glimepirida</b>	10-12	16-24	2-8	1-2	Activos débiles	Orina 80%

Nota: Pallardo (2008), p 19.

Como se observa en la figura, las Sulfonilureas tienen duración diferente cada 12 o 24 horas, por ello algunas se administran dos veces al día ya que depende de su selectividad en los receptores beta del páncreas; además su administración es antes de la comida (Pallardo (2008), p 19).

## Efectos secundarios

Su principal efecto secundario o el efecto más preocupante serían la disminución de la glicemia provocando una hipoglicemia y el aumento del índice corporal del paciente. Cuando se consumen Sulfonilureas de acción prolongada sería por ejemplo Glibenclamida tiene mayor riesgo de disminuir la glucosa comparada con las de acción corta, corresponde Glipizida. El más peligroso sería el consumo de la Glibenclamida porque dura mayor tiempo como metabolito, además su acción es duradera en las células beta permite alta liberación de insulina (Pallardo, (2008), p 21).

## Contraindicación

Las contraindicaciones de gran importancia serían cuando hay baja cantidad de insulina severa; en esta de gestación no se debe de administrar ya que estos tipos de medicamentos traspasan la barrera placentaria y provocando problemas al feto. Cuando el paciente haya presentado infarto de miocardio o un trauma a nivel cardiaco; también es contraindicada en insuficiencia renal (Apiñaniz, y Azparren, (1999), p 5).

## **Meglitinidas**

De igual manera como las Sulfonilureas, se consideran secretágonos de insulina ya que permite la liberación de insulina, cuando esta se une a los receptores localización de las células beta del páncreas SUR.

## Mecanismo de acción

Permite la despolarización de la membrana bloqueando los canales de K ATP dependientes y ejecutando más bien la apertura de los canales de calcio, aumentando la concentración dentro de la célula estimulando la insulina hacia el exterior mediante el vaciamiento de la célula beta (Codoceo; (2009); p 597).

## Dosis

La dosis inicial es de 0,5 mg por vía oral, la cual se consume 15 minutos antes de cada comida. Cuando el paciente se encontraba con otros tipos de medicamentos hipoglicemiantes y no tuvieron un control de la patología se comienza con una dosis de 1-2 mg antes de cada comida. Su dosis máxima es de 4 mg por dosis, por día sería de 16 mg; este aumento de la dosis puede realizarse cada semana. Con 1 mg de Meglitinidas permite una disminución de la glicemia antes de cada comida; es bastante tolerado y permite un estilo de vida normal a los pacientes diabéticos tipo 2 (Calvo, y Lima, (2001), párr 10).

## Efectos secundarios

Cuando los pacientes son tratados por este tipo de medicamento los principales efectos secundarios que va a presentar son el aumento de peso y disminución de la glicemia, similar a la anterior; pero a diferencia que la Sulfonilureas tiene mayor probabilidad de causar la hipoglicemia; ya que cuando exista un retraso en el consumo de los alimentos las Meglitinidas no disminuyen tanto la cantidad de glucosa en sangre. Si la persona diabética inicialmente empezó el tratamiento contra la diabetes con las Sulfonilureas y el médico decide realizar un cambio a Meglitinidas no existe evidencia que puede provocar aumento de peso (Calvo, y Lima, (2001), párr 11).

## Contraindicaciones

Igual que la anterior está contraindicado en periodo de embarazo, por la capacidad de pasar la barrera placentaria, además en el tiempo de lactancia. Cuando el paciente presenta insuficiencia tanto renal como hepática y cardiaca. Es importante cuando se encuentra con tratamiento con estos tipos de fármacos evitar el consumo del alcohol también se deben de suspender por un lapso corto durante una cirugía mayor (Reyes, (2016), párr 34).

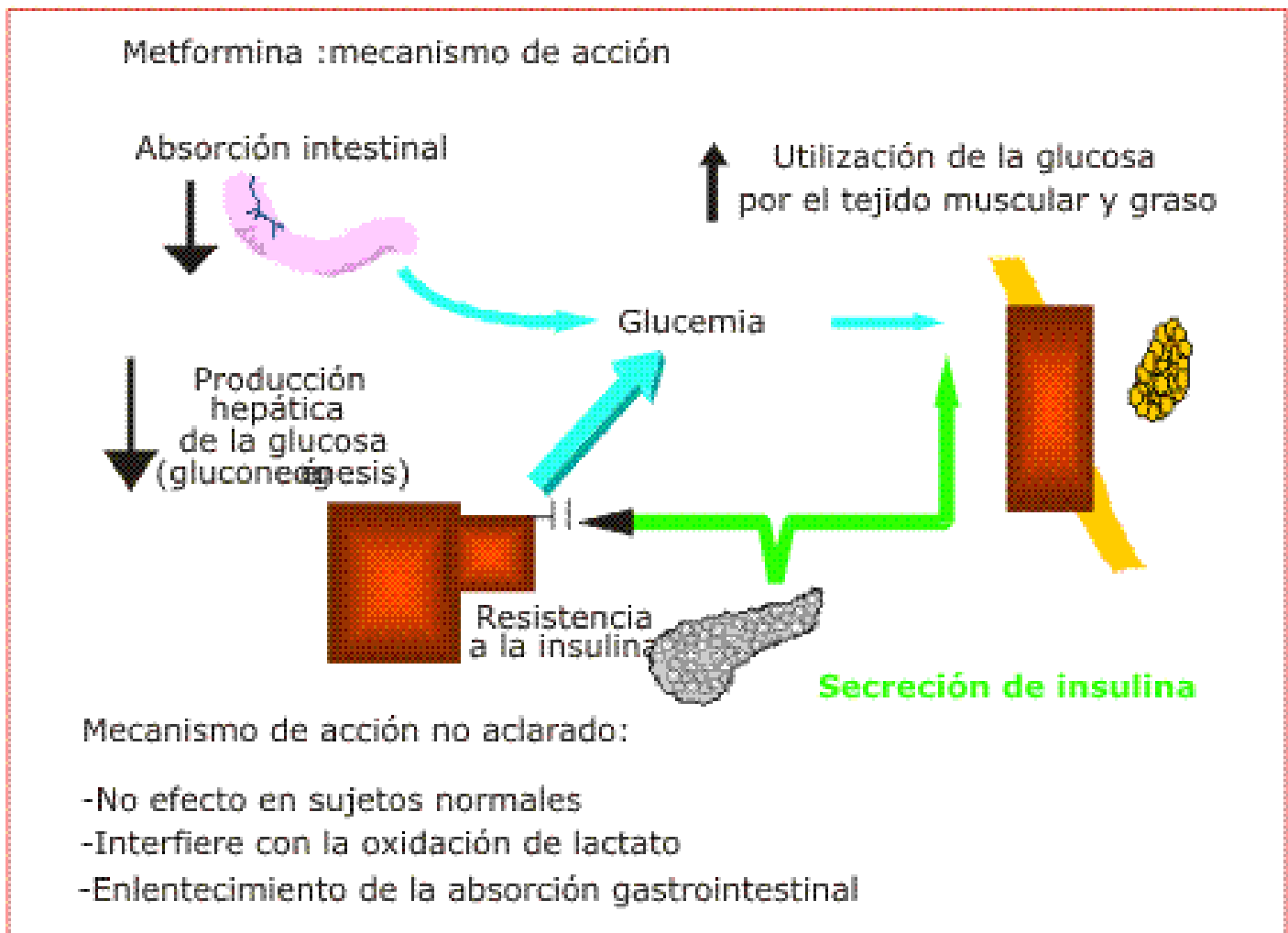
## **Biguanidas**

Es el tipo de medicamento más utilizado en pacientes diabéticos, desde el inicio de resistencia a la insulina. Ya que al poseer diferentes tipo de mecanismo de acción es utilizado para varias patologías relacionado con la alteración en la función de la insulina liberada por el páncreas.

## Mecanismo de acción

La metformina es un fármaco que tiene variedad de funciones, como se observa en la figura siguiente el principal mecanismo de acción es la disminución de la producción de glucosa a nivel hepático por el descenso de la gluconeogénesis, además permite captar la glucosa que se encuentra en la célula muscular. Puede ser administrada en adultos como en jóvenes y en niños mayores de 10 años; aunque solamente la metformina ya que fenformina y buformina puede provocar acidosis láctica, por bloquear la liberación de los cuerpos lácticos y aumentando la concentración en el torrente sanguíneo (Cases, 2008, p 147).

Figura 3. Mecanismo de acción de la metformina



Nota: Álvarez, 2011, párr 13

Ayuda en aumentar a la sensibilidad de la insulina, por ende la disminución de la glicemia en sangre y los niveles. Además permite la captación de la glucosa en el intestino y así el descenso del proceso de oxidación de las grasas. Dependiendo la cantidad de metformina consumida el paso de la glucosa desde el intestino hasta la serosa puede

disminuir desde un 12%. En las células del hígado llamadas hepatocitos, la metformina evita la acción del glucagón así la gluconeogénesis. También altera los receptores GLUT-1 y del GLUT-4 encargados del transporte de glucosa previniendo la resistencia a la insulina en los hepatocitos y adipocitos (Castro; y Castro. (2006), pp 440).

### Dosis

Provoca alteración a nivel gástrico, por ello la dosis inicial es de 850 mg por día con la comida principal, es decir, en la hora del almuerzo para disminuir estos efectos. Se va aumentando la dosis cada semana a cada dos semanas hasta un máximo de 2000 mg; porque su efecto depende de la cantidad de miligramos administrados. Al consumir la máxima dosis los pacientes tienen una disminución de la HbA1c de un 2% (Mata, (2008), p 148).

### Efectos secundarios

El más frecuente sería alteraciones gastrointestinales por ejemplo dolor abdominal, principalmente diarrea; las cuales dependen de la cantidad de dosis administrada, la cual se disminuyen al reducir la dosis del medicamento. Varias personas no toleran la dosis inicial de la metformina; aunque suele provocar el sabor metálico no siendo tan frecuente. El efecto secundario más grave que puede provocar es la ácidos láctica, aunque no habitualmente, por ello es contraindicado en la insuficiencia renal o cardiaca (Mata, (2008), p 148).

### Contraindicaciones

La principal contraindicación es cuando el paciente tiene hipersensibilidad a las Biguanidas o algunos de sus excipientes que contiene el medicamento. Cuando el paciente presenta diabetes tipo 1, además de complicaciones, algunos traumas severos o cuando es de edad muy avanzada. También cuando consume bebidas alcohólicas, problemas respiratorios

como en el caso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Cuando existe una cantidad de creatinina mayor a 1.5mg/dL en insuficiencia renal crónica (Salazar, (2011), párr 20).

## **Tiazolidinedionas**

Existen unos tipos de receptores llamados PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) los que forman parte en la expresión genética y el ciclo celular. Los gamma se encuentran en los adipocitos, en el músculo y en nivel hepático.

### Mecanismo de acción

Mediante estudios se descubrió que estos tipos de receptores forman parte del metabolismo de la glucosa y lípidos. Cuando se consume este tipo de medicamentos estimulan estos tipos de receptores y provocan un efecto pleiotrópico. En el páncreas permite el aumento de insulina, además disminución de la cantidad de grasa los islotes (Hernández; Aguilar; y Gómez. (2002), p 69).

### Dosis

Este tipo de medicamento corresponde de segunda línea en diabéticos tipo 2 en mayores de 18 años, por no se ha podido establecer una seguridad en jóvenes menores de esta edad, por ello no es indicada a esa población. La dosis inicial es de 15-30 mg al día ya que se puede aumentar la dosis si es necesario hasta 45 mg cada 24 horas (Mesa; Gómez; y Ampudia, (2013), p 4).

## Efectos secundarios

El principal efecto que puede producir, además preocupante sería hepatotoxicidad. Por medio de distintos estudios en pacientes diabéticos que consumen este tipo de hipoglicemiantes, presentaban daño a nivel hepático, aunque a pesar en el paciente no sea diabético, pero obeso también provoca alteración en la función del hígado. Cuando el paciente toma este medicamento p es importante medir los niveles de transaminasas hepáticas. Además puede provocar anemia, aumento de peso (Hernández; Aguilar; y Gómez. (2002), p 73). Además puede provocar infecciones respiratorias, dolor de cabeza, sinusitis, el aumento de peso, los pacientes van a retener líquidos y hasta problemas odontológicos y siendo el más preocupante daño hepático (Hernández, (2008), p 55).

## Contraindicaciones

Las mujeres que se encuentran en periodo de embarazo, ya que tiene la capacidad de pasar la barrera placentaria. Cuando el paciente presente insuficiencia tanto hepática como cardíaca; además cuando los niveles de la hemoglobina se encuentren bajos o si padece diabetes tipo 2 y con retención hídrica (Ariza; y Álvarez, (2008), p 53).

## **Inhibidores de las alfa glucosidasas**

A nivel del tubo digestivo existen unas enzimas llamadas alfa glucosidasas que se encargan de la hidrolización de los carbohidratos consumidos en la dieta. Se encuentran principalmente en los bordes del intestino delgado específicamente en las vellosidades; cuando las bloquean permite un proceso lento de los carbohidratos tardando su absorción. Por medio de este proceso permite disminuir la glicemia después de la ingesta de algún alimento y que sea más lento, porque no interfiere en una mala absorción (Charro, (2001), p 231).

### Mecanismo de acción

Permite la disminución de los niveles de la glicemia posprandial por el retraso de absorción de la glucosa. Además aumenta la sensibilidad de la insulina en tejidos periféricos principalmente los de contenido de grasas. Por estas características este tipo de medicamento es utilizado después de la ingesta de alguna comida de alto contenido de carbohidratos y de grasas (Reyes, *et al.* (2016), párr 20).

### Dosis

Según vademécum la posología corresponde una dosis inicial de 25 mg cada 8 horas con las comidas principales, desayuno, almuerzo y cena. Su dosis es poca para disminuir los efectos gastrointestinales luego puede ir aumentando hasta llegar a las 3 dosis de 25 mg, luego se puede ir ajustado la cantidad de un máximo de 100 mg. Hay que tener en cuenta que cuanto mayor sea la dosis, más riesgo de elevación de transaminasas existirá (VADEMECUM, (2012), párr 5).

### Efectos secundarios

Los más frecuentes serían problemas gastrointestinales como por ejemplo la diarrea y el dolor abdominal. Cuando la ingesta de este medicamento es de dosis altas, existe riesgo de daño hepático, lo cual se considera hepatotóxico. No tiene la capacidad de producir una hipoglicemia ni el aumento de la masa corporal de la persona que es tratada con este tipo de medicamento (Hernández; *et al.*, 2011, párr 32).

## Contraindicaciones

Igualmente que la anterior cuando la persona presenta alteración en la función cardíaca y en el hígado, en este caso insuficiencia cardíaca y hepática, en el lapso del embarazo además en el periodo de lactancia, porque puede ser excretado por la leche materna. Cuando la concentración de los valores de las transaminasas hepáticas se encuentra fuera de lo normal. También es contraindicación en presencia de anemia o en colon irritable (Reyes, (2016), párr 36).

## Inhibidores de DPP4

Primeramente es importante describir las incretinas; son péptidos los cuales son liberados después del consumo de las comidas a nivel de estómago, existen son tipo de ellos el péptido insulínico dependiente de glucosa (*GIP glucose-dependent insulinotropic peptide*) y glucagón-1 (*GLP-1 glucagon-like peptide 1*). Tiene distintas funciones, entre ellas el control de la glucosa, además la liberación de la insulina y disminución de la producción de glucosa a nivel hepático. Cuando un paciente padece DM2, las incretinas se ven afectadas, por alteración de la sensibilidad de los GIP en la célula beta (Aylwin, (2016), p 236).

## Mecanismo de acción

Los GLP-1 se encuentran relacionados en la producción de insulina a nivel pancreático, cuando es liberada por las células L localizadas en el aparato digestivo su duración es corta, ya que la enzima Dipeptidil Peptidasa IV (DPP-IV) la metaboliza convirtiéndola en una sustancia menos potente, y así evitando la acción de la incretina en el cuerpo (Zapata, *et al*, (2015), p 260).

Figura 4. Mecanismo de acción de los inhibidores de DPP4



Nota: (Zapata, *et al.* (2015), p 260).

Según la figura anterior los inhibidores de DPP4 permiten el aumento de la liberación de insulina y a la vez descenso del glucagón por el bloqueo de la enzima DPP4 y así la degradación del GLP-1 y el péptido insulínico. Con este tipo de medicamentos las incretinas se encuentran libres mucho mayor tiempo para realizar su efecto en el sistema, ya que su vida media es menor a 2 minutos (Escorcia, 2009, p 124).

#### Dosis

Ya que existe varios tipos de medicamentos que bloquean la enzima DPP4, su dosis va a depender de la duración en el cuerpo del paciente es por ello que Zapata; et al realizó un cuadro de la farmacocinética

Tabla 2. Farmacocinética de los inhibidores DPP4

Propiedades Farmacológicas	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Vida media	8-14 h	2-3 h	2.2-3.8 h	120-184 h
Dosis diaria recomendada	100 mg c/24h	50 mg c/12h	5 mg c/24h	5 mg c/24h
Excreción renal	87 %	85 %	75 %	5 %
Excreción hepática	13 %	4.5 %	22 %	85 %
Ajuste de dosis TFG (30-50 mL/min)	50 mg c/24h	50 mg c/24h	2.5 mg c/24h	Sin ajuste
Ajuste de dosis TFG (<30 mL/min)	25 mg c/24h	50 mg c/24h	2.5 mg c/24h	Sin ajuste

Nota: Zapata; et al, (2015), p 266.

Como se observa en la figura anterior los fármacos inhibidores de DPP4 su vida media es diferente, a pesar que el intervalo de dosificación es casi similar ya sea cada doce o veinticuatro horas, aunque la cantidad de dosis son diferentes.

## Efectos secundarios

La administración de alimentos y medicamentos (FDA) (2015). Mediante estudios que se han realizado que un grupo de personas que estaban con tratamiento de los inhibidores DPP4, tuvieron dolores en las articulaciones que podrían ser incapacitantes. Por este mismo caso, se descontinuo el uso de estos tipos de fármacos, además los síntomas dolorosos; es decir una vez que dejaron de tomar los medicamentos la artralgia desapareció (párr 12).

## Contraindicaciones

No hay suficiente evidencia sobre las contraindicaciones de este tipo de medicamento, ya que mediante estudios se ha podido demostrar que puede ser administrado en pacientes con alteración hepática además en una insuficiencia renal. Respecto en la falla cardiaca o hay datos suficientes para demostrar la contraindicación (Zapata; et al, (2015), párr 41).

## **Análogos de incretinas**

Los medicamentos bloqueadores de DPP4 se entrelazan con los péptidos de alanina, prolina o hidroxiprolina en N-terminal, la cual se ha realizado varias investigaciones acerca de alteraciones en GLP1, además evitar la hidrolisis para prolongar su vida media por ejemplo existen dos medicamentos entre ellos se encuentran exenatida y liraglutida (Quintanilla; y Zúñiga, (2010), p 513).

## Mecanismo de acción

Se caracterizan por ser agonistas de los receptores GLP1, la cual se encuentran conformadas con una forma similar con la hormona natural pero tiene una diferencia, que

esta tiene mayor resistencia contra la degradación por la enzima DPP4. La exenatida se encuentra conformada por 39 aminoácidos la cual presenta hasta un 50% de similitud al GIP1, pero teniendo una diferencia con N-terminal por ello permite tener una mayor resistencia con la enzima (Lazo; y Lores; (2012), p 448).

Tiene la capacidad de unirse al GLP1, y al contener una glicina en vez de una alanina en la posición ocho evita que sea degradada por la enzima de DPP4, además al no presentar uniones endopeptidasa neutral. Puede ser administrado de manera subcutánea y su eliminación es mediante el riñón; su vida media es de 3-4 horas y se encuentra puede detectar en sangre a las 15 horas después aunque su efecto se da a las ocho horas posteriores a la aplicación (Quintanilla; y Zúñiga, (2010), p 513).

Permite la estimulación de las células betas del páncreas para aumentar la liberación de la insulina y así disminuir la síntesis del glucagón en las células alfa. Aunque va a depender de las concentraciones de glucosa en el cuerpo, además hace que el vaciado gástrico sea mucho más lento. Por estos mecanismos permite el descenso de la hemoglobina glucosilada 0,8 al 1,9% y la glicemia tanto en ayuna como posprandiales hasta pérdida de peso (López; (2014), p 27).

## Dosis

Se debe de iniciar con una dosis de 5 ug cada doce horas durante 30 días para disminuir los efectos secundarios y para que el organismo empiece a mejorar la tolerancia hacia estos tipos de medicamentos. Luego se puede aumentar a 10 ug cada doce horas para controlar de mejor manera la concentración de la glucosa, aunque esta sería la dosis máxima (VADEMECUM, 2013, párr 8).

## Efectos secundarios

Los más relevantes a este tipo farmacológico se encuentran alteraciones en las funciones digestivas por ejemplo los vómitos y las náuseas que van disminuyendo conforme va avanzado el tratamiento y su frecuencia. Mediante estudios se ha podido demostrar que los pacientes tratados con exenatida presentan anticuerpos aunque con liraglutida no hay alguna evidencia (Lazo; y Lores; (2012), p 448).

## Contraindicaciones

Pacientes que presentan hipersensibilidad al principio activo o algún excipiente que conforma el medicamento. No debe de ser utilizado en personas diagnosticadas con diabetes tipo 1. Además si presentan alteraciones en la función renal como por ejemplo crecimiento de la cantidad de creatinina sérica, disfunción renal o hemodiálisis. Si se encuentra con tratamiento de inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina-II (VADEMECUM, 2013, parr 15).

## **Inulinas y análogos de insulina.**

Según la Asociación Mexicana de Diabetes (2016) existen tipos de insulina las cuales son:

- Insulina de acción ultra rápida

Es transparente ya que no tienen ningún tipo de aditivo o retardante, su acción comienza a los 5- 10 minutos, su efecto dura de 3 a 5 horas y su efecto máximo o pico de acción comienza de 1 a 2 horas después de aplicar. Se utiliza para cubrir los tiempos

de comida. En el mercado las encontramos como: lispro, aspart, glulisina

- Insulinas de acción rápida, regular o insulina R

Es transparente, su acción comienza a los 30min, su efecto dura de 6 a 8 horas y su efecto máximo o pico de acción es de 1 a 3 horas. Se utiliza también para cubrir tiempos de comida, sin embargo, debido a que su acción es más lenta, es necesario aplicarla media hora antes de comenzar a comer. En el mercado la encontramos como: Insulina rápida o R (color de caja amarillo)

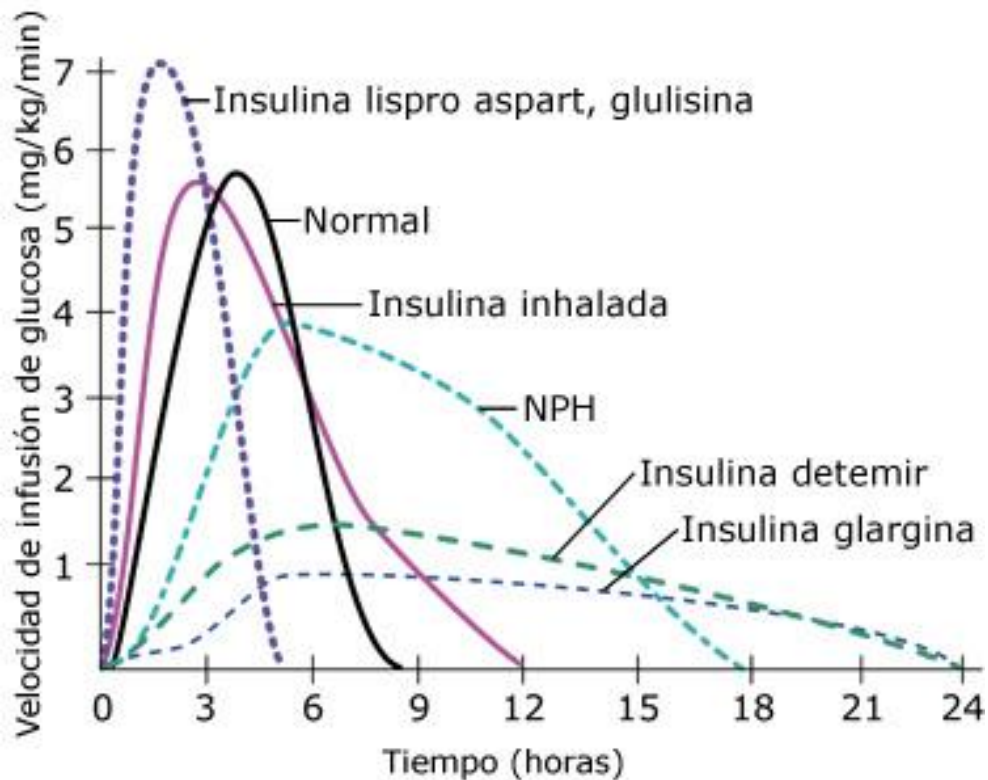
- Insulina de acción lenta o prolongada

Es transparente, su acción comienza entre los 60 a 90 minutos, no tienen pico de acción y su efecto dura entre 17 a 24 horas. Se utilizan como reemplazo basal. En el mercado las encontramos como: glargina, detemir, degludec.

Estos tipos de insulina cada una se aplica en su momento indicado. El medico prescribe la insulina indicada dependiendo al grado de la patología que se encuentra, no quiere decir que a pesar de ser diabetes tipo 2 no requieren la aplicación de insulina, ya que se diferencian de diabetes tipo uno, ya esta los pacientes son insulino dependientes. Por ello cada persona diabética no necesariamente va a depender de la insulina inicialmente, solo si padece DM1.

Figura 5. Velocidad de las insulinas

## Perfiles de actividad de los distintos tipos de insulina



Nota: Asociación Mexicana de Diabetes, 2016.

### Mecanismo de acción

Hay varios tipos de insulinas, ya que dependen de su tiempo de acción, unas duran mucho más tiempo comparado con las otras como se observa en la figura. Hace la misma

función de la insulina secretada por el páncreas, el cual consiste en captar la glucosa en sangre para poder ser utilizada y luego degradada, nada más que existes de distintas prolongaciones, ya que hay unas de acción rápida u otras de acción prolongada. (Escorcia, 2009, p 122).

## Dosis

Como existen varios tipos de insulina, ya que depende del tiempo de acción y de duración es por eso que Bejarano; Almarza; y Veloza (2012), p 336 construyó un cuadro en donde coloca los nombres comerciales de las insulinas con su respectiva duración y el pico de acción, incluyó hasta las insulinas mixtas.

Tabla 3. Farmacocinética de las insulinas

TIPO DE INSULINA	INICIO DE ACCIÓN	PICO DE ACCIÓN	DURACIÓN
<b>Lispro, Aspart y Glulisina.</b>	5 a 10 minutos	45 a 75 minutos	2 a 4 horas
<b>Regular o Cristalina</b>	30 minutos	2 a 4 horas	5 a 8 horas
<b>NPH</b>	2 horas	4 a 12 horas	18 a 28 horas
<b>Glargina</b>	2 horas	No pico	20 a >24 horas
<b>Detemir</b>	2 horas	3 a 9 horas	6 a 24 horas**
<b>NPL</b>	2 horas	4 a 12 horas	18 a 28 horas
<b>NPH premezclada (de acción intermedia) y regular (de acción corta)</b>			
<b>Humulin 70/30 o Novolin 70/30</b>	30 a 60 minutos	Varía	10 a 16 horas
<b>Suspensión premezclada de insulina lispro con protamina (acción intermedia) e insulina lispro (acción rápida)</b>			
<b>HumalogMix 75/25</b>	10 a 15 minutos	Varía	10 a 16 horas

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

NPL: Neutral Protamine Lispro

Nota: Bejarano; Almarza; y Veloza (2012), p 336.

Las insulinas prolongadas son las que tiene mayor tiempo de acción, aunque carecen un pico de contracción ya que estas liberan las cantidad de formar continua y prolongada; en contrario a las otras que se tienen que aplicar varias veces al día para mantener las concentración de glucosa normales. Las de acción rápida se aplican antes de comer; las de acción intermedia 30 min antes de la cena o antes de acostarse; las de acción corta 30 min antes de comer; las intermedias se deberían de aplicar 30 min antes del desayuno o de la cena; por ultimo las premezclas seria 30 min antes del desayuno o la cena (*Learning About Diabetes*, (2013), párr 3).

#### Efectos secundarios

Según *MedlinePlus*, (2016), parr 21 la aplicación de la insulina a pesar que sea importante para el organismo del paciente diabético; llega un momento que esta acción tiene efectos secundarios entre ellos cito:

- Enrojecimiento, hinchazón o irritación en el sitio de la inyección
- Cambios en la sensación de su piel, engrosamiento de la piel (acumulación de grasa) o un poco de depresión en la piel (irregularidad de la grasa)
- Aumento de peso
- Estreñimiento

- Salpullido o picazón en todo el cuerpo
- Dificultad para respirar
- Jadeo
- Mareos
- Visión borrosa
- Ritmo cardíaco rápido
- Sudoración
- Dificultad para respirar o tragar
- Debilidad
- Calambres musculares
- Ritmo cardíaco irregular
- Un gran aumento de peso en un breve período
- Inflamación de los brazos, manos, pies, tobillos o parte inferior de las piernas

Es importante que la persona diabética tenga conocimiento sobre estos efectos que podría causar la aplicación de la insulina. Tener una buena comunicación médico-paciente, además del farmacéutico para que la persona que se encuentra medicado con insulina mantenga una mejor calidad de vida. Para poder disminuir estos efectos, que no son agradables para el paciente.

## Contraindicaciones

La aplicación de insulina está contraindicado cuando la concentración de la insulina se encuentra disminuida, además si existe alguna hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes que conforman el medicamento. Problemas en la visión, en el caso de la retinopatía, edad avanzada. También el consumo del alcohol y pacientes que viven solos o tiene falta de interés (Abundiz; *et al*, (2010), p 107).

## Inhibidores de la SGLT2

A nivel renal para la reabsorción de la glucosa en el filtrado utiliza dos tipos de proteínas transportadoras localizadas en la membrana celular llamas SGLT existiendo siete tipos. Se encarga de importar el sodio, la glucosa y Glut; la cuales son proteínas uniportadoras de glucosa. La reabsorción de la glucosa ocurren en el túbulo contorneado proximal siendo un proceso no dependiente de insulina mediante los SGLT2 (López, H, (2017), p 365).

### Mecanismo de acción

Se consideran inhibidores del transportador de SGLT2, permiten bloquear hasta un 30- 50% de la reabsorción de glucosa a nivel del filtrado renal. Presenta varios mecanismo de acción como por ejemplo bloquea de manera competitiva las proteínas encargadas de importar el sodio y glucosa; como la autorregulación de SLGT2 en la membrana celular (Galindo; *et al*, (2013), p 401).

Al inhibir selectivamente SGLT2 permite aumentar excreción de la glucosa en la orina y así ayudando a disminuir las concentraciones plasmática. Van a bloquear exclusivamente a nivel renal disminuyendo la absorción de la glucosa para aumentar su

excreción sin depender de la función de la insulina ni la síntesis mediante las células beta, además no provoca efectos secundarios gastrointestinales (Mediavilla; (2014), p 37).

### Dosis

Respecto con dapagliflozina y empagliflozina serían cada veinticuatro horas 10 mg como monoterapia, si sería como tratamiento se puede combinar con otros medicamentos hipoglicemiantes hasta los que necesitan la insulina. La canagliflozina se inicia con 100 mg cada veinticuatro horas hasta del desayuno. Si el paciente tolera el medicamento además tiene un filtrado glomerular tubular de  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  puede aumentar la dosis hasta 300 mg por día (VADEMACUM, 2013)

### Efectos secundarios

Al no ser un medicamento dependiente de la insulina el riesgo de producir una hipoglicemia es bajas. A pesar que durante el día la excreción de orina es de 200-600 mL existe eventos de taquicardia e hipotensión ortostáticas las cuales son muy frecuentes en pacientes tratados con estos tipos de fármacos. Además de los anteriores la persona es más propensa a infecciones genitourinarias como por ejemplo vulvovaginitis, balanitis e infecciones en el tracto urinario (Mediavilla; (2014), p 39).

### Contraindicaciones

Pacientes que presentan alteración en la función normal del riñón como insuficiencia renal, ya que presentan tasas de filtrados glomerular anormales, además insuficiencia

hepática son las contraindicaciones más principales. Mediante diferentes estudios no se ha podido demostrar que exista riesgo cardiovascular (Mediavilla; (2014), p 39).

### *Stevia rebaudiana*

Conforma parte del género *Stevia* y de la familia Asterácea originaria de América del Sur en los bosques tropicales. En el territorio de Paraguay los cultivos son silvestres específicamente en Amambay; pero desde hace mucho tiene era cosechada por sus múltiples propiedades especialmente al ser edulcorante y por su bajo contenido calórico (Martínez, 2015, párr 3).

Figura 5. Planta *Stevia rebaudiana*



Nota: Flores, (2012), p 6

## Origen

En el caso de Martínez realizó en el 2015 en Santiago de Chile un estudio de “*Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni. Una revisión. Cultivos, citaba que en los años de 1887 la *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni fue descubierta por el botánico suizo Moisés Santiago caracterizado por su sabor dulzón, además de sus propiedades que contenía concluyó que es un edulcorante calórico (párr 13).

Especialmente en las tribus de Guaraníes de Paraguay y Brasil era utilizada para enmascarar los sabores amargos de distintos alimentos o productos medicinales de origen vegetal; o la creación de bebidas por medio de plantas para efectos medicinales (Durán; *et al*, 2012, p 204).

Además fue manipulada por los ancestros aborígenes, aunque existe más de 240 especies en América del Sur las cuales son nativas, también de Centroamérica y México. Se han descubierto más especies en los terrenos de Arizona, Nuevo México y Texas. Fue identificada la *Stevia rebaudiana* como *ka`a he`ê* o una hierba con sabor dulce (Martínez, (2015), párr 12).

## Características de la planta

Como se citó anteriormente forma parte de la familia Asteraceae, la cual consiste en una planta herbácea perenne, con un tallo recto de carácter carnosos. Cuando apenas se encuentra en crecimiento no presenta ramificaciones, después de pasar su primer ciclo tiene la capacidad de producir hasta 20 tallos durante 3 a 4 años. Su altura normal es de 90 cm pero en ambiente natural, en el caso de zonas más altas alcanza 100 cm (Durán; Rodríguez; Córdón; y Record, (2012), p 203).

Las características de sus raíces se identifican al ser filiforme y no son tan profundas, las cuales más bien se distribuyen en la superficie. Sus hojas son de forma ovalada, elípticas

de localización opuestas entre ellas cuando están en crecimiento, una vez adultas antes de su floración son alternas. Esta misma es hermafrodita, con un tamaño pequeño y de coloración blanca con capítulos pequeños terminales. Al ser una planta autoincompatible su polinización es entomófila; conteniendo un fruto aquenio que puede ser de coloración oscura, la cual es la parte fértil o clara que corresponda la parte estéril, y mediante el viento permite su diseminación (Martínez, (2015), párr 8).

Pertenece al género *Stevia* el cual existen entre 220-230 tipos de especies diferentes de esta planta, además pertenece de la tribu *Eupatorieae*. Se caracteriza por crecer principalmente en sitios de América Latina y hasta del Sur como el centro de Argentina. Para que su crecimiento sea el adecuado las condiciones climáticas deben de encontrarse semi-húmedo también subtropical con una temperatura de 23 grados Celsius con unas precipitaciones anuales entre 1500 mm-1800 mm (Flores, (2012), p 6).

El territorio apto para ser cultivada debe de tener un pH entre un intervalo de 6,5-7 con poca salinidad con una contextura arenosa y que tenga la capacidad de buen drenaje y permeabilidad. No puede soportar sitios con alta humedad ni la presencia de microorganismos fúngicos que pueden provocar grandes pérdidas (Martínez, (2015), párr 39).

Además si el sitio tiene poca luminosidad, la planta de *Stevia rebaudiana* el proceso de floración va hacer mucho más corta, podrías ser entre los 45- 60 días; aunque va a depender de la temperatura y la luz del medio que se encuentre. Los fotoperiodos para ser aplicado en este tipo de planta deben de ser 13 horas por la variabilidad en la genética entre los ecotipos (Ramírez. (2011), p 3).

En el momento de sembrar este tipo de planta deben de tener una distancia de 20 cm entre cada hilera y 16 cm entre cada planta sembrada. Es importante tener un control sobre la plantación y realizar caminos de tres metros cada 100 metros para el paso de las personas agrícolas o las que controlan la cosecha. Las hojas de la planta son las más importantes las cuales se toman cuando contiene un 5% de las flores realizado un corte con un distancia de 8 cm con el suelo, tomando las hojas más desarrolladas. Este proceso se puede realizar en los

primeros años y dependiendo las condiciones se pueden cosechas hasta cuatro veces por año (Martínez;(2015), párr 42).

Este tipo de planta puede ser plantada sin importar la época del año, aunque es importante un sistema que permite el riego a la planta. Se recomienda iniciarla en la época que empieza las lluvias y que sea profundo para que los primeros brotes sean por encima del suelo. Se debe de desinfectar con una solución de yodo orgánico al 2% (Ramírez. (2011), p 6).

La *Stevia rebaudiana* al ser cultivada en ambientes subtrópico húmedo con un rango de precipitaciones y una temperatura de 23 grados Celsius. El país de Costa Rica es apto para su siembra y además su comercialización; se ha podido cultivar cinco parcelas de la *Stevia rebaudiana*, en la provincia de Heredia en los sitios de San Antonio de Belén y en la Virgen de Sarapiquí; las restantes fueron en Cartago específicamente en Orosí, Ujarrás y Cartago centro. A cada lugar se les controla la presencia de plagas también su floración y su crecimiento (Salazar, (2014), p 13).

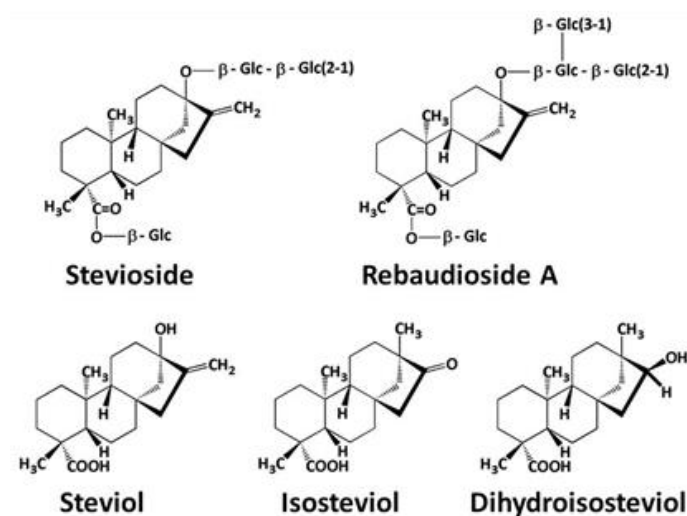
## **Componentes**

Como se explicó anteriormente la planta *Stevia rebaudiana* su sabor dulce lo aporta los glucósidos de esteviolo de tipo de diterpenoide, cuando son separados se reconocen como esteviósidos, esteviolbíosido, rebaudiósido A, B, C, D, E y F y dulcósido. Se encuentran principalmente en las hojas de la planta, las concentraciones varían dependiendo de la especie, además de los términos de crecimiento y sus técnicas de cosecha. Los glucósidos al poseer una molécula que no es metabolizada por el organismo, por ello es utilizado como dietético (Hinojosa; *et al*, (2017), p 203).

Según Jiménez, Cabrera, Álvarez, y Gómez (2010) estas mismas hojas contienen distintos glucósidos diterpénicos dulces, entre ellos son: “steviol-glicósidos o glucósidos de

estreviol): esteviósido (4-13%), esteviolbiosido (trazas), rebaudiósido A (2-4%), rebaudiósido B (trazas), rebaudiósido C (1-2%), rebaudiósido D (trazas), rebaudiósido E (trazas) y dulcosido A (0,4-0,7%)”p 48. Las hojas son el tejido primordial para la síntesis y el almacenamiento de los glucósidos de estreviol.

Figura 6. Estructura química de los componentes de la *Stevia rebaudiana*



Nota: Chatsudthipong, y Muanprasat, (2009), p 42.

Los glucósidos diterpenoide conservan la estructura principal de la molécula del estreviol, pero tiene como diferencia de los carbohidratos en las posiciones C13 Y C19. Cuando el extracto se encuentra en un polvo seco contiene principalmente de estreviósido, rebaudiósido. Además isosteviol y dihidroisosteviol como se observa en la figura anterior (Chatsudthipong, y Muanprasat, (2009), p 42)

En 1997 extrajo el estreviósido puro, el cual se caracterizó por ser un polvo blanco e higroscópico, es decir tiene la capacidad de absorber humedad por ello es importante almacenarlo en un envase hermético para evitar ese problema. Además tuvo un poco de sabor amargo y muchos más dulces que la sacarosa de mesa (Durán; *et al.* (2012), p 204).

Estos componentes dulces son utilizados en diferentes países como por ejemplo Japón, China y Brasil, hasta se extienden en América Latina por las ventajas que contienen ante otros tipos de edulcorante como el aspártame y ciclamato también sobre la sacarosa. En el 2008 el Comité Mixto (FAO/OMS) de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) citó

que la dosis diaria de los glucósidos de esteviol es de esteviol 2-4 mg / kg de peso corporal (Hinojosa; *et al.*, (2017), p 203).

Además de contener estos componentes, presentan en sus hojas una gran cantidad de agua entre 80-85% en sus hojas. También contiene aunque en pequeñas cantidades ácido ascórbico  $\beta$ -caroteno, cromo, cobalto, magnesio, hierro, potasio, fósforo, riboflavina, tiamina, estaño, zinc, etc. Entre los productos químicos encontrados están la apigenina, austroinilina, avicularin,  $\beta$ -sitoesterol, ácido caféico, campesterol, cariofileno, centaureidin, ácido clorogénico, clorofila, kaempferol, luteolina, quercetina, estigmasterol, entre otras según (Durán; *et al.* (2012), p 204).

#### Glucósidos de esteviol

A una temperatura de 198-200°C este componente se encuentra estable, además alguna alteración al pH de 3-9 no le causa alguna fermentación. Por sus características es recomendable ser utilizada en pacientes diabéticos, por su bajo contenido calórico por ello permite la disminución de la glicemia en sangre además ayuda a disminuir la producción de caries dentales (Chatsudthipong, y Muanprasat, (2009), p 42).

Por estas propiedades ha sido de un gran impacto en la industria comercial al contener más de 30 distintos tipos de glucósidos de esteviol, son los principales componentes de las hojas secas de la planta. Presentan una aglicona en común que corresponde al esteviol teniendo como diferencia según la localización y el tipo de azúcar agregado a la misma (Flores, (2012), p 7).

Los glucósidos se caracteriza por un polvo sólido cristalino de color blanco, la cual se caracteriza por llamarse molécula noble al ser completamente un producto natural y al contener bajas calorías; además sus hojas se pueden usar en su estado natural. Al poseer una alta capacidad edulcorante, se puede realizar un té para tomar con una pequeña cantidad de sus hojas. Por lo mismo se han reportado sus efectos antihiperghlicémicos que puede ayudar en pacientes diabéticos tipo 2 (Jarma; *et al.*, (2010), párr 5).

## Extracción de los componentes

Existe varios tipos de métodos para la extracción de los componentes de la planta de *Stevia rebaudiana*, por ejemplo se encuentra un fluido supercrítico el cual se emplea un equipo SFT-150 SFE/SFR System. Además de contener varios mecanismos permite el control de la temperatura y la presión. Contiene una bomba que permite adicionar aire para elaborar altas presiones y así poder utilizar fluidos supercríticos. Se utiliza una mezcla de agua y etanol con una concentración de 70:30 v/v con 100 g de *Stevia* (Hinojosa; *et al*, (2017), p 204).

Entre los principales métodos de extracción encontrados en la literatura se encuentran extracción por fluido presurizado. Además un método más simple el cual puede ser realizado en un laboratorio simple de química la utilización de *Soxhlet*. También se emplea la utilización de la materia prima con un disolvente en un tiempo y disolvente específico o se puede aplicar el método de reflujo (Flores, (2012), p 14).

Cuando se utiliza el método de *Soxhlet*, primeramente se debe de triturar 15,5 gramos de las hojas de la planta de *Stevia* y se usa como solvente alcohol con una cantidad de 150 mL. La duración de la extracción es de cinco horas, después se debe de recuperar el alcohol utilizado mediante la roto evaporación; y se le adiciona sal de calcio para precipitar las impurezas que provocan el sabor amargo del extracto y se continúa filtrando al vacío. Finalmente se agrega carbón activado para eliminar algunos pigmentos o moléculas de alto peso molecular para obtener un extracto más puro (Delgado; *et al*, p 56)

Además se puede secar las hojas hasta un punto que se puedan manipular con facilidad. En este proceso no es recomendable que los rayos del sol peguen directamente a las hojas de la planta, ya que podría alterar los componentes químicos de las hojas. Es necesario la construcción de un secadero artificial conjuntamente con ventilación y calentamiento (Martínez, (2015), párr 41).

Otro método de más sencillez se encuentra colocando unas hojas de la *Stevia* en agua con una temperatura de 50-60 grados Celsius, dejando en remojo por 10 min seguidamente

con una filtración. La solución de sabor dulce se pasa por medio de una resina de absorción para almacenar los glucósidos de estreviol. Este mismo se mezcla con etanol o metanol de calidad alimentaria. Se continúa con el secado mediante secado al vacío o pulverización, finalmente se envasa en bolsas selladas de grado alimentaria (Carakostas; *et al*; (2008), p 53).

## Usos

Se ha demostrado en ratas, permite el descenso de la glucosa en sangre utilizando el extracto de las hojas de la planta *Stevia*. Principalmente los esteviosidos permiten un control de la glicemia por el aumento de la síntesis de insulina y además mejora la utilización de la glucosa en tejidos periféricos de las ratas diabéticas. Se han realizado estudios demostrando que el consumo de *Stevia* provoca saciedad en comparación con personas que consumieron azúcar, además permitió regular la glucosa (Durán; *et al*; (2012), p 205).

Los edulcorante ha sido sustituido por el azúcar de mesa para pacientes que se encuentran en sobrepeso o diabetes, o diferentes patologías relacionados con problemas de la glicemia. En este caso la planta de *Stevia* ha sido utilizada como un aditivo de baja concentración calórica el cual se considera un fármaco adecuado para diabéticos (Salvador; Sotelo; y Paucar (2014), p 157).

En los últimos años ha tenido un gran incremento por la utilización de productos de bajo contenido calórico o con poca caloría, es por ello que la planta *Stevia rebaudiana* ha tenido un lugar de gran importancia en los alimentos de la población por sus grandes efectos positivos en la salud de la persona que lo consume; como edulcorante para las bebidas. No obstante en refrescos comerciales, dulces, mermeladas, repostería de panadería, yogurt, chicles entre otros (Durán; *et al*. (2012), p 204).

## Antioxidante

Los antioxidantes son utilizados para evitar la formación de radicales libres y así evitar el desarrollo de cáncer o enfermedades del corazón y la diabetes. Ayudan a captar los oxígenos no demostrando efectos perjudiciales para la salud. Los componentes de la *Stevia* mediante un análisis en un laboratorio se demostró su contenido de hierro, magnesio y cobalto para presentar propiedades antioxidantes por el contenido de antocianinas en 3-glucosidos. También se comparó con el ácido ascórbico y la *Stevia rebaudiana* tiene la capacidad de eliminar los radicales libres y así evitar las reacciones (Salvador; Sotelo; y Paucar (2014), p 158).

## Antidiabético

Mediante diferentes estudios tanto en humanos como en animales principalmente en ratas los cuales se les administraron el extracto de *Stevia rebaudiana* y los estreviósidos son capaces de disminuir los niveles de la glicemia; aunque respecto con el Rebaudiósido A no se ha podido demostrar sobre efecto ante la hiperglicemia (Aranda; *et al.*, (2014), p 221).

Estudio ejecutado en un grupo de en pacientes diabéticos tipo 2, consumieron comida el cual utilizaron 1 g de almidón para mantener un control; después de la ingesta del alimento se les administró un gramo de estreviósido, tuvieron como resultados descenso de las concentraciones de la glucosa postprandial en sangre aproximadamente un 18% (Salvador; Sotelo; y Paucar, (2014), p 159).

Por medio de otros estudios en ratas diabéticas se demostró que la aplicación de estreviósidos ayuda en la disminución de la glicemia dependiendo del tiempo de administración, de igual manera con el consumo del polvo de las hojas. De igual manera en un grupo de personas consumieron 5g cada 6 horas durante 3 días, se demostró que el extracto de la *Stevia* ayudar a incrementar la tolerancia de la glucosa y así disminuir la glicemia en sangre; por este mismo resultado esta planta podría tener un manejo de la diabetes (Durán; *et al.* (2012), p 205).

Los esteviósidos permiten para el control de los altos niveles de la glicemia en el torrente sanguíneo, además de aumentar la liberación de la insulina en pacientes diabéticos tipo 2. Puede ser utilizada como un aditivo para controlar o mejorar este tipo de patología en el paciente. Realizaron una comparación entre el contenido de las hojas de *Stevia* y los esteviósidos ante los niveles de glicemia y gluconeogénesis en ratas. Al administrar 20 mg/kg de peso corporal la glicemia disminuye, por evitar el funcionamiento del pitavato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) (Salvador; Sotelo; y Paucar, (2014), p 159).

Se hizo un estudio en ratas diabéticas tipo 2 pero no obesas las cuales se les administró esteviósido de las hojas de la planta en distinto tiempo; después del lapso se les realizó pruebas acerca de los niveles de la glicemia, dando como resultado disminución de la glucosa en sangre, por permitir el aumento de secreción de insulina y disminución de la concentración de los niveles de glucagón. Cuando el extracto fue aplicado por diferente vía tanto oral o intravenosa permite la disminución de la glicemia con una dosis de 5 mg/kg hasta 200 mg/kg, por la estimulación de la liberación de la insulina por las células betas del páncreas (Aranda; *et al*, (2014), p 222).

### Antihipertensivo

Mediante una variedad de estudios realizados tanto en ratas como en un grupo de pacientes se han demostrado que el extracto de la *Stevia* posee un efecto vasodilatador y además cardiotónico, al tener la capacidad de regular los latidos del corazón y la presión. La administración del extracto de la *Stevia* en un periodo de 40-60 días en ratas se observó disminución de la presión arterial por su efecto hipotensor con una dosis orales de 25 mg / kg peso corporal por día durante 6 semanas (Salvador; Sotelo; y Paucar, (2014), p 160).

## Apetito

Por la realización de estudios comparativos se ha podido demostrar que la administración de aspartame y *Stevia* disminuyen el consumo mayor cantidad de alimento en el almuerzo o en la cena; ayudando ante de la ansiedad comparado con las personas que consumieron sacarosa; además de lo anterior permitió disminución de los niveles de la glicemia, por lo cual ayuda a controlar las concentraciones de la glucosa (Durán; *et al.* (2012), p 205).

## Antibacteriano

Se evaluó este tipo efecto de las hojas de la *Stevia* como tratamiento para sanar heridas; utilizaron ratas que presentaban diferentes heridas a las cuales se les administró 500 mg/kg, además lo compararon con povidona la cual es un antiséptico comercial. Después de 15 días con tratamiento del extracto de *Stevia* se observó un descenso de las heridas comparado con las ratas que fueron tratadas con povidona, teniendo un efecto cicatrizante. En otro estudio utilizaron lechones presentaban diarrea y se les administró 300 mg/kg del extracto de la planta y obtuvieron como resultado disminución de la diarrea además no tuvieron deshidratación ni pérdida de peso (Salvador; Sotelo; y Paucar, (2014), p 160).

## Mecanismo de acción

En el organismo del ser humano ni en ratas y cerdos las enzimas localizadas a nivel digestivo no tienen la capacidad de degradar los componentes del extracto de la planta en estreviol; aunque la microbiota bacteriana contiene principalmente *Bacteroidaceae* en la parte del ciego, teniendo la capacidad de realizarlo; mediante alterando las posiciones de la glucosa por ello la hidrólisis de la molécula de rebaudiósido A en estreviol es mucho más lenta comparado con estreviósido (Aranda; *et al.* (2013), p 220).

El esteviósido permite aumentar la sensibilidad de las células beta del páncreas y aumentando la síntesis de insulina y descendiendo la gluconeogénesis. El metabolito principal se conoce como estreviol, mediante estudios pudieron demostrar que la ingesta de estreviol puede bloquear la absorción de la glucosa. El efecto tanto del esteviósido y el estreviol no es solo evitar la absorción de glucosa a nivel digestivo, sino existe otros mecanismos como por ejemplo ser influyentes sobre genes para la estimulación de la producción de insulina. Por ello podrían actuar como antidiabéticos y ser de tratamiento en diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (González; *et al*, 2013, p 224).

Por ello la liberación de insulina va a depender de la glucosa que se encuentra en sangre, mediante la estimulación de las células beta por la glucólisis por la presencia de ATP/ADP permite que los canales de potasio los cuales son sensibles al ATP y produciendo la despolarización de la membrana plasmática, aumentando el calcio y así incrementado el proceso de exocitosis de la insulina. Tanto el esteviol como esteviósido permite que ocurra lo descrito anteriormente no solo estimulando las células beta sino expresiones de genes (Aranda; *et al*. (2013), p 224).

Los glucósidos de esteviol pasa por el tubo digestivo sin causar ningún daño o ningún cambio significativo en el cuerpo; hasta que llega al intestino delgado mediante las bacterias descritas anteriormente se puede convertir a estreviol; el cual es absorbido por la vena porta y sigue en circulación hasta ser metabolizado a nivel hepático y finalmente excretado mediante el riñón a través de la orina (Salvador; Sotelo; y Paucar, (2014), p 161).

Mediante un experimento con ratas a la cuales se les administró 125 mg/kg de esteviósido; después de ser aplicado por vía intravenosa a las ocho horas se obtuvo el pico máximo de la concentración; además a las veinticuatro horas luego de la administración fue su vida media de eliminación; aunque también se concentró principalmente en las secreciones de la bilis (Aranda; *et al*. (2013), p 221).

El esteviósido se caracteriza por presentar una molécula neutra conformada por regiones polares e hidrofóbicas; a diferencia con el estreviol que solo contiene un anillo hidrofóbico y una carga negativa en el grupo carboxílico. En un estudio realizado en ratas el esteviósido no es absorbido tanto como el estreviol, aunque presenta un limitante por las

monocapas que conforman las células CaCO<sub>2</sub>. Los mecanismos subyacentes que utilizan el esteviósido o esteviol para ser eliminados no se ha podido descubrir; no obstante tiene la capacidad de producir efectos diuréticos y natriureticos sin alterar la tasa de filtración glomerular o el flujo plasmático renal (Durán; *et al.* (2012), p 205).

Mediante otros estudios realizados *in vitro* han podido explicar que su efecto antidiabético que produce el extracto de esteviol se da por aumentar la sensibilidad de las células beta del páncreas, así produciendo mayor cantidad de insulina por ende disminuyendo la gluconeogénesis; aunque para que ocurra este tipo de efecto la concentración de glucosa se debe de encontrar alta. En diferentes estudios se han querido enfocar en la acción de esteviósido y del esteviol en el intestino específicamente en la parte del yeyuno relacionado con la glucosa, obteniendo disminución de ATP en la mucosa y provocando alteraciones en las células encargadas de la absorción siendo un resultado que podría influenciar el mecanismo del esteviol (Aranda; *et al.* (2013), p 224).

Los extractos de la *Stevia* en la actualidad han sido ampliamente comercializados a nivel mundial por sus propiedades que contiene como edulcorante natural con baja cantidad calórica, antihipertensiva y antihiperlipidémicos. Se han ejecutado estudios demostrando la activación de la proteína quinasa por monofosfato de adenosina (AMP) usando extracto de la planta en células localizadas en el intestino. Teniendo como resultado que produce efectos para tratar enfermedades que se encuentra influenciados por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) como en el caso de la diabetes (Vázquez; *et al.*; (2017), p 1155).

### **Efectos adversos**

Mediante varias investigaciones el extracto de la planta de *Stevia rebaudiana* es seguro para ser consumido en los alimentos y en las bebidas. Sin embargo, a pesar de los amplios estudios no se ha podido evidenciar una posible contraindicación por ello puede ser administrado en adultos que padecen diabetes; tanto se ha podido identificar algunos posibles efectos secundarios perjudiciales para la salud del paciente. Se ha administrado altas

concentraciones de glucósido de esteviol hasta 1000 mg por día y no provocó ningún efecto en el paciente diabético tipo 2 (Salvador; Sotelo; y Paucar, (2014), p 161).

El esteviósido no ha presentado ninguna toxicidad hasta el momento de estudios realizados; además como se citó anteriormente el consumo de manera crónica en tiempo prolongado causa poco riesgo en la salud de los pacientes respaldos por varios estudios realizados en humanos. Por ejemplo al administrar cantidades altas desde 550 mg/ kg; lo cual equivale como 200 veces más de la máxima ingesta durante 2 años, no presentaros ni un efecto secundario. Lo único que se demostró que permite reducir la presión arterial y la disminución de las altas concentraciones de glicemia; además las interacciones con otros fármacos se desconocen (Durán; *et al.* (2012), p 204).

Mediante análisis tanto in vitro como en in vivo, se han estudiado las bacterias y los linfocitos humanos. Los cuales demuestran que los esteviósidos no producen mutaciones en las bacterias; sin embargo en los linfocitos tanto les provocó alteraciones en los cromosomas. Los análisis in vivo se han desarrollado en ratas la cuales no han presentado ninguna evidencia de carcinogénesis (Aranda; *et al.* (2013), p 221).

Además, según el Comité Mixto FAO / OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios las hojas de la *Stevia rebaudiana* las cuales son utilizadas en pacientes diabéticos y manipuladas en diferentes estudios. Mediante distintos investigaciones el extracto se considera no tóxico, no mutagénico ni carcinógeno; aunque se están realizando mayores estudios acerca de sus efectos que puede producir (Shivanna; *et al.*; (2013), p 103).

### CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente apartado contiene información acerca del método el cual se utilizó para desarrollar el trabajo de estudio, con su correspondiente descripción. Además las fuentes que se utilizaron como guía y apoyo para la ejecución sobre el tema. Se incluye los criterios tanto los de inclusión y exclusión.

Los artículos de inclusión deben de contener información acerca de la enfermedad diabetes mellitus tipo 2, además características en general sobre esta patología. También sobre las características antidiabéticas de la *Stevia rebaudiana*, adicionalmente los efectos que produce en el organismo. Por otra parte, datos de los medicamentos hipoglicemiantes utilizados en la diabetes mellitus tipo 2; además de las complicaciones que padecen las personas diabéticas, finalmente estos artículos deben tener de antigüedad no más de 10 años, ya que esto permite que la información sea más reciente y que sean de idioma inglés o español.

Los artículos excluidos son los que contiene información acerca de la diabetes tipo 1, o cualquier otra clasificación de esta enfermedad. Además si presentan distintas maneras de extracción de la planta de *Stevia rebaudiana*, o el cuidado de la misma. No obstante, de los medicamentos hipoglicemiantes aplicados en diabetes mellitus tipo 1, como por ejemplo la insulina. Igualmente los documentos que tengan más de 10 años de antigüedad son descartados, y cualquier otro tipo de idioma que sea diferente a los escritos anteriormente.

No obstante, se presenta las categorías de análisis con su respectiva definición conceptual respaldada con su referencia, también las fechas de la realización de cada avance del trabajo de graduación.

#### **Método**

El presente trabajo será realizado mediante una revisión bibliográfica sobre los temas más principales e importantes acerca del trabajo de investigación mediante la

utilización de diferentes artículos. En este caso sobre la enfermedad diabetes mellitus, primeramente; además, el uso de los medicamentos hipoglicemiantes en esta misma patología y como último acerca de la planta *Stevia rebaudiana* sobre sus propiedades antidiabéticas.

Los artículos que son de inclusión, son los que contienen información acerca de la enfermedad de la diabetes tipo 2, y la administración de los medicamentos hipoglicemiantes en este tipo de pacientes, además relacionados con el uso de la planta de *Stevia rebaudiana* con sus respectivas propiedades; los cuales tiene que ser máximo 10 años de antigüedad, y de idioma inglés o español. Respecto los de exclusión, son cualquier otro idioma fuera de los anteriores, y que sea mayor a 10 años de antigüedad, también que contenga información sobre los otros tipos de diabetes.

### **Fuentes de información**

Este capítulo consiste en la descripción de la diabetes mellitus como el uso de la planta *Stevia rebaudiana*. Los cuales son ordenados cronológicamente para llevar un orden del tiempo de los estudios efectuados. Se exponen revisiones bibliográficas de diferentes fuentes como Scielo, Elsevier, Dianet, Pudmed y Redalyc, tesis realizadas en la Universidad de Costa Rica (UCR), datos extraídos de la CCSS, además de la OMS y artículos científicos tanto a nivel internacional como nacional, las cuales se utilizaron como fuente de información acerca de la característica de la diabetes, del uso de *Stevia* como edulcorante e investigaciones sobre sus propiedades medicinales y la forma de su cultivo en Costa Rica teniendo al final un total de 15 documentos, tanto artículos científicos como libros y trabajos de graduación.

Tabla 4. Fuentes de información

Artículo	Resumen
2007, Sánchez G, Historia de la diabetes, Cochabamba.	Cita la historia sobre la diabetes, en qué año se presentó los primeros síntomas de esta enfermedad, y quiénes fueron los que investigaron más sobre esta patología además sobre el descubrimiento de la insulina, y siguientes estudios de la misma en el cuerpo humano, y qué relación tenía con la diabetes.
2008, Noda, R; Pérez, E; Malaga, G; y Aphan, M, Conocimientos sobre su enfermedad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden a hospitales generales, Lima.	Consistió sobre qué tanta información tenían las personas que se encontraban internadas en el hospital Nacional Arzobispo Loayra y hospital Nacional Cayetano Heredia acerca de la enfermedad de la diabetes mellitus tipo 2; lo cual pudieron demostrar que hay escaso conocimiento lo cual es importante brindar mayor información utilizando diferentes medios para poder disminuir los casos,
2008, Barriocanal, L; Palacios, M; Benítez, G; Benítez, S; Jiménez, J; Jiménez, N; Rojas, V. <i>Stevia</i> en Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetic, Paraguay	Describieron los componentes de la <i>Stevia</i> , siendo el esteviol el principal de ellos, teniendo efecto sobre la presión alta y el aumento de la glucosa en sangre; utilizaron grupos de personas las cuales las dividieron según la diabetes y cambios de la presión, los cuales tuvieron como resultado que este componente es consumido como edulcorantes.

<p>2009, Agramonte, M, Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos tipo 2, Habana.</p>	<p>Se utilizaron pacientes diabéticos tipo 2 para obtener cuales eran los factores de riesgo más comunes, como por ejemplo HTA, falta de actividad física, aumento del colesterol en sangre, fumado, sobrepeso, además que tanto afecta sobre el desarrolla de una placa de ateroma, lo cual estos citados anteriormente son predisponentes para provocar aterosclerosis, el cual el aumento de la presión es la principal.</p>
<p>2009, Valdés, Eduardo; y Bencosme, N, Frecuencia de la hipertensión arterial y su relación con algunas variables clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Habana.</p>	<p>Se estudiaron pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 presentes en el Centro Atención al diabético de Bayamo relacionados con la predisposición de la hipertensión arterial. Los cuales se les tomaron información personal como edad, cuándo fue diagnosticado como diabético, cómo es su alimentación entre otros datos. Finalmente la HTA es el factor de riesgo más común en pacientes diabéticos tipo 2</p>
<p>2009, Sanz, I; y Martínez A, Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal, Madrid.</p>	<p>Se realizó análisis de varios artículos sobre las complicaciones que puede presentar la persona diabética adema cuáles son las rutas principales del desarrollo de la enfermedad, además que relación contiene con la periodontitis</p>
<p>2010, Kujur, R; Singh V, Ram M, Yadava, H; Singh, K; Kumari S, Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of <i>Stevia rebaudiana</i> in</p>	<p>Se hizo un estudio a los componentes de la Stevia, utilizando ratas a los cuales se les provoco la diabetes experimento en ratas, los cuales se le administró 2 gramos de planta durante 28 días dando</p>

alloxan-induced diabetic rats, Estados Unidos.	como resultado disminución de la glucosa en las ratas.
2012, Flores, E, Extracción de un edulcorante a partir de plantas de <i>Stevia rebaudiana</i> cultivadas en Costa Rica, Costa Rica.	Consistió en métodos de como extraer los componentes de la planta de <i>Stevia</i> , como por ejemplo el esteviosido. Demostró que las plantas que eran cultivadas en el territorio nacional, contenía en las hojas más cantidad de esteviosido contra la literatura.
2014, Herrera, P; Bonilla, L; Palacios, M; Valencia, J; Sánchez, F; Salomé, J; y Silveira, M., Características clínicas en los pacientes diabéticos que acuden por primera vez a una consulta nefrológica en hospitales públicos de Lima, Lima	La diabetes se considera la más importante patología que provoca daño a nivel renal, por ello se quería conocer acerca de la información de los pacientes diabéticos que se obtenía en la primera cita con el nefrólogo; como por ejemplo sobre el uso de los medicamentos que utilizaban para la enfermedad, problemas con los niveles del colesterol, los triglicéridos, HTA, obesidad, problemas cardiovasculares. Aunque la mayoría de los pacientes no tenían un control adecuado de su salud, por lo cual se debe aumentar la educación acerca de la diabetes.
2014, Carramiñana, F, Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual, de los hipoglicemiantes orales utilizados en la DM2 en monoterapia o combinados, España.	Por el crecimiento descontrolado de la DM2, ha provocado pérdidas económicas, ya que se requiere el consumo de medicamentos hipoglicemiantes como tratamiento para la disminución de una posible complicación, pero es importante tener conocimiento de sus efectos en la salud, por ello se estudia los tipos de fármacos

	que son utilizados en DM2, ya que algunos son usados específicamente en pacientes diabéticos con daño renal, cardiaca o fallo hepático.
2015, González, I; Tamayo, O; Barbosa, E; Segura, M; Moguel, Y; y Betancur, D, Desarrollo de una golosina tipo “gomita” reducida en calorías mediante la sustitución de azúcares con <i>Stevia rebaudiana</i> , España.	Principalmente en niños, el consumo de gomitas son muy frecuentes, por ellos se quiere realizar recetas con azúcares que no aporten tanto contenido calórico, y así evitar el crecimiento de la glucosa. La <i>Stevia</i> se considera una planta con capacidad de transmitir dulzor el cual es seguro para la salud, el cual se utilizó como el ingrediente principal para la gomita y fue de buen gusto para los niños comparada con gomitas a las cuales se le agregó azúcar.
2015, Vargas, A Estabilidad y aceptación de un edulcorante obtenido a partir de hojas de <i>Stevia rebaudiana</i> cultivadas en Costa Rica, Costa Rica	Por el aumento del uso de la <i>Stevia</i> , es importante conocer acerca de las posibles interacciones o cuales son las sustancias que podría tener interacción principalmente con la combinación de componentes orgánicos para la industria alimentaria. Concluyendo que la capacidad del dulzor depende de las características propias del alimento, por ello, cuando se le agrego <i>Stevia</i> al té frio, provoco un sabor amargo al té, aunque siendo el esteviosido un sabor dulce.
2015, Martínez, M., <i>Stevia rebaudiana</i> (Bert.) Bertoni. Una revisión, Chile.	La <i>Stevia</i> se conoce por sus propiedades medicinales, los cuales estudios han podido demostrar efectos positivos en pacientes diabéticos tipo 2, por contener glucósidos con bajo contenido calórico,

	<p>por ello el estudio consistió revisar acerca de la planta además de las técnicas de cultivo. La Stevia tiene otras funciones como cosmetológicas, mejoramiento de terrenos, y como suplemento alimenticio.</p>
<p>2016, Miranda, R, Comportamiento de la diabetes mellitus en el consultorio médico popular Ayacucho, Pilar del Río</p>	<p>En forma general la diabetes se ha considerado unas de las enfermedades que afecta la salud de las personas. En este artículo se determinó características generales de los pacientes como edad, sexo, predisposición de diabetes, los factores de riesgo más importantes como las complicaciones entre ellas retinopatía diabética, la cual es la principal. Es importante tener un control sobre la salud del paciente diabético para disminuir los casos de complicaciones que son peligrosos para la salud.</p>
<p>2017, López, O; Ávila, R; Moreno, M; Álvaro, M; Pérez, S; Aguilar, P y Navarro, A, Desarrollo de un postre lácteo (tipo cajeta) sin azúcar añadido y bajo índice glicémico, México.</p>	<p>En el territorio de México, ha existido un aumento de las personas con sobrepeso, los cuales son predisponentes de diabetes; a pesar de ello los comercios no han implementado postres de bajo contenido calórico, por esta situación se realizó este estudio para la elaboración de un dulce agregando inulina y Stevia. El cual puede ser consumido por aquellas personas que no pueden ingerir alta cantidad de azúcar.</p>

## **Categorías de Análisis**

En este apartado será expuesto las categorías de análisis, las cuales son utilizadas para el desarrollo del tema de investigación.

### ***Stevia rebaudiana***

Planta que pertenece a la familia Asteraceae, la cual se clasifica como herbácea. En Brasil y Paraguay, son los países que se cultivan más por su alto contenido de glucósidos (Salvador, Sotelo, y Paucar, 2014 p 158).

### **Medicamentos hipoglicemiantes**

Son administradas cuando la persona diabética el tratamiento no farmacológico como la dieta y el ejercicio no tuvieron éxito en la disminución o el control de la glicemia en un determinado tiempo (Reyes, et al, 2016, parr 28).

### **Sulfonilureas**

Estimula las células betas del páncreas para que sinteticen insulina. (Reyes, et al, 2016, párr 28).

### **Meglitinidas**

Tiene similar función que las Sulfonilureas (Reyes, et al, 2016, parr 28).

### **Biguanidas**

Permite elevar la utilización de la sustancia de insulina en los tejidos periféricos, además la sensibilidad de la misma. (Reyes, et al, 2016, parr 29)

### **Tiazolidinedionas**

Su efecto es un poco menor comparado con las Sulfonilureas. (Reyes, et al, 2016, párr 29).

### **Inhibidores de las alfa glucosidasas**

Permite hacer lento la digestión, así disminuyendo la hipoglicemia después de comer. (Reyes, et al, 2016, parr 29).

### **Inhibidores de DPP4**

Bloquea la enzima permitiendo que GLP-1 permanezca mayor tiempo mejorando la secreción de insulina. (Reyes, et al, 2016, parr 29).

### **Análogos de las incretinas**

Permite bloquear la liberación del glucagón por ende aumenta la insulina (Reyes, et al, 2016, párr 29).

## **Insulinas**

Permite evitar la producción de la azúcar a nivel hepático (Reyes, et al, 2016, párr 29).

## **Inhibidores de la SGLT2**

Permiten bloquear la reabsorción de glucosa a nivel del filtrado renal y bloquean de manera competitiva las proteínas encargadas de importar el sodio y glucosa (Galindo; *et al*, (2013), p 401).

## **Diabetes mellitus tipo 2**

Alteración metabólica que tienen como semejanza el aumento de la glucosa. Es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas, y las grasas, además un desorden en la cantidad de insulina y en los requerimientos que se encuentran disponibles (Grossman; y Mattson, 2014 p 2533).

## **Retinopatía diabética**

Es la principal complicación de pérdida de visión; por alteración de los vasos sanguíneos que se encuentran en la capa posterior del ojo o la retina, provocando una disminución de la vista hasta llegar a la ceguera. (OMS, 2018. Parr 3).

## **Nefropatía**

Esta se presenta cuando los vasos de menor calibre ubicados en el riñón se encuentran dañados, por lo mismo pueden desarrollar insuficiencia renal y hasta la muerte. (OMS, 2018. Párr 7).

## **Neuropatía**

Por padecer de diabetes hay un problema por el aumento de la glucosa, por ende afectando la circulación de la sangre que llega a los nervios, causando daño a los mismos y provocar pérdida de la sensorial principalmente en miembros inferiores. (OMS, 2018. Parr 11)

## **Enfermedades cardiovasculares**

Por el aumento de la glicemia hay peligro de desarrollar aterosclerosis o pérdida de elasticidad de las arterias hasta llegar a una obstrucción, provocando disminución del llenado de sangre a nivel cardiaco, causando infarto de miocardio. . (OMS, 2018. Parr 16).

## **Componentes de la Stevia**

Estas se encuentran presentes principalmente en las hojas de la planta, aunque depende de la forma de su cultivo y las técnicas de cosecha. Tienen bajo contenido calórico, caracterizados por ser más dulces comparados con la sacarosa de mesa (Salvador, Sotelo, y Paucar, 2014 p 158).

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente apartado se expondrá los resultados obtenidos sobre el tema de investigación, tomando como base para ser desarrollados los tres objetivos específicos escritos anteriormente. Se va a realizar una comparación o discusión de estudios o de artículos científicos con sus correspondientes autores, de igual manera según los objetivos específicos escritos en el primer capítulo.

Primeramente, es importante recordar cuáles eran los objetivos específicos, el cual se empezará con el primero: reconocer los efectos antidiabéticos que produce la *Stevia rebaudiana* en personas diabéticas tipo 2.

### **Efectos antidiabéticos**

Cuando una persona es diagnosticada diabética, principalmente diabetes tipo 2, el médico que lleva su caso clínico le prescribe medicamentos con el objetivo para disminuir la concentración de glucosa en sangre o evitar su producción; la cual se encuentra alterada en este paciente y así para mantener los niveles normales. Este tipo de tratamiento tiene diferentes funciones, su principal función es provocar efectos antidiabéticos, es decir, disminuir problemas producidos por este tipo de patología.

En las últimas décadas la población de casos ha crecido considerablemente tanto a nivel nacional como internacional, se estima para el 2030 llegue a una cifra de 438 millones de personas entre una edad de 45 a 64 años sean diabéticos. Por esto mismo los medicamentos hipoglicemiantes han tenido un aumento en su uso y así sus efectos secundarios, por lo cual se ha querido incrementar la utilización de plantas naturales, para aprovechar sus propiedades medicinales y disminuir estos mismos efectos; o ser un coadyuvante. (Reyes; *et al*, 2016).

Los componentes de diferentes plantas naturales se han usado como compuestos importantes o agentes farmacológicos en la diabetes. Es por eso que distintos tipos de plantas se han combinado con el tratamiento para la diabetes mellitus. Antes del descubrimiento de la insulina, las únicas opciones para el tratamiento eran las prácticas tradicionales, como por ejemplo la metformina se extraía de la planta *Galega officinalis*; también se encuentra la *S. rebaudiana*, siendo estas de origen natural (Kujur; *et al*, 2010, parr 8).

La *Stevia rebaudiana*, descubierta desde 1887, ha sido manipulada por mucho tiempo por sus propiedades medicinales por los nativos como un edulcorante, siendo este 300 veces mucho más dulce comparado con la sacarosa. A través del tiempo este tipo extracto ha tenido diferentes procesos de extracción, es decir poco a poco se ha podido aislar sus componentes como por ejemplo los estreviósidos y el esteviol (Martínez, 2015); (Durán; y Rodríguez; *et al*, 2012) y

Fue hasta 1931-1952 que se pudo obtener realmente la purificación del extracto y obtener su respectiva estructura química, que consiste en un diterpeno; por medio de este el estreviósido se encuentra conformado por tres moléculas de glucosa y un aglucón que consiste la combinación de una glucosa para formar un glucósido. Por estas características el extracto de la *Stevia* en diferentes países se han usado en este caso por contener baja concentración calórica se ha podido demostrar que tiene efecto antidiabético, ya que permite la disminución de glucosa en sangre y además su regulación (Barriocanal; *et al*, 2008, p 37).

Tabla 5 Resultados obtenidos en pacientes diabéticos y no diabéticos que consumieron extracto de Stevia

	Glucósidos esteviol (n = 15)		Placebo (n = 15)	
	Base	Postoperatorio	Base	Postoperatorio
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28.7	29.2	30.1	30.2
24-hPAS( mmHg)	126.3	124.3	127.9	124.9
24-hPAD( mmHg)	77.3	74.7	76.7	77.4
Glucosa(mg/dL)	151.2	133.8	131.3	118.9
Insulina (uUI /mL)	13.3	11.6	14.7	15.3
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.8	6.6	6.8	6.8
Total colesterol(mg/dL)	186.9	175.1	172.7	173.8
HDL-C (mg/dl)	44.6	43.5	44.6	40.8
LDL-C (mg/dl)	111.4	107.8	93	110.2
Triglicéridos (mg/dL)	143.2	153.7	133.8	128.1
Creatinina (mg/Dl)	0.9	0.9	0.9	0.8
CPK (U/L)	33.1	34.8	48.5	38.8
AST (U/L)	19.8	19.3	22.0	22.4
ALT (U/L)	21.3	22.8	21.1	21.6
cGT (U/L)	25.6	27.9	23.4	27.2
Sodium (mEq/L)	138.6	141.5	139.5	140.9
Potassium (mEq/L)	4.2	4.6	4.4	4.4
Chloride (mEq/L)	100.2	101.9	100.4	101.5

Nota: Barriocanal; *et al*, 2008, p 38.

En los resultados de la tabla anterior, utilizaron un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2, a los cuales se les administró una dosis de 250 mg cada ocho horas durante tres meses; siendo los datos de gran importancia los valores de la glucosa, hemoglobina glucosilada. Los glucósidos de esteviol, el cual es su principal principio activo que contiene las hojas cuando son extraídas, provoca una disminución de la glucosa en pacientes diabéticos tipo 2 de 17,4 mg/dL, además del valor de la hemoglobina glucosilada un descenso de 0.2%. Mediante estos resultados, entre mayor sea la concentración de la glicemia en un paciente diabético mayor disminución tendrá (Barriocanal; *et al*, 2008, p 38). (Kujur; *et al*, 2010, parr 24).

Los resultados obtenidos en la Tabla 4 se respaldan mediante diferentes investigaciones, ya que plantean que los efectos de los glucósidos de esteviol dependen del estado del sujeto, además si son realizados los experimentos en animales y en personas con diabetes o no. En los estudios en ratas la liberación de la insulina va a depender de la glucosa a esteviósido, es por eso cuando se les administra 25 mg/kg/día en un periodo de seis semanas, tienen una disminución de la glucosa; aunque si son ingeridos en ratas no diabéticas no tienen ningún cambio . (Barriocanal; *et al*, 2008, p 37).

De la misma manera se ejecutó una prueba estándar utilizando 1 g de esteviósido en pacientes diabéticos tipo 2 el cual obtuvieron como resultado disminución de la glucosa postprandial de un 18%. (Durán; *et al*, (2012)). (Salvador, (2014)). En otro estudio cuando se administra el extracto por vía oral con una dosis de 1 g con comidas, el paciente diabético tiene un descenso de la glicemia en sangre. Por lo que concluyeron que los efectos son realizados cuando las concentraciones de la glucosa son altos, como por ejemplo en un paciente diabético; aunque si el paciente no es diabético y consume el extracto no existe riesgo de una hipoglicemia (Barriocanal; *et al*, 2008, p 41).

Mediante los estudios descritos anteriormente el contenido del extracto de la *Stevia rebaudiana*, si se consume pequeñas cantidades pero en un lapso de tiempo prolongado, se va obtener resultados en los niveles de glucosa en sangre también en la hemoglobina glucosilada pero en pequeña cantidad, aunque cuanto mayor sea la concentración de glucosa, mayor disminución tendrá . Sin embargo si se administra de manera contraria, es decir, pocos

días pero aumento su dosis, de igual manera se observa disminución en los niveles de la glucosa en sangre aunque no tan efectiva cuando los niveles de la glicemia son altos y la administración es extensa; por estos efectos el extracto de la *Stevia* se considera hipoglicemiante (Durán; *et al*, 2012).

Los responsables de estos efectos son los glucósidos de esteviol que se concentran en mayor cantidad en sus hojas y su metabolito principal es el esteviol, ambos permiten disminuir los niveles de la concentración de azúcar que se encuentra en sangre por el descenso del piruvato carboxilasa, ya que esta sustancia forma parte del proceso de la gluconeogénesis. Además ambos permite disminuir los niveles de la glicemia por la estimulación en las células beta del páncreas (Salvador, (2014), p 159).

Tabla 6.Efectos del extracto de la *Stevia rebaudiana* en ratas diabéticas

tratamiento	Dosis (mg)	n	Día 0	Día 1	Día 5	Día 7	Día 14	Día 28
<b>Control normal</b>	-	6	90.83	89.00	83.33	85.66	77.66	82.00
<b>Control diabético</b>	-	3	214.5	219.16	224.66	230.66	234.33	239.33
<b>Agua + extracto</b>	100	3	220.16	217.16	213.83	212.00	193.50	137.66
	50	3	220.00	219.50	218.66	216.50	209.83	161.83
<b>Éter + extracto</b>	100	3	209.66	209.50	206.50	230.33	197.33	168.00
	50	3	220.83	221.16	219.83	216.33	203.16	171.83
<b>Metanol + extracto</b>	100	3	218.66	218.33	217.50	216.33	202.00	181.16
	50	3	232.00	231.50	230.50	226.83	210.33	163.33
<b>Glibenclamida+ extracto</b>	5	3	211.00	192.16	124.83	119.33	108.16	101.83
<b>Glibenclamida+ Extracto + Agua</b>	50	3	208.16	205.83	200.50	193.00	154.66	100.50

Nota: Kujur; *et al*, 2010.

Dicho anteriormente sobre el efecto antidiabético que desarrolla el extracto de la *Stevia*, este depende de los niveles de la glucosa vrs glucósidos de esteviol, se demuestra mediante los resultados obtenidos en la tabla 5; cuando se administró agua y el éter combinado con el extracto de la *Stevia* con la dosis más alta, este sería de 100 mg, las ratas tuvieron y se administrada durante 28 días, ayuda a disminuirlos desde 83 mg/dL mayor disminución de la glicemia , los cuales descendían entre mayor tiempo se les administraba, esto se da por el aumento a la producción de la insulina (Kujur; *et al*, 2010).

Al comparar la glibemipirida y la *Stevia* siendo administradas de manera separa se producen un efecto antidiabético, a pesar que sea la más potente de las Sulfonilureas, al tomar una taza de té con el polvo de las hojas secas de *Stevia* una dosis de 250 mg / kg se demostró ser un potente hipoglicemiante aunque menos efectiva que la glibemipirida; aunque el esteviósido ayuda a regular los niveles de la glucosa por el aumento de la secreción de la insulina, y mejorando el uso de la glucosa en tejidos y musculo. No obstante, combinar glibenclamida con *Stevia* disuelta en agua con una dosis 50 mg/ kg en un lapso de 28 días permite la disminución de la glicemia hasta 108 mg/dL como se observa en la tabla 5; por la disminución de la producción del glucagón y el aumento de la producción de insulina (Kujur; *et al*, 2010).

Figura 7. Valores nutricionales de la *Stevia* rebaudiana

Nutrientes	Valores (g/kg)
<b>Humedad</b>	0.70
<b>Proteína</b>	0.98
<b>Grasa</b>	0.40
<b>Fibra</b>	1.20
<b>Total carbohidratos</b>	6.26
<b>Ceniza</b>	0.92
<b>Hierro</b>	0.02
<b>Calcio</b>	0.02

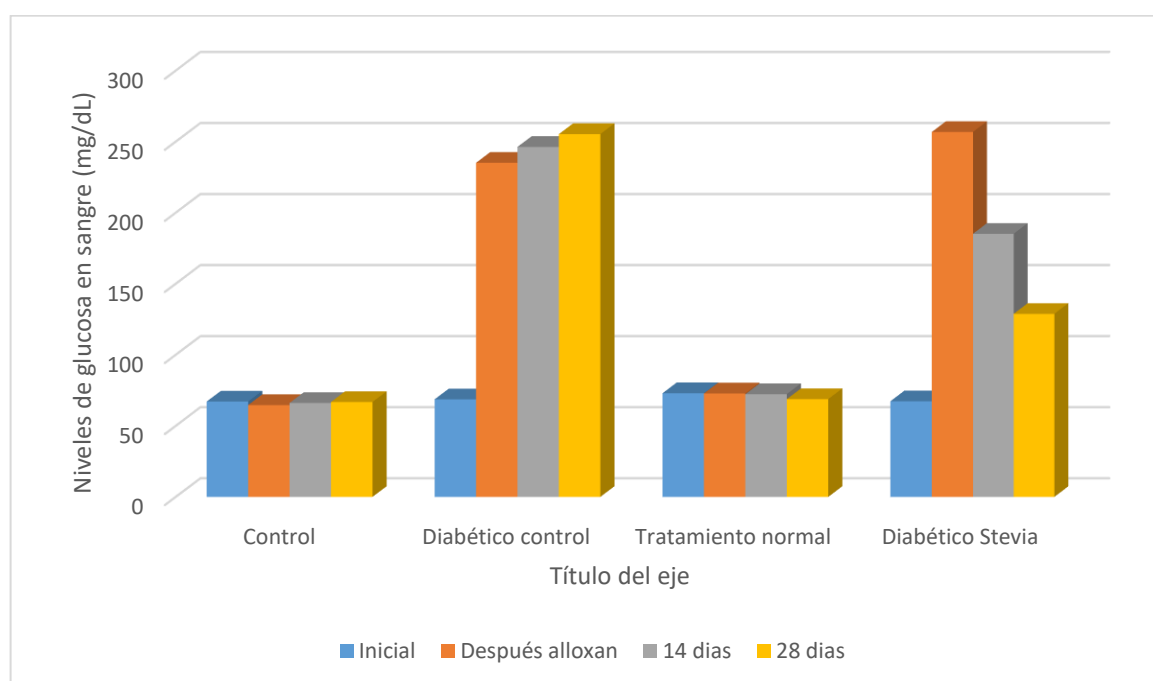
Nota: Ritu; y Nandini; (2016).

Esto se debe al ser componente natural que no aporta altas cantidad de contenido calórico el cual se observa en la tabla 6, también es utilizado por sus propiedades antiácidas, cardiotónicas y se diferencian de los demás edulcorantes por su sabor más dulce; además por la disminución de la glicemia. Mediante estudios se ha podido demostrar la seguridad en su consumo. No obstante, además de sus efectos antidiabéticos ayuda al mejoramiento de la hipertensión y utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por el favorecimiento de la liberación de la insulina por el páncreas (Jarma; Combatt; y Cleves; (2010), p 200).

Lo escrito anteriormente se respalda también por Martínez mediante un artículo citó que los médicos de hoy en día tratan pacientes con diabetes con la *Stevia rebaudiana*, lo recomiendan por sus propiedades para la disminución de la glucosa en sangre cuando no se encuentran dependientes de la aplicación de la insulina. Es por ello que se conoce como la molécula noble al ser una planta natural y poder ser consumida o utilizada en su estado natural y aportando bajas calorías; siendo un ayudante de la diabetes mellitus 2. (Martínez, (2015), p 10) y (Jarma; Combatt; y Cleves; (2010), p 200).

Estudios realizados en ratas diabéticas a los cuales se les administró extractos de la planta de *Stevia* tuvieron resultados positivos ante los niveles de glucosa en sangre. Ya que los esteviósidos permiten el incremento de la producción de insulina y el uso de la misma en tejidos periféricos y en los músculos en las ratas diabéticas. Respecto en humanos la administración de cinco gramos cuatro veces al día durante tres días permite la disminución de la glicemia por lo cual concluyeron que el extracto tiene un potencial para ser utilizado en DM2 (Durán; *et al*, 2012, p 204).

Figura 8. Efectos del extracto de la *Stevia rebaudiana* durante 28 días



Nota: Sharma; Yadav; y Manivannan; 2012, p 127

Respecto en la figura anterior el extracto de la *Stevia rebaudiana* dio como resultado que ayuda para la disminución de la glucosa en sangre durante la administración de un periodo de 28 días. Primeramente, se utilizaron ratas para realizar el estudio, a los cuales se les provocó la diabetes mediante alloxan, divididos en cuatro grupos diferentes. Como se observa en la figura 8., en las ratas diabéticas tratadas con Stevia con una dosis de 250 mg/kg tuvieron una disminución de la glicemia entre mayor fuera el tiempo de administración y mayor cantidad de la glucosa; a diferencia de los demás se mantuvieron los valores o más bien aumentaron. Por lo cual concluyeron que el extracto es un coadyuvante para el descenso de la glucosa (Sharma; Yadav; y Manivannan; (2012), p 127).

Por sus características su uso en la industria alimentaria ha tenido un gran impacto positivo al ser un producto natural y contiene cantidades bajas de calorías puede ser utilizada por personas con problemas o enfermedades crónicas degenerativas entre ellas se encuentran la obesidad, hipertensión y principalmente la diabetes. Mediante distintos estudios se ha podido demostrar sus beneficios que tiene para la salud; además la FDA en el 2007 la reconoció como una planta segura para su consumo (Vásquez; *et al*; (2017), p 1156).

Los glucósidos de esteviol al ser demostrados seguros, por ello su comercio ha ido en aumento en países por ejemplo Japón, China, Taiwán, Corea del Sur, Malasia y la mayoría de Sudamérica, siendo su uso diariamente como edulcorante no han reportado algún posible efecto adverso. Puede ser utilizado como un suplemento por su contenido de glucósidos entre los principales el esteviol además de uso farmacológico en distintos pacientes. Específicamente en Japón, el 40% consumen el extracto de la *Stevia*, siendo cultivada y usada en diferentes alimentos en otros lugares de Asia; siendo China el principal exportador mundial del esteeviósido (Barriocanal; *et al*; (2008), p 40) y (Durán; *et al*, 2012, p 204).

Además, por el tipo de estructura de los glucósidos de esteviol no son metabolizados por sí mismos, necesitan bacterias para poder ser descompuestos; por ello son considerados como dietéticos. También al mantener su estabilidad en altas temperaturas, no son

fermentados en cambios de pH; son utilizados para evitar la formación de caries ya que mata la bacteria *Streptococcus mutans*, siendo la principal responsable de la creación de la placa en los dientes; por lo que son recomendados para personas diabéticas.

Es por eso que en Estados Unidos la *Stevia* es el principal sustituto del azúcar, ya que un cuarto de una cucharadita de extracto de las hojas equivale a una cucharadita de azúcar; por lo que en América del sur es utilizado como ayuda natural para la diabetes y la hipertensión. Se demuestra mediante estudios en animales y en humanos diabéticos su poder antihiperглиcemiante. No obstante, los esteviósidos disminuyen los altos niveles de glucosa y aumenta la secreción de la insulina siendo considerado como aditivo para mejorar la diabetes (Hinojosa; *et al*; (2017) p 203).

Se demostró mediante un estudio realizado en sujetos sanos, a los cuales se les administró una dosis de 1000 mg/ d de rebaudiósido A durante 16 semanas, no hubo ninguna alteración en sus presiones arteriales o los valores de la glicemia. Tuvieron como principal resultado que el extracto de la planta de *Stevia rebaudiana* puede producir un cambio en esos valores cuando son pacientes que presentan hipertensión o DM2 (Maki; *et al*; (2008), p 551).

No obstante, al ser administrado el extracto de la planta en ratas diabéticas durante cuatro semanas, les causó alteraciones en los niveles de la glicemia plasmática, descendiendo su concentración por medio de su mecanismo ya que podría estar influenciando el transporte de la glucosa o su eliminación (Shivanna; *et al*; (2013), p 108).

Igualmente, a un grupo de sujetos diabéticos tomaron del extracto de las hojas en un periodo de 60 días midiendo los niveles de la glucosa postprandial y en ayunas. Los resultados obtenidos se compararon contra otro grupo que no habían sido intervenidos con la *Stevia*. Obteniendo disminución de la glicemia en el grupo de personas con *Stevia*, por lo que concluyeron que este tipo de planta tiene propiedades insulínótropicas y puede desempeñar efectos como tratamiento en la DM2 (Ritu; y Nandini; (2016)).

Mediante una variedad de estudios realizados tanto en humanos como en animales principalmente en ratas; se ha podido demostrar que el extracto de las hojas de la planta de *Stevia rebaudiana* tienen efectos antidiabéticos en pacientes que padecen DM2 principalmente los que mantienen cantidades altas de glicemia en sangre demostrados en los

estudios anteriores; además se considera una planta segura aunque no se ha podido demostrar sus efectos negativos que puede provocar hasta en este momento. Aunque se continúa sus investigaciones y estudios para conocer más sobre este tipo de planta y de sus propiedades que contiene.

Aunque para el 2010 la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) concluyeron principalmente respaldos por diferentes estudios realizados que el extracto de la *Stevia* todavía no se ha podido demostrar riesgos de toxicidad en las personas. También según la FDA se considera apropiado para ser utilizado en bebidas y alimentos, clasificándolo como GRAS (generalmente reconocido como seguro).

Respecto en el segundo objetivo: caracterizar los efectos de la *Stevia rebaudiana* en las complicaciones provocadas por la patología de la diabetes mellitus tipo 2.

### **Efectos de la *Stevia rebaudiana* en las complicaciones**

Existen cuatro complicaciones más perjudiciales que se caracteriza la persona diabética tipo 2, el cual puede presentarse si el paciente no se mantiene con el tratamiento correcto, o quizás hubo abandono del medicamento por los efectos que suelen provocar o no siguen los cuidados necesarios en el estilo de vida que debe de mantener. A continuación se van a exponer las cuatro complicaciones que una persona diabética podría padecer o se encuentra expuesta y los efectos del consumo de la *Stevia rebaudiana* en las mismas.

#### **Retinopatía diabética**

Hay una alteración en los vasos sanguíneos que se encuentran en la capa posterior del ojo o localizados en la retina. Cuando existe un daño en estos vasos provoca una complicación en la visión, desde disminuirla hasta llegar a la pérdida de la visión (OMS, 2018. Parr 3).

Además se considera la principal complicación que desarrollan las personas con diabetes mellitus en un tiempo prolongado. Este tipo de patología se caracteriza por ocasionar alteraciones en el funcionamiento de la retina, hasta provocar pérdida de la visión; al controlar la diabetes disminuye el riesgo de padecerla (Dubón; y Mendoza; (2012), p 53).

Es por ello que el principal tratamiento para esta complicación es la prevención. En la persona diabética tipo 2 no controlada contiene altos niveles de glucosa en sangre, lo cual provoca daños en los vasos en la retina, ya que al presentar un tamaño considerable comparado con el vaso sanguíneo en este lugar, va rosando las paredes del vaso durante un tiempo prolongado y causando el daño (Tenorio; y Ramírez, 2010).

Se ha demostrado que el control de la glicemia de manera frecuente, así revisiones del fondo del ojo en pacientes diabéticos es de gran importancia. Además del control de la hipertensión, realizar ejercicio diariamente y una buena alimentación permite la disminución de una posible complicación. No hay alguna evidencia hasta el momento que la *Stevia rebaudiana* haya sido utilizada para este tipo de complicación como tratamiento, aunque según su mecanismo, el extracto de la *Stevia* podría ayudar en el control de la glicemia y además de la hipertensión y así prevenirla (Tenorio; y Ramírez, 2010).

Esto se respalda mediante diferentes estudios que demuestran que los glucósidos de estreviol que se encuentran contenidos principalmente en la hoja de la planta ayudan a disminuir la glucosa en sangre por ejemplo Martínez (2015) y Kujur; *et al*, (2010), párr 24 demostraron mediante sus investigaciones que el consumo de la *Stevia* disminuye las concentraciones altas de glucosa además de los porcentajes de la hemoglobina glucosilada en pequeña cantidad.

Otros estudios realizados por Durán; *et al*, (2012) y Jarma; Combatt; y Cleves; (2010), p 200) pudieron dar evidencia que la administración del extracto de la planta permite disminuir los niveles de la glicemia en sangre dependientes del tiempo del consumo. Por sus propiedades se ha empleado su consumo a nivel mundial al ser utilizado como tratamiento.

A pesar de la búsqueda de investigaciones y estudios no se ha encontrado alguna evidencia sobre el uso de *Stevia* como tratamiento ante una retinopatía diabética; aunque según la fisiopatología de esta complicación podría ser utilizada como tratamiento preventivo

por sus propiedades que contiene al disminuir la glucosa en el torrente sanguíneo por la evidencia que existe en las investigaciones descritas anteriormente; al controlar estos niveles de azúcar se disminuye la probabilidad de producir daño en los vasos localizados en la retina del ojo, por el descenso de la hiperglicemia y así evitando un posible problema de visión.

### Nefropatía diabética

De igual manera que la anterior complicación los vasos de menor calibre en la zona a nivel renal se encuentra dañados por la alta presencia de glucosa plasmática, además por la reabsorción que produce este tipo de órgano causa insuficiencia renal y hasta la muerte (OMS, 2018. Párr 7).

Según la fisiopatología de esta complicación existe hiperfiltración glomerular produciendo aumento del grosor de la membrana basal glomerular por motivo para evitar la pérdida de electrolitos y agua mediante la orina generando un daño glomerular y produciendo alteración en el funcionamiento renal finalmente desarrollando enfermedad renal terminal. La hiperglicemia puede producir este tipo de complicación por la activación de diferentes enfermedades metabólicas en este caso la DM2 (Serna; *et al*; (2009), p 44).

Al tener propiedades antidiabéticas el extracto de la *Stevia rebaudiana* las cuales han sido utilizadas desde hace mucho tiempo de forma medicinal; por la variedad de investigaciones hechas se ha demostrado su respuesta antihiperglicémica mediante los glucósidos de estreviol, ayudando a disminuir la glucosa por ende evitando un posible desarrollo de la nefropatía diabética (Bhasker; Harish; y Chinnamma; (2015), p 1044).

La evidencia de utilización del extracto de la *Stevia* como tratamiento para este tipo de complicación no se ha encontrado hasta el momento, aunque por sus propiedades que contiene se podría ser utilizada como tratamiento preventivo de igual manera con la retinopatía diabética. Sin embargo, se considera como diurético ya que permite mayor liberación de potasio y sodio en la orina. Se demostró mediante la comparación en ratas, a las cuales se les aplicó el extracto de *Stevia* intravenosa a una cierta cantidad contra una

muestra sin *Stevia* teniendo como resultado mayor liberación en las ratas que se le administró el extracto. (Salvador, *et al.* 2014).

## Neuropatía

Por las altas concentraciones de glucosa en plasma, afecta la circulación normal de la sangre que llega a los nervios, provocando el daño y pérdida de sensación principalmente en miembros inferiores. (OMS, 2018. Párr 11).

Se considera una complicación dolorosa en pacientes diabéticos; se desarrolla por alteración en la función de los nervios periféricos principalmente localizados en los miembros inferiores en la mayoría de los casos. Se caracteriza por un dolor neuropático que es de gran dolor para la persona provocando hasta invalidez y afectado la calidad de vida (Samper; *et al.*; (2010), p 287).

En la hiperglicemia, la glucosa en sangre entra al axón y a la célula de Schwann y mediante aldosa-reductasa se convierte en sorbitol desarrollando acumulación de líquido en los tejidos del cuerpo. Además existe un aumento en el NADP<sup>+</sup> y evitando la neutralización de los radicales oxidantes produciendo daño oxidativo; también activa componentes que estimulan la inflamación y la fibrosis como por ejemplo TGF- $\beta$ 1 (*transforming-growth factor beta-uno*) y NF- $\kappa$  $\beta$  (Nuclear Factor Kappa beta) (Olmos; *et al.*; (2012), p 1594).

Del mismo modo no hay evidencia sobre el uso de la *Stevia* pero se están realizando mucho más investigaciones acerca de sus propiedades como tratamiento para la diabetes tipo 2; aunque se podría ser administrada como producto natural preventivo por los efectos que produce en el cuerpo del paciente diabético, y así evitar el desarrollo de esta complicación, ya que ayuda en el control de la glicemia (Barriocanal; *et al.*, 2008, pag 38). (Kujur; *et al.*, 2010, parr 24).

## Enfermedades cardiovasculares

Al tener altas concentraciones de la glicemia, además de dañar vasos sanguíneos existe peligro de desarrollar aterosclerosis o pérdida de la elasticidad de las arterias y así produciendo una obstrucción y alterando el flujo sanguíneo. Disminuyendo la llega de sangre a nivel cardiaco, causando infarto de miocardio. . (OMS, 2018. Parr 16).

Se ha podido demostrar que la *Stevia* no solo tiene efecto sobre los niveles de glucosa en sangre sino sobre la HTA, ya que posee efectos de vasodilatación, como diurético y cardiotónico, es decir permite regular el ritmo de los latidos del corazón y la presión. La administración de un lapso entre 40 a 60 días provocó la disminución de la presión. Tiene efecto sobre el sistema cardiovascular, permite descenso del ritmo del corazón y vasodilatación, tomando una taza de té del extracto de *Stevia rebaudiana* durante 30 días. (Salvador, Sotelo, y Paucar, 2014).

Siendo este ayudante de este tipo complicación y también como un medicamento preventivo, por sus efectos vasodilatadores permite el flujo normal de sangre en el sistema cardiovascular. Además permite el control de la glicemia y así evitando la formación de la placa de ateroma en las arterias.

Cuando la *Stevia* es consumida tanto en animales como en humanos se han podido demostrar que las propiedades que contiene los esteviósidos en el extracto de la *Stevia* ayuda a la presión arterial que conlleva la presión vascular periférica; también descenso del volumen plasmático (Ulbricht *et al.*, 2010). Por ello al poder disminuir la presión mejora el flujo sanguíneo disminuyendo algún riesgo de presentar enfermedades vasculares.

El objetivo específico consiste en: Relacionar el mecanismo de acción de los componentes de *Stevia rebaudiana* en la ejecución del efecto antidiabético contra los medicamentos hipoglicemiantes.

### **Mecanismo de acción de los componentes de *Stevia rebaudiana***

Los glucósidos de esteviol, después de ser administrados ellos no se descomponen en el estómago, sino hasta que lleguen a intestino grueso y las bacterias que se encuentran en el sitio, las cuales son *bacterioides spp* permite la transformación del esteviosido en esteviol, separándose del aglucón esteviol cuando corta los enlaces de glucosa. Seguidamente el esteviol es absorbido por la vena porta, y metabolizado luego mediante el hígado el cual se convierte en glucorónido de esteviol, finalmente eliminado por la orina (Salvador; Sotelo; y Paucar. (2014).

Se ha comparado que la absorción del esteviol es similares tanto en humanos como en ratas, aunque diferente que los glucósidos de esteviol; ya que estos su absorción al inicio del intestino delgado, en cambio la mezcla de los glucósidos son en intestino grueso. También mediante diferentes estudios hechos en ratas y humanos se ha podido evidenciar que las moléculas de esteviosido no interfiere la absorción de distintos nutrientes de la dieta (Gutiérrez; 2015; p 11).

Específicamente el esteviol se metaboliza en el hígado mediante el ácido glucorónido; se demostró en un estudio realizado en personas a los cuales se les tomaban muestras de sangre después de la ingesta del extracto, en los cuales solo se encontraron el ácido glucorónido, no se encontró de manera libre un esteviosido ni esteviol. Respecto en la eliminación está relacionado con los ácidos biliares y la urinaria, además no hay acumulación de los glucósidos de esteviol en el organismo (Gutiérrez; 2015; pp 9).

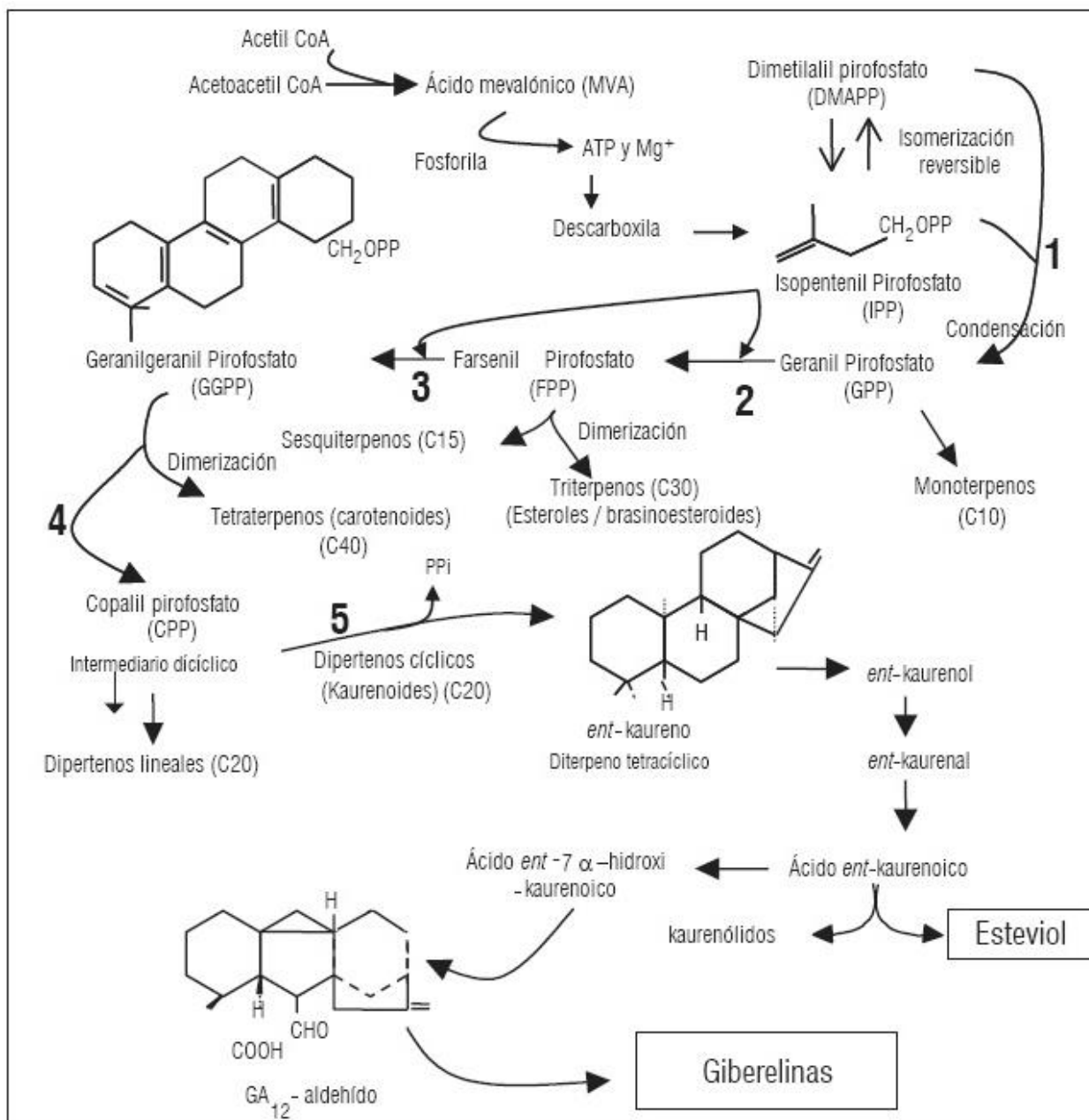


Figura 9. Síntesis del esteviol

Nota: Jarma; Combatt; y Cleves; (2010), p 201

La mayoría de los terpenos de origen natural provienen de dos moléculas de Acetil CoA como se observa en la figura 9. , mediante una condensación origina el ácido mevalónico (AMV). Se transforma en isopentenil pirofosfato (IPP); cuando las cadenas tanto el AMV y dimetilalil pirofosfato (DMAPP) se extienden y se condensan forman geranil pirofosfato GPP (C10). En la segunda parte se forma de farnesil pirofosfato FPP (C15), y en la parte tres el geranil geranil pirofosfato GGPP (C20), siendo responsables para la creación del tetracíclico *ent*-kaureno mediante una enzima llamada *kaureno sintetasa* (KS). La formación tanto para el esteviol como las giberenlinas depende de la hidroxilación en el carbono 13. Este proceso necesita NADPH y oxígeno localizada en el estroma, además el esteviol es formado en el retículo endoplasmático mediante el *ent*-kaurenóico (*ent*-KA) (Jarma; Espitia; y Fischer, (2010), parr 6).

El esteviósido permite aumentar la sensibilidad de las células beta del páncreas y aumentando la síntesis de insulina y descendiendo la gluconeogénesis. El metabolito principal se conoce como esteviol, mediante estudios pudieron demostrar que la ingesta de esteviol puede bloquear la absorción de la glucosa. El efecto tanto del esteviósido y el esteviol no es solo evitar la absorción de glucosa a nivel digestivo, sino existe otros mecanismos como por ejemplo, ser influyentes sobre genes para la estimulación de la producción de insulina. Por ello podrían actuar como antidiabéticos y ser de tratamiento en diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (González, Campos; *et al*, 2013).

Figura 10. Comparación de los hipoglicemiantes

	Sulfonilureas	Meglitinidas	Metformina	Inhibidores alfa-glucosidasas	Glitazonas	Sitagliptina
Mecanismo de acción	↑ secreción de insulina	↑ secreción de insulina	↓↓ R insulina en hígado ↓ R insulina en tejidos periféricos	↓ absorción intestinal de glucosa	↓ ↓ R insulina en tejidos periféricos ↓ R insulina en hígado	↑ secreción de insulina
Efecto sobre mortalidad	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Efecto sobre complicaciones macrovasculares	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Efecto sobre complicaciones microvasculares	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Reducción glucémica	60-70 mg/dl	60-70 mg/dl	60-70	25-30mg/dl	39-65	25-51mg/dl
Reducción HbA1c	1-2%	1-2%	1-2%	0.5-1%	1-1.6%	0.7-1.7%
Efecto sobre lípidos	Neutro	Neutro	↓ TG, CT y LDLc ↑ HDLc	Neutro	↓ TG, ↑ CT, HDL-C y LDL-C	↓ TG, ↓ CT, ↓ LDL, ↑ HDL
Efecto sobre el peso	↑	↑	↓	Neutro	↑	Neutro
Efectos adversos	Hipoglucemia ++	Hipoglucemia +	Alt GI +	Alt GI ++	Edema ++	Nasofaringitis
Contraindicaciones	IR Emb/lact	Emb/lact	IR IH Emb/lact	Alt GI Emb/lact	IC Alt hepática Emb/lact	I. hepática mod-grave II. renal grave
Costes	+ / ++	++ / +++	+	+++	+++	+++

Nota: (Gomero;2008; p 10)

Las Sulfonilureas y las meglitinidas a diferencia de la *Stevia*, el estómago debe de encontrarse vacío, lo que es importante tomarla antes de las comidas, ya que su absorción a

nivel digestivo puede ser interferida con la hiperglicemia. A través de la vía portal llega a hígado evitando la producción de glucosa hepática y así disminuir la glicemia basal, de manera complementaria aumenta la utilización de la glucosa de manera periférica. Cuando se une a los receptores situados en la célula beta (SUR-1) estimula la liberación de insulina, finalmente es liberado por la orina de igual manera que la *Stevia*. (Sánchez; 2008).

Respecto la efectividad como se observa en la figura 10. Las Sulfonilureas mediante su mecanismo de acción permite una disminución de la glicemia basal de 60-70mg/dL, además un descenso de la hemoglobina glucosilada de 1-2%, además teniendo efecto microvasculares. Este resultado va a depender de la biodisponibilidad por su vía oral, además la interacción con el receptor pancreático SUR 1 localizado en el páncreas, su vía de eliminación, efectos secundarios que puede desencadenar y los valores de la hemoglobina glucosilada antes de empezar el tratamiento (Pallardo;2008, p 19) y (Gomero;2008; p 108).. En las meglitinidas el descenso de la glicemia es similar que las Sulfonilureas como se encuentra en la figura 10.

Al realizar una comparación contra el mecanismo de acción, son similares ya que el extracto de la *Stevia* estimula las células beta del páncreas aumentando la liberación de la insulina y disminuyendo glicemia hasta 83 mg/dL, aunque va a depender de los valores iniciales de la glicemia antes de tomar el té del extracto de la *Stevia* (Kujur; *et al*, 2010, parr 24).

Las Biguanidas es uno de los medicamentos más utilizados en alteraciones de metabolismo ya sea resistencia a la insulina, prediabetes, síndrome de ovario poliquístico hasta la diabetes mellitus. Por medio de la disminución de la gluconeogénesis existe descenso de la producción de la glucosa, además permite que se utilice la glucosa que se encuentra a nivel muscular, disminuyendo la glicemia 60-70 mg/dL. En comparación con el consumo del extracto de las hojas de *Stevia rebaudiana* permite un descenso de la glicemia hasta 105 mg/dL, aunque va a depender del tiempo de administración (Cases, 2008, p 147) y (Gomero; 2008; p 108).

Según Aranda; *et al*; la *Stevia* presenta un mecanismo de acción que permite estimular los receptores de las células beta además teniendo efecto a nivel hepático disminuyendo la

gluconeogénesis siendo similar al mecanismo de la metformina; aunque no se ha demostrado algún efecto en pacientes con síndrome ovárico poliquístico (2013p 224). Además, las Tiazolidinedionas permite la disminución de la glucosa desde 25-65 mg/dL ya que estimulan otros tipos de receptores PPAR que forman parte del metabolismo de la glucosa (Hernández, 2008, p 54); (Sánchez; 2008) y (Gomero;2008; p 108). De igual manera la Stevia estimula genes que se encuentran relacionados con la secreción de la insulina, ayudando en descender los niveles de la glicemia des 12.3-105 mg/dL demostrado en los estudios realizados tanto en humanos y en ratas (Kujur; *et al*, 2010, parr 24) y (Sharma; Yadav; y Manivannan; (2012), p 127)..

Respecto con los inhibidores de alfa glucosidasas su función es bloquear las alfas glucosidasas, lo que provoca que la digestión de los carbohidratos sea mucho más lenta. No se encuentra relacionado con la producción de insulina ni la regulación de su metabolismo; aunque permite que la digestión sea más favorable, aunque permite la disminución de la glicemia de 25-30 mg/dL. Respecto con la Stevia permite mayor disminución de la glicemia si los niveles de la glucosa iniciales son altos, además si su administrados entre mayor tiempo (Reyes, *et al*. (2016), parr 20) y (Gomero; 2008; p 108).

Los inhibidores de DPP4 su principal función es bloquear la enzima DPP4 y así evitar la hidrolisis de las incretinas, provocando el aumento de la secreción de insulina, disminución de la producción de glucagón es decir tiene efecto tanto en las células alfa y beta del páncreas, también la disminución de la producción de glucosa hepática por ende un descenso de la glicemia hasta 25-51 mg/dL. (Figueredo; *et al*; 2016) y (Gomero; 2008; p 108).

No obstante, con los análogos de las incretinas es un poco similar su mecanismo de acción con el extracto de la *Stevia rebaudiana*; ya que va a realizar las funciones que ejecuta las incretinas secretadas en el sistema digestivo produciendo que el vaciado gástrico sea lento; también estimulan tanto las células beta como las células alfa del páncreas, siendo la disminución de la glicemia similar a la anterior, siendo este una semejanza con la *Stevia* porque ambas estimulan las células beta para liberar insulina, aunque permite mayor disminución de la glicemia dependiendo de las cantidades iniciales (López; (2014), p 27) y (Aranda; *et al*; (2013),p 224).

Las insulinas aplicadas por vía subcutánea realizan la misma función si se estuvieran liberando mediante las células beta, en este momento el paciente presenta un deterioro del páncreas o alteración en la función de la insulina. Es por eso que la *Stevia* según su mecanismo de acción no podría efectuar su función en un paciente que se encuentre dependiente de la insulina, porque el extracto permite la estimulación de la célula beta produciendo la liberación de la insulina pancreática, en este caso el órgano no se encuentra en condiciones normales por lo que no se va a sintetizar aunque se estimule y provoco que el páncreas se deteriore mucho mas (Escorcia, (2009), (Grossman; y Mattson, 2014 p 2533) y (Aranda; *et al*; (2013),p 224).

Sin embargo, los inhibidores de SGLT2 al desempeñar comparación contra *Stevia rebaudiana* son muy diferentes respecto al mecanismo, ya que su función es evitar la reabsorción de glucosa a nivel renal, eliminado entre 100 mg/dL de glucosa diariamente y este tipo de planta no presenta esa función (Galindo; *et al*, (2013), p 401). Esta acción no va a depender de la producción de la insulina, más bien permite que se excrete mayor cantidad de glucosa mediante la orina y así disminuir los niveles (Mediavilla; (2014), p 37) y (Gomero; 2008; p 108).

Como se observa en la figura 10, la mayoría de los medicamentos hipoglicemiantes disminuyen los niveles de la glicemia aunque no depende de los valores iniciales que presenta la persona diabética a como lo hace el extracto de la *Stevia*. Además la mayoría provoca aumento de peso, la planta de *Stevia* no lo hace al contener poca concentración de calorías; además por sus efectos que produce en el cuerpo ayuda a disminuir problemas relacionados en la vasoconstricción o del sistema vascular al poseer propiedades cardiotónicas (Vásquez; *et al*; (2017), p 1156) y (Salvador, Sotelo, y Paucar, 2014).

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En siguiente capítulo se expone la conclusiones obtenidas después de la investigación sobre la planta de *Stevia rebaudiana* en pacientes diabéticos tipo 2, además las recomendaciones que van dirigidas a distintas instituciones hasta la población nacional.

### **Conclusiones**

Se van citar de acuerdo con los objetivos específicos escritos al inicio de la investigación, serán las principales conclusiones o las referencias de gran importancia ante el tema de estudio.

### **Efectos antidiabéticos**

En los últimos años la diabetes ha tenido un gran incremento que la población tanto a nivel internacional como nacional. El cual ya no depende de la edad, es decir, ya no existe clasificación, tanto como joven o adulto pueden padecer diabetes, principalmente diabetes mellitus tipo 2.

Para el 2030 se estima 438 millones de personas entre las edades de 45 a 64 años sean diagnosticadas con diabetes mellitus siendo un dato preocupante. Además por este mismo crecimiento de la población diabética se incrementa utilizando los medicamentos hipoglicemiantes.

Por los efectos secundarios que produce los fármacos hipoglicemiantes se quiere incrementar el uso de las plantas naturales para aprovechar sus propiedades medicinales en este caso la planta de *Stevia rebaudiana* en pacientes DM2.

La *Stevia rebaudiana* se descubrió por un botánico suizo Moisés Santiago, la cual se caracterizó por su sabor dulzón que producía sus hojas, además se demostró sus efectos antidiabéticos.

Cuando se administra 25 mg/kg/día durante 6 semanas de glucósidos de estreviol produce disminución de la glicemia y de la hemoglobina glucosilada en pacientes que presenta diabetes tipo 2.

Además utilizar 1 g de estreviósido en pacientes diabéticos tipo 2 permite la disminución de la glicemia postprandial; además se demostró que si se aumenta la dosis y disminución del tratamiento de igual manera ayuda a disminuir la glucosa plasmática.

Los componentes principales que contiene sus hojas son los glucósidos de estreviol y el metabolito principal que se produce es el estreviol el cual son los responsables de los efectos antidiabéticos.

Al consumir 250 mg / kg de *Stevia* se demostró su potente efecto hipoglicemiante aunque no tanto comparado con la glimepirida. Además al combinar la glibenclamida junto con la *Stevia* 100 mg/ kg en un lapso de 28 días ayuda a disminuir la glicemia.

Es una planta natural que no aporta grandes cantidades calóricas; por lo que es utilizada como antiácidos, cardiotónicas y un edulcorante dulce. Además mejoramiento de la hipertensión en pacientes diabéticos tipo 2.

Mediante estudios realizados en ratas y en grupos de personas con DM2 se demostró su efecto antidiabético por la capacidad de la disminución de la glicemia siendo un potencial para ser usado en DM2.

Los glucósidos de estreviol son utilizados en diferentes partes del mundo como en Japón, China, Taiwán, Corea del Sur, Malasia y la mayoría de Sudamérica siendo utilizado de manera continúa sin reportar algún efecto adverso.

Mediante estudios en personas se demostró su poder antihiperglicemiante por su mecanismo de acción y por las propiedades físicas que contiene como por ejemplo al no fermentarse a los cambios de pH.

En personas sanas que consumen *Stevia* no tienen ningún efecto, comparado con personas diabéticas o hipertensas ayuda a controlar estas alteraciones disminuyendo la presión y la glicemia.

### **Efectos de la *Stevia rebaudiana* en las complicaciones**

Personas que padece diabetes tipo 2 al no cuidarse o no llevar un control de su padecimientos además al no consumir los medicamentos indicados tienen riesgo de desarrollar cuatro complicaciones retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética y enfermedades vasculares.

La retinopatía diabética se considera la principal complicación que presenta las personas diabéticas perjudicando la visión hasta provocando ceguera. El mejor tratamiento es la prevención.

La persona diabética no controlada presenta altas concentración de glucosa provocando daños en los vasos de la retina por el rose en un tiempo prolongado. Se ha demostrado hacer ejercicio, controlar la presión disminuye el riesgo de padecerla.

La *Stevia rebaudiana* no se ha utilizado como tratamiento en retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética ni enfermedades vasculares pero se ha demostrado mediante su mecanismo de acción y estudios se podría utilizar como preventivo para evitar el desarrollo de estas complicaciones.

Al no controlar la glicemia produce daño tanto a nivel renal, como en vasos periféricos perdiendo la sensibilidad de los miembros inferiores principalmente; el extracto de la planta de *Stevia* podría ser utilizada como tratamiento preventivo.

Se demostró que al tomar una taza de té del extracto permite disminución de la presión arterial en un lapso de 30 días, ya que permite vasodilatación, así disminuyendo los latidos cardiacos por su efecto cardiotónico.

Ayuda la mejoramiento de la presión vascular periférica y así el volumen plasmático mejorando la presión y el flujo sanguíneo disminuyendo el riesgo de padecer enfermedades vasculares.

Se han realizado distintos estudios tanto en animales como en personas y no se ha podido demostrar su efecto como tratamiento en este tipo de complicaciones, aunque sí en enfermedades vasculares, sin embargo se sigue sus investigaciones para conocer más sobre la planta.

### **Mecanismo de acción de los componentes de *Stevia rebaudiana***

Los glucósidos de estreviol se descomponen mediante la ayuda de bacterioides localizados en el intestino grueso, además es metabolizado por el hígado y excretado por la orina.

El estrevióside estimula las células beta del páncreas incrementado la insulina. Tanto este como el estreviol ayudan a estimular la síntesis de la insulina por ello puede ser utilizado como tratamiento en DM2 y en síndrome metabólico.

Las Sulfonilureas y las meglitinidas se deben de consumir con el estómago vacío a diferencia que la *Stevia* ya que puede estar influencia por la hiperglicemia. Ambos medicamentos como el extracto de la *Stevia* ayudan a disminuir la glicemia mediante la estimulación del páncreas.

La metformina tiene varios usos tanto en prediabetes, como en síndrome ovárico poliquístico, siendo un medicamento de mayor uso. Relacionado con la *Stevia* ambos permiten disminución de la gluconeogénesis.

Los Tiazolidinedionas estimulan las células alfa del páncreas y otros tipo de receptores aunque también las células beta a como lo realiza el extracto de la *Stevia*.

El mecanismo de acción de los bloqueadores de alfa glucosidasas es diferente comparado con la *Stevia* ya que este tipo de fármaco lo que produce es que la digestión de los carbohidratos sea más lento.

De igual manera con los inhibidores de DPP4 su mecanismo de acción es diferente, ya que este medicamento bloquea las enzimas llamadas DPP4 para que las incretinas realicen su función.

Respecto con los análogos de las incretinas su mecanismo de acción provoca que el vaciado gástrico sea más lento, aunque también estimulan las células beta a como lo realiza el extracto de *Stevia*.

Cuando el paciente es dependiente a la insulina, esta va a realizar la misma función como si se estuviera liberando de la célula beta. Aunque la *Stevia* permite la liberación de la insulina no se recomendaría ser utilizada en insulino dependiente.

Los inhibidores SGLT2 su mecanismo de acción es completamente diferente comparado con el extracto de la *Stevia rebaudiana*, ya que es utilizado solo para bloquear los SGLT2, no ayuda en la estimulación de los receptores.

## **Recomendaciones**

- Incrementar el uso de las plantas medicinales a los médicos cirujanos para tratar distintas enfermedades, para explotar sus propiedades naturales, para así evitar los efectos secundarios que provocan los medicamentos utilizados en el tratamiento para controlar la enfermedad.
- Realizar más actividades recreativas en escuelas, universidades o centros de estudios, u instituciones por parte de los farmacéuticos; por ejemplo que estimulen en realizar ejercicio varias veces a la semana ya sea en la misma institución o en su casa y además mezclado con una buena alimentación.
- Al profesional farmacéutico mejorar la atención ante los pacientes que padecen diabetes, para evitar así el abandono de los medicamentos. Es la responsabilidad del farmacéutico explicar los efectos que puede presentar la persona al consumir este tipo de medicamento.

- A los médicos promover el uso de la planta de *Stevia rebaudiana* en pacientes diabéticos tipo 2, para mejorar la disminución de la glucosa en sangre mientras se está tomando algún medicamento hipoglicemiante, como por ejemplo glibenclamida o ser utilizado como edulcorante.
- A la población en general, realizarse estudios mensuales o trimestrales acerca de los niveles de la glucosa plasmática, en el caso de la hemoglobina glucosilada que es cada tres meses, además mantener un control del colesterol y triglicéridos.
- Se recomienda a las instituciones privadas o públicas realizar charlas a sus trabajadores dadas por un nutricionista o médicos sobre las consecuencias del sedentarismo, o el mal comer y el desarrollo de un posible obesidad o diabetes.
- A la Universidad Internacional de las Américas realizar campañas o charlas sobre la enfermedad de diabetes mellitus realizadas por médicos o farmacéuticos, y así brindar información sobre los principales factores de riesgo y cómo se puede evitar este tipo de patología.
- Además a la Universidad Internacional de las Américas brindar cursos libres sobre ejercicio activos, por ejemplo cardio o zumba dadas por especialistas en este ámbito.
- A los profesionales del área de la salud realizar mayores investigaciones acerca de la *Stevia rebaudiana* para conocer más sobre sus propiedades, ya sea más experimentos en animales o en grupos de personas y así conocer posibles efectos adversos que puede provocar ya que hasta el momento no se ha evidenciado algún efecto negativo.

## REFERENCIAS

- Abundiz, J; Guzmán, J; Gutiérrez, J; Sandoval, M; y Yáñez, A. (2010). Abordaje farmacológico en el paciente con Diabetes Mellitus 2 con énfasis en la insulinización oportuna. *Aten Fam*; 17(4):107-109,116-117. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2010/af104g.pdf>
- Administración de alimentos y medicamentos. (2015). La FDA advierte que el uso de inhibidores de la DPP-4 para la diabetes de tipo 2 puede causar dolor articular intenso. Recuperado de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM508245.pdf>
- Agramonte, M. (2009). Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos tipo 2. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 8(4), [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2009000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000400007)
- Álvarez, Y. (2011). Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. *Revista Cubana de Farmacia*, 45(1), 157-166. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152011000100015&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100015&lng=es&tlng=es).
- Apiñaniz, E; y Azparren, A. (1999). Antidiabéticos orales.7 (1). Pp 1-11. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/BIT1999vol7n1%20\(1\).pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/BIT1999vol7n1%20(1).pdf)
- Asociación Americana de Diabetes. (2017). Hiperglicemia. Recuperado de <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/hiperglucemia.html>

Asociación Americana de Diabetes. (2015). El diagnóstico de la diabetes e información sobre la prediabetes. Recuperado de <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diagnostico.html>.

Asociación Mexicana de Diabetes. (2016). México, D.F. Recuperado de <http://amdiabetes.org/archivos/vida-saludable/5312>

Arauz, A; y Ruíz, A. (2012). Enfermedad vascular cerebral. Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral. 55 (3). Pp 11-21. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v55n3/v55n3a3.pdf>

Aranda, I; Segura, M; Moguel, Y; y Betancur, D. (2014) Stevia rebaudiana Bertoni. Un potencial adyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus, CyTA - Journal of Food, 12:3, 218-226, DOI: 10.1080/19476337.2013.830150

Arenas, A; Arévalo, J; Rocha, J; y Acosta, M. (2005). Aspectos embriológicos y morfológicos del páncreas. DUAZARY, 2(2) pp 130-134. Recuperado de <file:///D:/Usuario/Downloads/Dialnet-AspectosEmbriologicosYMorfologicosDelPancreas-4788209.pdf>

Ariza, R; y Álvarez, T. (2008). Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Guía de tratamiento. Med Int Mex;24(1):52-58. Recuperado de [http://cmim.org/boletin/pdf2008/MedIntContenido01\\_09.pdf](http://cmim.org/boletin/pdf2008/MedIntContenido01_09.pdf)

Arteaga, A; Cogollo, R; y Muñoz, D. (2017). Apoyo social y control metabólico en la diabetes mellitus tipo 2. Revista Cuidarte, 8(2), 1668-1676. doi:10.15649/cuidarte.v8i2.405

Aylwin, C. (2016). Nuevos fármacos en diabetes mellitus. Revista Médica Clínica Las Condes;27:235-56 - DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.04.013

- Barriocanal, L; Palacios, M; Benítez, G; Benítez, S; Jiménez, J; Jiménez, N; Rojas, V. (2008). Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Doi: 10.1016/j.yrtph.2008.02.006. 51.37–41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397817>
- Bhasker, S; Madhav, H; y Chinnamma, M. (2015). Molecular evidence of insulinomimetic property exhibited by steviol and stevioside in diabetes induced L6 and 3T3L1 cells. *Phytomedicine* 22; 1037–1044. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.07.007>
- Bejarano, J; Almarza, J; y Veloza, A. (2012). Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Rev. Fac. Med.* 60 (4): 333-341. Recuperado de Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras.
- Cabrera, C; Martínez, A; Vega, M; González, G; y Muñoz, A. (1996). Prácticas nutricias en pacientes diabéticos tipo II en el primer nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Jalisco, México. *Cad. Saúde Públ.*, Rio de Janeiro, 12(4):525-530, out-dez. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/csp/v12n4/0244.pdf>
- Calvo, J; y Lima, E. (2001). Repaglinida, un nuevo antidiabético oral. *Medifam*, 11(6), 27-30. Recuperado, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682001000600002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682001000600002&lng=es&tlng=es).
- Candela, J. (2015). ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2? Guía de actualización en diabetes. Recuperado de <http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P3.pdf>
- Carakostas, M; Curry, L; Boileau, A; y Brusick, D. (2008). Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food and Chemical Toxicology* 46; S1–S10. doi:10.1016/j.fct.2008.05.003.

- Carvajal, C. (2014). Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Medicina Legal de Costa Rica*, 31(2), 88-94. Retrieved April 18, 2018, from [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152014000200010&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152014000200010&lng=en&tlng=es)
- Carramiñana, F. (2014). Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. 40. Doi: 10.1016/S1138-3593(14)74385-0. <Http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-papel-los-hipoglucemiantes-orales-clasicos-S1138359314743850>
- Cases, M. (2008). Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria*; 40(3):147-5. Recuperado de [https://ac.els-cdn.com/S0212656708702993/1-s2.0-S0212656708702993-main.pdf?tid=4af0eba8-588d-4b9f-a05d-de97e35bb997&acdnat=1524163033\\_98e75ed021f0e06d69c2bd97384543b7](https://ac.els-cdn.com/S0212656708702993/1-s2.0-S0212656708702993-main.pdf?tid=4af0eba8-588d-4b9f-a05d-de97e35bb997&acdnat=1524163033_98e75ed021f0e06d69c2bd97384543b7)
- Castro, D; y Castro, M. (2006). Biguanidas. *Med Int Mex*; 22:439-49. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2006/mim065k.pdf>
- Castellanos T, Lyssia, & Rodriguez D, Mauricio. (2015). El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Revista chilena de nutrición*, 42(1), 90-95. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000100012>
- Cervantes, R; y Presno, J. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 21 (3) pp 98-106. <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
- Charro, A. (2001). Acarbosa y diabetes mellitus. Implicaciones prácticas. *Anales de medicina interna*; [0212-7199 18: 5; pp 231-233. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n5/editorial.pdf>

Chatsudthipong, V; y Muanprasat, C. (2009). Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacology & Therapeutics* 121; 41–54. Recuperado de [www.elsevier.com/locate/pharmthera](http://www.elsevier.com/locate/pharmthera).

Cobas, M; y Mesa, V. (2011). Características clínicas y epidemiológicas de la isquemia cerebral transitoria en pacientes egresados de un hospital provincial universitario. *MEDISAN*; 15(11):1533

Codoceo, V. (2009). Hipoglicemiantes orales en la práctica habitual y situaciones especiales. [REV. MED. CLIN. CONDES; 20(5) 595 - 602]. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/X0716864009322786\\_S300\\_es.pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/X0716864009322786_S300_es.pdf)

Conget, I. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*; 55 (5):528-35

Cubero, C; & Rojas, L. (2017). Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. *Horizonte sanitario*, 16(3), 211-220. <https://dx.doi.org/10.19136/hs.a16n3.1871>

Delgado, L; Torres, M; Pérez, C; y Calero, A. EXTRACCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS GLICÓSIDOS DE LA *Stevia rebaudiana*. Tipo de Artículo: Investigación Científica y Tecnológica.

Dubón, M; y Mendoza, L. (2012). Retinopatía diabética. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 55 (1). P 52-57. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2012/un121j.pdf>

Durán, S; Rodríguez, M; Córdón, K; y Record, J. (2012). Estevia (*stevia rebaudiana*), edulcorante natural y no calórico. *Rev Chil Nutr* 39(4). <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v39n4/art15.pdf>

Durán, S; Carrasco, E; y Araya, M. (2012). Alimentación y diabetes. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), 1031-1036. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5859>

Flores, E. (2012). Extracción de un edulcorante a partir de plantas de *Stevia rebaudiana* cultivadas en Costa Rica. Proyecto de graduación (licenciatura en ingeniería de alimentos)-- EXTRACCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS GLICÓSIDOS DE LA *Stevia rebaudiana* de Alimentos. Costa Rica. <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/2573>

Figueredo, E; Reyes, F; Pérez, M; Acosta, Y; y Peña, Y.. (2016). Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Medicina*, 55(3), 239-256. Recuperado en 17 de abril de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232016000300006&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000300006&lng=es&tlng=es).

Galindo, M; Carrillo, L; Cortázar, F; Aisa, A; Rodríguez, F; y Díaz, E. (2013). Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. *Med Int Mex*; 29:399-403. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim134i.pdf>

García, H. (2001). Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo I: Actualización. *Revista chilena de pediatría*, 72(4), 285-291. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062001000400002>

Gomero, F. (2008). Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria. *Medicina de Familia (And)* Vol. 8 (2). Recuperado de <http://www.samfyc.es/Revista/PDF/v8n2/07.pdf>

González, A; y Ortiz, R. (2012). ¿Qué sabe usted acerca de...los antidiabéticos orales (ADO's)?. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(1), 79-84. Recuperado en 30 de enero de

2018, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000100010&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000100010&lng=es&tlng=es).

González, I; Tamayo, O; Barbosa, E; Segura, M; Moguel, Y; y Betancur, D. (2015). Desarrollo de una golosina tipo “gomita” reducida en calorías mediante la sustitución de azúcares con Stevia rebaudiana B. *Nutr Hosp*; 31(1):334-340. Doi:10.3305/nh.2015.31.1.8013 <Http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8013.pdf>

González, R; y Landínez, Daniel. (2016). Epidemiología, etiología y clasificación de la enfermedad vascular cerebral. *Archivos de Medicina (Col)*, 16, (2), pp. 495-507. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/2738/273849945026.pdf>

Grossman, S; y Mattson, C. (2014). *Fisiopatología: Alteraciones de la salud*. España. Wolters Kluwer. (9ª ed.), p 3 385

Guenther, G; y Arauz, A. (2011). Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento. *Neurología*; 26.(8), Pp 26:488-98 - DOI: 10.1016/j.nrl.2010.09.013

Hinojosa, J; Tun, A; Canul, A; Ruiz, C; Rocha, J; y Betancur, D. (2017). Extracción de glucósidos edulcorantes de Stevia rebaudiana bertonii por métodos de fluidos supercríticos. *JONNPR*;2(5):202-209. DOI: 10.19230/jonnpr.1390.

Hernández, J. (2008). Uso de las tiazolidinedionas en pacientes diabéticos tipo 2. (Revisión bibliográfica) *Revista Médica De Costa Rica y Centroamérica*. lxxv (582) 53-58. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/582/art11.pdf>

Hernández, M; Gutiérrez, J; y Reynoso, N. (2013). Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud Pública de México*, 55(Supl. 2), s129-s136. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342013000800009&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000800009&lng=es&tlng=es).

Haces del Blanco, M; y Massieu, L. (2005). Mecanismos de muerte neuronal asociados a la hipoglucemia. *Arch Neurocién (Mex)*.10 (2): 83-91. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/aneuroc/v10n2/v10n2a5.pdf>

Herrera, P; Bonilla, L; Palacios, M; Valencia, J; Sánchez, F; Salomé, J; y Silveira, M. (2014). Características clínicas de los pacientes diabéticos que acuden por primera vez a una consulta nefrológica en hospitales públicos de Lima. *An Fac Med*; 75(1) 25-29. <Http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v75n1/a05v75n1.pdf>

Hernández, S; Aguilar, C; y Gómez, F. (2002). Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 10, No. 2. pp 69-76. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2002/er022e.pdf>

Hernández Yero, Arturo, Torres Herrera, Omaidá, Carrasco Martínez, Bertha, Nasiff Hadad, Alfredo, Castelo Elías-Calles, Lizet, Pérez Pérez, Luís, & Fernández Valdés, Frank. (2011). Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(1), 36-45. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532011000100008&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000100008&lng=es&tlng=es).

Hoyos, M; y Rosales, V.(2014). Lípidos: Características principales y su metabolismo. *Rev. Act. Clin. Med* [online]., vol.41 pp. 2142-2145. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014000200004&lng=es&nrm=iso](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000200004&lng=es&nrm=iso). ISSN 2304-3768.

Jarma, A; Espitia, M; y Fischer, G. (2010). SINTESIS DE ESTEVIOSIDOS EN ESTEVIA (*Stevia rebaudiana* Bert.). *Acta Biológica Colombiana*, 15(1), 289-294. Retrieved May 08,

2018, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-548X2010000100021&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-548X2010000100021&lng=en&tlng=es).

Kujur, R; Singh V, Ram M, Yadava, H; Singh, K; Kumari S. (2010). Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Res.* 2(4): 258–263. doi: [10.4103/0974-8490.69128](https://doi.org/10.4103/0974-8490.69128).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3141138/>

Lagunes, R; Galindo, I; Castillo, A; Romero, C; y Rosas, F. (2017). ¿Por qué los médicos no utilizan en forma temprana la insulinización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?: Un estudio cualitativo en una ciudad mexicana. *Salud Colectiva*, 13(4), 693-712. doi:10.18294/sc.2017.1341

Lazo, Y; y Lores, D. (2012). Las incretinas: nueva alternativa terapéutica para el control glucometabólico de la diabetes mellitus de tipo 2. *MEDISAN* 2012; 16(3): p 445-451. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v16n3/san15312.pdf>

Learning About Diabetes. (2013). Tipos de insulina y cómo funcionan. Recuperado de <http://www.learningaboutdiabetes.org/wp-content/uploads/pdfs-medicine-viewonly/TypesOfInsulinSP.pdf>

López, G. (1998). Nueva clasificación y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus. *Revista médica de Chile*, 126(7), 833-837. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98871998000700012>

López, F. (2014). Fármacos incretín miméticos: posicionamiento terapéutico. *Semergen.*; 40(2): p 47'55. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/S1138359314743874\\_S300\\_es.pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/S1138359314743874_S300_es.pdf)

- López, H. (2017). Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Méx*;33(3):363-371. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2017/mim173h.pdf>
- López, O; Ávila, R; Moreno, M; Álvaro, M; Pérez, S; Aguilar, P y Navarro, A. (2017). Desarrollo de un postre lácteo (tipo cajeta) sin azúcar añadido y bajo índice glicémico. *Revista de alimentos hoy*. 25(42). <Http://www.alimentoshoy.acta.org.co/index.php/hoy/article/view/456/371>
- Loria, V. (2008). I Informe científico la *Stevia* y su papel en la salud. Truvia, Edulcorante 0 calorías de la hoja de *Stevia*. p 48. <http://biostevera.com/wp-content/uploads/2014/11/07-La-stevia-y-su-papel-en-la-salud-Informe-cient%C3%ADfico-por-Truv%C3%ADa.pdf>
- Maki, A; Curry, L; Reeves, M; Toth, P; McKenney, J; Farmer, M; Schwartz, S; Lubin, B; Boileau, A; Dicklin M; Carakostas, M; y Tarka, S. (2008). Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food and Chemical Toxicology* 46 (2008) S47–S53. doi:10.1016/j.fct.2008.05.007
- Martínez, M. (2015). *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni. Una revisión. *Cultivos Tropicales*, 36(1), 5-15. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0258-59362015000500001&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0258-59362015000500001&lng=es&tlng=es).
- Márquez, J; Gustavo, S; y Márquez, J. (2013). Papel del ejercicio en la prevención de la diabetes tipo 2. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 50(3) Recuperado en 11 de mayo de 2018, de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-30342013000300006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342013000300006&lng=es&tlng=es).

- Márquez, J; Ramón, G; y Márquez, J. (2012). El ejercicio en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. RAEM 2012. 49 (4). Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v49n4/v49n4a06.pdf>
- Mata, M. (2008). Metformina y diabetes mellitus tipo 2. Aten Primaria; 40(3):147-53. Recuperado de [https://ac.els-cdn.com/S0212656708702993/1-s2.0-S0212656708702993-main.pdf?tid=b5c7087b-3bed-4240-a228-728dda8bb02c&acdnat=1525114570\\_f66ebfc96707ecc28225a144bbb48325](https://ac.els-cdn.com/S0212656708702993/1-s2.0-S0212656708702993-main.pdf?tid=b5c7087b-3bed-4240-a228-728dda8bb02c&acdnat=1525114570_f66ebfc96707ecc28225a144bbb48325)
- Mediavilla, J. (2001). Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN; 27: 132-145. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/S1138359301739317\\_S300\\_es.pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/S1138359301739317_S300_es.pdf)
- Mediavilla, J. (2014). Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. Semergen; 40(2):56'62. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/S1138359314743886\\_S300\\_es.pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/S1138359314743886_S300_es.pdf)
- MedlinePlus. (2016). Inyeccion de insulina. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. 500 East-West Highway, Suite 900, Bethesda, Maryland. Recuperado de <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682611-es.html>
- Mesa, E; Gómez, R; y Ampudia, F. (2013). Pioglitazona en el control glucémico, perfil lipídico y riesgo cardiovascular: revisión actualizada sobre sus beneficios y datos emergentes sobre su seguridad. Av Diabetol;29(Supl 1):1-12. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/S1134323013700255\\_S300\\_es.pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/S1134323013700255_S300_es.pdf)
- Miranda, R. (2016). Comportamiento de la diabetes mellitus en el consultorio médico popular Ayacucho 1, Maracaibo, Zulia. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, 20(3), 93-99. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942016000300017&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000300017&lng=es&tlng=es).

Montenegro, Y; Rodríguez, J; y Rodríguez, A. (2005). Efectos del ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo II. *Umbral Científico*, núm. 7, pp. 53-60. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/304/30400707.pdf>

Nazer, J; García, M; y Cifuentes, L. (2005). Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Revista médica de Chile*, 133(5), 547-554. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000500006>

Netter, F. (2005). *Atlas, Anatomía Humana*. Tercera edición. Masson. Teterboro, New Jersey

Noda, R; Pérez, E; Malaga, G; y Aphan, M. (2008). Conocimientos sobre "su enfermedad" en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden a hospitales generales. *Rev Med Hered* 19 (2). 68-72. <Http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v19n2/v19n2ao4.pdf>

Olmos, P; Niklitscheka, S; Olmosa, R; Faúndeza, J; Quezadaa, T; Bozinovica, M; Niklitscheka, I; Acostaa, J; VALENCIA, C; y BRAVO, F. (2012). Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Med Chile*; 140: 1593-1605. Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n12/art12.pdf>.

Olvera, C; Amador, G; y Hernández, H. (2008). Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería Celular, Facultad de Medicina. Pp 306-324. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v65n4/v65n4a9.pdf>

Padilla, G; Aráuz, A; y Sánchez, G. (2002). *Guía para la enseñanza en diabetes mellitus: primer nivel de atención en salud*. Costa Rica.

Padilla, G; Aráuz, A; y Roselló, M. (1997). Metodología para evaluar la adherencia a la dieta en diabetes mellitus no insulino dependiente. *Revista Costarricense de Ciencias*

- Médicas*, 18(4), 15-28. Retrieved May 11, 2018, from [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0253-29481997000400002&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29481997000400002&lng=en&tlng=es).
- Pallardo, L. (2008). Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*;55(Supl 2):17-25. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/S1575092208762594\\_S300\\_es.pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/S1575092208762594_S300_es.pdf)
- Pérez, F (2009). Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Med. Clin. Condes* - 20(5) 565 – 571. [Http://www.clinicalascondes.com/area-academica/pdf/MED\\_20\\_5/01\\_Dr\\_Perez.pdf](Http://www.clinicalascondes.com/area-academica/pdf/MED_20_5/01_Dr_Perez.pdf)
- Quintanilla, C; y Zúñiga, S. (2010). El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*; 48 (5): 509-520. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im105h.pdf>.
- Ramos, W; López, T; Revilla, L; More, L; Huamaní, M; y Pozo, M. (2014). Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes de Perú, 2012. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 31(1), 09-15. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000100002&lng=es&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100002&lng=es&tlng=en).
- Ramírez, G. (2011). Programa estratégico para el desarrollo rural sustentable de la región sureste de México: trópico húmedo 2011. Paquete tecnológico Estevia. Centro de investigación regional sureste. Mocochoá, Yucatán. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/estevia%20\(1\).pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/estevia%20(1).pdf)
- Reyes, S; Félix, A; Pérez, María; Alfonso, E; Ramírez, M; y Jiménez, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo Científico Médico*, 20(1), 98-121. }

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812016000100009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009&lng=es&tlng=es).

Reyes, M; Morales, J; y Madrigal, E. (2009). Diabetes. Tratamiento nutricional. *Med Int Mex*; 25(6):454-460. Recuperado de

[https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38999486/Articulo\\_5.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1526062325&Signature=CONJR6RXnEsWOr5E0F0OnTdVpO8%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DArticulo\\_5\\_Diabetes\\_tratamiento\\_nutricio.pdf](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38999486/Articulo_5.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1526062325&Signature=CONJR6RXnEsWOr5E0F0OnTdVpO8%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DArticulo_5_Diabetes_tratamiento_nutricio.pdf)

Rincón, Y; Gil, V; Pacheco, J; Benítez, I; y Sánchez, M. (2012). Evaluación y tratamiento del pie diabético. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* – 10(3). pp. 176-187. <http://www.redalyc.org/pdf/3755/375540231008.pdf>

Ritu, M; y Nandini, J. (2016). Nutritional composition of *Stevia rebaudiana*, a sweet herb, and its hypoglycaemic and hypolipidaemic effect on patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Sci Food Agric* DOI 10.1002/jsfa.7627.

Salazar, Y. (2011). Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. *Revista Cubana de Farmacia*, 45(1), 157-166. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152011000100015&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100015&lng=es&tlng=es).

Salazar, T. (2014). Caracterización de los sitios de cultivo potenciales en costa rica para la especie *Stevia rebaudiana bertonii*. Área académica agroforestal. Programa de maestría en gestión de recursos naturales y tecnologías de producción. Cartago pp 1- 51. Recuperado de [https://repositoriotec.tec.ac.cr/bitstream/handle/2238/3332/cultivos\\_potenciales\\_stevia\\_rebaudiana\\_bertonii.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositoriotec.tec.ac.cr/bitstream/handle/2238/3332/cultivos_potenciales_stevia_rebaudiana_bertonii.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

- Salvador, R; Sotelo, M; y Paucar, L. (2014). Estudio de la Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) como edulcorante natural y su uso en beneficio de la salud. / *Scientia Agropecuaria* 5.157 – 163. <http://www.scielo.org.pe/pdf/agro/v5n3/a06v5n3.pdf>
- Sánchez, G. (2007). Historia de la diabetes. *Gaceta Médica Boliviana*, 30(2), 74-78. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es&tlng=es).
- Sanz, I; y Matinez A. (2009). Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. *Av. Odontoestomatol* 25 (5): 249-263. <Http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n5/original2.pdf>
- Sanz, Á; Boj, D; Melchor, I; y Gamboa, A. (2013). Azúcar y diabetes: recomendaciones internacionales. *Nutrición Hospitalaria*, 28(Supl. 4), 72-80. Recuperado en 11 de mayo de 2018, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112013001000009&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013001000009&lng=es&tlng=es).
- Samper, Bernal; Monerris, M; Homs, M; y Soler, M. (2010). Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor*; 17(6):286–29. doi:10.1016/j.resed.2010.06.002
- Savino, P; y Patiño, J. (2016). Metabolismo y nutrición del paciente en estado crítico. *Rev Colomb Cir.*; 31:108-27. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v31n2/v31n2a6.pdf>
- Serna, L; Pineda, N; García, A; Aguirre, M; Alfaro, J; Balthazar, V; y Vanegas, J. (2009). Nefropatía diabética. *MEDICINA UPB* 28(1): 42-53. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/1590/159013067007.pdf>.
- Sharma, R; Yadav, R; y Manivannan, E. (2012). Study of effect of *Stevia rebaudiana* bertoni on oxidative stress in type-2 diabetic rat models.

Biomedicine & Aging Pathology 2. 126–  
13.<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomag.2012.07.001>.

Shivanna, N; Naika, M; Khanum, F; y Vijay, K. (2013). Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of Stevia rebaudiana. *Journal of Diabetes and Its Complications* 27. 103–113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.001>

Soriano, H; Rodenas, L; Moreno, D; Roldán, B; Castaño, E; y Palazón, E. (2009). Utilización de la Vía Subcutánea en Atención Primaria. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 2(8), 426-433.de[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699695X2009000300008&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2009000300008&lng=es&tlng=es).

Socarrás, M; Bolet, M; y Licea, M. (2002). Diabetes mellitus: tratamiento dietético. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(2), 102-108. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002002000200007&lng=es&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000200007&lng=es&tlng=en).

Tenorio, G; y Ramírez, V. (2010). Retinopatía diabética; conceptos actuales. *Rev Med Hosp Gen Mex*;73(3):193-201. Recuperado de [file:///D:/Usuario/Downloads/X0185106310902843\\_S300\\_es.pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/X0185106310902843_S300_es.pdf)

Terechenko, N; Baute, A; y Zamonsky, J. (2015). Adherencia al tratamiento en pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo II. *Revista Biomedicina*, 10 (1). <http://www.um.edu.uy/docs/diabetes.pdf>

Torres, A; y Zacarías, R. (2002). Nefropatía diabética. *Rev Hosp Gral*.Vol 5, Nos. 1 y 2. Pp. 24-32. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2002/gg021-2c.pdf>

Torres, V; y Alí, G. (2014). Metabolismo de proteínas. *Rev. Act. Clin. Med.* V.41 Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014000200003&lng=es](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000200003&lng=es).

- VADEMECUM. (2012). Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). Recuperado de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a002.htm>
- Valdés, Eduardo; y Bencosme, N. (2009). Frecuencia de la hipertensión arterial y su relación con algunas variables clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Endocrinología*, 20(3), 77-88. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532009000300002&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000300002&lng=es&tlng=es).
- Vargas, A. (2015). Estudio de la estabilidad y aceptación de un edulcorante obtenido a partir de hojas de Stevia rebaudiana cultivadas en Costa Rica. Proyecto de graduación (licenciatura en ingeniería de alimentos)--Universidad de Costa Rica. Facultad de Ciencias Agroalimentarias. Escuela de Tecnología de Alimentos. Costa Rica.  
2015<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/3861> HYPERLINK  
<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/browse?type=author&value=Flores+Rojas%2C+Elisa%2C>
- Vázquez, M; Guevara, R; Aguirre, H; Alvarado, M; y Romero, H. (2017). Consumo actual de edulcorantes naturales (beneficios y problemática): Stevia. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 39(5). Disponible en:  
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2140/3609>
- Vigil, P; y Olmedo, J. (2017). Diabetes gestacional: conceptos actuales. *Ginecol Obstet Mex*; 85 (6):380-390.  
<http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=ba906617-c6a8-4b91-a005-4b7b18676cf4%40sessionmgr4010>
- Zapata, Y; Burgos, A; Díaz, A; y Pinilla, A. (2015). Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa-IV: de la teoría a la práctica. *Rev. Fac. Med.* Vol. 63 No. 2: 259-270. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.48820>