

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“USO DE SOROSI COMO TERAPIA ALTERNA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2:
REVISION BIBLIOGRAFICA COMPRENDIDA ENTRE
LOS 2011 Y 2017”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA
EN FARMACIA**

JESSICA ADRIANA FALLAS QUESADA

Tutor:

Dra. Melissa Martínez Domínguez

Lector:

Dr. Eduardo Achio Artavia

San José, Costa Rica

Contenido

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema	1
Objetivo general:	4
Objetivos específicos:	4
Justificación	4
Antecedentes	8
Internacionales	8
Nacionales.....	11
Proyecciones	12
CAPITULO II: MARCO DE REFERENCIA	13
Páncreas	13
Páncreas: función endocrina y exocrina	13
Islotes de Langerhans	13
Insulina	15
Receptores de insulina	17
Regulación de la secreción de insulina y su función	18
Consecuencias de la deficiencia de insulina	22
Glucagón	23
Secreción de glucagón	23
Efectos del glucagón.....	24
Glucosa	24
Transportadores de glucosa	25
Incretinas	26
Diabetes mellitus	27
Octeto ominoso.....	28
Diabetes Mellitus tipo 1	30
Glicemia y DM tipo 1.	30

Diabetes Mellitus tipo 2.....	31
Diagnóstico de Diabetes Mellitus	33
Glucosa en orina	33
Prueba de glicemia en ayunas e insulina	33
Prueba de glicemia aleatoria.....	34
Prueba de tolerancia a la glucosa.....	34
Aliento con olor a acetona	34
Complicaciones	35
Complicaciones agudas	36
Cetoacidosis diabética.....	36
Estado hiperosmolar hiperglucémico.....	37
Complicaciones crónicas	37
Enfermedades oculares.	38
Nefropatías.	39
Neuropatía.....	40
Macrovasculares	41
Extremidades inferiores.	41
Guías de tratamiento.....	42
Tratamiento no farmacológico.....	42
Dieta	42
Ejercicio.	43
Tratamiento farmacológico.....	44
Sulfonilureas.	45
Biguanidas.....	47
Inhibidores de la alfa-glucosidasa.....	49
Tiazolidinedionas.....	49
Meglitinidas.	50
Análogos de la GLP-1.....	51
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-4).....	53
Inhibidores de la SGLT2.....	55
Terapias alternativas.....	58

Momordica charantia.....	60
CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO.....	69
Método.....	69
Criterios de Inclusión y Criterios de Exclusión.....	69
Estrategia de búsqueda	70
Categorías de análisis.....	72
CAPITULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	73
Variable #1: Beneficios.....	73
Variable #2: Profilaxis.....	91
Variable#3: comparación con otros hipoglicemiantes.....	97
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	103
Recomendaciones	104
REFERENCIAS	105

Figuras

Figura 1. Anatomía fisiológica de Islotes de Langerhans.....	14
Figura 2. Exocitosis de la insulina.....	16
Figura 3. Receptor de insulina.....	17
Figura 4. Principales acciones de la insulina	18
Figura 5. Efectos de la insulina en diversos tejidos	20
Figura 6. Transportadores de glucosa en mamíferos.....	25
Figura 7. Acción de las incretinas en el organismo.....	26
Figura 8. Octeto ominoso.....	29
Figura 9. Causas de resistencia a la insulina	32
Figura 10. Sitio de acción de los fármacos hipoglicemiantes	45
Figura 11. Inhibición de los transportadores SGLT2.....	56
Figura 12. Taxonomía de Momordica charantia.....	60
Figura 13. Distribución del Sorosí en Costa Rica.....	62

Figura 14. Fruto de <i>Momordica charantia</i>	64
Figura 15. Planta de <i>Momordica charantia</i>	65
Figura 16. Estructura química de las posibles moléculas activas de la <i>Momordica charantia</i>	67
Figura 17. Estrategia de búsqueda.....	70
Figura 18. Estrategia de selección de artículos.....	71
Figura 19. Resultados obtenidos sobre el perfil lipídico en el estudio	74
Figura 20. Resultados del perfil lipídico obtenido en el estudio	76
Figura 21. Beneficios obtenidos al utilizar extracto de <i>Momordica charantia</i>	91
Figura 22. Resultados de glicemia obtenidos en el estudio	92
Figura 23. Área bajo la curva de la concentración de glucosa	94
Figura 24. Niveles de TNF- α obtenidos en el estudio	95
Figura 25. Concentración de glucosa durante las 4 semanas de tratamiento.....	98
Figura 26. Niveles de insulina sérica obtenidos	99
Figura 27. Resultados obtenidos con diferentes concentraciones de extracto de <i>Momordica charantia</i> comparados con rosiglitazona	101

Tablas

Tabla 1. Sulfonilureas, interacciones y reacciones adversas	47
Tabla 2. Biguanidas, interacciones y reacciones adversas	48
Tabla 3. Meglitinidas, reacciones adversas e interacciones.....	51
Tabla 4. Características farmacológicas de los agonistas de GLP-1.....	52
Tabla 5. Análogos de GLP-1, reacciones adversas e interacciones.....	53
Tabla 6. Características farmacocinéticas de los inhibidores de la DPP-4.....	54
Tabla 7. Reacciones adversas e interacciones de los inhibidores de la DPP-4.....	54
Tabla 8. Inhibidores de SGLT-2.....	57
Tabla 9. Interacciones y reacciones adversas de los inhibidores de SGLT-2.....	58
Tabla 10. Constituyentes fitoquímicos de melón amargo	63

Tabla 11. Usos del Sorosí.....	66
Tabla 12. Composición de la dieta administrada.....	78
Tabla 13. Concentración de lípidos séricos.....	79
Tabla 14. Resultados de los exámenes histológicos obtenidos	87
Tabla 15. Resultados de las glicemias obtenidas en el estudio.....	96
Tabla 16. Efectos de Momordica charantia y Rosiglitazona sobre la hemoglobina glicosilada e insulina sérica.....	100

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

En este capítulo se expondrán las generalidades del trabajo de investigación correspondientes al problema que se pretende resolver, los objetivos que se cumplirán en el progreso de la Tesis, los motivos en sí para su desarrollo y se facilitará un horizonte general del proyecto.

Planteamiento del problema

La diabetes mellitus (DM) es una patología producida a causa de un desbalance en la parte endocrina y metabólica del cuerpo humano y se caracteriza por la hiperglicemia, es decir, elevados niveles de glucosa en la sangre; dentro de esta fisiopatología se cuenta una secreción defectuosa de insulina o que esta se desempeña de manera ineficiente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2030 la población con diabetes a nivel mundial alcanzará alrededor de 366 millones de personas. (Herrera et all 2012, p.3).

El Atlas de la Diabetes 2015 menciona que el costo del manejo de la diabetes suma un 12% del gasto sanitario mundial; esto incluye el tratamiento de la patología como tal y las complicaciones que esta presenta. Asimismo tiene un impacto negativo en las poblaciones que carecen de seguro social, lo cual supone una grave limitante para que reciban el tratamiento adecuado. Con el paso del tiempo, este número se verá aumentado debido al incremento que se espera en la población diabética mundial debido a la mala alimentación y el sedentarismo.

El 6 de abril del año 2016 el periódico La Nación publicó una nota donde se menciona que esta enfermedad está entre las más comunes en Costa Rica, ya que en ese mismo año se reportaban 350000 casos de diabetes; mientras que se sospechaba de la existencia de 50000 casos más no reportados; ya fuera porque quienes los padecen no habían acudido a los servicios de salud o porque los síntomas no habían sido correctamente diagnosticados. Según un reporte emitido por la Caja Costarricense de Seguro Social en el año 2010, la población diabética representaba el 1.3%; cifra que ascendió a un 2.8% para el año 2014. Cada año se diagnostican 15000 casos nuevos en los centros de salud.

Para el tratamiento de esta patología se utilizan fármacos que bajan los niveles glicémicos que deben ser administrados durante toda la vida del paciente, lo cual representa un elevado costo económico. También es sabido que la aparición de efectos adversos lleva a que los pacientes abandonen el tratamiento y por consiguiente no cumplan las metas establecidas. Esto ha propiciado el desarrollo de estudios con plantas que podrían tener efectos hipoglicemiantes, El auge de este tipo de investigaciones se ha extendido por aproximadamente 30 años, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y proponer la utilización de medicina natural como terapia alternativa y menos costosa (Gutiérrez, E., Cisneros, R., González, M., Molina, A., y Garciglia, R, 2013, p. 15).

Los autores anteriores hacen mención a que los niveles elevados de glicemia provocan el deterioro de órganos, siendo los más afectados ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos; lo que aumenta el riesgo de amputaciones, insuficiencia renal, ceguera, ictus, infartos, hipertensión, dislipidemias y obesidad. Entrar en conocimiento de estas complicaciones ha encendido una alerta, en particular entre los sectores de la población que poseen limitaciones económicas, lo que afianza la necesidad de desarrollar terapias naturales tan efectivas como las farmacológicas y que reúnan las ventajas de minimizar los efectos secundarios y un bajo costo (p 47).

Dentro de los efectos adversos más preocupantes de los hipoglicemiantes orales están la hipoglicemia como tal y el aumento de peso que se da entre los pacientes, principalmente cuando se utilizan familias como biguanidas (Metformina), sulfonilureas y tiazolidindiona. Este aumento en el peso corporal del paciente incrementa las probabilidades de resistencia a la insulina y los torna más propensos a enfermedades de tipo cardiovascular. El Estudio de la Diabetes Prospectiva del Reino Unido (UKPDS) demostró que los fármacos antes mencionados y la insulina produjeron una ganancia de 8 kg en los pacientes con más de 12 años de uso (Spellman, 2010, p. 10).

Lim y Chong (2015) mencionan que la población diabética mundial asciende a 382 millones y el número va en ascenso, aumento que se refleja sobre todo en el gasto económico de aquellos países que carecen de un sistema de salud pública. En el año 2014 se generó un gasto de 612 billones de dólares en el tratamiento de esta patología; cifra que no toma en cuenta las complicaciones a ella asociadas y que refuerzan la necesidad de contar con terapias eficaces de menor costo (p. 1).

Por lo tanto, es imperativo investigar si: ¿La *Momordica charantia* tiene un efecto positivo sobre la Diabetes Mellitus tipo 2 que pueda utilizarse como una terapia económica y beneficiosa para este tipo de pacientes?

Objetivo general:

Analizar el uso de la *Momordica charantia* como terapia alternativa hipoglicemiente en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Objetivos específicos:

Identificar los beneficios que se producen al utilizar la *Momordica charantia* para el tratamiento de DM tipo 2.

Determinar si la *Momordica charantia* puede utilizarse como profilaxis para la DM tipo 2.

Comparar el efecto farmacológico de la *Momordica charantia* con otros hipoglicemiantes orales.

Justificación

Una investigación como esta es conveniente ya que puede ofrecer alternativas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Alternativas basadas en medicina natural y apoyadas en evidencia científica, que podrían incidir en el desarrollo de opciones menos costosas, que disminuyan la manifestación de efectos adversos y de mejor adherencia terapéutica que los tratamientos farmacológicos tradicionales para esta patología; puesto que es bien sabido que a la población en general no le gusta tomar medicamentos debido a los regímenes y sus efectos adversos mayoritariamente, prefieren el uso de la medicina popular a base de plantas.

Morón (2012) publicó un artículo donde toca puntos muy importantes en cuanto al uso de la medicina natural. Indica que en la mayoría de estudios sobre plantas medicinales se concluye que no existe evidencia suficiente y falta la información requerida para aprobar su uso, y a causa de la importancia de que los preparados medicinales naturales posean respaldos sobre su seguridad y su efecto se limita su uso. Dado que las industrias farmacéuticas no lucran con este tipo de investigaciones, no se obtiene el apoyo económico suficiente para realizar estos estudios (p. 3).

Otra cuestión que recalca este autor (2012) es que entre la población se ha dado un aumento en el uso de plantas medicinales, ya que las personas buscan una terapia complementaria al tratamiento tradicional, y en las plantas se encuentra un recurso útil, de bajo costo, sostenible, que podría emplearse bajo los criterios impuestos por la OMS de seguridad, eficacia y calidad (p. 3).

La utilidad de esta tesis consiste en brindar a los farmacéuticos bases y criterios sobre el uso de la *Momordica charantia* en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pues se ha vuelto indispensable contar con información basada en evidencias sólidas para orientar a los pacientes. Es muy usual que se hagan consultas de este tipo de terapias en las farmacias y la responsabilidad del farmacéutico es brindar una correcta asesoría farmacológica a la población.

Precisamente porque no hay estudios concluyentes sobre la eficacia y seguridad de algunas plantas con efecto hipoglicemiante, el farmacéutico está en la obligación de brindar una correcta asesoría a los pacientes sobre su uso. También debe hacerles ver que esto se utiliza como adyuvante al tratamiento farmacológico ya prescrito. De ahí la importancia de entrar en conocimiento de estas terapias para estar en capacidad de tomar decisiones que tengan en cuenta qué es lo mejor para el paciente (Gallego y Ferrera, 2015, p.6).

Dicho trabajo es trascendental para la sociedad ya que las plantas medicinales de uso tradicional están poco reglamentadas, respecto a ellas se posee poca información o ha sido escaso el interés de investigar sobre este tema. Es urgente recopilar información e implementar instrumentos que permitan un tratamiento adecuado, seguro y eficaz. Asimismo, conviene incentivar un uso racional de la medicina natural, puesto que el desconocimiento de la población y la automedicación aumentan el número de reacciones adversas, de posibles interacciones e incluso pueden llevar a la muerte.

En la estrategia propuesta por la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023 se plantea la utilización de la medicina tradicional y complementaria como base en los programas de salud y pide que se integre la medicina natural principalmente en el primer nivel de atención de los servicios de salud. También se pide informar a la OMS de los procesos realizados para aplicar esta estrategia y el desarrollo de normativas para la integración de esta táctica (OMS, 2014, p 44).

El documento anterior promueve medidas para apoyar la colaboración en los programas de investigación, prestar asesoramiento, promover la comunicación, documentación, evaluación e innovación entre los profesionales, así como aumentar la disponibilidad de bibliografía y metodologías de investigación (p.44).

Los beneficiados de este estudio son los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pues mediante una revisión bibliográfica se evaluará el uso de la *Momordica charantia* como hipoglicemiante, con el interés de descubrir si puede utilizarse como terapia alternativa que ayude a controlar los niveles de glucosa en la sangre, y medir los beneficios que esta planta podría aportar a la disminución de las complicaciones asociadas a la patología: una de las enfermedades crónicas más difíciles de tratar debido a los malos hábitos de los pacientes.

Gallego y Ferreira (2015) realizaron una revisión bibliográfica sobre el uso de plantas medicinales en pacientes diabéticos, sobre la *Momordica charantia* se concluyó que tiene moléculas estructuralmente similares a la insulina, que uno de sus mecanismos de acción es la estimulación de la liberación de insulina por las células β pancreáticas y que disminuye la gluconeogénesis. Entre sus reacciones adversas se ha descubierto que puede provocar abortos y debe evitarse el uso concomitante con digoxina. Los estudios con animales han dado buenos resultados, sin embargo aún escasean los estudios en seres humanos. Se determinó que 2 g/diarios del polvo seco reducen la glicemia a largo plazo (p. 2).

Según las estadísticas presentes en el Análisis de la situación de la Salud en Costa Rica, la Diabetes Mellitus es la cuarta causa de muerte prematura, con un 40% de muertes ocurridas antes de los 70 años. Según esas estadísticas la tasa de mortalidad en el año 2012 fue de 11 personas por cada 100000 habitantes. Es importante destacar que la diabetes es un factor de riesgo para enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares, enfermedad renal crónica y cáncer. Según datos presentados por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), cada incapacidad por diabetes representa un promedio de 7 días, lo cual tiene un considerable impacto económico y productivo. (Análisis de la situación de la salud Costa Rica, 2014, p 120).

Debido a que es una de las patologías más difíciles de tratar, la proyección social que se pretende es ofrecer una terapia conjunta o alternativa para los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, por la falta de adherencia a las medidas farmacológicas y no farmacológicas empleadas en estos pacientes. Es necesario dar un correcto tratamiento y seguimiento farmacológico a esta población, ya que la enfermedad actúa asimismo como base para patologías más severas que ponen en peligro la vida del paciente.

La Diabetes Mellitus se ha vuelto un gran problema para América Latina, sobre todo a causa del creciente aumento de la tasa de mortalidad por esta patología; aunque la morbimortalidad depende de factores de riesgo diferentes en cada individuo, así como de factores estructurales. El diagnóstico y tratamiento inadecuado de esta patología produce serios perjuicios, como la pérdida de la vista, nefropatía, insuficiencia renal, aumento del riesgo de infarto, accidentes cerebrovasculares e hipertensión arterial. Considerando todo lo anterior, no ha de sorprender que en América Latina la Diabetes Mellitus esté en el tercer lugar de las causas de muerte. (Agudelo y Dávila, 2015, p 2).

Esta revisión bibliográfica pretende facilitar una solución a la problemática presente en la población con Diabetes Mellitus tipo 2, ya que el costo causado por el tratamiento de esta patología es excesivo, y las incapacidades otorgadas a los pacientes se traducen en una considerable pérdida de días de trabajo y productividad. A la alta inversión exigida por el tratamiento de la diabetes, se suman las complicaciones generadas por los malos diagnósticos y los tratamientos inefectivos.

La Asociación Americana de Diabetes publicó un artículo en 2012 sobre los costos que tenía esta patología en Estados Unidos. Según sus datos, genera a la sociedad una carga que ronda los \$245 billones, y constituye asimismo una carga emocional entre los familiares de los pacientes diabéticos. La ausencia laboral, la reducción de la productividad, la incapacitación crónica y la mortalidad prematura aumentan el impacto social de esta patología. De ahí la necesidad de orientar a la población en medidas de prevención y la importancia de apegarse al tratamiento para reducir los niveles de glucosa y con ello las consecuencias de la enfermedad. (pp. 1,2).

La información obtenida sirve para apoyar la teoría sobre el uso de medicina natural en pacientes con DM tipo 2, basado en los múltiples artículos que evidencian los beneficios del uso de la *Momordica charantia* sobre el control glicémico. Aunque en humanos no se han realizado suficientes estudios pues la muestra hasta ahora utilizada ha sido muy baja para ofrecer datos determinantes, en ratas su efecto está corroborado y al compararlo con otros hipoglicemiantes orales, ha dado resultados bastante similares.

Mohmoud et all (2017) realizó un estudio en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina a las cuales se les administró extracto de *Momordica charantia* a dosis de 10 mg/mL durante 14 días como profilaxis y luego de inducir a la diabetes se les administró el extracto durante 21 días más, otro grupo de ratas diabéticas recibió el extracto a dosis de 10 mg/mL durante el mismo lapso de tiempo, en este estudio se observó que se redujo significativamente la glicemia en sangre, se redujo los niveles de triglicéridos y la resistencia a la insulina; igualmente se observaron cambios positivos en las células pancreáticas. Esto llevó a la conclusión de que la *Momordica charantia* posee buenas propiedades antidiabéticas y un gran potencial antioxidante: razón de su gran potencial como fuente de tratamiento o profilaxis en DM tipo 2.

Antecedentes

Internacionales

Dhanasekar Sathishsekar y Sorimuthu Subramanian (2005), Universidad de Madras, India. "Antioxidant properties of *Momordica Charantia* (bittergourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats " (Propiedades antioxidantes de la semilla de *Momordica charantia* (melón amargo) en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina). En el cual el objetivo de este estudio fue investigar la actividad antioxidante del extracto en forma acuosa de la *Momordica charantia* y un híbrido en ratas diabéticas. Se concluyó que con este extracto se redujo el riesgo de complicaciones diabéticas.

Mahomoodally, A. Gurib-Fakim, A.H. Subratty. (2007), Universidad de Mauritius. "Effect of exogenous ATP on *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) induced inhibition of d-glucose, l-tyrosine and fluid transport across rat everted intestinal sacs in vitro". (Efecto del ATP exógeno sobre *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) induciendo la inhibición de la d-glucosa, l-tirosina y transporte de fluidos a través de sacos intestinales evertido de rata in vitro): En esta investigación el objetivo fue evaluar los extractos acuosos de la *Momordica charantia* sobre el transporte de la d- glucosa y la l-tirosina a través del intestino de la rata in vitro.

Se plantea la hipótesis de que las saponinas presentes en la *Momordica charantia* inhiben el transporte activo de la d-glucosa y l-tirosina inhibiendo la producción de ATP que se hace responsable del transporte activo se concluye que es posible utilizarlo como terapia farmacológica alternativa para tratar la glicemia postprandial debido a ese mecanismo de inhibición de la captación de glucosa por los enterocitos.

Jaipaul Singh, Emmanuel Cumming, Gunasekar Manoharan, Huba Kalasz y Ernest Adeghate. (2011). "Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica charantia*: active constituents and modes of actions" (Química medicinal de los efectos antidiabéticos de *Momordica charantia*: constituyentes activos y modos de acción): Los investigadores se plantearon el objetivo de realizar una revisión que examinara la química y los usos medicinales de la *Momordica charantia*, propiedades bioquímicas y su acción hipoglicemiante. Se extrajeron alcaloides a los cuales se atribuye un efecto farmacológico; y se obtuvo otro conjunto de moléculas que al parecer ejercen un efecto conjunto o cada una por separado, mediante mecanismos de acción diferentes para controlar la glicemia.

Matheka, Kiama, Alkizim, y Bukachi (2011), África, "Glucose-lowering effects of *Momordica charantia* in healthy rats". (Efectos de la *Momordica charantia* en la disminución de la glucosa en ratas sanas): El objetivo de este estudio fue probar el efecto de la *Momordica charantia* como hipoglicemiante, ya que es muy utilizada por la población diabética; lo cual llevó a que se probara en ratas sanas, obteniendo como resultado que el nivel de glucosa en ayunas fuera menor en el grupo experimental que en el grupo control. Se llegó a la conclusión de que la

Momordica charantia previene las fluctuaciones de glicemia en ratas sanas, es decir, que tiene potencial terapéutico para la prevención y tratamiento de la DM tipo 2.

Hsin-Yi Lo, Tin-Yun Ho, Chingju Lin, Chia-Cheng Li y Chien-Yun Hsiang. (2013). China, "A Novel Insulin Receptor-Binding Protein from *Momordica charantia* Enhances Glucose Uptake and Glucose Clearance in Vitro and in Vivo through Triggering Insulin Receptor Signaling Pathway". (Una nueva proteína de unión a receptores de insulina de *Momordica charantia* mejora la captación de glucosa y la depuración de glucosa in vitro e in vivo mediante el desencadenamiento de la vía de señalización del receptor de insulina): El objetivo del estudio fue analizar y elucidar, mediante un análisis transcriptómico, las dianas que confieren el efecto hipoglicemiante al extracto acuoso de *Momordica charantia*. Los datos demostraron que con dosis de 1g/kg del extracto acuoso disminuye significativamente la glicemia en ratones sanos y diabéticos; por otra parte, el extracto reguló la vía de señalización de la insulina en los músculos y tejido adiposo, indicando que la *Momordica charantia* puede estimular el receptor de insulina y por eso producir el efecto hipoglicemiante, este es un efecto dosis dependiente.

Wu, Yue, To, Keller, Lau, Kennelly, 2014, Nueva York. "Transport in Caco 2 cell monolayers of antidiabetic cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* fruits" (Transporte en Caco 2 monocapa de triterpenoides cucurbitánicos antidiabéticos de frutos de *Momordica charantia*): El objetivo fue investigar el transporte gastrointestinal de un extracto de n- butanol enriquecido con triterpenoides de *Momordica charantia* utilizando un epitelio intestinal humano Caco-2 de dos compartimentos, y una monocapa simulando la barrera intestinal. El resultado que se obtuvo fue que once de los triterpenoides del extracto fueron transportados en la parte apical y basolateral. Estas moléculas se identificaron y pequeñas cantidades de los triterpenoides fueron absorbidos por las células Caco-2. Esto evidencia el transporte de los triterpenoides cucurbitánicos antidiabéticos en células epiteliales intestinales humanas: un hallazgo que podría explicar el efecto hipoglicemiante de esta planta.

Yanga, Choib, Parkc, Rheec, Won Young Leec, Ki Won Ohc, Sung Woo Parkc, Cheol-Young Parkc, (2014). Corea. "Preventive effects of bitter melon (*Momordica charantia*) against insulin resistance and diabetes are associated with the inhibition of NF- κ B and JNK pathways in

high-fat-fed OLETF rats ” (Los efectos preventivos del melón amargo (*Momordica charantia*) contra la resistencia a la insulina y la diabetes los cuales están asociados con la inhibición de las vías NF- κ B y JNK en ratas OLETF con alto contenido de grasa). El objetivo de estudio se basó en identificar si la *Momordica charantia* posee efectos preventivos para la Resistencia a la insulina en ratas diabéticas y obesas. En este estudio se observó que esta planta tiene efectos preventivos contra la resistencia a la insulina y a su vez contra la diabetes.

Miao Tian, Xiang-Qing Zeng, Huan-Lei Song, Shan-Xin Hu, Fu-Jun Wang, Jian Zhaob, and Zhi-Bi Hua, (2014), China, ” Molecular diversity and hypoglycemic polypeptide- P content of *Momordica charantia* in different accessions and different seasons”. (Diversidad molecular y contenido de polipéptido hipoglucémico-P de *Momordica charantia* en diferentes accesiones y diferentes estaciones): El objetivo fue determinar si los contenidos de polipéptido- P -que es el responsable del principal efecto hipoglucemiante- varían según el tiempo de cosecha. Como conclusión se observó que el mes de recolección juega un papel fundamental, ya que en junio y julio se detectó polipéptido-P, mientras que en la cosecha de setiembre y octubre no había presencia de esta molécula.

Nacionales

Ríos Oviedo y Rojas Ramírez. (2009), San José, Costa Rica. Realizaron un trabajo de graduación en la Universidad Iberoamericana titulado ”*Momordica charantia*, y su posible efecto hipoglucemiante ”. Como objetivo principal se plantearon realizar la caracterización de los metabolitos secundarios con potencial farmacológico de la planta conocida en Costa Rica como Sorosí. Entre sus objetivos específicos realizaron una investigación documental científica sobre la *Momordica charantia*, recolectaron y elaboraron extractos de sus componentes con distintos solventes, purificaron los extractos, analizaron cromatográficamente los componentes extraídos, caracterizaron los productos encontrados por métodos espectroscópicos y realizaron la correlación estructura y potencial actividad.

Se concluye que existen estudios bien documentados que reflejan un intervalo terapéutico amplio, también se observó en el infrarrojo la presencia de cadenas peptídicas de aminoácidos

que permiten suponer que parte de la actividad de la planta *Momordica charantia* corresponde a la similitud estructural con la molécula de insulina.

Después de consultar las bases de datos de la Universidad de Costa Rica, la Universidad Latina, la Universidad de Ciencias Médicas y la Universidad Internacional de las Américas no se encontraron investigaciones sobre el tema.

Proyecciones

Con este trabajo se pretende informar al profesional en el área de la salud para que esté al tanto del uso de la *Momordica charantia* como terapia alternativa de pacientes con DM tipo 2 y divulgar los resultados obtenidos mediante charlas.

CAPITULO II: MARCO DE REFERENCIA

En el siguiente capítulo se expondrán términos y conceptos que ayudarán a entender los resultados obtenidos durante la presente investigación. Igualmente será de ayuda para quienes deseen comprender más a fondo el tema de estudio: ¿qué es la diabetes mellitus?, los tratamientos utilizados y complicaciones derivadas de la propia diabetes.

Páncreas

Páncreas: función endocrina y exocrina

En el cuerpo humano existen 2 tipos de glándulas: por un lado, las glándulas exocrinas, que producen secreciones que por medio de conductos pasan hacia el exterior de la membrana o superficie del cuerpo; por el otro, las glándulas endocrinas, que carecen de este tipo de conductos y realizan la liberación dentro del organismo. El páncreas posee actividad exocrina mediante el jugo pancreático que libera al tracto digestivo, específicamente en el intestino delgado, por medio del conducto pancreático y una actividad endocrina mediante la liberación de hormonas (Fox, 2013, p.16).

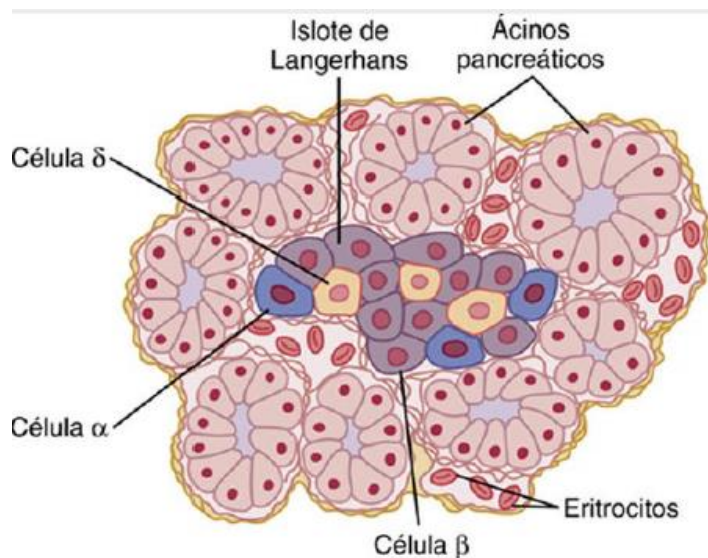
Las hormonas son moléculas que provocan cambios en la actividad biológica del cuerpo, poseen además funciones reguladoras y a través del torrente sanguíneo se desplazan hasta su receptor o célula diana para desencadenar ahí su acción. Asimismo, en el páncreas encontramos los islotes pancreáticos o islotes de Langerhans que desarrollan una función endocrina al liberar insulina y glucagón al torrente sanguíneo; sustancias que actúan sobre el hígado, musculo esquelético y tejido adiposo (Fox, 2013, p.317).

Islotes de Langerhans

Los islotes de Langerhans poseen forma ovoide. Estas células se distribuyen en cúmulos dispersos por el parénquima pancreático y son más abundantes en la cola que en el resto del páncreas. El ser humano posee de 1 a 2 millones de islotes. Las células β -que son las más abundantes- se encuentran en el centro de estas estructuras ovoides y están rodeadas por células

α . Por su parte, las células α se distribuyen en los islotes de la cabeza y el cuerpo mayoritariamente. (Ganong, 2013, p 431).

Figura 1. Anatomía fisiológica de Islotes de Langerhans.



Fuente: (Hall, 2017, p. 2366).

En el páncreas estas células se encargan de la función endocrina. Las células β son las más numerosas, sumando un 60% de las células pancreáticas encargadas de la función endocrina, así como de secretar insulina. Las células α comprenden otro 25%, se ocupan de secretar glucagón. Las células δ , presentes en menor cantidad, secretan somatostatina. La secreción de insulina es influenciada por la concentración de glucosa en la sangre; cuando esta aumenta se secreta la insulina con el fin de disminuir sus concentraciones mediante la síntesis de glucógeno y grasa. Por otro lado, cuando disminuye la glucosa se estimulan las células α y se libera glucagón, promoviendo así el aumento de la glicemia por medio de la glucogenolisis producida en el hígado (Fox, 2013, p.677).

Hall (2017) describe cómo las células β pancreáticas secretan a su vez una hormona llamada amilina; la cual se secreta juntamente con la insulina, a pesar de que todavía no está clara su acción fisiológica. Existe otro tipo de células que se encuentran en menor cantidad llamadas células PP, cuya función es liberar el polipéptido pancreático que tampoco posee una acción definida (p 2366).

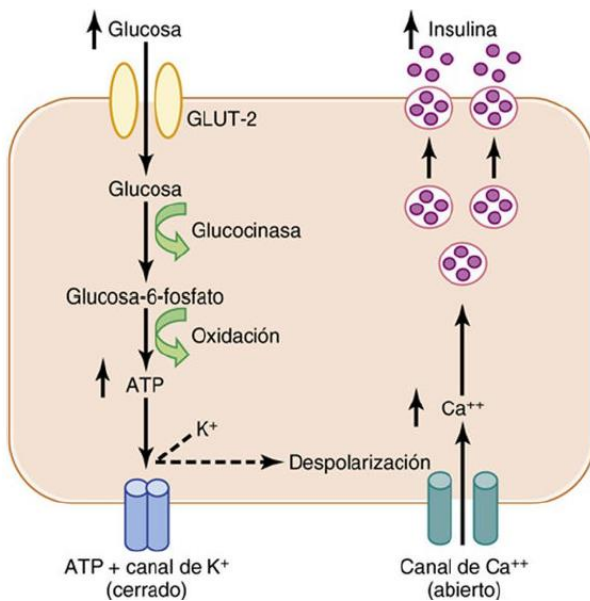
Insulina

La insulina es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso de las células β pancreáticas, su síntesis empieza como una prehormona de gran tamaño llamada preproinsulina, al ingresar esta al retículo endoplasmático rugoso pierde el péptido señalizador y esta molécula se pliega formando enlaces disulfuro que dan origen a la proinsulina. El péptido conector (péptido C) conecta a las cadenas A y B y se desprende de los gránulos antes de ser liberada (Ganong, 2013, p 433).

Después de sintetizada, la insulina se transporta al aparato de Golgi, donde es agrupada en gránulos recubiertos de una membrana; estos se desplazan a la membrana plasmática para luego ser liberados, por exocitosis calcio dependiente, y cruzar la lámina basal de la célula β , el capilar y el endotelio hasta llegar a la sangre. Esta hormona tiene un tiempo de vida medio de 5- 6 minutos. En ese tiempo activa su receptor y gran parte se internaliza, para luego ser destruida por proteasas presentes en las endosomas. (Ganong, 2013, p 433).

El incremento de la glicemia estimula la secreción de insulina, las células β poseen gran cantidad de transportadores de glucosa, por medio de ellos entran a las células conforme a su concentración sanguínea, la glucosa activa a la glucosa fosforilasa y esta se convierte en glucosa-6-fosfato, esta se oxida a adenosin trifosfato (ATP) y esta a su vez inhibe los canales de potasio que son sensibles a esta molécula (ATP). Se produce una despolarización de la membrana por el cierre de canales de potasio, y se abren los canales de calcio voltaje dependientes, dejando entrar el calcio a la célula promoviendo la fusión de la vesícula con la membrana, produciendo la exocitosis de la insulina (Hall, 2017, p 2381).

Figura 2. Exocitosis de la insulina.



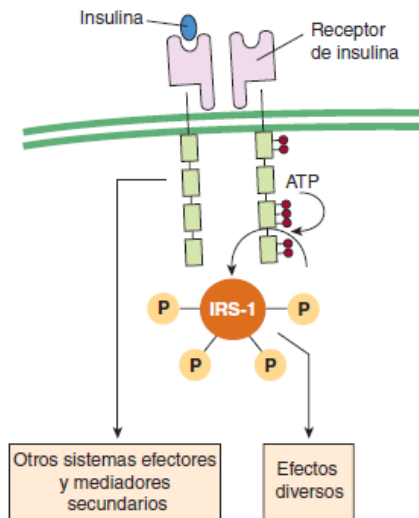
Fuente: (Hall, 2017, p 2381.)

Hall (2017) señala que la insulina se libera en forma independiente y que desaparece del torrente sanguíneo a los 10-15 minutos de su liberación; a excepción de las moléculas que están unidas a su receptor, debido a la acción de la enzima llamada insulinasas, encargada de hidrolizar la hormona. Este proceso tiene mayor proporción en el hígado, seguido de músculos y riñón y en menor proporción en los demás tejidos. También hace mención de la acción del polipéptido C, ya que este se libera en la misma concentración que la insulina. Dicha molécula se une a una estructura en la membrana la cual está asociada a una proteína G que desencadena la activación de dos sistemas enzimáticos, aunque el tipo de regulación que ejercen sigue siendo incierto (p 2369).

Receptores de insulina

Ganong (2013) menciona que el gen que codifica para los receptores de insulina se localiza en el cromosoma 11. Este receptor es un tetrámero y se compone de dos subunidades α ubicadas en el exterior de la célula cuya responsabilidad es propiciar la unión entre la insulina y dos glucoproteínas β situadas en todo el ancho de la membrana; estas poseen una actividad tirosina cinasa (transferencia de un grupo fosfato a residuos de tirosina de una proteína, esta fosforilación permite la transducción de señales sobre una actividad enzimática) (p 436).

Figura 3. Receptor de insulina



Fuente: Ganong 2013 p 436

El mismo autor expone que cuando la insulina se une a la subunidad α se activa la tirosina cinasa, produciéndose una autofosforilación, que permite a la insulina ejercer sus efectos. Esta unión también provoca fosforilación y desfosforilación de otras proteínas. Después de su acción el complejo insulina/receptor es llevado al interior de la célula hacia los lisosomas, donde es degradada la insulina y el receptor reciclado. En promedio la vida media de estos receptores es de 7 horas (p 436).

Hill (2017) menciona que lo que produce la acción no es la insulina, si no el receptor activado. La activación de estos receptores da como resultado el incremento de la captación de glucosa en las células, a excepción de las neuronas encefálicas. La glucosa se fosforila para servir de sustrato para las funciones metabólicas celulares. Igualmente la activación del receptor incrementa la permeabilidad de la membrana para muchos aminoácidos y para los iones de potasio y fosfato incrementado la concentración intracelular de los mismos (p 2371).

Figura 4. Principales acciones de la insulina

Rápida (segundos)
Mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina
Intermedia (min)
Estimulación de la síntesis de proteínas
Inhibición de la desintegración de proteínas
Activación de enzimas glucolíticas y la glucógeno sintasa
Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas
Tardías (horas)
Aumento en la concentración de mRNA para las enzimas lipógenas y de otro tipo

Fuente Ganong 2013 p 434.

Regulación de la secreción de insulina y su función

Hall (2017) menciona que hay estudios que comprueban que la regulación de la secreción de insulina no se basa solo en la glicemia; también hay aminoácidos y hormonas que funcionan como reguladores o moduladores. La glicemia normal en ayunas posee un valor de 80 a 90 mg/100mL que produce una liberación mínima de insulina. No obstante, cuando se aumenta la glicemia, la insulina se libera en dos etapas: en los 3-5 minutos siguientes del aumento de la glicemia la insulina se libera en dos etapas: en los 3-5 minutos siguientes del aumento de la glicemia la insulina se incrementará 10 veces; seguidamente a los 15 minutos se da un segundo aumento de la concentración de insulina y esta prevalece durante las 2-3 horas siguientes (p 2382).

La secreción de estas hormonas, como se mencionó anteriormente, está regulada por la concentración de glucosa en la sangre. Esta aumenta durante el proceso de absorción de los alimentos y disminuye en periodos de ayuno. La insulina actúa mayoritariamente sobre las células del musculo esquelético, cardiaco, tejido adiposo e hígado, es decir, donde se encuentran proteínas transportadoras de glucosa llamadas GLUT-4; las cuales se fusionan con la membrana de las células y permiten la entrada de glucosa hacia el interior de esta gracias a la difusión facilitada. Por este mecanismo la insulina promueve la producción de glucógeno hepático y grasa para almacenar energía (Fox, 2013, p.677).

Cuando la concentración de glucosa aumenta a más de 100mg/100 mL aumenta la secreción de insulina. Al alcanzar valores de 400-600mg/100 mL se acrecienta la liberación de esta hormona, produciendo un mecanismo de retroalimentación, ya que el aumento de la glicemia conlleva a un aumento en la secreción de insulina. A continuación aumenta el transporte de esta a los órganos y tejidos necesarios para llevar la glicemia a valores normales. Cuando llega a estos valores de glicemia en ayuno se inactiva la acción de la insulina por los siguientes 3-5 minutos. (Hall, 2017, p 2384)

De igual manera Hall plantea que aminoácidos como la arginina y lisina potencian la secreción de insulina duplicando su liberación, pero esto se da siempre y cuando esté presente una glicemia elevada.

Las hormonas intestinales como la gastrina, secretina, colecistocinina, el péptido parecido al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) provocan aumentos en la secreción de insulina, estas hormonas al igual que los aminoácidos potencian el efecto de la glicemia sobre las células pancreáticas, modifican la sensibilidad de la respuesta a la insulina y además inhiben la secreción de glucagón. En tanto hormonas como el glucagón, la hormona de crecimiento, cortisol, progesterona y estrógenos producen una estimulación directa sobre la secreción de insulina, se produce una liberación masiva y por largo tiempo de estas hormonas que puede conducir a un agotamiento de la insulina en las células pancreáticas y desarrollar una Diabetes Mellitus (Hall, 2017, p. 2385).

Hall (2017) dice que la energía utilizada por el músculo proviene mayoritariamente de los ácidos grasos, ya que sin la acción de la insulina la permeabilidad de las fibras musculares por la glucosa es baja. Solo se observan dos situaciones en las que el músculo consume gran cantidad de glucosa: primeramente durante el ejercicio moderado-intenso ya que la contracción muscular aumenta la translocación de los transportadores de glucosa GLUT-4 lo que facilita su difusión; la segunda durante las horas posteriores a las comidas (p 2372).

Figura 5. Efectos de la insulina en diversos tejidos.

Tejido adiposo	Músculo	Hígado	Generales
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor penetración de glucosa en las células. • Mayor síntesis de ácidos grasos. • Incremento de la síntesis de fosfato de glicerol. • Mayor depósito de triglicéridos. • Activación de la lipoproteína lipasa. • Inhibición de la lipasa sensible a hormonas. • Mayor captación de potasio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor penetración de glucosa en las células. • Mayor síntesis de glucógeno. • Incremento en la captación de aminoácidos. • Mayor síntesis proteínica en los ribosomas. • Mayor catabolismo de proteínas. • Menor liberación de aminoácidos gluconeogénicos. • Mayor captación de cetonas. • Mayor captación de potasio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor cetogénesis. • Mayor síntesis de proteínas. • Mayor síntesis de lípidos. • Disminuye la producción de glucosa por disminución de la gluconeogénesis, incremento de la síntesis de glucógeno y también de la glucólisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor crecimiento celular.

Fuente: (Ganong 2013 p 434.)

La insulina provoca los efectos antes mencionados, ya que a nivel hepático causa una inactivación de la fosforilasa hepática encargada de degradar el glucógeno en glucosa, razón de que no se libere en la sangre. La insulina asimismo incrementa la captación de glucosa por los hepatocitos y acrecienta la actividad de la glucocinasa, enzima que fosforila inicialmente la glucosa después de haber difundido la membrana. Una vez fosforilada no pasa de nuevo a la circulación. También se produce una acción sobre la glucógeno sintetasa, la cual tiene a su cargo unir todas las moléculas de glucosa para formar el glucógeno (Hill, 2017, p 2373).

Hill (2017) menciona que cuando la glicemia empieza a descender el hígado es el encargado de liberar glucosa para volver a establecer valores constantes. Esto ocurre porque el organismo, al detectar una baja cantidad de glucosa, reduce la liberación de insulina obstaculizando la síntesis de glucógeno hepática, y activa la fosforilasa que produce el cambio de glucógeno a glucosa fosfato. Luego de esto se activa la glucosa fosfatasa que hidroliza esa molécula en glucógeno y fosfato, quedando libre la glucosa para difundir hacia la sangre (p 2374).

La regulación operada gracias a esta hormona es de gran relevancia pues niveles altos de glucosa en la sangre (hiperglicemia) pueden dañar tejidos, mientras que niveles bajos (hipoglicemia) pueden provocar daños en el encéfalo, ya que el cerebro no logra obtener la cantidad suficiente de glucosa para satisfacer sus necesidades metabólicas, resultando en debilidad, mareo, cambios de personalidad, coma e inclusive la muerte (Fox, 2013, p.677).

Hall (2017) menciona que la causa de que se produzca lo antes mencionado se debe a que el encéfalo posee muchas diferencias con el resto de los tejidos, ya que la insulina no tiene tanto efecto sobre la captación de glucosa como en otros tejidos. En el encéfalo las células son más permeables y no necesitan insulina. Este tejido es diferente ya que la energía que utiliza solo puede provenir de la glucosa, lo cual hace difícil obtener energía de otras moléculas, haciendo de suma importancia mantener la glicemia en valores normales, dado que al alcanzar valores entre 20-50 mg/ 100 mL ocurre el shock hipoglucémico (pp. 2374-2375).

Porth (2014) indica que hay tejidos que pueden utilizar ácidos grasos y cetonas como fuente de energía. Sin embargo, el cerebro y el sistema nervioso dependen de la glucosa, ya que tienen capacidad de sintetizar y almacenar glucosa solo por pocos minutos, pese a que el aporte de glucosa debe ser constante. Cuando se produce hipoglicemia, esta es intensa y se da por un tiempo prolongado puede causar disfunción cerebral (p 2402).

Ganong (2013) hace referencia a la acción anabólica de la insulina ya que esta amplifica el almacenamiento de glucosa, grasas y aminoácidos presentes en el plasma, mientras que el glucagón posee una acción catabólica que en situaciones requeridas moviliza la glucosa almacenada en el hígado y lo descarga en la sangre. Por un lado, un aumento excesivo de insulina puede causar una hipoglicemia, mientras que su disminución desarrolla Diabetes Mellitus (aumento de la glicemia por un largo tiempo). Por el otro, un déficit de glucagón podría desencadenar una hipoglicemia y el aumento excesivo de esta hormona agravar la Diabetes. Por su parte, la excesiva generación de somatostatina genera también hiperglicemia. (p 431).

Consecuencias de la deficiencia de insulina

La deficiencia de insulina impulsa la degradación de lípidos para producir energía. Este mecanismo también se habilita entre comidas ya que disminuye la secreción de insulina; condición que puede agravarse en pacientes con Diabetes Mellitus pues la secreción de insulina en ellos es mínima. La baja concentración de insulina también activa la lipasa sensible a la insulina de las células presentes en el tejido adiposo. Estas se ocupan de hidrolizar los triglicéridos presentes en este tejido y con ello aumentan la concentración de ácidos grasos sanguíneos para convertirse en la fuente de energía de todos los tejidos, con la sola excepción del encéfalo (Hall, 2017, p 2376).

Asimismo promueve la transformación hepática de ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol; proceso que se agrava con la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo. La falta de insulina origina un incremento en la liberación de lipoproteínas; las cuales aumentan hasta tres veces su valor cuando se da un déficit de insulina. Esta saturación de grasas en la sangre, en especial del colesterol, acelera el desarrollo de aterosclerosis y trae complicaciones a quienes ya padecen de diabetes (Hall, 2017, p 2376).

De igual manera la ausencia de insulina acelera la síntesis de ácido acetoacético en los hepatocitos. Este proceso, combinado con un exceso de ácidos grasos, activa el mecanismo de la carnitina que transporta los ácidos grasos hacia las mitocondrias, dando así lugar a la liberación de cantidades excesivas de acetyl-CoA. En condiciones normales este se condensa para generar ácido acetoacético y pasar a la circulación sistémica, donde es aprovechado por las células como fuente de energía; sin embargo la deficiencia de insulina disminuye la utilización de ácido acético

como sustrato, haciendo que el hígado libere este ácido en grandes cantidades sin que pueda ser metabolizada por los tejidos (Hall, 2017, pp. 2377-2378).

Hall (2017) señala que si la cantidad de ácido acético se mantiene alta por varios días hasta alcanzar cifras de 10 mEq/L puede provocar una acidosis orgánica grave. Parte del ácido acetoacético se convierte en ácido β - hidroxibutírico y acetona, también conocidos como cuerpos cetónicos. Cuando estos se combinan con un exceso de ácidos grasos da lugar a una cetosis: estado que en pacientes diabéticos puede causar estados de coma e incluso la muerte. Otra consecuencia de la deficiencia de insulina es que aumenta el catabolismo de las proteínas, interrumpiendo el depósito de estas, lo que genera un exceso de aminoácidos en el plasma. Dicho exceso es empleado como fuente de energía para la gluconeogénesis, lo cual provoca un aumento en la cantidad de urea en la orina (fenómeno muy frecuente en pacientes diabéticos), causando así una alta pérdida de proteína, debilidad extrema y alteración en funciones orgánicas (pp. 2378-2379).

Glucagón

El glucagón es un polipéptido con un peso molecular de 3.485 dalton, que se secreta en el páncreas cuando los valores glicémicos descienden para producir un efecto opuesto a la insulina, por lo que recibe el nombre de hormona hiperglicemiante. Esta hormona produce glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, provocando aumento de la glicemia para que los órganos tengan el sustrato necesario para generar energía. (Hall, 2017, p 2387).

Secreción de glucagón

Hill (2017) indica que la secreción de glucagón ocurre mayoritariamente en casos de hipoglicemia. Cuando esta disminuye por debajo de 90mg/100 mL se libera glucagón, y desciende todavía más en estados de hiperglicemia. Las concentraciones de aminoácidos como alanina y arginina también estimulan la secreción de glucagón, ya que este provoca la conversión de los aminoácidos en glucosa con el fin de aumentar la glicemia. El ejercicio agotador incrementa excesivamente la concentración de glucagón para prevenir la hipoglicemia (p 2389).

Este autor además plantea que la somatostatina provoca inhibición de la secreción de glucagón, pues la hormona actúa localmente sobre los mismos islotes y reduce la secreción de insulina y glucagón; proceso acorde con la función de esta hormona de lograr un correcto aprovechamiento de los nutrientes. Al inhibir estas dos hormonas la glucosa permanece más tiempo en la sangre y con ello aumenta su disponibilidad (p 2390).

Efectos del glucagón

Hall (2017) menciona que al liberarse glucagón en el torrente sanguíneo llega a los hepatocitos y activa a la Adenilato ciclasa. Esto produce una cascada que activa la proteína reguladora de la proteína cinasa, la cual a su vez activa a la proteína cinasa y a la fosforilasa b cinasa para producir una transformación de la fosforilasa b en fosforilasa a. Esta última es responsable de la degradación de glucógeno a glucosa-1- fosfato, que se desfosforila para liberarse al torrente sanguíneo (p 2387).

El glucagón también activa la lipasa de las células adiposas para acrecentar la disponibilidad de ácidos grasos como fuente energética; sin embargo esto solo sucede cuando la concentración de glucagón está por encima de lo normal. Además inhibe el depósito de triglicéridos hepáticos, provocando el aumento de ácidos grasos disponibles. Otra consecuencia del aumento de glucagón es la estimulación de la contracción cardiaca, el aumento de flujo renal y la secreción biliar y la inhibición de la secreción estomacal de ácido clorhídrico (Hall, 2017, p 2388).

Glucosa

La glucosa es un hidrato de carbono constituido por 6 carbonos, su metabolismo da como resultado dióxido de carbono y agua, esta molécula es el sustrato principal del cerebro y el sistema nervioso, ya que estos son incapaces de sintetizar y acumular glucosa durante mucho tiempo. En personas normales la glicemia en ayunas tiene valores entre 70-100 mg/dL y esta se aumenta luego de las comidas juntamente con la concentración de insulina (Porth, 2014, p. 2402).

Transportadores de glucosa

En lo concerniente a la absorción de la glucosa, hay mecanismos que -dependiendo del lugar donde es absorbida- determinan cómo se da el proceso: en el intestino y riñón podría darse mediante difusión facilitada, gracias al transporte activo secundario del sodio, mientras que en músculos, grasa y demás tejidos la entrada de la glucosa ocurre a través de transportadores específicos para ella. Los transportadores encargados de la difusión facilitada de la glucosa a través de la membrana son llamados GLUT. Su proporción es 12 veces mayor a la de la membrana celular y se han caracterizado 7 de estos transportadores; en los cuales varía la afinidad por la glucosa. También están presentes los transportadores dependientes de sodio (SGLT1 y SGLT2), responsables del transporte de glucosa en el intestino y túbulos renales (Ganong, 2013, p 434).

Figura 6. Transportadores de glucosa en mamíferos.

	Función	K_m (mM) ^a	Sitios principales de expresión
Transporte activo secundario (cotransporte de Na⁺-glucosa)			
SGLT 1	Absorción de glucosa	0.1-1.0	Intestino delgado, túbulos renales
SGLT 2	Absorción de glucosa	1.6	Túbulos renales
Difusión facilitada			
GLUT 1	Captación basal de glucosa	1-2	Placenta, barrera hematoencefálica, encéfalo, eritrocitos, riñones, colon y otros órganos
GLUT 2	Sensor de la glucosa por la célula B; salida desde células epiteliales intestinales y renales	12-20	Células B de los islotes, hígado, células epiteliales del intestino delgado, riñones
GLUT 3	Captación basal de glucosa	<1	Encéfalo, placenta, riñones y otros órganos
GLUT 4	Captación de glucosa estimulada por insulina	5	Miocardio y músculo estriado, tejido adiposo y otros tejidos
GLUT 5	Transporte de fructosa	1-2	Yeyuno, semen
GLUT 6	Desconocido	—	Cerebro, vaso y leucocitos
GLUT 7	Transportador de glucosa 6-fosfato en el retículo endoplásmico	—	Hígado

Fuente: (Ganong 2013 p 435).

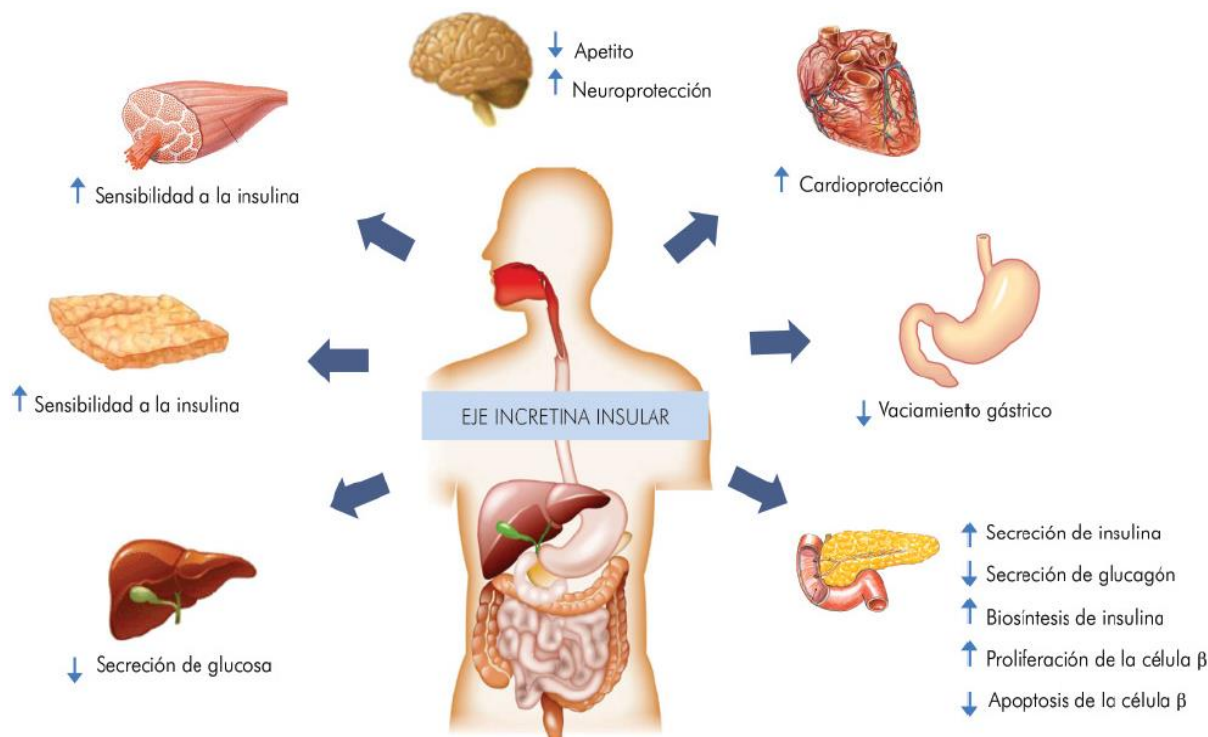
Ganong (2013) menciona que los GLUT 4 se encuentran disponibles en el músculo y el tejido adiposo; son estimulados por la insulina y promueven la movilización de vesículas intracelulares que contienen los transportadores. Esto provoca una fusión con la membrana y deja expuestos en ella los transportadores. Cuando finaliza la acción de la insulina los transportadores son guardados por medio de la endocitosis y quedan habilitados para la siguiente activación (p 343).

Incretinas

Ingerir glucosa por vía oral estimula la secreción de dos hormonas muy potentes en el intestino: el polipéptido tipo glucagón 1 (GLP-1), secretada en el íleon, y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), secretada en el duodeno. Estas hormonas estimulan la secreción de insulina para evitar un pico excesivo en las concentraciones de glucosa en la sangre después de un consumo abundante en hidratos de carbono (Fox, 2013, p.679).

Aylwin (2016) destaca que estas hormonas tienen una acción llamada incretina, cuya función es regular la homeostasis de la glucosa. Son responsables de entre el 50% y el 70% de la secreción de insulina. La GLP-1 estimula tanto a las células α como a las células β del páncreas, retarda el vaciamiento gástrico y suprime el apetito. La vida media de estas hormonas es muy corta (menor de 2 minutos), ya que son hidrolizadas y dejadas inertes por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (p 3).

Figura 7. Acción de las incretinas en el organismo.



Fuente: (López, P., Velandia, C., Castillo, G., Sánchez, T., y Álvarez, J., 2013, p. 292)

Cuando se consumen alimentos la insulina tiene la función de integrar la glucosa en las moléculas que reservan energía, como lo son el glucógeno en el hígado y músculos. Asimismo permite la captación de aminoácidos para incorporarlos a las proteínas. La insulina convierte la glucosa en glucosa 6- fosfato. En el caso de los órganos de reserva antes mencionados, la glucosa se convierte en glucosa 1-fosfato: componente precursor del glucógeno. Durante el proceso de absorción de nutrientes se inhibe la secreción de glucosa del hígado para mantener el equilibrio (Fox, 2013, p.679).

Por lo contrario, en estado de ayuno la glicemia permanece estable, gracias a que el hígado libera la glucosa almacenada como glucógeno. Este proceso se denomina glucogenólisis y también mediante la gluconeogénesis la cual consiste en formación de glucosa a partir de sustratos que no son carbohidratos. Aumentar la concentración de glucagón y disminuir la concentración de insulina favorece el catabolismo, promueve la liberación de moléculas proveedoras de energía (como lo son ácidos grasos, cuerpos cetónicos y aminoácidos), pues la glucosa se reserva exclusivamente para la función cerebral (Fox, 2013, p.680).

Diabetes mellitus

Según Hall (2017) la Diabetes Mellitus (DM) es una patología causada por una desregulación en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas debido a un defecto en la secreción de insulina o bien porque la acción sobre los tejidos es ineficiente. Existen varios tipos de DM: tipo 1, tipo 2 y gestacional (p 2392).

Estos conjuntos de trastornos metabólicos tienen como característica común la hiperglicemia. Dicho padecimiento ha aumentado grandemente en los últimos años debido al alto porcentaje de obesidad presente en la población, a un envejecimiento general más acelerado y el incremento de la tasa de mortalidad entre diabéticos. Estos pacientes no pueden enviar glucosa al interior de las células, con lo cual aumenta el metabolismo de lípidos y proteínas como fuente energética (Porth, 2014, p 2413).

Porth (2014) menciona que la Asociación Americana de Diabetes califica esta patología como crónica. Muestra mayor incidencia en la población indígena estadounidense y en el estado de Alaska con un 16.8%, seguida por los afroamericanos no hispanos con un 12.6%, y por último americanos hispanos con un 11.85%. Esta enfermedad se considera un factor de riesgo muy considerable en la manifestación de enfermedades cardiovasculares como cardiopatías coronarias y accidentes cerebrovasculares. De igual manera pacientes diabéticos tienden a desarrollar ceguera y nefropatía crónica, así como amputaciones en las extremidades inferiores (p 2401).

Sobre las células β actúan factores inmodificables como la edad y la genética; los cuales son vitales en la funcionabilidad de las mismas células. En el caso del hígado, fisiológicamente este produce 2 mg/kg/min de glucosa en situaciones de ayuno. En una persona diabética la producción de glucosa alcanza los 2.5 mg/kg/ min, lo cual representa un exceso de glucosa de 25-30 g por las noches que causa una glicemia elevada en ayunas. También produce un aumento en la sensibilidad que tiene el hígado manifiesta hacia el glucagón (Kalra, 2013, p 1).

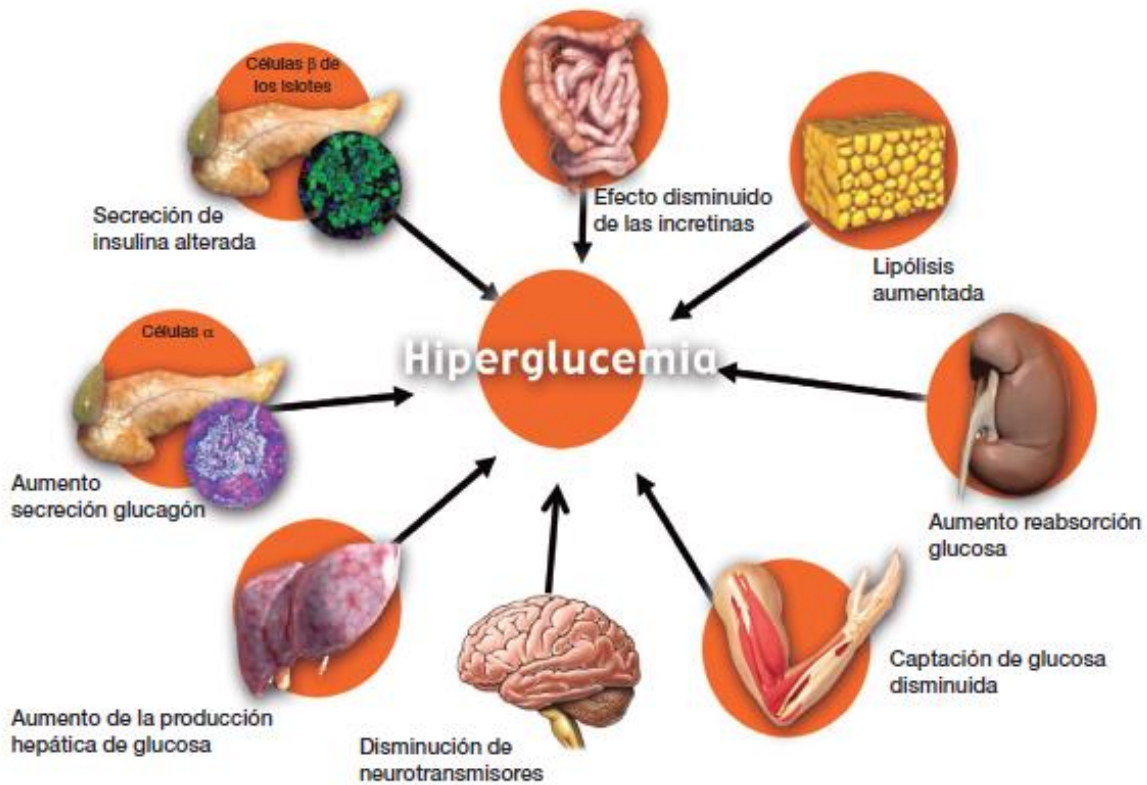
Octeto ominoso

Durante muchos años se pensó que la DM se producía por la resistencia a la insulina o por un efecto ineficiente de la misma, sin embargo con el paso de los años cobró fuerza la teoría del octeto ominoso. Dicha teoría plantea que la diabetes se da por secreción ineficiente de insulina de las células β pancreáticas, aumento de la concentración de glucagón sanguíneo, ineficiencia del efecto de las incretinas, aumento de la reabsorción renal de glucosa, aumento de la lipólisis y por último deficiencia del cerebro para suprimir el apetito después de la ingesta de alimentos, especialmente en personas con sobrepeso. Todo este conjunto de factores conduce a la hiperglicemia (Lim, Chong, 2015, p 1).

Bravo (2014) sugiere que el riñón es un órgano importante en la regulación de la glicemia, ya que es capaz de producir gluconeogénesis y tiene a su cargo la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales. Además filtra alrededor de 180g de glucosa diarios, que posteriormente es reabsorbida mediante cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT). Los SGLT1 reabsorben aproximadamente el 10% de la glucosa filtrada y el 90% restante es reabsorbido por los SGLT2. Los pacientes con DM poseen mayor cantidad de SGLT2, por ende, tienen una

mayor reabsorción de glucosa y esto aumenta la glicemia. Dichos transportadores poseen un umbral de glucosa mayor a 180mg/dL. Cuando esto sucede la glucosa que se filtra no puede reabsorberse y es eliminada (pp. 34-36).

Figura 8. Octeto ominoso



Fuente: Bravo, 2014, p. 36.

Diabetes Mellitus tipo 1

Este tipo de DM se da por destrucción de las células β pancreáticas, ya sea por infecciones víricas, trastornos autoinmunitarios o factores hereditarios que predisponen a la degeneración de estas células. Esta clase de diabetes inicia de manera brusca con tres exposiciones: hiperglicemia, utilización de ácidos grasos como fuente energética y pérdida de proteínas. En ocasiones se manifiesta en edades tempranas; de ahí que se la conozca como Diabetes Mellitus juvenil, aunque puede aparecer a cualquier edad y solo entre el 5 y el 10% de la población diabética cabe en esta categoría (Hill, 2017, p 2393).

Porth (2014) menciona que la DM tipo 1 se clasifica en 2 grupos: DM tipo 1 A en la cual están presentes componentes inmunitarios y propicia la destrucción de las células β ; y la DM tipo 1 B, que está clasificada como idiopática.

Glicemia y DM tipo 1.

En estos pacientes, al carecer de insulina, se produce un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa que provoca valores extremadamente altos (oscilan entre 300 y 1.200 mg/100 mL). Semejante incremento de la glicemia es perjudicial para todo el organismo; cuando se produce los túbulos renales pierden su capacidad para reabsorber la glucosa, ya que el umbral es de 180 mg/ 100 mL; el excedente no reabsorbido provoca la presencia de glucosa en la orina de estos individuos. Este aumento en la glicemia puede llevar a una deshidratación celular grave en todo el organismo (Hill, 2017, p 2393).

Este autor propone que al no haber difusión hacia las membranas, y debido a que la glucosa está en mayor concentración extracelular, se da un efecto osmótico que provoca la salida de agua de la célula. A esto se suma el que la glucosa ejerce el mismo efecto en los riñones hasta producir una diuresis osmótica. Por lo tanto disminuye la reabsorción de líquidos a nivel tubular, dando como resultado los síntomas clásicos que presenta la diabetes: orina excesiva (poliuria) y aumento de la sensación de sed (p 2393).

Diabetes Mellitus tipo 2

Esta es más frecuente, pues está asociada al 90% de pacientes con DM. Se manifiesta en adultos mayoritariamente después de los 30 años, aunque recientemente se ha dado un incremento en los casos entre pacientes jóvenes. Su desarrollo es gradual y la obesidad es el factor de riesgo más importante. Asimismo se relaciona con la hiperinsulinemia (aumento de la insulina sérica), dado que las células β -como mecanismo compensatorio- liberan este a la sangre para disminuir la glicemia hasta causar una disminución de la sensibilidad de todos los tejidos sobre la acción de la insulina; que se conoce como resistencia a la insulina (Hall, 2017, p 2396).

Hall menciona que la suma de todos estos factores produce una desregulación entre la utilización y almacenamiento de los carbohidratos, que se traduce en hiperglicemia e hiperinsulinemia. Las manifestaciones empiezan con aumento de peso que provoca obesidad, y múltiples estudios han demostrado que en estas personas poseen menor número de receptores de insulina, contrario a lo observado entre personas delgadas. A esto se le conoce como "síndrome metabólico" (p 2396).

Este síndrome se manifiesta a causa de la obesidad presentada particularmente cuando se da acumulación de grasa a nivel abdominal, resistencia a la insulina, aumento de la glicemia en ayunas, problemas dislipidémicos que surgen y la hipertensión que se desarrolla. La hiperglicemia tiene por causa la resistencia a la insulina, y la consecuencia más grave de este síndrome es el riesgo de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y lesiones en los órganos del cuerpo (p 2396).

Figura 9. Causas de resistencia a la insulina.

Algunas causas de resistencia a la insulina
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad/sobrepeso (sobre todo exceso de adiposidad visceral) • Exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing o tratamiento con esteroides) • Exceso de hormona de crecimiento (acromegalia) • Embarazo, diabetes gestacional • Poliquistosis ovárica • Lipodistrofia (adquirida o genética, asociada a acumulación de lípidos en el hígado) • Autoanticuerpos frente al receptor de insulina • Mutaciones del receptor de insulina • Mutaciones del receptor activador y de los proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) • Mutaciones que produce obesidad genética (ejemplo: mutaciones del receptor de melanocortina) • Hemocromatosis (enfermedad hereditaria que produce acumulación del hierro en los tejidos)

Fuente: (Hill, 2017, p 2397.)

Hill (2017) plantea que en el síndrome de ovario poliquístico -uno de los trastornos endocrinos más frecuentes en la mujer de edad fértil- el aumento de la producción ovárica de andrógenos está relacionado con la resistencia a la insulina. Entre sus consecuencias se cuenta un incremento del riesgo desarrollar DM, hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares a una edad avanzada. También el síndrome de Cushing o la acromegalia, que provoca un exceso de glucocorticoides y hormona de crecimiento, llevan a una reducción en la sensibilidad de los tejidos causada por la insulina que podría ocasionar DM (p 2397).

Cuando se presenta resistencia a la insulina -aunque en la sangre haya concentraciones elevadas de la misma- la glicemia no desciende. Esto se observa en las primeras fases. Conforme la DM progresa las células β del páncreas se agotan y dejan de producir insulina, lo cual lógicamente agrava la patología. Algunos estudios sugieren que la genética juega un papel importante en cuanto a la durabilidad de las células pancreáticas. Es sabido que cuando si esta patología es diagnosticada en etapas tempranas, un cambio en los hábitos alimenticios, hacer ejercicio y bajar de peso pueden ser medios suficientes para revertir el problema (Hill, 2017, p 2398).

Diagnóstico de Diabetes Mellitus

Porth (2014) establece que el diagnóstico de la DM se debe realizar mediante exámenes de laboratorio que midan las concentraciones de glucosa plasmática. Además debe realizarse en pacientes que superen los 45 años, pacientes menores a esa edad que presenten cuadros de obesidad, aquellos cuyos parientes hayan manifestado algún tipo de diabetes, en mujeres que desarrollaron diabetes gestacional, personas con patologías cardiovasculares como hipertensión arterial o dislipidemias y pacientes diagnosticados con prediabetes (p 2424).

Glucosa en orina

Las personas sanas eliminan por orina cantidades de glucosa prácticamente indetectables. Por lo contrario, los pacientes diabéticos eliminan altas dosis de glucosa por la orina, las cuales son proporcionales a la gravedad de su condición y a la ingestión de carbohidratos (Hill, 2017, p 2399).

Prueba de glicemia en ayunas e insulina

Esta prueba se realiza cuando el paciente presenta 8 horas de ayuno y se cuantifica la glicemia. Dentro de los valores obtenidos una glicemia inferior a 100 mg/dL es considerada normal. Si se encuentra en un rango entre 100 y 125 mg/ dL se la considera un resultado anómalo o prediabetes; cuando la glicemia se encuentra en una cantidad superior a 126 mg/dL se diagnostica como diabetes (Porth, 2014, p 2424).

Los valores glicémicos normales en ayunas van desde 80 a 90 mg/100 mL, con un tope de 110 mg/100 mL. En pacientes que sobrepasen ese límite es posible identificar DM o resistencia a la insulina. En cuanto a los valores de insulina, en pacientes con DM tipo 1 son tan bajos que resultan prácticamente indetectables; mientras que en pacientes con DM tipo 2 se encuentran elevados (Hill, 2017, p 2399).

Prueba de glicemia aleatoria

Esta se realiza sin importar el tiempo transcurrido entre el consumo de alimentos y la recolección de la muestra. El diagnóstico se da con una glicemia mayor a 200 mg/dL y se presentan signos característicos de diabetes como la polidipsia, polifagia, poliuria y visión borrosa (Porth, 2014, p 2424).

Prueba de tolerancia a la glucosa

Esta prueba se realiza dando al paciente 1 g de glucosa por kilogramo de peso en ayunas. En una persona normal esa dosis elevaría la glicemia de 90 a 140 mg/ 100 mL para que al cabo de 2 horas la glicemia vuelva a sus valores normales. En pacientes diabéticos la glicemia en ayunas oscila entre 110-140 mg/100 mL, y al realizárseles esta prueba les toma de 4 a 6 horas bajar la glicemia. Cuando los valores no descienden por debajo de lo normal es posible observar que la secreción de insulina fue insuficiente y que está disminuida la sensibilidad a esta (Hill, 2017, p 2399).

Aliento con olor a acetona

Como anteriormente se mencionó, los pacientes diabéticos pueden tener ácido acetoacético con la circulación. Este se transforma en acetona, la cual es volátil y puede difundirse a través del aire espirado. Igualmente es posible identificar estos compuestos en la orina y proveen información indispensable para determinar la gravedad el paciente. Este método funciona para pacientes con DM tipo 1; no con el tipo 2 porque la progresión es más lenta y no produce cantidades excesivas de estos compuestos (Hill, 2017, p 2400).

Complicaciones

Hall (2017) menciona que a nivel vascular se producen muchas alteraciones en este tipo de pacientes, entre ellas cambios estructurales que deterioran el aporte de oxígeno a los tejidos e incrementan el riesgo de ictus, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal, retinopatía y ceguera. En lo que concierne a las extremidades, esta falta de oxigenación puede causar isquemia y gangrena. Cuando se hace crónico y no recibe control, puede dañar las terminaciones nerviosas produciendo una neuropatía periférica y afectación del sistema nervioso autónomo hasta traducirse en trastornos de reflejos cardiovasculares, alteraciones del control vesical y pérdida de sensibilidad principalmente en las extremidades inferiores (2393).

Este autor a su vez menciona que la mayor afectación se da en las proteínas presentes en las células endoteliales y sobre el musculo liso vascular. A su vez puede desarrollar hipertensión secundaria, trastornos renales producidos y aterosclerosis; los tres a causa del mal metabolismo de los lípidos causados por la falta de insulina. Un paciente diabético libera cetoácidos a causa del uso de lípidos como fuente energética; esto conduce a una acidosis metabólica grave, que en conjunto con la deshidratación y diuresis osmótica inducen una acidosis intensa capaz de llevar al paciente a un coma diabético y hasta la muerte, salvo que se le administre rápidamente una dosis de insulina (p 2394).

Hall (2017) menciona que estos pacientes son más propensos a desarrollar arterioesclerosis y otras lesiones vasculares, ya que al utilizar lípidos en mayor cantidad y colesterol como fuente de energía, el hígado libera gran cantidad de colesterol y se producen depósitos en las paredes arteriales. Esto causa a su vez que se almacenen menos proteínas y grasas, produciendo en pacientes no tratados una rápida pérdida de peso, pese a presentar polifagia (aumento del consumo de alimentos), pues esto provoca una atrofia de los tejidos (p 2396).

Complicaciones agudas

Cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética es consecuencia de la suma de dos componentes: insuficiente cantidad de insulina y exceso de hormonas como noradrenalina, adrenalina, hormona de crecimiento y dopamina. Esta situación da como resultado un incremento en todas las vías existentes para aumentar la glicemia como la gluconeogénesis y glucogenólisis. A nivel hepático se promueve la formación de cuerpos cetónicos, y se da una desregulación enzimática por medio de la enzima fructosa-2,6-fosfato lo que da lugar a la glucólisis. La deficiencia de insulina provoca una disminución en el número de transportadores GLUT-4, por lo cual se reduce la absorción de glucosa en el músculo y tejido adiposo (Braunwald et al, 2013, p 2977).

Estos autores destacan que el déficit de insulina incrementa la lipólisis y con ello la cantidad de ácidos grasos que se movilizan hacia el hígado, fenómeno que forma cuerpos cetónicos. Estos cuerpos cetónicos permanecen en el organismo en forma de cetoácidos, los cuales son neutralizados por medio del bicarbonato. Al agotarse este se origina una acidosis metabólica, que puede agravarse por la producción de ácido láctico. La cetoacidosis diabética se caracteriza por la triada de hiperglicemia, cetosis y acidosis metabólica (p. 2977).

Las manifestaciones clínicas incluyen náuseas y vómitos en forma prominente, dolor abdominal de variada intensidad, hiperglucemia, poliuria con presencia de glucosa, aumento en el volumen vascular, taquicardia y aliento con olor frutal. A su vez puede provocar letargo y depresión del SNC hasta el punto de desarrollar un estado de coma. Esta complicación requiere que se manifieste un suceso desencadenante, como podría una administración inadecuada de la dosis de insulina, infecciones, embarazo o situaciones de estrés (Braunwald et al, 2013, p 2977).

Estado hiperosmolar hiperglucémico.

Esta complicación tiene como componente un déficit insulínico que lleva al aumento de producción hepática de glucosa y disminuye el consumo de la misma por músculo esquelético y adipocitos. Lo anterior, en combinación con una aportación insuficiente de líquidos, resulta en un estado hiperosmolar hiperglucémico. De manera que la hiperglicemia se da como resultado de una diuresis osmótica que exagera la deshidratación del paciente (Braunwald et al, 2013, p 2979).

Los autores anteriores establecen que esto ocurre principalmente en pacientes ancianos con DM tipo 2, que presentan poliuria, pérdida de peso y alimentación inadecuada durante varias semanas. Este conjunto de situaciones conlleva confusión mental, letargo e incluso coma. Se distingue de la cetoacidosis diabética porque no produce vómitos, náuseas y dolor abdominal. Es de destacar que puede inducir otros padecimientos graves, como infartos, septicemias u otras infecciones (p 2979).

Complicaciones crónicas

Braunwald et al (2013) proponen que las complicaciones crónicas pueden afectar a muchos órganos y se convierte en causa de la morbimortalidad. Se las divide en vasculares y no vasculares. Las primeras se subdividen en microangiopatías, e incluyen retinopatía, neuropatía diabética y nefropatía, y macroangiopatías como coronariopatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral. Las segundas incluyen problemas gastrointestinales como la gastroparesia, infecciones y problemas dermatológicos (p 2980).

Las complicaciones no vasculares son proporcionales a la persistencia en intensidad de la hiperglicemia. Las complicaciones microvasculares, por su parte, son el resultado de una hiperglicemia crónica. Es válido concluir que la disminución de la glicemia puede evitar dichos problemas. Asimismo hoy es sabido que debe estar presente un factor genético que incida en el desarrollo de determinadas complicaciones, y es indispensable tomar en cuenta otros elementos como las dislipidemias e hipertensión arterial como factores detonantes de complicaciones macrovasculares (Braunwald et al, 2013, p 2980).

Braunwald et al (2013) proponen cuatro mecanismos por los cuales se dan estas complicaciones. El primero establece que a causa de la hiperglicemia se producen cambios epigenéticos sobre las células. Esto sucede porque al incrementarse la concentración de glucosa en el interior de la célula, se saturan las vías de metabolización y el restante de glucosa empieza a interactuar con los grupos aminos de las proteínas; lo cual cambia la composición y estructura de la matriz de las células dando como resultado una disfunción endotelial (p 2980).

Braunwald y sus colegas proponen como segundo mecanismo el aumento de la biotransformación de la glucosa por medio de la vía del sorbitol. El aumento de sorbitol distorsiona la función oxidorreductora de las células y despierta la producción de especies reactivas al oxígeno, o radicales libres, que son responsables de la disfunción de las células.

La tercera teoría propone el aumento intracelular de diacilglicerol, lo cual activa la proteína cinasa C que produce modificaciones en la transcripción genética (p 2980).

Una cuarta teoría plantea que la hiperglicemia promueve la vía de la hexosamina: se glicosilan proteínas y produce cambios genéticos en los factores de crecimiento. Al parecer estos factores están íntimamente relacionados con las complicaciones de la diabetes, ya que se incrementan en las teorías propuestas.

Por último, se propone una teoría con el propósito de unificar los mecanismos antes descritos. Esta propone que la hiperglicemia genera radicales libres en las mitocondrias celulares y estos activan todas las vías antes mencionadas (Braunwald et al. 2013, p. 2980).

Enfermedades oculares.

Braunwald et al. (2013) indican que la probabilidad de un paciente diabético de convertirse en legalmente ciego es 25 veces mayor que el de una persona sana. Esto se puede pronosticar mediante el control glicémico y la duración de la DM. Es sabido que la hipertensión es un factor de riesgo para desarrollar el mismo, mientras que la predisposición genética no juega un papel importante. La ceguera es causada por la retinopatía diabética progresiva y el edema macular que presentan este tipo de pacientes (pp. 2981-2982).

Los autores anteriores mencionan que la enfermedad ocular se manifiesta de dos maneras: La primera es la retinopatía diabética no proliferativa, en la cual se presentan pequeños aneurismas en la retina y se observan hemorragias oculares y exudados algodonosos. Esta condición se va complicando con el tiempo, afectando más vasos sanguíneos y provocando un aumento de las hemorragias. Estas manifestaciones se dan por motivo de la falta de oxígeno provocada por la pérdida de los pericitos presentes en este tejido (pp. 2981-2982).

La segunda manifestación es la retinopatía proliferativa diabética, ya que, debido a la falta de oxígeno, se desarrollan nuevos vasos sanguíneos para lograr el aporte requerido. La complicación está en los lugares donde se forman esos nuevos vasos, dado que pueden aparecer en el nervio óptico, o en lugares donde se rompen con facilidad. Lógicamente esto provoca hemorragias y puede causar desprendimiento de la retina. A mayor intensidad de la retinopatía no proliferativa, se incrementan las posibilidades de desarrollar la retinopatía proliferativa (Braunwald et al., 2013, p. 2982).

Nefropatías.

La nefropatía diabética se considera una de las causas principales de morbimortalidad en pacientes con DM, y es la primera causa de nefropatía en fase terminal. Se la considera microalbuminuria si su rango de eliminación de 30 a 299 mg/día de albumina recolectada en un periodo de 24 horas, mientras la macroalbuminuria supone la eliminación mayor a 300mg/día de albumina en el mismo periodo. Ambos casos se consideran factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. La fisiopatología se basa en la hiperglicemia prolongada, las alteraciones en el aporte sanguíneo a nivel renal y los cambios en las estructuras renales como el glomérulo (Braunwald et al., 2013, p. 2982).

Los autores en cuestión también recalcan que se consideran factores de riesgo el tabaquismo y antecedentes familiares de este padecimiento. En DM tipo 2 los estados de micro y macro albuminemia se acompañan de hipertensión arterial. Ambas clases de albuminemias pueden actuar como factores secundarios en otras patologías como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, problemas de próstata e infecciones. Tales pacientes tienden a desarrollar hiperkalemia; lo cual exige un constante cuidado al utilizar ciertas familias farmacológicas. Asimismo deben utilizar con precaución los fármacos nefrotóxicos (p. 2982).

Neuropatía.

Braunwald et all. (2013) indican que esta complicación afecta aproximadamente al 50% de la población diabética y presenta 2 variaciones: la polineuropatía-mononeuropatía y la neuropatía vegetativa. Al igual que las anteriores es proporcional a la duración de la diabetes y la glicemia. Personas con alto índice de masa corporal, hábito tabáquico, hipertrigliceridemia e hipertensión son más propensas a desarrollarla. Esta condición es provocada por el deterioro de las fibras mielínicas y amielínicas presentes en los axones nerviosos (p 2984).

En la DM la neuropatía más frecuente es la polineuropatía a nivel distal, particularmente en extremidades inferiores. El paciente puede percibir pérdida de sensibilidad en la zona, sensación de adormecimiento, cosquilleo, dolor quemante; estos síntomas inician en los pies y van ascendiendo. La polirradiculopatía afecta más de una raíz nerviosa, produciendo dolor incapacitante, y se presenta con frecuencia en tórax, abdomen, muslo y cadera. En ocasiones se acompaña de debilidad (Braunwald et all., 2013, p. 2984).

De igual manera indican que la neuropatía vegetativa o autónoma es de progreso lento, se manifiesta con alteración de los sistemas simpático y parasimpático, afecta un conjunto de sistemas como el cardiovascular y el digestivo, y puede llegar al extremo de causar muerte súbita. Lo más común es el enlentecimiento del vaciado gástrico conocido como gastroparesia y sudoración excesiva de extremidades tanto inferiores como superiores. El principal problema con esta complicación radica en que reduce la liberación de catecolaminas, lo que conlleva a una detección errónea de estados de hipoglicemia, quedando expuesto el paciente a sufrirla y complica el tratamiento (p. 2984).

Macrovasculares

Braunwald et all. (2013) exteriorizan que las personas con DM son más propensas a desarrollar enfermedades cardiovasculares, siendo esta patología el mayor factor de riesgo. Pacientes con arteriopatía coronaria o infarto agudo de miocardio evolucionan mejor si no son diabéticos, ya que en los que padecen diabetes es afectada una mayor cantidad de vasos sanguíneos. A esta constante se suman otros factores como dislipidemias, hipertensión arterial, obesidad, inactividad física, hábito tabáquico, nefropatías, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina aumentando el riesgo de macroangiopatías (p. 2985).

Extremidades inferiores.

De acuerdo con estadísticas de fuentes estadounidenses, la DM es la primera causa de amputación de extremidades inferiores, pues infecciones y úlceras son causa importante de morbilidad en estos pacientes. Los factores de riesgo se incrementan entre hombres que hayan padecido diabetes por más de 10 años, que presenten neuropatías, que posean callosidades o engrosamiento de las uñas, que sean fumadores y muestren un control glicémico ineficiente (Braunwald et all., 2013, p. 2987).

En pacientes diabéticos sufrir alteraciones nerviosas altera sus mecanismos fisiológicos de protección, lo que permite que sufran traumas en las extremidades inferiores sin tener consciencia de ello. A lo anterior se suma la formación de callosidades o úlceras, desecación del pie, junto a las fisuras que esto provoca, y cicatrización ineficiente. De ahí que estos pacientes tengan una marcada dificultad para sanar estas pequeñas heridas; lo cual hace que crezcan y se infecten. Las estadísticas reflejan que el 15% de los pacientes con DM tipo 2 tienen úlceras en las extremidades inferiores (Braunwald et all., 2013, p. 2984).

Guías de tratamiento

Porth (2017) menciona que desde el diagnóstico inicial en pacientes con DM tipo 1 es necesario administrar el tratamiento con insulina; mientras que los pacientes con DM tipo 2 deben empezar con cambios en su estilo de vida, como adoptar una dieta y ejercicio acordes para bajar de peso y mejorar la resistencia a la insulina, y solo posteriormente recurrir a fármacos hipoglicemiantes. El tratamiento tiene como finalidad el control de la glicemia con efecto de prevención de las complicaciones que se dan a corto y largo plazo (p 2426).

Este autor propone que las metas sean establecidas individualmente según las condiciones de cada persona, en consideración de otras patologías y tomando en cuenta edad y género. También se debe explicar con detalle al paciente los pormenores de su patología para crear conciencia en este sobre lo que padece y las complicaciones que puede generar un inadecuado cuidado de la misma, haciéndole saber los beneficios que puede obtener al cumplir con el tratamiento y así poder mejorar su calidad de vida (p 2426).

Tratamiento no farmacológico

Dieta.

La dieta es una pieza esencial para el tratamiento de la diabetes. Debe estar basada en evidencia médica y ajustarse a las exigencias de cada paciente, ni perder de vista la valoración nutricional y las metas establecidas para paciente particular, de modo que pueda evitarse una dieta específica para diabéticos. El plan alimenticio varía dependiendo del tipo de diabetes que padezca el paciente y del grado de obesidad que presente. Dentro de las metas establecidas está el mantener la glicemia dentro de valores normales, conservar un perfil lipídico normal, un consumo calórico adecuado y un peso razonable (Porth, 2014, p 2427).

Porth plantea que inicialmente se puede recurrir a una dieta con un 45 a 60% de consumo de carbohidratos, 20 a 35% en el consumo de grasas y 10 a 20% de consumo de proteína. En pacientes con DM tipo 1 es preferible el consumo constante de alimentos y en horarios definidos, con el fin de ajustar el régimen insulínico y lograr que este se adapte al estilo de vida del paciente. Sin embargo poseen mayor flexibilidad para la elección de comidas. Es importante que

el paciente esté pendiente de las concentraciones de glucosa para conservar un buen control glicémico (p 2427).

En su gran mayoría los pacientes con DM tipo 2 presentan obesidad, de ahí que con ellos las metas sean distintas, ya que incluyen control glicémico, lipídico y de presión. A esto se añade la necesidad de que pierdan peso, pues está demostrado que perder del 5-10% del peso corporal ayuda en el control de la glicemia, aunque el paciente no esté en el peso necesario. Igualmente deben tomarse en cuenta factores cardiovasculares al programar la dieta de este tipo de pacientes. Es necesario hacer comprender al paciente que debe apegarse a la dieta si quiere alcanzar los efectos deseados y especificarle el conteo de gramos de carbohidratos, ya que estos son los que inciden en la glicemia (Porth, 2014, p 2427).

Como la DM es factor que predispone para enfermedades cardiovasculares, una dieta adecuada contribuye a reducir el tiempo de aparición de las complicaciones. Es recomendable que la ingesta calórica sea un 7% menor al requerido en grasas saturadas, que el colesterol ingerido sea menor o igual a 200 mg y reducir el consumo de grasas trans. Se aconseja mantener un control estricto del perfil lipídico del paciente pues un excedente agrava sus complicaciones y reduce los beneficios del tratamiento (Porth, 2014, 2428).

Ejercicio.

Porth (2014) menciona que en estos pacientes es posible obtener múltiples beneficios a través del ejercicio: produce acondicionamiento del sistema cardiovascular, ayuda a mejorar el estado psicológico del paciente, junto a una dieta adecuada ayuda a disminuir la grasa corporal y disminuye la resistencia a la insulina. Debe ser un programa de ejercitación regular, pues el ejercicio ocasional no consigue los resultados requeridos. Los pacientes que utilizan insulina tienen que ser especialmente cuidadosos respecto a una posible hipoglicemia, ya que aumenta la captación de glucosa por los tejidos, y podrían presentar cuadros de hipoglicemia inclusive horas después de haber realizado el ejercicio (p 2428).

El paciente debe tener presente que ejercitarse podría suponerle cambios en su alimentación para modificar la cantidad de carbohidratos o variar la dosis de los fármacos hipoglicemiantes a fin de evitar la hipoglicemia. El ejercicio debe ser personalizado de acuerdo con las condiciones

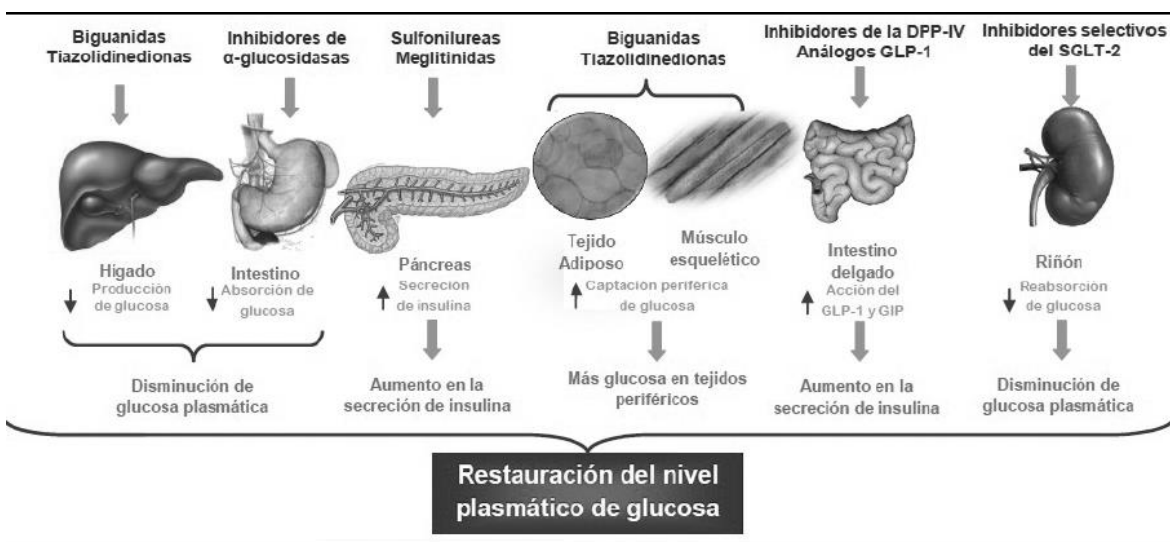
de cada paciente, tomando en cuenta la cantidad de ejercicio, duración del entrenamiento, otros padecimientos que presente y la glicemia del paciente (Porth, 2014, p 2429).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se establece según el tipo de diabetes. Los pacientes con DM tipo 1 necesitan utilizar insulina exógena. Mientras que los pacientes con DM tipo 2 pueden utilizar un solo fármaco o combinaciones de hipoglicemiantes; ya que no es posible una regulación adecuada de la glicemia porque esta es causada por diferentes mecanismos, entre ellos el aumento de glucogenolisis hepática, la resistencia a la insulina, la deficiencia en secreción de insulina o el exceso de secreción de glucagón (Porth, 2014, p 2429).

Lim y Chong (2015) indican que la Asociación Americana de Endocrinología Clínica recomienda como tratamiento de primera línea la metformina, gracias a su bajo costo, probada eficacia y por poseer datos de seguridad bastante extensos; únicamente estaría contraindicado entre pacientes que tengan nefropatías avanzadas. Si la meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) no se logra después de los 6 meses de tratamiento, se utilizan fármacos de segunda línea en terapia combinada. Las guías recomiendan que la HbA1c sea menor al 6.5%; sin embargo la cifra varía en cada paciente y ajustarse para evitar una hipoglicemia (p 2).

Figura 10. Sitio de acción de los fármacos hipoglicemiantes.



Fuente: (González, A., Cabañas, Á., Arana, V., Hernández-Núñez, E., y Ortiz, R., 2011, p. 20)

Sulfonilureas.

Este grupo de fármacos tiene en su estructura el grupo sulfonilurea, en el cual se encuentra la actividad farmacológica. Esta molécula posee un benceno que se sustituye para lograr diferentes fármacos con potencias y propiedades farmacocinéticas diferentes. Esta familia a corto plazo estimula la liberación de insulina por las células β pancreáticas, se une a la unidad SUR1 de canales de potasio que dependen de ATP, de modo que propicie el cierre del canal y la despolarización de la célula para liberar insulina. Que las células pancreáticas sean funcionales es condición indispensable para que estos medicamentos realicen su efecto esperado (Flores, Armijo y Mediavilla, 2017, pp 853-854).

Flores, Armijo y Mediavilla (2017) mencionan que el efecto hipoglicemiante depende de la potencia. A la gliclazida se le atribuye, aparte del efecto hipoglicemiante, un efecto antitrombótico, pues se cree que causa una inhibición de la agregación plaquetaria. Esto ofrece la ventaja de que sea posible aprovechar ambos mecanismos en microangiopatías diabéticas. Entre las características generales que esta familia presenta se encuentran una buena absorción oral, una alta unión a proteínas plasmáticas con pequeño volumen de distribución y problemas en la excreción entre pacientes con falla renal puesto que alarga y acrecienta su acción. Igualmente se excreta por leche materna y traspasa barrera placentaria (pp 854-855).

El efecto adverso más presentado es la hipoglicemia, contándose entre los más problemáticos la glibenclamida y clorpropamida; por lo tanto, se debe evitar en pacientes ancianos o que presenten hepatopatías y nefropatías. También se han descrito problemas de hipersensibilidad, molestias a nivel gastrointestinal, anemia hemolítica, agranulocitosis. En cuanto a las interacciones, ya que tienen alta unión con proteínas plasmáticas, puede aumentarse el efecto recurriendo a dosis altas de fármacos que reemplacen a estos fármacos de las proteínas (Flores, Armijo y Mediavilla, 2017, p 855).

También interaccionan con las familias de las tiazidas y la furosemida puesto que inhiben la liberación de insulina. El uso concomitante de anticonceptivos y esteroides contrarresta el efecto porque su mecanismo de acción aumenta la gluconeogénesis. Debe tenerse cuidado con el consumo de alcohol en pacientes con este tratamiento, pues puede incrementar el riesgo de una hipoglicemia enmascarada por los bloqueadores β (Flores, Armijo y Mediavilla, 2017, p 856).

Tabla 1. Sulfonilureas, interacciones y reacciones adversas

Fármaco	Reacciones adversas	Interacciones
Glibenclamida	Cefalea Hipoglicemia Visión borrosa	Evitar el uso concomitante con mecamilamina.
Glipizida	Sincope 3% Mareos 2-7% Prurito 1-1% Diarrea 1-5% Visión borrosa 3%	La Glimepirida puede incrementar el efecto de: Alcohol, Carbocisteína, agentes asociados a la hipoglucemia, antagonistas de vitamina K.
Gliclazida	Diarrea Constipación Mareos Visión borrosa	Los niveles de Glimepirida pueden aumentar por: ácido alfa lipoico, andrógenos, hipoglicemiantes, Tiazolidinedionas, beta-bloqueadores, cimetidina, Dexketoprofeno,
Glimepirida	Hipoglicemia 4 - 20% Nauseas 5% Mareos, dolor de cabeza 2%	Inhibidores de la DPP-4, Fluconazol, agonistas de GLP-1, Quinolonas, Ranitidina, salicilatos, Inhibidores de la recaptación de serotonina, Inhibidores de SGLT-2

Fuente: (Lacy, C., Armstrong, L., y Goldman, M., 2016, pp. 842-843-844).

Biguanidas.

Este grupo lo conforma la Metformina. Dicho fármaco no produce hipoglicemia como tal, pero su mecanismo de acción da como resultado una disminución de la glicemia basal y posprandial y necesita presencia de insulina para surtir efecto. Su función es disminuir la resistencia a la insulina por los tejidos e inhibe la gluconeogénesis hepática, inhibe la absorción de glucosa a nivel intestinal, y se le atribuye también la disminución de lípidos y la reducción de la agregación plaquetaria (Flores, Armijo y Mediavilla, 2017, p 857).

Este fármaco tiene buena absorción oral, nula unión a proteínas, carece de metabolismo hepático, se elimina casi de forma activa por vía renal, y debe administrarse de 2 a 3 veces al día. Dentro de las reacciones adversas más reportadas están las gastrointestinales, como cólicos abdominales y diarrea, presentada en un 5 a un 20% de los pacientes. Sin embargo, la más grave, aunque menos frecuente, es la acidosis láctica (depósito de ácido láctico). Aparece cuando se manifiestan concentraciones tóxicas, se administra a pacientes con insuficiencias renal, hepática y cardíaca o con el consumo de alcohol; lo cual la hace contraindicada en esta clase de pacientes (Flores, Armijo y Mediavilla, 2017, p 857).

Tabla 2. Biguanidas, interacciones y reacciones adversas

Fármaco	Reacciones adversas	Interacciones
Metformina	Diarrea 53% Náuseas y vomito 26% Flatulencias 12% Molestias en el pecho 1-5% Palpitaciones 1-5% Hipoglicemia 1-5% Debilidad 9% Acides 4-5%	Evitar el uso concomitante con alcohol. Los niveles de metformina se pueden ver incrementados con: alcohol, bupropion, cefalexina, cimetidina, IMAO, quinolonas, salicilatos, inhibidores de la recaptura de serotonina, topiramato, trimetropim.

Fuente: (Lacy, C., Armstrong, L., y Goldman, M., 2016, p. 1158).

Inhibidores de la alfa-glucosidasa.

Este grupo terapéutico está compuesto por la acarbosa. Actúa en los enterocitos inhibiendo la α - glucosidasa mediante competición por la enzima proteasa (encargada de hidrolizar los azúcares compuestos en monosacáridos para su absorción). Su acción va desde el duodeno hasta el íleon, y el proceso da como resultado una disminución de glicemia posprandial de aproximadamente un 20%. Puede utilizarse con monoterapia o terapia combinada. En lo referente a su farmacocinética, cabe destacar que es prácticamente nula la absorción intestinal, que su metabolización se da a través de la flora intestinal, y que se elimina por vía fecal y renal (Flores, Armijo y Mediavilla, 2014, p858).

Los autores anteriores mencionan que, al no permitir la metabolización de los azúcares, producen como efecto secundario varios problemas intestinales, como flatulencias y distensión abdominal, puede presentar cuadros de diarrea (pues la glucosa atrae agua) y procesos de fermentación. A fin de disminuir dichos efectos es necesario empezar con dosis mínimas, pedir al paciente que disminuya el consumo de carbohidratos, e ir aumentando gradualmente la dosis. Está contraindicado en pacientes con problemas hepáticos, ya que uno de los metabolitos provoca daños en este órgano. Se utilizan 25 mg de acarbosa al inicio de las comidas y la dosis puede aumentar hasta 300 mg con cada comida. Es imperativo evitar el alto consumo de disacáridos (p 858).

Tiazolidinedionas.

Esta familia disminuye la resistencia a la insulina ya que activa la transcripción de ADN cuando se une al receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR- γ). Asimismo aumenta la expresión de GLUT-1 y GLUT-4, lo cual disminuye la glicemia, siempre y cuando haya presencia de insulina. Su efecto disminuye la glicemia, la insulinemia y la hemoglobina glicosilada. Igualmente estimula la β - oxidación. Este grupo terapéutico presenta una absorción oral de casi el 80%, una alta unión a proteínas que excede el 99%, un metabolismo hepático por medio de los citocromos CYP 3A4 y CYP 2C9, y su metabolización da origen a 3 metabolitos activos, ejemplo de estas son la rosiglitazona y pioglitazona (Flores, Armijo y Mediavilla, 2014, p 858).

Flores, Armijo y Mediavilla (2014) sugieren que la reacción adversa más presentada es la retención de líquido, pues provoca una expansión del volumen que da como resultado edemas. Por lo tanto, está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca a causa del riesgo de edema pulmonar o derrame pleural. Puede causar anemia, ligero aumento de peso, se relaciona con fracturas (ya que disminuye la densidad ósea), y es de suma importancia estudiar la función hepática. También se le ha relacionado con cáncer de vejiga. Es utilizada mayoritariamente en pacientes con DM tipo 2, que manifiestan resistencia a la insulina y que no logran control con otras terapias; lo que hace de esta una de sus últimas opciones (p 858).

Meglitinidas.

Flores, Armijo y Mediavilla (2014) mencionan que la operación es semejante a las sulfonilureas, pues al unirse a la subunidad SUR1 bloquean el canal de potasio ATP-dependiente y estimulan la liberación de insulina. Pero a diferencia de la familia de las sulfonilureas, las meglitinidas solo ejercen su acción en presencia de glucosa. Respecto a su ámbito farmacocinético cabe destacar que se absorbe bien por vía oral, con alta unión a proteínas plasmáticas y alto metabolismo hepático; representa esto una contraindicación en pacientes con la función hepática afectada, ya que podría aumentar su tiempo de residencia en el organismo (p 856).

Entre las reacciones adversas puede presentarse hipoglicemia. La utilización de dosis elevadas también presenta problemas a nivel gastrointestinal, dado que el paciente podría aumentar el peso. Se utiliza en pacientes con DM tipo 2 para tratar de disminuir la glicemia posprandial y la hemoglobina glicosilada, y se prescribe cuando los cambios en el estilo de vida no regulan la glicemia (Flores, Armijo y Mediavilla, 2014, p 856).

Tabla 3. Meglitinidas, reacciones adversas e interacciones

Fármaco	Reacciones adversas	Interacciones
Nateglinida	<p>Infecciones del tracto respiratorio superior 11%</p> <p>Mareos 4%</p> <p>Hipoglicemia 2%</p> <p>Artropatía 3%</p>	<p>Evitar el uso concomitante con: ácido fusídico sistémico.</p> <p>Los niveles de nateglinida se pueden aumentar por:</p> <p>Ácido alfa lipoico, andrógenos, Inhibidores de CYP 2C9, inhibidores de CYP 3A4, quinolonas, salicilatos, Inhibidores de la recaptura de serotonina</p>

Fuente: (Lacy, C., Armstrong, L., y Goldman, M., 2016, p. 1262).

Análogos de la GLP-1.

Aylwin (2013) destaca que estos fármacos simulan la acción de la GLP- 1 del organismo, estimulan la liberación de insulina cuando hay glucosa en el plasma, disminuyen la liberación y acción del glucagón, ayudan a disminuir la velocidad del vaciamiento gástrico, desarrollando la sensación de saciedad por más tiempo que facilita la disminución de peso en el paciente. La vía de administración de la GLP-1 es subcutánea y se clasifica dependiendo de sus características farmacocinéticas o tiempo de administración (p 239).

Tabla 4. Características farmacológicas de los agonistas de GLP-1

Fármaco	Vida media	T _{máx}	Dosis	Administración
Exenatida	2.4 horas	2.1 horas.	5µg/2 veces al día inicial 10 µg/ 2 veces al día máximo	2 veces/día Antes de las comidas

Fuente: Aylwin, 2013, p 237.

Esta familia ayuda a mejorar el control de los niveles de glucosa, pues varios estudios han confirmado que disminuye alrededor del 1% la hemoglobina glicosilada. En cuanto a reacciones adversas, estas incluyen problemas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Se administran durante las primeras semanas de tratamiento y al ser dosis-dependiente se sugiere iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentarlo de forma gradual. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa que muestren una tasa del filtrado glomerular menor a 30 mL/min (Aylwin, 2013, p 241).

Esta autora señala que al aplicarse de manera subcutánea puede presentar lesiones en el área de punción. Asimismo, se han reportado casos de afectación pancreática con este tipo de fármacos, pero se sigue investigando y de momento está incluido dentro de los efectos adversos de la terapia. Cardiovascularmente se ha demostrado que reduce los valores de presión arterial y lípidos. Algunos estudios destacan que esta familia es neuroprotectora, por lo que puede utilizarse en enfermedades que afectan el sistema nervioso central (Aylwin, 2013, p 241).

Tabla 5. Análogos de GLP-1, reacciones adversas e interacciones

Fármacos	Reacciones adversas	Interacciones
Exenatida	Dolor de cabeza 8-14% Reacción en el sitio de punción 13-17% Nódulos en el sitio de inyección 6-77% Estreñimiento 6-10% Gastroenteritis viral 6-9% Dispepsia 3-7% Disminución del apetito 1-5%	La exenatida puede aumentar el efecto de: Insulina, sulfonilureas, antagonistas de vitamina K. Exenatida puede disminuir los efectos de: Anticonceptivos orales.

Fuente: (Lacy, C., Armstrong, L., y Goldman, M., 2016, p. 728).

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-4).

Aylwin (2013) expone que esta es una glicoproteína de amplia distribución que en el plasma se encuentra en forma activa. Está encargada de degradar y desactivar las incretinas (GLP-1 y GIP), impidiendo su acción fisiológica. El mecanismo de acción de esta familia hipoglicemiante se da mediante la inhibición de esta proteasa, la cual aumenta la vida media de las incretinas intestinales y prolonga su efecto fisiológico en pacientes diabéticos y personas no diabéticas pero obesas cuya actividad de proteasa está elevada (p 245).

Tabla 6. Características farmacocinéticas de los inhibidores de la DPP-4

Fármaco	Metabolismo	Vía de eliminación	Vida media	Dosis diaria recomendada
Sitagliptina	Mínimo	Predominante renal (>80% droga activa)	~12 ½ horas	100 mg 1 vez/día
Vildagliptina	Hepático independiente de CYP 450 Metabolito inactivo	Renal (22% fármaco original y 55% metabolito inactivo)~	~2 horas	50 mg 2 veces al día
Saxagliptina	Hepático vía CYP 3A4 CYP 3A5 Metabolito activo	Renal /25 % fármaco original y 55% metabolito activo	~2 1/2 horas	5 mg 1 vez/día
Linagliptina	Mínimo	Predominantemente biliar (<6% renal)	~12 horas	5 mg 1 vez/día

Fuente: Fuente: Aylwin, 2013, p 244.

Tabla 7. Reacciones adversas e interacciones de los inhibidores de la DPP-4

Fármaco	Reacciones adversas	Interacciones
Sitagliptina	Edema periférico 2% Diarrea 4% Estreñimiento 3% Nauseas 2% Nasofaringitis 5%	Sitagliptina puede aumentar los efectos de: digoxina, insulina y sulfonilureas.
Saxagliptina	Dolor de cabeza 7% Infección de tracto urinario 7% Sinusitis 3% Reacciones de hipersensibilidad 2%	Evitar el uso concomitante con Ácido fusídico sistémico. Los niveles de saxagliptina se pueden aumentar con: Aprepitant, quinolonas, salicilatos, inhibidores de la recaptura de serotonina.
Linagliptina	Incremento de ácido úrico 3% Naofaringitis 7% Tos 2%	Los niveles de Linagliptina se pueden incrementar con: androgenos, quinolonas, ritonavir, salicilatos, inhibidores de la recaptura de serotonina.

Fuente: (Lacy, C., Armstrong, L., y Goldman, M., 2016, pp. 1666-1639-1079).

Estos fármacos se utilizan oralmente con rápida absorción e inhiben competitiva y reversiblemente a la proteasa después de 5 a 15 min de administrada. Tienen pequeño volumen de distribución y por eso no son capaces de atravesar las membranas celulares. Se unen poco a proteínas plasmáticas y atraviesan la barrera placentaria. En cuanto a su eliminación, cabe señalar que en su mayoría se elimina sin metabolizarse y que aproximadamente el 20% se metaboliza produciendo metabolitos inactivos, a excepción de la Vildagliptina y la Saxagliptina, que tienen alto metabolismo hepático (Aylwin, 2013, p 243).

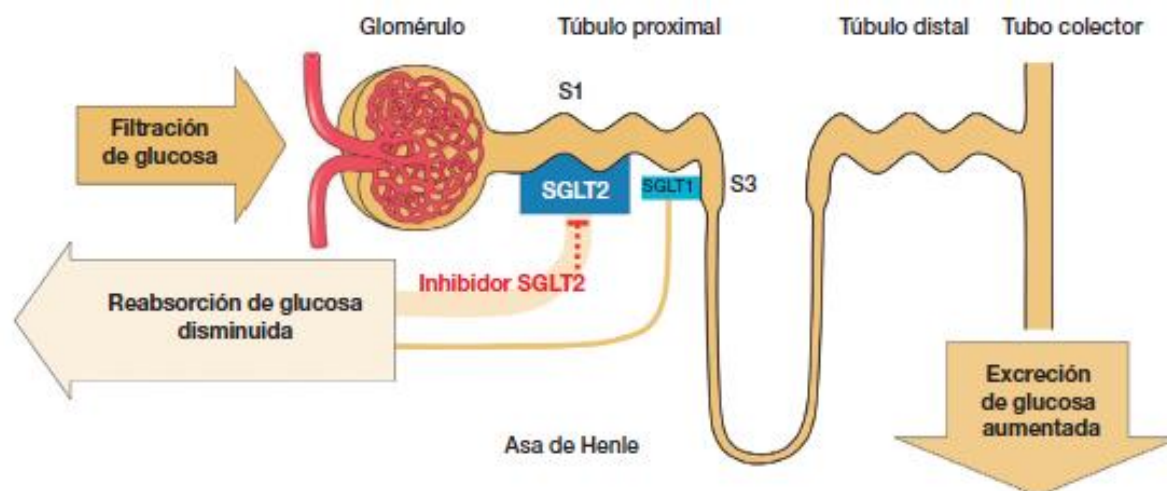
Aylwin (2013) menciona que se eliminan por vía renal, a excepción de la Linagliptina, que se excreta por la bilis. La vida media y tiempo de inhibición depende del tipo de unión que establezcan con la proteasa. Si la unión es no covalente, la inhibición es rápida, poderosa y de larga persistencia, por lo cual se da una dosis diaria. Entre los que se unen de manera covalente el tiempo de acción es menor y puede administrarse más de una dosis diaria; a pesar de esto después de administrada la dosis inhibe el 90% de la proteasa (p 244).

La autora anterior describe que este grupo tiene buen efecto hipoglicemiante, y que da resultados parecidos utilizado solo o en terapia combinada. Reduce la hemoglobina glicosilada en hasta un 7%, la glicemia posprandial entre un 20 y un 60 mg/dL, y disminuye la glicemia en ayunas de un 10 a 35 mg/Dl. Varios estudios lo han comparado con otros hipoglicemiantes y tiene un mejor efecto que la metformina en monoterapia. El riesgo de provocar hipoglicemia es bajo ya que la secreción de insulina que provoca es dependiente a la glicemia (p. 245).

Inhibidores de la SGLT2.

Este grupo realiza su efecto mediante el aumento de la excreción a nivel renal de glucosa, ya que el riñón normalmente filtra alrededor de 180g de glucosa diarios. Esta cantidad es reabsorbida en los túbulos renales. Los SGLT2 -como ya se mencionó- están ubicados en el túbulo contorneado proximal y reabsorbe el 90% de la glucosa, pues se trata de un transportador de alta capacidad. Este grupo terapéutico puede disminuir la glicemia en ayunas, la glicemia posprandial y la hemoglobina glicosilada; lo cual acredita su buen efecto hipoglicemiante (Aylwin, 2013, p 252).

Figura 11. Inhibición de los transportadores SGLT2



Fuente: Bravo, 2014, p 38.

Se da una disminución de peso en el paciente a causa de la pérdida de glucosa por la orina. Asimismo, provoca reducción de la presión arterial, principalmente la sistólica, debido a la pérdida de agua que causa la diuresis osmótica y la pérdida de peso que presenta el paciente. Son fármacos bastante seguros y su principal efecto adverso es la eliminación de glucosa por la orina a causa de su mecanismo de acción. Otra de sus ventajas es que no se asocia a hipoglicemia. Como se pierde agua, la persona podría presentar hipotensión leve y síncope, por lo cual no se recomienda terapia concomitante con diuréticos de asa o fármacos de la familia antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-2) (Aylwin, 2013, p 251).

Tabla 8. Inhibidores de SGLT-2

Fármaco	Selectividad SGLT2 vs SGLT1	Dosis inicial/ Dosis máxima	Uso según función renal	Precauciones de uso
Canaglifozina	>250 veces	100/300 mg antes del desayuno	Contraindicada con FG < 45 mL/min Limitar dosis a 100 mg con FG >45 y < 60 mL/min	Adultos mayores Uso concomitante con -IECA o ARA II -Diuréticos Insuficiencia renal moderada
Empaglifozina	> 2500 veces	10/25 mg sin relación con alimentos	No usar con FG < 45 mL/min Limitar dosis a 10 mg Con FG >45 y < 60 mL/min	No usar en insuficiencia hepática severa Educar para prevenir infecciones micóticas

Fuente: Fuente: Aylwin, 2013, p 249.

Esta terapia puede causar infecciones genitales recurrentes, en su mayoría de tipo micótico. Se da principalmente al iniciar el tratamiento y no son recurrentes. Debe evitarse el uso de esta terapia en pacientes con filtrado glomerular menor a 45 mg/dL o pacientes que reciban diálisis, ya que su acción se efectúa a nivel renal. Podría asociarse esta familia a problemas óseos porque altera la reabsorción de calcio y fosfatos en los riñones. Hay varios casos reportados de pacientes que presentan cetoacidosis con este grupo terapéutico, aunque se concluyó que no es de muy alta frecuencia (Aylwin, 2013, p 252).

Tabla 9. Interacciones y reacciones adversas de los inhibidores de SGLT-2

Fármaco	Reacciones adversas	Interacciones
Empaglifozina	Infecciones urinarias: 18% mujeres 4% Hombres Aumento de la producción de orina 1-10% Aumento de c-LDL 5-7% Dislipidemia 4% Nauseas 2% Infección por hongos: 5-6% mujeres 2-3% hombres	El efecto de la empaglifozina se puede ver disminuido por: agentes hipoglicemiantes, quinolonas, diuréticos tiazídicos, salicilatos, inhibidores de la recaptación de serotonina.

Fuente: (Lacy, Armstrong, y Goldman, 2016, p. 633).

Terapias alternativas

Alrededor del 3% de los pacientes diabéticos utiliza medicina complementaria y alterna, en la cual se manejan hierbas y otros suplementos como opción al tratamiento dado por el médico. Desde la antigüedad se utilizan plantas medicinales o sus extractos para tratar las enfermedades, incluida la diabetes. Este tipo de terapia es llamativa por su bajo costo y escasez de efectos adversos. Es utilizada más que todo en países de escasos recursos donde es la única opción de tratamiento disponible (Joseph, y Jini, 2013, p. 94).

Las plantas producen metabolitos secundarios que son producto de la fotosíntesis de cada especie. Son específicos para cada una, defienden contra agentes externos, protegen contra rayos ultravioleta, entre otras funciones, y para el ser humano tiene efecto farmacológico. El primero en hacer énfasis en este tipo de compuesto fue Paracelso, químico y científico suizo, quien descubrió que estos compuestos podían ser aislados (Morales, González, y Morales, 2014, p. 7).

Estos autores recalcan que la fitoterapia utiliza plantas medicinales con fines curativos. Es considerada una terapia complementaria que utiliza plantas o partes de estas de forma empírica, y se comprueba científicamente para recomendar su uso poniendo a prueba su seguridad y eficacia. Los autores también hacen alusión al término de “fitomedicina”: una fitoterapia que sigue las tendencias actuales y conocimientos científicos con el fin de utilizar racionalmente este recurso (p. 9).

Rizvi y Mishra (2013) citan un artículo publicado por la OMS en el año 2002, donde se menciona que aproximadamente el 90% de la población de los países en desarrollo utiliza productos naturales como fuente primaria de tratamiento. Esta misma organización se dedica a analizar plantas medicinales con efecto hipoglicemiante, de las cuales 800 han mostrado este efecto por poseer gran cantidad de fitoquímicos. En su mayoría estas plantas se encuentran en la India, dentro de las cuales se cuentan el ajo, ivy gourd, melón amargo, batata, mango, anar y cebolla (pp. 1,2).

Morales, González, y Morales (2014) señalan que la preparación de plantas medicinales normalmente se da en forma de tisiana. Su preparación varía dependiendo de qué parte de la planta se utilice. Se llama infusión cuando se utilizan las partes blandas de la planta, se agrega agua hirviendo y se deja reposar durante 10 minutos con el recipiente tapado. Las decocciones se utilizan para las partes duras, se cocina en agua durante 5 minutos. A su vez existe la maceración, donde se utiliza agua fría previamente hervida y se deja reposar por más de 6 horas; esto se realiza con plantas o principios activos sensibles al calor (p. 10).

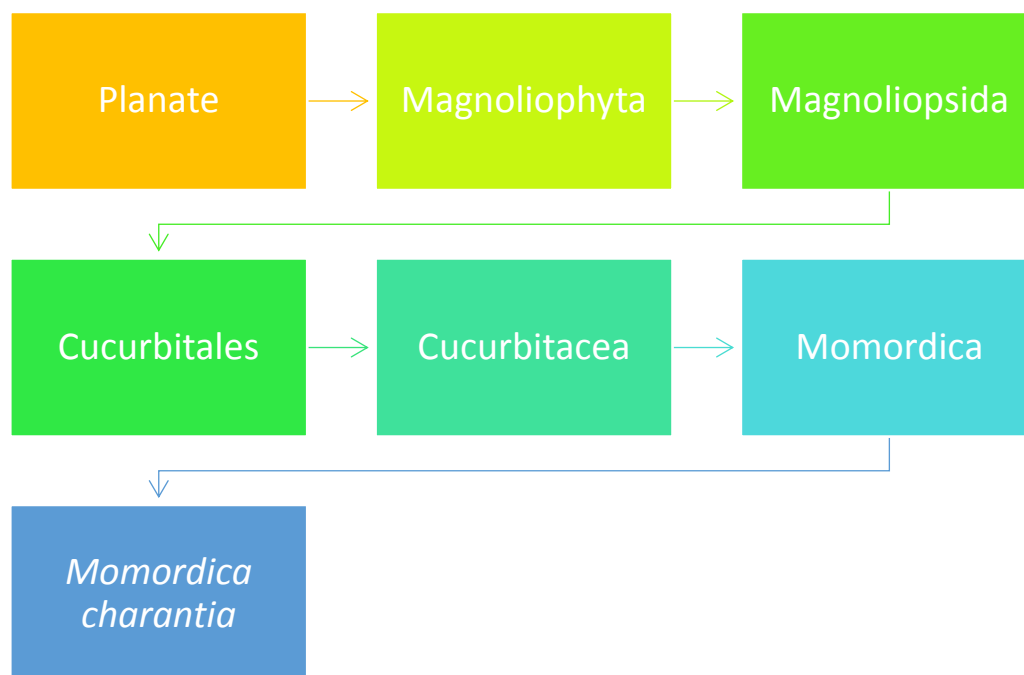
La OMS define fitofármaco a un producto medicinal en el cual los metabolitos han sido estudiados anticipadamente, tienen actividad farmacológica demostrada, son aislados y purificados para tratar patologías crónicas, evitar intoxicaciones o efectos adversos y administrar la dosis adecuada. (Morales, González, y Morales, 2014, p. 11).

Se indica que estas plantas producen su efecto gracias a mecanismos similares a los presentados por los fármacos, como secretagogos que causan regeneración de las células β pancreáticas, disminución de la resistencia a la insulina, inhibición de la absorción de glucosa en los enterocitos y disminución de la producción de glucosa por el hígado. Esto es importante porque la hiperglicemia crónica está asociada al desarrollo de todas las complicaciones presentes en pacientes diabéticos (Joseph, y Jini, 2013, p. 94).

Momordica charantia

Rizvi y Mishra (2013) indican que a la *Momordica charantia* se le conoce asimismo con el nombre de melón amargo y kerela. Pertenece a la familia Cucurbitaceae. Las semillas y frutos poseen actividad farmacológica. Es utilizada por los nativos de Asia, Suramérica y África. También se le atribuyen efectos antibacterianos, antivirales, anticancerígenos. Sin embargo, el efecto más estudiado es el hipoglicemiante, pues en estudios con animales ha mostrado mejorías en el tratamiento del síndrome metabólico. También un estudio realizado con población taiwanesa reveló disminución en el peso corporal, mejoría en la diabetes y el síndrome metabólico (p 3).

Figura 10. Taxonomía de *Momordica charantia*



Fuente: Portal Nacional de Biodiversidad Costarricense, ECOBIOSIS

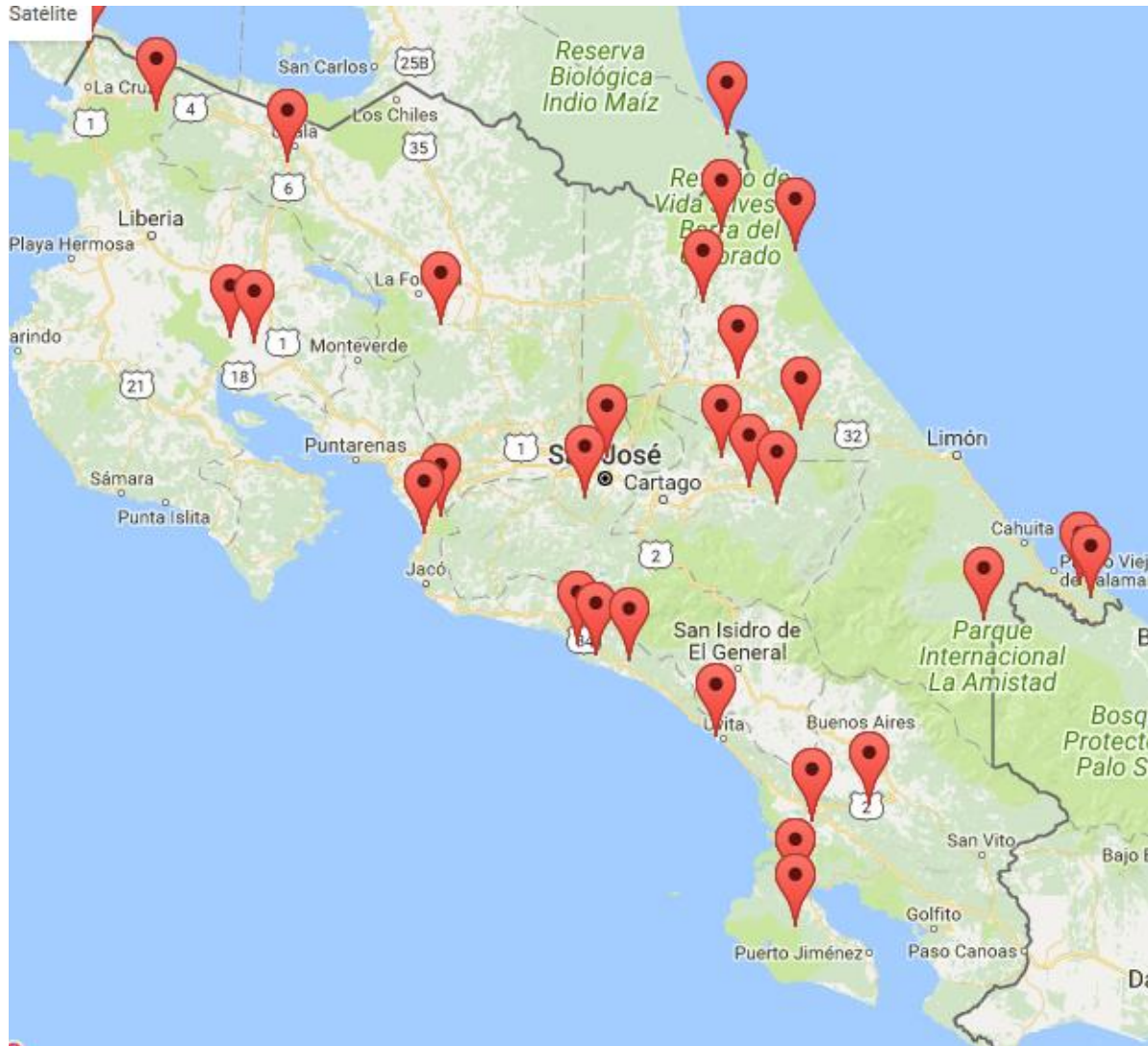
La *Momordica charantia* es una planta perenne de tipo enredadera. El fruto se parece a calabazas o pepinos. Verde cuando está inmadura, adquiere coloración amarilla al madurar. Es un fruto amargo y el sabor se acentúa más con la maduración. Estudios han demostrado que la fruta, las hojas y el extracto de las semillas poseen actividad hipoglicemiante causada por la presencia de moléculas activas como el charantin, vicine y polipéptido p. En los extractos se observan similitudes con la insulina animal (Medagama y Bandara, 2014, p 3).

Anilakumar, Kumar y Ilaiyaraja (2015) destacan que esta planta tiene hojas de tallo largo y amarillo. Existen machos y hembras. Las flores nacen en las axilas de las hojas. Estas son simples, alternas, palmeadas, con entre 5 y 7 lóbulos separados. Las flores están solitarias con un cáliz 5 lobulado y la misma cantidad de pétalos, de color amarillo. Usualmente posee 3 estambres, son pistiladas, tiene un macho amarillo separado y flores femeninas. Las semillas son ovaladas, poco numerosas y escultradas (pp. 75-76).

Quesada (2010) menciona que en Costa Rica se conoce como Sorosí. Se utiliza como decocción para atacar afecciones dermatológicas, forunculosis, o de manera emoliente para tratar enfermedades venéreas. Se utilizan las hojas y semillas para tratar parásitos intestinales. Es preparada en forma de infusión para la gripe y la fiebre. Es una planta silvestre por lo cual se consigue en estos sitios (p. 25).

El Portal Nacional de Biodiversidad Costarricense menciona que está distribuida en el Pacífico Norte, Pacífico Central, Pacífico Sur, Caribe Norte, Caribe Sur y Valle Central; a nivel continental se extiende desde Estados Unidos hasta Paraguay. Crece en altitudes que oscilan entre 0-1000 msnm. Es de origen naturalizado, crece como enredadera, en forma terrestre, con autótrofos y tallos trepadores. Se desarrolla en bosques húmedos, muy húmedos o secos. Crece en áreas alteradas y a la orilla de zonas boscosas y de cercas. Florece de mayo a enero y fructifica de junio a febrero.

Figura 13. Distribución del Sorosí en Costa Rica



Fuente: Página de Ecobiosis, Museo Nacional de Costa Rica.

Tabla 10. Constituyentes fitoquímicos del melón amargo

Fuente	Fitoquímicos
Cuerpo de la planta	Momorcharin, momordenol, momordicilin, momordicina, momordicina, momordica, momordolol, charantin, charine, cryptoxanthin, cucurbitina, cucurbitacinas, cucurbitales, cicloartenol, diosgenina, ácido eleosteárico, eritrodiol, ácidos galacturónicos, ácido gentísico, goinglucósidos, goyasaponinas, multiflorenol. Glicósidos, saponinas, alcaloides, aceites fijos, triterpenos de cucurbitane, proteínas y esteroide. Momordicina, charantina, polipéptido -p insulina, ascorbígeno,
Fruta	Aminoácidos: ácido aspártico, serina, ácido glutámico, treonina, ácido glutámico, treonina, alanina, ácido g-aminobutírico y ácido pipercolico, luteolina. Ácidos grasos: ácido láurico, mirístico, palmítico, palmítico, esteárico, oleico, linoleico y linolénico.
Semillas	Enzima-Urea Aminoácidos: valina, treonina metionina, isoleucina, leucina, fenilalanina, ácido glutámico

Fuente: (Anilakumar, Kumar e Ilaiyaraja, 2015, p. 76).

Figura 14. Fruto de *Momordica charantia*



Fuente: Museo Nacional de Costa Rica

Figura 15. Planta de *Momordica charantia*



Fuente: (Joseph y Jini, 2013, p. 94).

Joseph y Jini (2013) mencionan que las frutas de la *Momordica charantia* contienen vitamina C, A, E, B1, B2, B3 y B9, y también potasio, calcio, zinc, magnesio, fósforo, hierro y es una importante fuente de fibra. Sus actividades farmacológicas se deben a los fenoles, flavonoides, isoflavonas, terpenos, antroquinonas y glucosinolatos que posee, y que a su vez son los causantes de su sabor amargo (p 94).

Esta planta se cosecha en países tropicales y es utilizada como alimento y fitofármaco. Es una enredadera de hojas largas. Las personas suelen prepararla mediante la cocción de las hojas y tallos; posteriormente se ingiere en forma de tisiana. Los frutos verdes o semillas también se utilizan para tratar la diabetes. Poseen moléculas como la saponina momocharin y momordicin de estructura similar a la de la insulina. También posee triterpenos, proteidas, lípidos, carotenoides, alcaloides que logran el efecto en conjunto (Singh, Cumming, Manoharan, Kalasz y Adeghate, 2011, p 2).

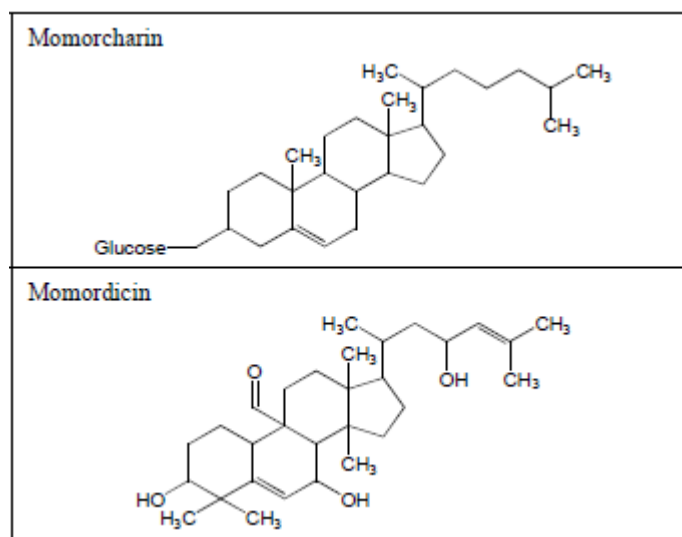
Anilakumar, Kumar, e Ilaiyaraja (2015) resaltan que para lograr un mejor efecto hipoglicemiante se deben utilizar las semillas, pues en estas se encuentra la mayor cantidad de metabolitos activos. Sin embargo, popularmente para el tratamiento de la diabetes se utiliza té de las hojas de *Momordica charantia*. Para mejorar los resultados de esta terapia se recomienda al paciente tomar el jugo de 4 o 5 frutos por la mañana y en ayunas. De igual modo es posible hallar las semillas ya procesadas en polvo (p. 77).

Tabla 11. Usos del Sorosí

Parte de la planta	Usos etnobotánicos	Tipo de extracto
Hoja	Purgativo en niños Antihelmíntico, tratamiento de la lepra, hemorroides e ictericia; tratamiento de tiña, defecación, tos, congestión y dolor en el pecho.	Hojas o extracto oral en agua caliente
Vena	Emenagogo; brotes utilizados para tratar la neumonía y la leucorrea	Extracto de agua caliente
Raíz	Se usa como una pasta de raíz abortiva, administrada en leche para reducir las cicatrices en la viruela	Decocción
Fruta	Se usa para ictericia, hemorroides, lepra, reumatismo, gota, diabetes, hidrofobia; tratamiento de fiebres palúdicas y antihelmíntico	Zumo de frutas
Semilla	Las semillas se hierven y se dice que el derrame extremadamente amargo produce vómitos instantáneos y se usa para reducir la grasa	Extracto de agua caliente u oral

Fuente: (Anilakumar, Kumar, e Ilaiyaraja, 2015, p. 78).

Figura 16. Estructura química de las posibles moléculas activas de la *Momordica charantia*



Fuente: (Singh, Cumming, Manoharan, Kalasz y Adeghate, 2011, p. 2).

Joseph, y Jini (2013) mencionan que esta planta posee triterpenos, esteroides, alcaloides, compuestos inorgánicos, lipídicos y fenólicos a los que se atribuye efecto hipoglicemiante. En el tallo y la fruta se han logrado aislar glicósidos clasificados en triterpenoides del género cucurbitane. También se caracterizaron saponinas como Momordicine II y 3-hidroxicucurbita-5,24-dien-19-al-7,3-di-0-β-glucopiranosido las cuales demostraron estimular la liberación de insulina en las células β pancreáticas. Sin embargo, entre los compuestos más estudiados están la charantina, el polipéptido p y la vicina (p. 95).

La charantina, que pertenece a la familia de los triterpenoides, está compuesto por sitosteril glucósido y estigmasteril glucósido. Luego se encuentra el polipéptido-p, conocido como insulina vegetal. Reduce los niveles de azúcar sanguíneo ya que imita la labor de la insulina endógena. Está demostrado su efecto al ser administrada por vía subcutánea y el uso de las semillas por vía oral. La vicina es un alcaloide glicol de nucleósido de pirimidina, que ha probado su efecto al producir hipoglicemia en ratas sanas, aunque también está documentado que produce favismo en personas con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato, siendo la manifestación más frecuente la anemia hemolítica (Joseph y Jini, 2013, pp. 95-96).

Se han determinado como posibles mecanismos de acción la reparación que esta planta ejerce a nivel de las células β pancreáticas, estimulando la liberación de insulina. Igualmente mejora la resistencia a la insulina y además inhibe la absorción de glucosa ya que inhabilita la α -glucosidasa; razón por la que en varios estudios ha disminuido la glicemia posprandial. Actualmente se cree que produce una inhibición de la enzima glucosa-6-fosfatasa y que estimula a la enzima hepática glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Asimismo, ayuda a eliminar grasa de los tejidos (Rizvi y Mishra, 2013, p. 3).

Gallego y Ferreira (2015) indican que esta planta no se puede utilizar en mujeres embarazadas ya que produce abortos. También debe evitarse su uso durante periodos de lactancia, y en niños y personas alérgicas a la calabaza o el melón. Se debe evitar el uso junto con la digoxina porque la *Momordica charantia* inhibe la glicoproteína p. Está comprobado que dosis de 2g de polvo seco producen efecto hipoglicemiante a largo plazo (p. 28).

CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO

En este capítulo se expone la metodología empleada para realizar el trabajo de investigación, el método por desarrollar y el procedimiento seguido.

Método

Para esta investigación se elaboró una revisión bibliográfica de las principales fuentes de información y bases de datos, como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (Binasss), Elsevier, Pubmed, Scielo. Se admitieron los documentos más distinguidos publicados durante los años comprendidos entre 2011 y 2017 que guardaran relación con el efecto hipoglicemiante de la *Momordica charantia*.

Fueron incluidos principalmente aquellos artículos que discuten el efecto hipoglucemiante de la *Momordica charantia*, así como los que disertan sobre el efecto hipolipemiante y su relación con otros beneficios obtenidos de su uso. Se revisaron estudios que abordan el efecto en la resistencia a la insulina y los comparase con hipoglicemiantes orales. Las palabras clave utilizadas para buscar la información fueron: *Momordica charantia* efecto hipoglicemiante, extracto acuoso de *Momordica charantia*, resistencia a la insulina, antioxidante.

Criterios de Inclusión y Criterios de Exclusión

Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- Ensayos clínicos aleatorios, publicados durante los años 2011-2017.
- Artículos brindados por el Binasss encontrados en el lapso del 2011-2017.
- Estudios realizados en humanos y animales comprendidos en la misma línea de tiempo.
- Estudios que indiquen beneficios al utilizar extractos de *Momordica charantia*.
- Artículos en idioma inglés o español, que cumplieran con los criterios antes mencionados.

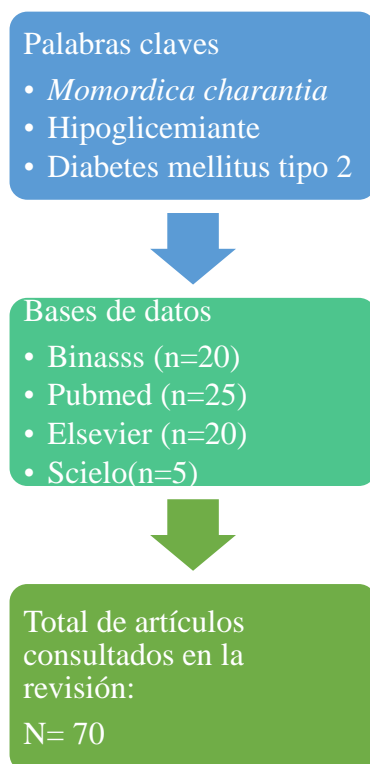
Se han excluido los artículos que:

- Se encuentran dentro del lapso antes mencionado, pero que se le atribuye otro efecto que no es el estudiado.
- Artículos que se hayan publicado antes del año 2011.
- Documentos que hablen sobre el efecto hipoglicemiante, pero sin el respaldo de haber sido robados en animales o personas.
- Artículos incompletos o que no carecieran de resumen.
- Artículos que se redactaron en idiomas diferentes al inglés y el español.

Estrategia de búsqueda

A continuación, se detalla el proceso utilizado para buscar y seleccionar los artículos mediante un diagrama de flujo.

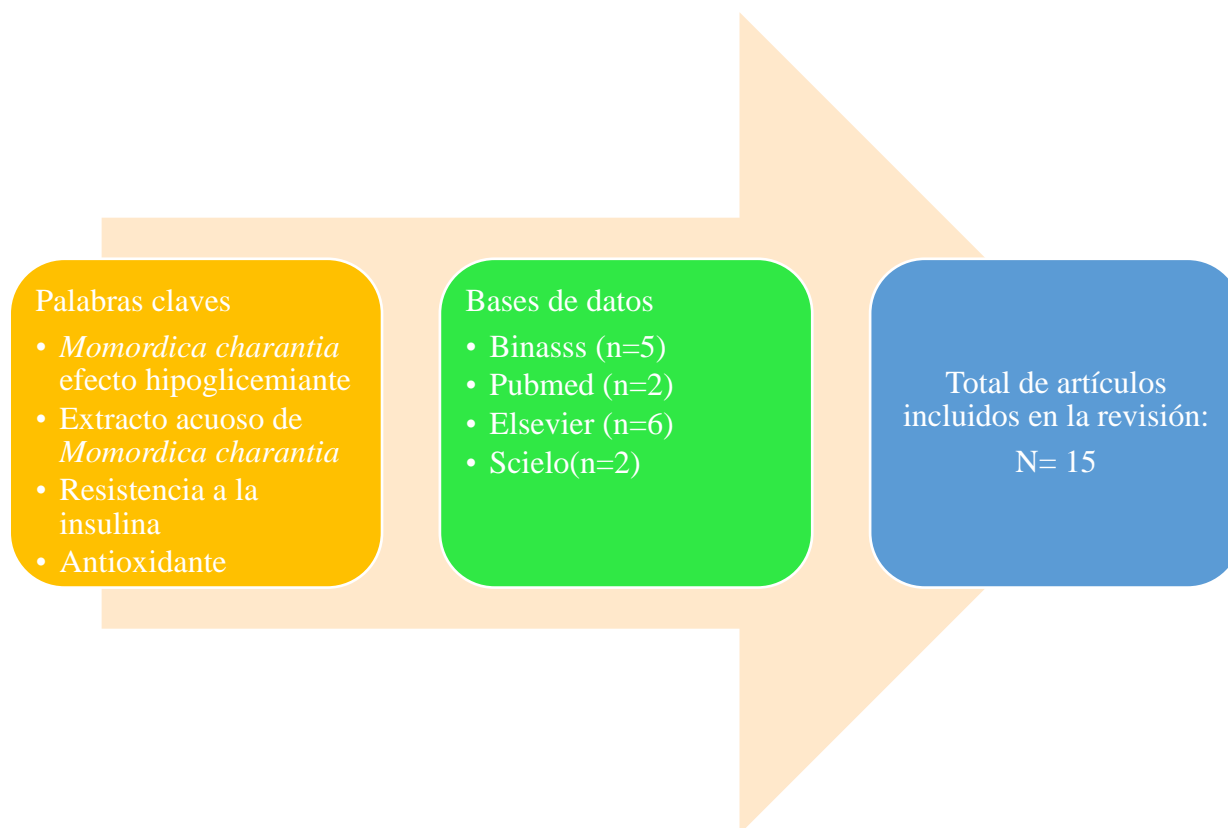
Figura 17. Estrategia de búsqueda



Fuente: realización propia.

De los 70 artículos encontrados los utilizados se seleccionaron de la siguiente manera:

Figura 18. Estrategia de selección de artículos



Fuente: realización propia.

Categorías de análisis

Categoría de análisis	Definición conceptual
Beneficio	Hacer que algo produzca fruto o rendimiento, o se convierta en aprovechable. Real Academia Española
Beneficio cardiovascular	Disminuir las concentraciones de cLDL perjudicial para las arterias sin reducir el cHDL. Harrison, 2012, p 2986.
Antioxidante	Los antioxidantes proveen protección a la salud al neutralizar las especies reactivas del oxígeno (Pérez, F., 2014, p. 1).
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. Real Academia Española
Hipoglicemiante	Los hipoglicemiantes son productos que disminuyen la glucemia (concentración de azúcar en la sangre) Harrison, 2012, p 2994.
Profilaxis	Preservación de la enfermedad. Real Academia Española

Fuente: Realización propia

CAPITULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

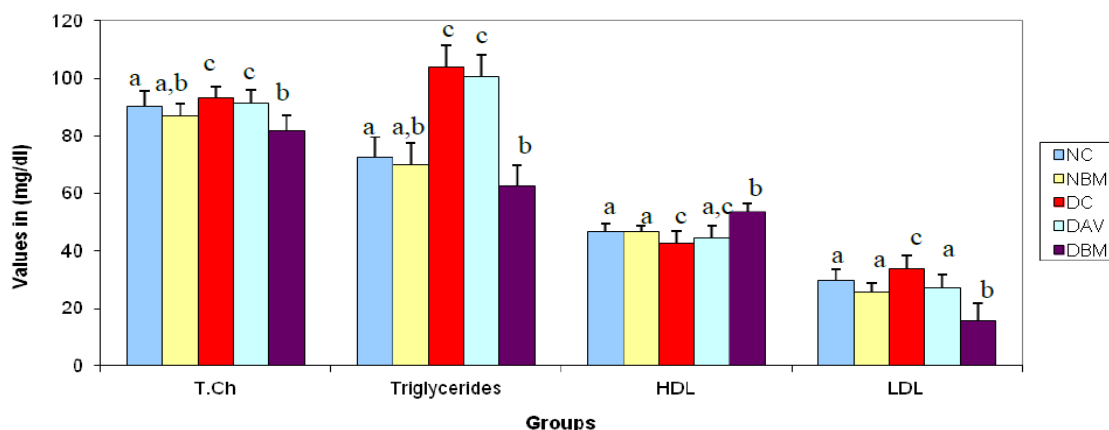
A continuación, se presenta el análisis de los resultados. En este capítulo se expondrá los resultados obtenidos a partir de los artículos encontrados con respecto a los objetivos planteados en esta investigación.

Variable #1: Beneficios

Mohammady, Elattar, Mohammed y Ewais (2012) realizaron un estudio llamado "An evaluation of anti-diabetic and anti-lipidemic properties of *Momordica charantia* (Bitter Melon) fruit extract in experimentally induced diabetes", en el cual utilizaron 5 grupos de ratas. Al grupo 1 lo denominaron control normal. El grupo 2 se compuso de ratas normales a las que se administró *Momordica charantia*. El grupo 3 estuvo compuesto por ratas diabéticas. En el grupo 4 había ratas diabéticas tratadas con dosis de Rosiglitazona de 4 mg/kg. Y finalmente el grupo 5 eran ratas diabéticas tratadas con *Momordica charantia* con dosis de 300 mg/kg del extracto.

Durante 4 semanas se evaluaron parámetros como insulina sérica, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada y prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se observó que el extracto de *Momordica charantia* redujo significativamente la tolerancia oral a la glucosa, disminuyó la hemoglobina glicosilada y mostró mejoría en cuanto al perfil lipídico de las ratas. El efecto hipoglicemiante e hipolipemiante fue superior con el extracto de la planta que con Rosiglitazona; lo que avala la recomendación de su uso como terapia en DM tipo 2.

Figura 19. Resultados obtenidos sobre el perfil lipídico en el estudio



Fuente: (Mohammady, Elattar, Mohammed & Ewais, 2012, p. 367).

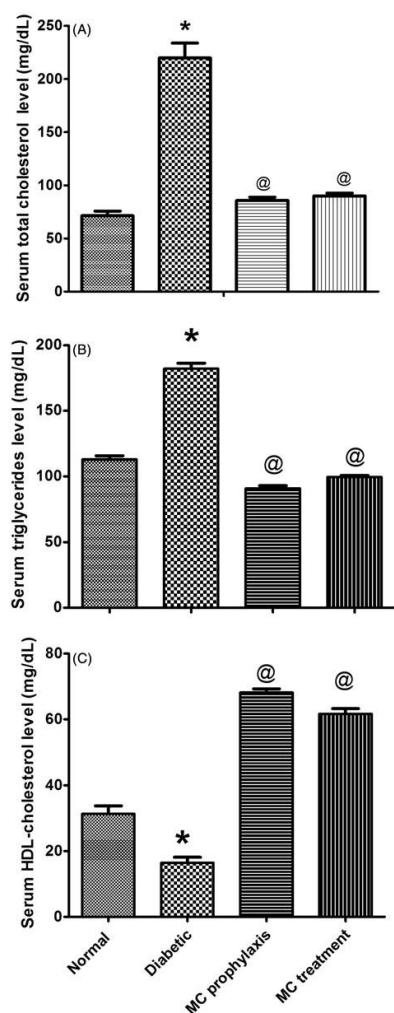
En la figura anterior se observan de color celeste los resultados obtenidos en el grupo 1, de color amarillo el grupo 2, de color rojo los resultados obtenidos por el grupo 3, el grupo 4 está representado de color verde y por el morado el grupo 5. T. Ch hace referencia al colesterol total, luego se grafican los triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL.

Es posible observar que respecto al colesterol total se ve más acentuada la disminución en los grupos 2 y 5, los cuales reciben el extracto de la planta. En el caso de los triglicéridos se observa el comportamiento anterior, siendo menor en las ratas tratadas con *Momordica charantia*, se ve muy marcada la diferencia en la concentración de HDL en el grupo 5 con respecto a los demás grupos. La concentración de LDL es menor en los grupos 2 y 5. Este gráfico refleja el efecto hipolipemiente del extracto, lo cual es beneficioso para los pacientes diabéticos.

Como resultado, en cuanto al perfil lipídico, se disminuyó significativamente el colesterol sérico total, triglicéridos y LDL. También se observó un aumento notorio de HDL comparado con el grupo control diabético. Las ratas tratadas con Rosiglitazona mostraron baja disminución en el colesterol total, disminución significativa del LDL y aumento de HDL. Se concluyó que el extracto provee efecto hipolipemiente y, por lo tanto, protección a nivel cardiovascular.

El siguiente estudio realizado por Mahmoud, El Ashry, El Maraghy y Fahmy (2017) llamado "Studies on the antidiabetic activities of *Momordica charantia* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats" pretendía investigar la actividad hipoglicemiante de la *Momordica charantia* en ratas diabéticas inducidas. Para la investigación las ratas se dividieron en 4 grupos: grupo 1 denominado de control normal, grupo 2 de grupo diabético, al grupo 3 se le administró *Momordica charantia* en dosis de 10 mL/kg/día como profilaxis por un periodo de 14 días y luego se indujeron a la diabetes. Por su parte el grupo 4, compuesto de ratas diabéticas, fueron tratadas con la dosis anterior.

Figura 20. Resultados del Perfil lipídico obtenido en el estudio



Fuente: (Mahmoud, Ashry, Maraghy, Fahmy, 2017, p. 6).

En la figura 19 se exponen los resultados obtenidos sobre el perfil lipídico en el estudio. Se observa que en las ratas diabéticas el colesterol total ha aumentado, mientras que en las ratas que utilizaron el extracto de *Momordica charantia*, tanto como profiláctico como tratamiento, se ve un nivel similar al de ratas normales. En cuanto a los triglicéridos, las ratas tratadas con el extracto tienen menor concentración inclusive que las ratas normales. Idéntico comportamiento se mantiene al medirse los niveles de HDL: las ratas que utilizaron la *Momordica charantia* como profiláctico muestran mayor concentración de este tipo de colesterol, seguidas por las diabéticas que lo utilizaron como profiláctico.

Los resultados obtenidos destacan una disminución importante de la glucosa sérica, del colesterol total, de los triglicéridos, un aumento significativo de colesterol HDL y de la insulina sérica. La disminución de lípidos se relaciona con una dieta adecuada; sin embargo, este estudio demostró que el extracto de *Momordica charantia* también posee efectos hipolipemiantes. De ahí que llegara a la conclusión de que puede utilizarse como tratamiento para DM, pues provee un efecto protector en las complicaciones de esta patología.

Las conclusiones anteriormente mencionadas apoyan los resultados obtenidos en el artículo publicado en el año 2015 por Rahman, Khan, Rahman, y Bashir llamado: "Lower hypoglycemic but higher antiatherogenic effects of bitter melon than glibenclamide in type 2 diabetic patients", el cual evaluó el efecto hipoglicemiante y antiaterogénico del extracto de *Momordica charantia*. Los investigadores trabajaron con 95 personas, a las cuales dividieron en 3 grupos: el grupo 1 recibió melón amargo en dosis de 2g/día, el grupo 2 recibió el extracto en dosis de 4 g/día y el grupo 3 recibió glibenclamida en dosis de 5mg/ día. La investigación prosiguió durante 10 semanas.

Dentro de los resultados obtenidos se observó una disminución de la hemoglobina glicosilada en los tres grupos. Los grupos 1 y 2 mostraron reducción de la presión arterial. También manifestaron disminución en el índice aterogénico; el cual se deterioró en el grupo 3. Una de las conclusiones a que llegó la investigación es que la *Momordica charantia* es más eficaz que la glibenclamida por cuanto disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes.

Matsui, Yamane, Takita, Oishi, & Kobayashi-Hattori realizaron un estudio en el año 2013 titulado: "The hypocholesterolemic activity of *Momordica charantia* fruit is mediated by the altered cholesterol-and bile acid-regulating gene expression in rat liver", el cual plantea la hipótesis de que la *Momordica charantia* trastorna el gen hepático encargado de la expresión del colesterol y las proteínas que regulan los ácidos biliares para optimizar el perfil lipídico. Para ello utilizaron ratas Wistar machos, de 7 semanas de edad, con un peso de entre 200 y 220 g.

Les administraron una dieta normal durante 1 semana para lograr estandarizarlas. Posteriormente se dividieron en 3 grupos con 5 ratas cada uno: el grupo de control normal tuvo una dieta estándar; el segundo grupo de control recibió una dieta que contenía 15% de manteca de cerdo y 0.05% de colesterol; el tercer grupo -llamado grupo de prueba- se alimentó con la dieta anterior más un extracto de *Momordica charantia* al 5%. El estudio tomó 4 semanas.

Tabla 12. Composición de la dieta administrada

Ingrediente	Grupo control normal (g)	Grupo control (g)	Grupo de prueba (g)
Caseína	20.00	20.00	20.00
Maicena	15.00	15.00	15.00
Sacarosa	50.00	39.95	34.95
Celulosa	5.00	5.00	5.00
Mezcla mineral	3.50	3.50	3.50
Mezcla de vitaminas	1.00	1.00	1.00
DL-metionina	0.30	0.30	0.30
Bitartrato de colina	0.20	0.20	0.20
Manteca de cerdo	-	15.00	15.00
Aceite de maíz	5.00	-	-
Colesterol	-	0.05	0.05
Melón amargo	-	-	5.00
Total	100.00	100.00	100.00

Fuente: (Matsui, Yamane, Takita, Oishi & Kobayashi-Hattori, 2013, p. 581).

Después de ese tiempo no se observaron cambios en cuanto a ganancia de peso, pero sí fue posible reconocer que al administrar el extracto de la planta no afectó la ingesta de alimentos, ni modificó el crecimiento de las ratas. En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos al medirse el perfil lipídico de las ratas. En los 2 grupos de control el colesterol total no mostró mucha diferencia. No obstante, el grupo de control sí mostró un aumento del c-LDL en comparación con el grupo de control normal, por otro lado, el grupo de prueba mostró una disminución significativa del colesterol total (c-LDL) en comparación con el grupo de control.

Tabla 13. Concentración de lípidos séricos

	Grupo control normal	Grupo control	Grupo de prueba
Colesterol total (mmol/L)	2.70 ± 0.06	2.81±0.05	2.17±0.08
c-HDL (mmol/L)	1.87±0.05	1.51±0.04	1.10±0.09
c-LDL (mmol/L)	0.38±0.05	0.53±0.04	0.30±0.04

Fuente: (Matsui, Yamane, Takita, Oishi, & Kobayashi-Hattori, 2013, p. 583).

Los niveles de colesterol en el plasma dependen de la síntesis y absorción intestinal tanto de los ácidos biliares como del colesterol. Se plantea que la *Momordica charantia* inhibe la síntesis de colesterol; aparte de eso inhibe la absorción intestinal de los ácidos biliares y del colesterol, al igual que aumenta la síntesis de los mismos. Este estudio destaca que, a causa de la presencia de compuestos como saponinas, terpenoides curbitane y momordicosidos, la planta posee efecto hipoglicemiante y demostró igualmente que el extracto de esta planta previene el hipercolesterolemia y gracias a eso disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Los artículos arriba citados son de relevancia para esta investigación ya que demuestran que el extracto de *Momordica charantia* produce una reducción de la glicemia, y comprueban su eficacia de cara al tratamiento de la DM tipo 2. Es efectivo porque disminuye la tolerancia oral glucosa, disminuye la resistencia a la insulina, aumenta la liberación de esta por las células β pancreáticas, disminuye el perfil lipídico y la hemoglobina glicosilada.

Como se mencionó anteriormente, en la DM tipo 2 ocurre una desregulación no solo en el metabolismo de carbohidratos, sino también en los lípidos. Esto aumenta la concentración de triglicéridos y LDL, producto de la movilización de ácidos grasos que son utilizados en forma de energía cuando se produce hipoglicemia, así como de la peroxidación lipídica característica de la diabetes crónica. Matsui et al (2013) mencionan que los estudios realizados en la década de 1980 mostraron una relación proporcional entre el nivel sérico de colesterol y los eventos cardiovasculares, de ahí la importancia de normalizar los niveles lipídicos para prevenir estos accidentes (p. 581).

Sánchez, Peña, y Cruz (2015), mencionan que por motivo de que la diabetes apresura los cambios que producidos en los vasos sanguíneos aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Este tipo de accidente no solo se presenta de manera precoz, sino que es de progreso rápido y más severo que en personas normales. También se hace una asociación con otros factores de riesgo cardiovasculares como la obesidad, el alto contenido de triglicéridos sanguíneos, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia. La agrupación de todos estos factores podría aumentar de 7 a 8 veces el peligro de muerte (p. 179).

Como se observa en la figura 19, se obtiene una mayor reducción del perfil lipídico al administrar el extracto de *Momordica charantia*, los cuales están representados por el grupo 2 (amarillo) y el grupo 5 (morado). Estos son aun menores que el grupo 1, compuesto de ratas sanas. Lo más significativo es que en los 2 grupos a los cuales se administró el extracto, las ratas diabéticas con este tratamiento lograron la mayor corrección de lípidos y el mayor aumento del c-HDL, en comparación con las ratas sanas a las cuales también se les administró el extracto. Esto evidencia que dicha terapia es más provechosa en personas diabéticas que en personas sanas; y apoya el uso de esta planta como terapia alternativa para este tipo de pacientes.

En la figura 20 es llamativo cómo la concentración de c-HDL es sumamente elevada (aproximadamente de 65-75 mg/dL). Este fenómeno se observa en las ratas diabéticas a las que se administró *Momordica charantia* como tratamiento. Esto aporta un beneficio adicional pues coopera en la prevención de enfermedades cardiovasculares. La planta no solo disminuye el colesterol producido por estrechez en las arterias y aumenta el riesgo cardiovascular, sino que además acrecienta una clase de colesterol que ayuda a contrarrestar tales efectos negativos.

Los resultados anteriores demuestran que, aparte de la reducción de la glicemia, el extracto de *Momordica charantia* ofrece la ventaja de disminuir el perfil lipídico en diabéticos, causa una reducción del colesterol total y LDL, incrementa la concentración de HDL. Todo lo cual se resume en que posee efectos positivos en cuanto a las complicaciones cardiovasculares que presentan estos pacientes, por cuanto el estudio de Framingham identificó que el colesterol alto y la diabetes están dentro de los principales factores de riesgo de eventos cardiovasculares.

Esta terapia ofrece innumerables beneficios a un bajo costo, lo cual lo hace muy ventajoso para pacientes diabéticos, dado que una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes con DM se debe a las complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares y renales, a causa de la poca conciencia que se crea entre ellos de la importancia de conservar una apropiada disciplina alimenticia y la utilización de fármacos para mantener una glicemia adecuada.

Deng, Tang, Zhang, Zhang, Wei, Tang, y Zhang (2017) realizaron un estudio llamado: "Protective effect of *Momordica charantia* water extract against liver injury in restraint-stressed mice and the underlying mechanism". Este se plantea el objetivo de determinar si el extracto de *Momordica charantia* posee efectos hepatoprotectores y provee al cuerpo de protección contra el estrés. Para este estudio se utilizaron 72 ratones machos, de 6 semanas de edad, se dividieron en 6 grupos compuestos por 12 ratones cada uno y se realizó durante 7 días.

El primero es el grupo de control, el segundo grupo fue el modelo, el tercer grupo de control fue tratado con vitamina C en dosis de 250 mg/kg, al cuarto grupo se le administró 250mg/kg del extracto acuoso de *Momordica charantia*, el quinto grupo recibió dosis de 500 mg/kg del mismo extracto, y el sexto grupo utilizó 750 mg/kg. El grupo de control y modelo recibieron 0.1 mL /10 g de agua destilada como placebo.

En los resultados se observó que el contenido de Glutación (GSH) disminuyó en el grupo modelo. Esto se tradujo en una reducción de la capacidad del hígado para eliminar las especies reactivas del oxígeno. El grupo tratado con vitamina C mostró un aumento significativo, al igual que el que recibió el extracto de *Momordica charantia*. No se manifestó diferencia significativa entre estos dos grupos. Los autores concluyen que esta planta suministra hepatoprotección al disminuir el estrés oxidativo, puesto que mejora la capacidad antioxidante, asimismo reduce la peroxidación lipídica y el óxido nítrico en el hígado y el resto del organismo y protege a la mitocondria de los hepatocitos, al reducir la producción de las especies reactivas del oxígeno.

El estudio "Studies on the antidiabetic activities of *Momordica charantia* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats", publicado por Mahmoud, El Ashry, El Maraghy, y Fahmy en el año 2017, demostró que aparte del efecto hipoglucémico producido por el zumo de *Momordica charantia*, también tiene incidencia antioxidante que se cree reduce la tasa de peroxidación lipídica y brinda citoprotección. Igualmente se descubrió que eleva la síntesis de GSH las cuales recuden el estrés oxidativo.

Raish (2017) publicó un artículo titulado "*Momordica charantia* polysaccharides ameliorate oxidative stress, hyperlipidemia, inflammation, and apoptosis during myocardial infarction by inhibiting the NF- κ B signaling pathway", en el que determina los efectos de la *Momordica charantia* sobre la disfunción endotelial. Se valió de ratas a las que se indujo un infarto de miocardio a través de la administración de isoproterenol. Las ratas recibieron el extracto de *Momordica charantia* previamente por un periodo de 25 días.

Para esto se utilizaron ratas Wistar, machos, saludables y con un rango de peso entre 200 y 220 g. Se realizaron grupos de 6 ratas, administrando el extracto de *Momordica charantia* en dosis de 100, 150 y 300 mg/kg diarios para establecer si los efectos que se dan son dosis-dependientes. El grupo A recibió solución salina. El grupo B recibió solución salina y se le administró isoproterenol los días 23 y 24. El grupo C recibió *Momordica charantia* en dosis de 150 mg/kg por vía oral y el isoproterenol los días 23 y 24. El grupo D recibió 300 mg/kg de *Momordica charantia* e igual que los anteriores isoproterenol los días 23 y 24. El día 25 todas las ratas fueron sacrificadas.

Dentro de los resultados obtenidos cabe destacar que la administración del extracto redujo significativamente el aumento del peso del corazón y el tamaño del infarto. De igual manera fue posible observar una mejoría en los niveles séricos de transaminasas, colesterol total, triglicéridos, LDL y peroxidación lipídica. Se visualizó una mejoría en la actividad superóxido dismutasa (catalasa). El isoproterenol es un agonista adrenérgico que causa necrosis en el miocardio y extingue los mecanismos antioxidantes presentes en este tejido, lo que provoca un funcionamiento ineficiente.

La *Momordica charantia* tiene potentes efectos antioxidantes y se le atribuye el beneficio de estabilizar los lípidos de las membranas reduciendo así el estrés oxidativo. Gracias a los datos recogidos se llegó a la conclusión de que debido al mecanismo antes descrito esta planta ejerce un efecto protector a nivel cardiaco en pacientes que sean tratados previamente con ella.

Raish, Ahmad, Jan, Alkharfy, Ansari, Mohsin, y Al-Mohizea (2016), escribieron en colaboración el artículo llamado: "*Momordica charantia* polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats": su objetivo es investigar, a través de la evaluación del efecto antidiabético, el mecanismo que permite a la *Momordica charantia* ofrecer protección a los riñones, disminuir el colesterol, los marcadores de estrés oxidativo y el antioxidante en ratas diabéticas inducidas.

Para este estudio se utilizaron ratas albinas, machos, sanos, con peso promedio de 200 a 220 g. Se les dio alimentación estándar para ratas. La diabetes fue inducida mediante la administración de Estreptozotocina. Después de 72 horas se midió la concentración de azúcar en la sangre y solo se contemplaron en el estudio aquellas cuya glicemia superaba los 250 mg/dL. Las ratas fueron divididas en 5 grupos de 6 ratas cada uno. El grupo 1 constaba de ratas sanas. El grupo 2 estaba conformado por ratas diabéticas a las cuales se suministraron 2 mL de solución salina. El grupo 3 era de ratas diabéticas tratadas con metformina en dosis de 10 mg/kg. Y los grupos 4 y 5 incluía ratas diabéticas y se les administró extracto de *Momordica charantia* en dosis de 150 mg/kg y 300 mg/kg respectivamente.

Después de las 8 semanas de estudio se observó que en las ratas a las que se suministró el extracto disminuyó la glicemia en ayunas; de lo que se sigue que el proceso fue dosis-dependiente. Estos resultados demostraron que el extracto otorga protección contra la nefropatía diabética. Quedó registro de que disminuye el nitrógeno ureico, o creatinina, porque la hiperglicemia desencadena estrés oxidativo que conlleva a enfermedades microvasculares por el depósito de especies reactivas del oxígeno. Analizar los marcadores de estrés oxidativo demostró el poder antioxidante de la *Momordica charantia*.

Los autores llegaron a la conclusión de que el extracto de *Momordica charantia* disminuye la glicemia, restablece la función renal y reduce la concentración de lípidos sanguíneos, baja el estrés oxidativo al restituir la capacidad antioxidante al reducir la peroxidación lipídica y regular las enzimas encargadas de la función antioxidante. Los resultados obtenidos proveen evidencia de que la planta atenúa el ascenso y desarrollo de la nefropatía diabética mediante la reducción del estrés oxidativo.

Gong, Sun, Li., Zhou, Duan, Duan y Shen (2015), con el estudio llamado: “*Momordica charantia* polysaccharides could protect against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting oxidative stress mediated c-Jun N-terminal kinase 3 signaling pathway”: los investigadores se plantearon la hipótesis de si existe un efecto neuroprotector de la *Momordica charantia* cuando se produce isquemia. Se valieron de ratas Sprague-Dawley, con peso de entre 200 y 250 g, se les indujo isquemia cerebral, y se les administró *Momordica charantia* en dosis de 50-100-200 mg/kg antes de provocar la isquemia, y dosis de 100 a 200 mg/kg 30 minutos después del evento. Se concluyó que la *Momordica charantia* tiene efectos protectores contra la isquemia cerebral, debido a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que posee e inhibe los radicales libres.

De lo anterior se analiza:

Coronado, Vega, Gutiérrez, Vázquez, y Radilla (2015) explican que radical libre es el nombre que reciben las moléculas que tienen uno o más de sus electrones no apareados. Son muy reactivas y pueden producir daño a 1 millón de moléculas (ADN, proteínas, carbohidratos) al originar reacciones en cadena. Estos radicales libres se forman durante el metabolismo normal de las personas por efecto de la radiación, de contaminantes ambientales o consumo de sustancias tóxicas. El estrés oxidativo es una relación que se da entre las células y la afectación que produce el radical libre. En condiciones normales hay un equilibrio entre estas; lo cual rebaja la toxicidad e impide que se extienda el daño celular; sin embargo, al romperse este equilibrio crece la producción de radicales libres (p. 207).

Los antioxidantes conservan la salud al neutralizar las especies reactivas del oxígeno. Dentro de las patologías que más generan estas moléculas se incluyen la diabetes, la obesidad y la aterosclerosis. El estrés oxidativo provocado por la alta concentración de glucosa y lípidos presentes en los pacientes diabéticos son la principal causa de muerte, dado que generan complicaciones a nivel cardiovascular que llevan a alteraciones en la bioquímica del cuerpo. Para lidiar con los radicales libres es necesario un aporte de antioxidantes que provengan de la dieta. A su vez las vitaminas A, C y E proporcionan este beneficio (Pérez, 2014, p. 1).

La glucosa pasa por un proceso de autooxidación, que da lugar a la formación de especies reactivas del oxígeno como peróxido de hidrogeno, alfacetoaldehídos y el radical superóxido; por lo que en pacientes diabéticos con valores glicémicos altos se produce un aumento del estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Esto multiplica los radicales libres y afecta la acción de la insulina, contribuye al deterioro de las células β pancreáticas y es la base de las complicaciones diabéticas.

Las especies reactivas del oxígeno afectan muchos órganos del paciente diabético y favorecen la aparición de las retinopatías, nefropatías y neuropatías tan frecuentes en ellos. Estos pacientes adolecen de problemas renales a causa del aumento del estrés oxidativo e hiperglicemia crónica que deterioran los lípidos de membrana de las nefronas, promoviendo así la peroxidación de los mismos y alterando su funcionabilidad. La parte más dañada es el glomérulo ya que es la más sensible al daño oxidativo.

El estrés oxidativo reduce el potencial de la membrana celular, haciendo que la célula sufra apoptosis y daño estructural. El daño en la mitocondria de la célula da lugar a un círculo vicioso y se producen más radicales libres, con lo que se agrava el deterioro celular. La *Momordica charantia* posee polifenoles, saponinas, flavonoides y flavonoles que combaten estas moléculas promoviendo la citoprotección y mejorando el estado del paciente diabético al disminuir el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica.

Los estudios reseñados demuestran el gran poder antioxidante que se obtiene con esta planta; cualidad que se refleja en la reducción de antioxidantes endógenos que se opera en los pacientes diabéticos. Además provee protección adicional a órganos como el páncreas y el riñón gracias a la liberación de insulina. De igual modo deja entrever los beneficios que los pacientes podrían recibir al utilizar el extracto de la *Momordica charantia* para adquirir protección a nivel cardiaco, hepático y renal, puesto que baja los montos de radicales libres, así como la disminución del estrés oxidativo y las consecuencias que esto genera.

Abdollahi, Zuki, Goh, Rezaeizadeh, & Noordin (2011) llevaron a cabo un estudio llamado "Effects of *Momordica charantia* on pancreatic histopathological changes associated with streptozotocin-induced diabetes in neonatal rats": en el que persiguen el objetivo de determinar el efecto que se produce al utilizar extracto de *Momordica charantia* en la histología pancreática. Para esta investigación utilizaron ratas Sprague-Dawley a las que indujeron diabetes con estreptozotocina y las dividieron en 3 grupos. El grupo 1 fue el grupo diabético de control. Al grupo 2 se le suministró por vía oral *Momordica charantia* en una dosis de 20 mg/kg. El grupo 3 fue tratado con 0.1 mg/kg de glibenclamida. El experimento se prolongó durante 4 semanas.

Todas las ratas presentaron hiperglicemia leve, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa. Como resultado se obtuvo una reducción significativa de la glicemia, aumento de la insulina sérica y cambios histológicos en el páncreas. De modo que su efectividad es comparable a la de la glibenclamida, uno de los hipoglicemiantes más utilizados.

Tabla 14. Resultados de los exámenes histológicos obtenidos

	Normal	Diabético control	Momordica charantia (20 mg/kg)	Glibenclamida (0.1 mg/kg)
Número de gránulos secretores de insulina	625.20±18.98	131.6±39.60	556.40±83.32	490.20±122.89
Número de mitocondrias no degeneradas	40±11.34	11.20±3.56	35.40±10.14	32.80±9.68

Fuente: (Abdollahi, Zuki, Goh, Rezaeizadeh, & Noordin, 2011, p. 17).

En la tabla se observa que las ratas con mayor cantidad de gránulos secretores de insulina son las no diabéticas y las tratadas con el extracto de *Momordica charantia*, seguidas por el grupo tratado con glibenclamida y en último lugar las ratas diabéticas. En cuanto a las mitocondrias no degeneradas, en los extremos encontramos a las ratas normales con el número más alto, mientras las diabéticas no tratadas manifiestan el más bajo, y las ratas tratadas con el extracto muestran más mitocondrias funcionales que las tratadas con glibenclamida.

Se determinó que la *Momordica charantia* es responsable de aumentar el número de las células β pancreáticas en las ratas diabéticas. Asimismo evidenció mejoría en las células necrosadas, al reducir el efecto destructor que tiene la hiperglicemia en este órgano, y multiplicó la cantidad de gránulos secretores de insulina. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el extracto de Sorosí reduce la apoptosis de las células β pancreáticas, aumenta la cantidad de estas células y disminuye el estrés oxidativo promoviendo la regeneración del páncreas dañado.

En el año 2015 Nagy y Mohamed realizaron un estudio llamado “*Momordica charantia* (Cucurbitaceae) methanolic extract alleviates alloxan-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas”: Se propusieron el objetivo de evaluar si la *Momordica charantia* posee un efecto protector pancreático. Para este estudio utilizaron 30 ratas albinas, machos, sanos, de 5 a 7 meses de edad y un peso de entre 190 y 210 g. Las dividieron en 3 grupos: el grupo 1 de control normal, el grupo 2 de control diabético y el grupo 3 de ratas diabéticas tratadas con extracto metanólico de *Momordica charantia* en dosis de 300mg/kg; el cual se administró una vez diaria durante 30 días. Al terminar el estudio se les removió el páncreas para analizarlo.

En los resultados se observa una disminución significativa de la glicemia ya que las ratas diabéticas tratadas con el extracto manifestaron una glicemia inicial de 253 mg/dL y a los 30 días había descendido hasta 201 mg/dL. También manifestaron un aumento en sus niveles sanguíneos de insulina y se dio un descenso en el colesterol total. En el páncreas subió el volumen de los islotes de Langerhans y un incremento en el número de células, apoyando la teoría de la protección pancreática. Este estudio concluyó que el extracto de *Momordica charantia* posee actividad hipoglicemiante, hipolipemiante y ofrece el beneficio adicional de proteger el páncreas; efecto muy beneficioso al tratar y prevenir las complicaciones que se dan en DM tipo 2.

En el estudio anteriormente mencionado “An Evaluation of Anti-Diabetic and Anti-Lipidemic Properties of *Momordica charantia* (Bitter Melon) Fruit Extract in Experimentally Induced Diabetes”, además de demostrar el efecto hipoglicemiante e hipolipemiante del extracto de la *Momordica charantia*, se observó la recuperación de las células de los islotes de Langerhans hasta recobrar su apariencia normal y aumentar la cantidad de células β . Los autores proponen que esto se debe a la disminución del estrés oxidativo, al poseer antioxidantes que neutralizan las especies reactivas del oxígeno. Igualmente se atribuyen a esta planta propiedades que estimulan los factores de crecimiento.

Hossain, Mostofa, Awal, Chowdhury, y Sikder (2014) publicaron el estudio titulado "Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with aqueous extracts of *Momordica charantia* (karela) fruits": su objetivo era evaluar el efecto que ejerce el extracto acuoso de los frutos de *Momordica charantia* sobre la glicemia y la histopatología pancreática en ratas diabéticas inducidas con streptozotocina. Para ello utilizaron 36 ratas albinas, sanas, machos, con peso de entre 150 y 200 g. Las ratas fueron divididas en 6 grupos, cada uno compuesto por 6 animales, a las que se dio una alimentación normal y agua, por lo que solo difirieron en el tratamiento. El primer grupo de control incluía ratas sanas. El grupo 2 era de ratas diabéticas sin tratamiento. Por su parte, los grupos 3,4,5 eran ratas diabéticas a las cuales se les administró el extracto acuoso de *Momordica charantia* en dosis de 250, 500 y 750 mg/kg por vía oral. El grupo 6 recibió glibenclamida en dosis de 5mg/kg. El resultado obtenido reveló una disminución significativa de la glicemia en las ratas tratadas con el extracto, demostrando así ser dosis-dependiente y llegó a valores normales después de los 15 días de tratamiento.

En comparación con los grupos 3, 4, 5 y 6, las ratas del grupo 2 presentaron una reducción significativa en la densidad de los islotes de Langerhans. Las ratas tratadas con el extracto mostraron un incremento en el tamaño de sus células pancreáticas, en la densidad de las mismas y de los gránulos. El presente estudio propone que la administración oral de jugo de fruta de *M. charantia* produce un efecto hipoglicemiante significativo y ejerce un papel importante en la regeneración de las células β en ratas diabéticas estreptozotocina.

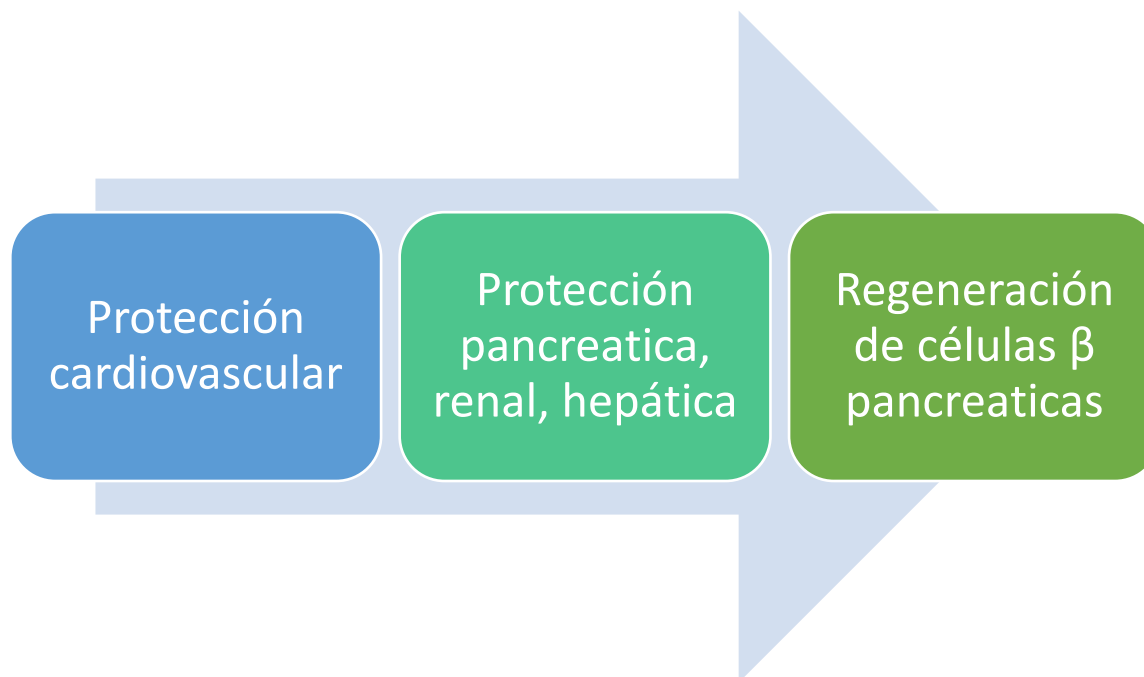
El 80% de los pacientes diabéticos tienen sus células β pancreáticas funcionales, de modo que pueden adaptarse a las altas demandas de insulina. No obstante, un 20% de la población con DM tipo 2 presenta una deficiencia del mismo que produce agotamiento celular. Sin embargo, la DM tipo 2 está relacionada con la falta de adaptación al aumento de la demanda de insulina y esto, sumado a la toxicidad que se da por la hiperglicemia, produce pérdida de la masa celular pancreática. La insulina funciona como un freno que inhibe la lipólisis, pues durante la diabetes este se pierde; por lo cual suben los triglicéridos. Este es un factor de riesgo que, junto con la hiperglicemia, incrementa y produce toxicidad en las células β (Cervantes y Presno, 2013, p. 101).

Las conclusiones a las cuales llegaron estos autores son de gran importancia, ya que una vez más se destaca el efecto hipoglicemiante del extracto de *Momordica charantia* y los beneficios que ofrecen sus cualidades de protección pancreática. Esto brinda mayor seguridad al especialista en salud al momento de recomendar una terapia alternativa para la DM tipo 2. Al ingerir un extracto de esta planta, el paciente no solo estaría logrando bajar la glicemia, sino que además proveería a su organismo de beneficios que reducen las complicaciones que normalmente se presentan a largo plazo.

Según la fisiopatología de la DM, se da degeneración de los islotes de Langerhans debido a la excesiva secreción de insulina producida para disminuir la glicemia. También provoca una reducción en el aporte de oxígeno hacia este tejido, fenómeno que causa necrosis; por lo tanto, al darse esta regeneración del páncreas, se logra un mejor control sobre el metabolismo al permitir que el paciente tenga mejor calidad de vida y reduzca las complicaciones macro y microvasculares que se le presentan.

Como se mencionó anteriormente, el 20% de la población diabética tiene células β pancreáticas no funcionales. Esto se traduce en secreción insuficiente de insulina y pobre control glicémico. Además desencadena un "circulo vicioso" ya que, al haber hiperglicemia, el organismo intenta reducirla liberando mayores cantidades de insulina; dicho esfuerzo agota a las células pancreáticas. La terapia alterna ofrece no solo corrección de la glicemia, sino que aumenta la masa de células pancreáticas gracias a la regeneración de las mismas y el incremento del número de vesículas con insulina.

Figura 21. Beneficios obtenidos al utilizar extracto de *Momordica charantia*



Fuente: realización propia.

Los pacientes diabéticos abandonan las terapias con hipoglicemiantes orales debido a sus efectos adversos, pues no consiguen alcanzar glicemias normales y esto agrava las complicaciones que presentan. Recurrir a la terapia con *Momordica charantia* conlleva múltiples beneficios, puesto que disminuye el perfil lipídico y aumenta el HDL. A esto se suma la mengua de la peroxidación lipídica, la cual provee protección en los vasos sanguíneos al bajar las probabilidades de accidentes cerebrovasculares.

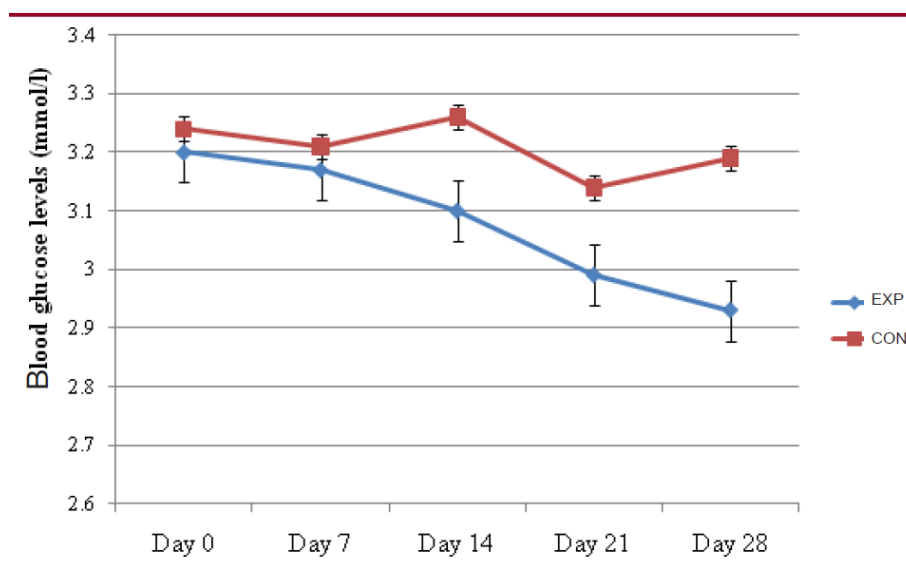
Esta terapia también regenera las células β pancreáticas y aumenta el número de vesículas con insulina, lo cual ayuda a disminuir la glicemia. Al poseer moléculas antioxidantes reduce la cantidad de radicales libres promoviendo la citoprotección. Esto la convierte en una terapia alterna bastante accesible a los pacientes. Una que no solo ayuda a normalizar los valores glicémicos, sino que resguarda al paciente de las complicaciones diabéticas a nivel micro y macrovascular.

Muchos investigadores sostienen que la ingesta plantas medicinales desencadena menos efectos adversos y protege más al organismo, al contrario de lo que ocurre con el uso de fármacos. Cabe destacar que los pacientes diabéticos estarían consumiendo todos estos beneficios al ingerir solo un té, lo que facilitaría la adherencia al tratamiento y por ende mejores valores glicémicos.

Variable #2: Profilaxis

Matheka, Kiama, Alkizim, y Bukachi (2011) realizaron un estudio llamado "Glucose-lowering effects of *Momordica charantia* in healthy rats": en el que se propusieron evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto de la *Momordica charantia*. Para llevarlo a cabo utilizaron 14 ratas, de 6 meses de edad, hembras, saludables, con peso entre 200 y 250 g. Dividieron a las ratas en grupos de 7 y les midieron la glicemia y el peso corporal que presentaban al iniciar el experimento. A un grupo le administraron *Momordica charantia* en dosis de 10 mL/kg. Al grupo control se le administró la misma dosis, pero de solución salina. Todo el proceso se prolongó por espacio de 28 días.

Figura 22. Resultados de glicemia obtenidos en el estudio.

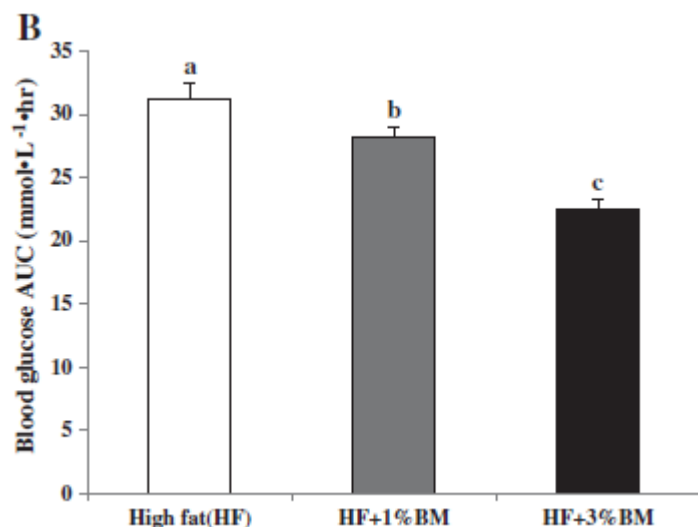


Fuente: (Matheka, Kiama, Alkizim, y Bukachi, 2011, p. 16).

La línea roja (CON) refleja la glicemia del grupo control y la línea azul (EXP) representa el grupo experimental. En comparación con el grupo de control, después de los primeros 7 días de tratamiento se observó una disminución significativa en la glicemia. De ahí que los investigadores concluyeran que el consumo diario del extracto puede utilizarse satisfactoriamente para prevenir o bien para tratar la DM tipo 2. También se reconoció que el extracto nivela la glicemia incluso en ratas no diabéticas.

Yang, Choi, Park, Rhee, Lee, Oh, Park y Park (2015) realizaron un estudio titulado "Preventive effects of bitter melon (*Momordica charantia*) against insulin resistance and diabetes are associated with the inhibition of NF- κ B and JNK pathways in high-fat-fed OLETF rats": en el que buscaban determinar si la *Momordica charantia* posee efectos preventivos al disminuir la resistencia a la insulina y la diabetes. Para lograrlo utilizaron 27 ratas OLETF, las cuales tenían libre acceso a agua y alimento y 8 semanas de edad. Las dividieron en 3 grupos. El primero estaba conformado por 7 ratas con una ingesta calórica de 45% de grasa. El segundo grupo incluía 10 ratas que recibían extracto al 1% de melón amargo y dieta calórica de 45% de grasa. El tercer grupo estaba compuesto por 10 ratas con control dietético y extracto al 3% de la planta. El experimento duró en total 6 semanas. Midieron la sensibilidad a la insulina y la tolerancia oral a la glucosa para determinar los efectos antidiabéticos de la *Momordica charantia*.

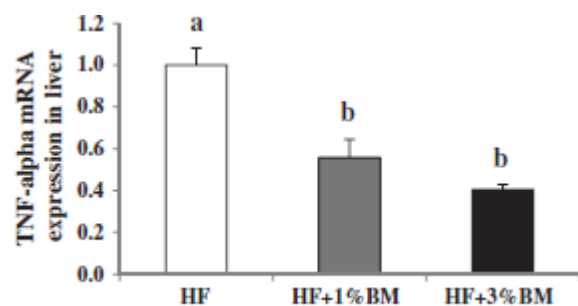
Figura 23. Área bajo la curva de la concentración de glucosa.



Fuente: (Yang, Choi, Park, Rhee, Lee, Oh, Park, y Park, 2015, p. 236).

En la figura 26 se representa de color blanco y con el acrónimo HF a las ratas con dieta alta en grasas, de color gris y con la simbología HF+1% BM se refiere a las ratas con dieta alta en grasas en conjunto con el extracto de *Momordica charantia* al 1%, y de color negro y con la simbología HF+ 3% BM hace mención a las ratas con dieta alta en grasas y administración de *Momordica charantia* al 3%.

Dentro de los resultados se pudo observar que sí mejoró el control glicémico; el cual fue dosis-dependiente. Asimismo determinaron que la sensibilidad a la insulina mejora al administrar *Momordica charantia*. Los autores determinaron que los efectos observados al administrar la planta se debieron a las propiedades antiinflamatorias que posee, ya que pudieron registrar altas concentraciones de TNF- α e IL-6 en pacientes con diabetes y resistencia a la insulina; esto último es causado por la inflamación y el exceso de citoquinas proinflamatorias.

Figura 24. Niveles de TNF- α obtenidos en el estudio

Fuente: (Yang, Choi, Park, Rhee, Lee, Oh, Park y Park, 2015, p. 236).

En la figura 27 se representa de color blanco y con el acrónimo HF a las ratas con dieta alta en grasas, de color gris y con la simbología HF+1% BM se refiere a las ratas con dieta alta en grasas en conjunto con el extracto de *Momordica charantia* al 1%, y de color negro y con la simbología HF+ 3% BM hace mención a las ratas con dieta alta en grasas y administración de *Momordica charantia* al 3%.

Dentro de los resultados se pudo observar que sí mejoró el control glicémico; el cual fue dosis-dependiente. Asimismo determinaron que la sensibilidad a la insulina mejora al administrar *Momordica charantia*. Los autores determinaron que los efectos observados al administrar la planta se debieron a las propiedades antiinflamatorias que posee, ya que pudieron registrar altas concentraciones de TNF- α e IL-6 en pacientes con diabetes y resistencia a la insulina; esto último es causado por la inflamación y el exceso de citoquinas proinflamatorias.

Tabla 15. Resultados de las glicemias obtenidas en el estudio.

Parámetros	Normal	Diabéticos	Profilaxis con <i>Momordica charantia</i>	Tratamiento con <i>Momordica charantia</i>
Glucosa (mg/dL)	82.59±3.82	253.40±8.18	135.99±6.27	149.79±1.90
Insulina (μ)	4.67±0.22	2.39±0.27	3.41±0.08	3.28±0.08
Resistencia a la insulina	0.94±0.22	1.48±1.47	1.13±0.08	1.19±0.05
Función de células β (%)	87.41±3.44	4.34±0.20	17.63±0.61	13.85±0.30

Fuente: (Mahmoud, Ashry, Maraghy, Fahmy, 2017, p. 5).

El estudio anterior refleja cómo el uso de la *Momordica charantia* mejora significativamente la glicemia cuando es tomada antes de manifestarse la enfermedad, lo cual indica que si una persona toma la planta desde antes sí desarrollara diabetes, pero sin presentar una glicemia tan alta y descontrolada, con lo cual sería más fácil controlarla.

Wang, Kan, Cheng, Yu, Chang, y Chuu (2014) realizaron una investigación titulada "Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin-rich extract of Taiwanese *Momordica charantia* between type 1 and type 2 diabetic mice": en la cual utilizaron ratas de 6 semanas de edad, machos, con un peso entre 19 y 31 g. Las dividieron en grupos. En el primero había 16 ratas a las que suministraron una dieta alta en grasas (40%) durante 8 semanas. Para hacerlas diabéticas tipo 2 les administraron extracto de *Momordica charantia* en dosis de 200 mg/kg. El grupo dos estaba compuesto por 8 ratas, fue llamado grupo de control y recibió dieta estándar. El tercer grupo incluía 24 ratas a las que dieron estreptozotocina y les administró tolbutamida en dosis de 3 mg/kg.

Las ratas a las que administraron el extracto sufrieron un descenso en el peso corporal y en la glicemia en ayunas. También se observó que bajaron los niveles de insulina, pues disminuyó la resistencia de los tejidos a esta y aumentó la expresión de transportadores GLUT-4 y de sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1). De ahí que llegaran a la conclusión que el extracto de *Momordica charantia* puede incrementar la sensibilidad de los tejidos hacia la insulina y proteger a las células β de los daños que se dan.

La fosforilación del AMPK tiene una estrecha relación con la diabetes y la obesidad, pues al activarse esta se da una inhibición en la síntesis de lípidos que optimiza el trabajo de la insulina. Múltiples estudios comprueban que el complejo enzimático (AMPK) está encargado de la regulación de varios trastornos metabólicos, lo cual lo convierte en una excelente diana farmacológica para patologías como dislipidemias y DM tipo 2. Igualmente se cree que el extracto de *Momordica charantia* posee potencial en la resistencia a la insulina mediante la regulación del AMPK (Shih, Shlau, Lin, & Wu, 2014, p. 5).

Castillo, Carrión, Céspedes, Bell, E. y Bell, M. (2017) destacan que la resistencia a la insulina es la base del síndrome metabólico. Esto se considera augurio de DM, por lo que permite prevenir y controlar la diabetes y sus complicaciones (p. 2). Especialmente entre aquellos que sufren de obesidad, se ha demostrado que este estado es causa necesaria para desarrollar una DM tipo 2; sin embargo, no se lo considera suficiente para causar la hiperglicemia característica de esta patología. Esto lleva a pensar que el aumento de la concentración de glucosa en la sangre es una manifestación tardía de la resistencia a la insulina.

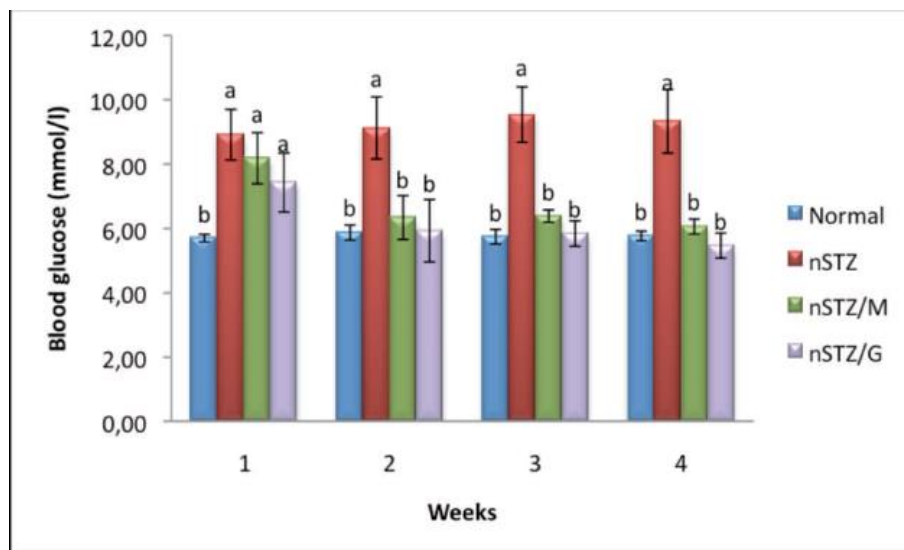
Los artículos mencionados en esta revisión son de gran relevancia, pues si bien los estudios no comprueban que la *Momordica charantia* tenga acción profiláctica para DM tipo 2, sí la tiene como acción preventiva contra la resistencia a la insulina y dicha condición incrementa las probabilidades de desarrollar DM y enfermedades cardiovasculares. Como se menciona anteriormente, crece la cantidad de transportadores GLUT-4 y mejora la vía de señalización de la insulina, con lo cual se logra mantener los niveles glicémicos.

Esto es significativo dado que la resistencia a la insulina es la base del síndrome metabólico. Al existir altas concentraciones de azúcar en la sangre, el páncreas libera más insulina para disminuirlos. Esto causa un estado de hiperinsulinemia que produce deterioro de los vasos sanguíneos. Si a esto se suman la hiperglicemia y la hipertrigliceridemia, podría desencadenar arteriosclerosis. Aunque el tratamiento de primera línea para la resistencia a la insulina es practicar ejercicio y disminuir la ingesta calórica, los pacientes no prestan la atención suficiente y no realizan estos cambios en su estilo de vida. Por ello utilizando esta terapia logran disminuir la resistencia a la insulina y -como se observó en el estudio publicado por Mahmoud et all (2017)- los pacientes que desarrollan DM mostrarán niveles glicémicos no tan elevados y será menos probable que sufran complicaciones a causa de la glicemia, el colesterol, los triglicéridos y el estrés oxidativo.

Variable#3: comparación con otros hipoglicemiantes

Abdollahi, et all (2011) compararon el efecto hipoglicemiante de la *Momordica charantia* con el de glibenclamida en ratas neonatales diabéticas inducidas. El extracto se administró en dosis de 20 mg/kg y el hipoglicemiante oral en dosis de 0.1 mg/ kg. En la figura mostrada a continuación se presentan los niveles de glucosa obtenidos en el estudio, en el cual los dos produjeron una disminución significativa de la glicemia con respecto a los diabéticos no tratados. A la cuarta semana de tratamiento las ratas tratadas con glibenclamida manifestaban una glicemia aproximada de 6 mmol/L, y las ratas tratadas con el extracto de *Momordica charantia* presentaban una glicemia aproximada de 5.8 mmol/L.

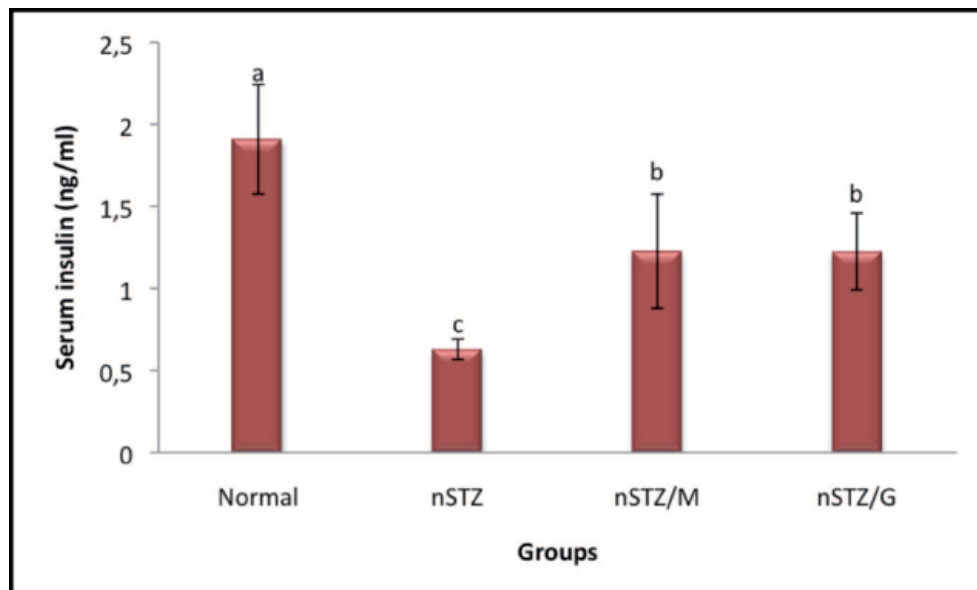
Figura 25. Concentración de glucosa durante las 4 semanas de tratamiento.



Fuente: (Abdollahi, Zuki, Goh, Rezaeizadeh, & Noordin, 2011, p. 15).

En este gráfico muestra en color celeste el grupo de control, en color rojo las ratas diabéticas, en color verde muestra los resultados obtenidos por las ratas diabéticas a las cuales se administró el extracto de *Momordica charantia* y en color gris representa a las ratas diabéticas tratadas con glibenclamida.

Figura 26. Niveles de insulina sérica obtenidos



Fuente: (Abdollahi, Zuki, Goh, Rezaeizadeh, & Noordin, 2011, p. 15).

En la figura anterior se observa que los niveles de insulina de los dos tratamientos son prácticamente iguales (alrededor de 1.3 ng/mL), ya que la glibenclamida -por su mecanismo de acción- es secretagogo; mientras que la *Momordica charantia* regenera las células β pancreáticas y las estimula para la liberación de insulina.

El estudio publicado por Mohammady et al (2012) compara el efecto hipoglicemiante de la *Momordica charantia* con una dosis de 300 mg/kg, con el efecto farmacológico de la Rosiglitazona con una dosis de 4 mg/kg. Se observó que las ratas diabéticas tratadas con extracto de la planta presentan mayor reducción de la hemoglobina glicosilada con respecto a la Rosiglitazona: 4.7% con el extracto contra 6.2% con la Rosiglitazona. Igualmente se presentó mayor cantidad de insulina sérica que con el uso del fármaco, 12.5 μ IU/mL de *Momordica charantia* contra 7.9 μ IU/mL del hipoglicemiante oral.

Tabla 16. Efectos de *Momordica charantia* y Rosiglitazona sobre la hemoglobina glicosilada e insulina sérica.

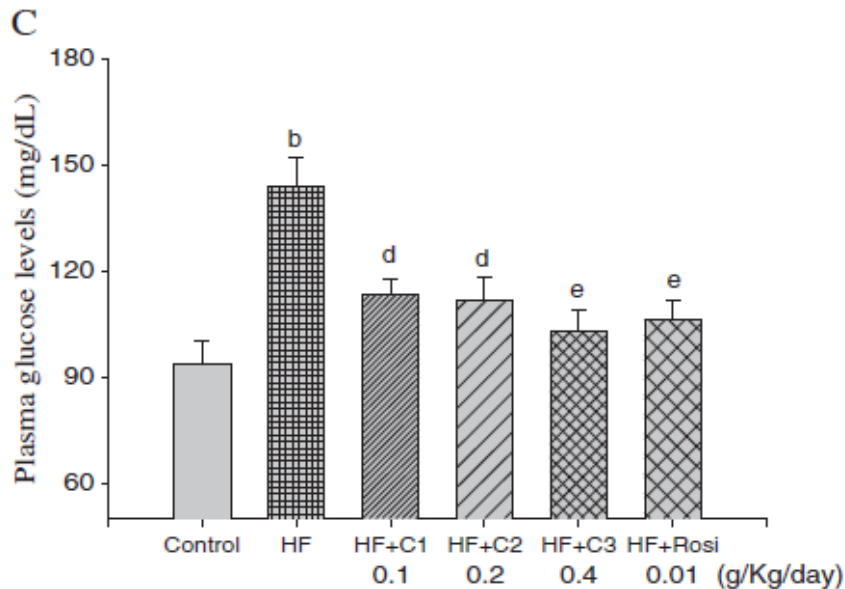
Grupos	Porcentaje de cambio en el peso	Insulina (μ IU/mL)	HbA1c %
Normal control	10.3 \pm 2.07	19.6 \pm 2.37	4.5 \pm 0.72
Normal Momordica charantia con	8.4 \pm 2.20	19.8 \pm 1.75	4.9 \pm 0.19
Diabético control	-12.3 \pm 2.81	6.3 \pm 0.87	13.6 \pm 0.53
Diabético rosiglitazona con	5.7 \pm 2.11	7.9 \pm 0.97	6.2 \pm 0.62
Diabético Momordica charantia con	6.4 \pm 2.22	12.5 \pm 2.12	4.7 \pm 0.58

Fuente: (Mohammady, Elattar, Mohammed, & Ewais, 2012, p. 366).

Shih, Shlau, Lin, & Wu (2014) realizaron el estudio “*Momordica charantia* Ameliorates Insulin Resistance and Dyslipidemia with Altered Hepatic Glucose Production and Fatty Acid Synthesis and AMPK Phosphorylation in High- fat- fed Mice”: su objetivo era evaluar los efectos y mecanismos de la *Momordica charantia* en la disminución de glucosa y lípidos en la actividad de AMPK y relacionarlos con las expresiones génicas en el tejido hepático de ratones alimentados con una dieta alta en grasas.

En este estudio se utilizaron ratones C57BL/6J, los cuales fueron divididos en dos grupos. El primer grupo estuvo conformado por 9 ratas, fue llamado grupo de control y se les administró una dieta baja en grasas. El segundo grupo recibió una dieta alta en grasas para generar obesidad severa, hiperglicemia e hiperlipidemia. El experimento se extendió durante 8 semanas. Luego el grupo de control fue tratado con solución salina, mientras que el grupo dos se dividió y una mitad recibió extracto de *Momordica charantia* y la otra Rosiglitazona durante 4 semanas.

Figura 27. Resultados obtenidos con diferentes concentraciones de extracto de *Momordica charantia* comparados con rosiglitazona



Fuente: (Shih., Shlau, Lin, & Wu, 2014, p. 4)

En la figura 32 HF es el grupo de ratas a las cuales se les administró una dieta alta en grasas, el grupo denominado HF + C1 recibieron dieta alta en grasas más extracto de la planta a dosis de 0.1 g/kg/día, el acrónimo HF + C2 hace mención a las ratas que recibieron dieta alta en grasas y *Momordica charantia* a dosis de 0.2 g/kg/día, HF + C3 se refiere a las ratas con dieta alta en grasas y dosis de 0.4 g/kg/día del extracto y HF + Rosi destaca los resultados obtenidos por las ratas a las cuales se les administró una dieta alta en grasas y rosiglitazona a dosis de 0.01 g/kg/día.

En la figura anterior se muestra la concentración de glucosa obtenida, siendo el más bajo el grupo control que recibió dieta baja en grasas. En cuanto a los grupos tratados con el extracto de *Momordica charantia*, se observa que el efecto hipoglicémico es dosis-dependiente, y que una concentración de 0.4 g/kg logra bajar más la glicemia que la Rosiglitazona.

Los autores resaltan que la dieta alta en grasas causó resistencia a la insulina, aumento de triglicéridos, colesterol total y peso corporal, pero luego de un tratamiento de 4 semanas con el extracto de *Momordica charantia* disminuyeron la glicemia, los lípidos y el tejido adiposo. Igualmente se evidenció una mejoría con respecto a la resistencia a la insulina. Se observó que la *Momordica charantia*, al igual que la Rosiglitazona, produce sensibilización a la insulina, pero asimismo demostró que el extracto desarrolló ARN mensajero de transportadores GLUT-4 en el músculo esquelético.

Estos estudios son de importancia para la investigación ya que comprueban el efecto hipoglicemiante de la *Momordica charantia*, así como evidencian que el uso de esta planta ejerce un efecto similar al de los hipoglicemiantes orales utilizados comúnmente en la terapia. De ahí que la planta se podría recomendar ampliamente como terapia alterna, sacando provecho también a los múltiples beneficios que esta provee para reducir las complicaciones renales, cardiovasculares y neuropáticas que se manifiestan en estos pacientes.

Xu, Shan, Liao, Xie, Wen, & Shi (2015) concluyeron que el extracto acuoso de *Momordica charantia* en dosis de 200 mg/kg no mostró reacciones tóxicas, y que los resultados obtenidos en ese estudio avalan el uso de *Momordica charantia* en la medicina popular para tratamiento de diabetes, sugieren que es un agente potencial para futuras terapias en estos pacientes (p. 542).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al finalizar esta investigación se llegó a las siguientes conclusiones:

- Se concluye que la *Momordica charantia* promueve la disminución de la glicemia mediante diversos mecanismos.
- Se reafirmó que el efecto hipoglicemiante que se obtiene es dosis-dependiente.
- *Momordica charantia* provee protección a nivel cardiovascular al disminuir la concentración de colesterol total y LDL, aumentar la cantidad de HDL y reducir los radicales libres.
- Al reducir la glicemia y radicales libres protege el glomérulo de la peroxidación lipídica, con lo cual disminuye el riesgo de sufrir nefropatía diabética.
- Aumenta los antioxidantes hepáticos promoviendo la citoprotección de los hepatocitos.
- *Momordica charantia* protege a todas las células del organismo ya que disminuye el estrés oxidativo y por ende los radicales libres que dañan compuestos vitales para el organismo como ADN, proteínas y lípidos.
- Se determinó que el extracto de la planta se puede utilizar para disminuir la resistencia a la insulina por ende reducir las posibilidades de diabetes mellitus tipo 2.
- Se comprueba que *Momordica charantia* disminuye la resistencia a la insulina pues sensibiliza a los tejidos mediante la expresión de transportadores GLUT-4.
- El uso de *Momordica charantia* provee un efecto hipoglicemiante similar a los de hipoglicemiantes orales que hay en el mercado.
- Se determina que es posible lograr mejor adherencia terapéutica con el uso de *Momordica charantia* que al utilizar los fármacos actuales en el mercado.

Recomendaciones

- Fomentar el estudio de plantas medicinales y terapias alternativas ya que existen muchas en Costa Rica que son de uso popular, para así dar atención farmacéutica con conocimiento y proveer a los pacientes mejores consejos.
- Formular una forma farmacéutica para brindar los beneficios de la *Momordica charantia* a los pacientes diabéticos.
- Crear conciencia en el paciente diabético sobre las complicaciones micro y macrovasculares a las que se expone al no seguir sus tratamientos ni hacer cambios necesarios en su estilo de vida.
- Implementar en los servicios de salud la utilización de medicina natural para que los pacientes tengan bases y criterios basados en evidencia científica para el uso de estas plantas y evitar intoxicaciones, interacciones y efectos adversos.

REFERENCIAS

- American Diabetes Association. (2013). Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes care*, 36(4), 1033-1046.
- Análisis de Situación de Salud Costa Rica. Ministerio de Salud Dirección de Vigilancia de la Salud. (2014)
- Anilakumar, K. R., Kumar, G. P., & Ilaiyaraja, N. (2015). Nutritional, pharmacological and medicinal properties of *Momordica charantia*. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*, 4(1), 73-83.
- Botero Agudelo, M.; Dávila Cervantes, C. A. 2015. Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. *Gaceta Sanitaria* 29 (3): 172-177 recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911115000199>
- Braunwald, E., Kasper, D. L., Fauci, A. S., Jameson, J. L., Longo, D. L., & Hauser, S. (2013). *Medicina Interna de Harrison (Vol. I)*. Porto Alegre: Artmed.
- Bravo, J. (2014). Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 40, 34-40.
- Castillo, J. B., Carrión, W. G., Céspedes, M. E. G., Bell, E. D., & Bell, M. D. J. G. (2017). Identificación del síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial. *MEDISAN*, 21(10).
- Cervantes-Villagrana, R. D., & Presno-Bernal, J. M. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 21(3), 98-106.
- Conthe, P.; Márquez, E.; Aliaga, A.; Barragán, B.; Fernández de Cano, M. N.; González, M.; Ollero, M.; Pinto, J. L.(2014). Adherencia Terapeutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Revista Clínica Española*. 2014 (6):336-334 recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256514001271?via%3Dihub>
- Coronado, M., Vega y León, S., Gutiérrez, R., Vázquez, M., & Radilla, C. (2015). Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Revista chilena de nutrición*, 42(2), 206-212.

- Fundación Internacional de Diabetes. (2015). Atlas de la DIABETES. Séptima Edición. recuperado de <http://www.diabetesatlas.org/>
- Gallego Muñoz, C., Ferreira Alfaya, F. J. (2015). Plantas medicinales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2: una revisión. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria. 7 (4): 27-34. DOI: 10.5672/FC.2173-9218
- Gong, J., Sun, F., Li, Y., Zhou, X., Duan, Z., Duan, F., ... & Shen, J. (2015). Momordica charantia polysaccharides could protect against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting oxidative stress mediated c-Jun N-terminal kinase 3 signaling pathway. *Neuropharmacology*, 91, 123-134.
- González, A., Cabañas, Á., Arana, V., Hernández-Núñez, E., y Ortiz, Rolffy. (2011). Citroflavonoides como posible alternativa en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 42(3), 17-26. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000300003&lng=es&tlng=es.
- Gutiérrez, E., Cisneros, R., González, M., Molina, A., y Garciglia, R. (2013). Plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con propiedades antidiabéticas y antihipertensivas. *Biológicas Revista de la DES Ciencias Biológico Agropecuarias Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo*, 14(1), 45-52.
- Herrera A. A.; Soca P. E. M.; Será C. R.; Soler A. L. M.; Oliveros R.C., (2012). Actualización sobre diabetes mellitus. *Correo Científico Médico* ISSN 1560-4381 CCM 2012; 16 (2).
- Hossain, M., Mostofa, M., Awal, M., Chowdhury, E., y Sikder, M. (2014). Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with aqueous extracts of Momordica charantia (karela) fruits. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4, S698-S704.
- Joseph, B., & Jini, D. (2013). Antidiabetic effects of Momordica charantia (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(2), 93-102.
- Kalra, S. (2013). Recent advances in pathophysiology of diabetes: beyond the dirty dozen. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 63(2), 277-280.

- Kumar, P. M., Venkataranganna, M. V., Manjunath, K., Viswanatha, G. L., & Ashok, G. (2014). Methanolic extract of *Momordica cymbalaria* enhances glucose uptake in L6 myotubes in vitro by up-regulating PPAR- γ and GLUT-4. *Chinese journal of natural medicines*, 12(12), 895-900. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875536414601321>
- Lacy, C., Armstrong, L., & Goldman, M. (2016). *Drug information handbook 2016-2017*. Lexi-comp.
- Lim, P., y Chong, C. (2015). What's next after metformin? focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy. *Pharmacy practice*, 13(3). DOI: 10.18549/PharmPract.2015.03.606
- Lo, H. Y., Ho, T. Y., Li, C. C., Chen, J. C., Liu, J. J., & Hsiang, C. Y. (2014). A novel insulin receptor-binding protein from *Momordica charantia* enhances glucose uptake and glucose clearance in vitro and in vivo through triggering insulin receptor signaling pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(36), 8952-8961. Recuperado de <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf5002099>
- Lo, H. Y., Ho, T. Y., Lin, C., Li, C. C., & Hsiang, C. Y. (2013). *Momordica charantia* and its novel polypeptide regulate glucose homeostasis in mice via binding to insulin receptor. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(10), 2461-2468. doi: 10.1021/jf3042402.
- López, P., Velandia, C., Castillo, G., Sánchez, T., y Álvarez, J. (2013). Análogos de incretina e inhibidores de la DPP-4: ¿qué papel desempeñan en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares?. *Revista Colombiana de Cardiología*, 20(5), 287-299.
- Mahmoud, M. F., El Ashry, F. E. Z. Z., El Maraghy, N. N., & Fahmy, A. (2017). Studies on the antidiabetic activities of *Momordica charantia* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 758-765.
- Mahomoodally, M. F., Gurib-Fakim, A., & Subratty, A. H. (2007). Effect of exogenous ATP on *Momordica charantia* Linn.(Cucurbitaceae) induced inhibition of d-glucose, l-tyrosine and fluid transport across rat everted intestinal sacs in vitro. *Journal of ethnopharmacology*, 110(2), 257-263. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874106004703?via%3Dihub>
- Martinez, N., Gil, A., Celis, L., Rodriguez, L., Romero, F., Espino, C., & Requena, D. (2014). EFECTO HIPOGLICEMIANTE DE UN FITOFÁRMACO (DIAMET). *Comunidad y Salud*, 12(2). Recuperado de

https://scholar.google.es/scholar?q=EFEECTO+HIPOGLICEMIANTE+DE+UN+FITOF%C3%81RMACO+%28DIAMET%29.&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5

- Matheka, D. M., Kiama, T. N., Alkizim, F. O., & Bukachi, F. (2011). Glucose-lowering effects of *Momordica charantia* in healthy rats. *African Journal of Diabetes Medicine*, 19(2). Recuperado de https://scholar.google.es/scholar?q=Glucose-lowering+effects+of+Momordica+charantia+in+healthy+rats&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5
- Matsui, S., Yamane, T., Takita, T., Oishi, Y., & Kobayashi-Hattori, K. (2013). The hypocholesterolemic activity of *Momordica charantia* fruit is mediated by the altered cholesterol-and bile acid-regulating gene expression in rat liver. *Nutrition research*, 33(7), 580-585.
- Medagama, A., & Bandara, R. (2014). The use of Complementary and Alternative Medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective?. *Nutrition journal*, 13(1), 102.
- Morales, M. , González, E., y Morales, J. (2014). FITOTERAPIA, MEDICAMENTOS HERBALES Y AUTOMEDICACIÓN. *Plantas medicinales y medicina natural. Santiago-Chile: Ocho Libros Editores*, 380.
- Morón Rodríguez, F. (2012). Medicinal plants, medicine and health systems. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 17(3), 210-212. Recuperado en 23 de junio de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000300001&lng=es&tlng=en.
- Ooi, C. P., Yassin, Z., & Hamid, T. A. (2010). *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.
- Organización Mundial de la Salud. (2014). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. 16 (4), p.782-788. Recuperado de http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/
- Pérez, F. (2014). Estrés oxidativo y diabetes. *Rev. chil. endocrinol. diabetes*, 7(4), 123-123.
- Poovitha, S., & Parani, M. (2016). In vitro and in vivo α -amylase and α -glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter gourd (*Momordica charantia* L.). *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 185. Recuperado de <https://scholar.google.es/scholar?q=In+vitro+and+in+vivo+%CE%B1->

[amylase+and+%CE%B1-
+glucosidase+inhibiting+activities+of+the+protein+extracts+from+two+varieties+of+bitter+
gourd+%28Momordica+charantia+L.%29&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5](#)

- Quesada H., (2010). Plantas al servicio de la Salud 1: Plantas medicinales de Costa Rica y Centroamérica. Museo Nacional de Costa Rica. 30 p.
- Raish, M., Ahmad, A., Jan, B. L., Alkharfy, K. M., Ansari, M. A., Mohsin, K., ... & Al-Mohizea, A. (2016). Momordica charantia polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats. *International journal of biological macromolecules*, 91, 394-399.
- Recio, P. (2016). 50.000 costarricenses tienen diabetes sin sospecharlo. La Nación. Recuperado de http://www.nacion.com/vivir/ciencia/costarricenses-diabetes-saben_0_1553044699.html
- Ríos Oviedo, C.; Rojas Ramírez, N. (2009). Momordica charantia L. y su posible acción como hipoglicemiante. Universidad de Iberoamerica.
- Rizvi, S., y Mishra, N. (2013). Traditional Indian medicines used for the management of diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*, 2013.
- Sánchez, B. V., Peña, E. V., & Cruz, M. C. (2015). Estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Revista Finlay*, 5(3), 178-189.
- Sathishsekar, D., & Subramanian, S. (2005). Antioxidant properties of Momordica Charantia (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 14(2), 153. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927932>
- Singh, J., Cumming, E., Manoharan, G., Kalasz, H., & Adeghate, E. (2011). Suppl 2: Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of Momordica charantia: active constituents and modes of actions. *The open medicinal chemistry journal*, 5, 70-77. doi: 10.2174/1874104501105010070
- Singh, J., Cumming, E., Manoharan, G., Kalasz, H., y Adeghate, E. (2011). Suppl 2: Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of Momordica charantia: active constituents and modes of actions. *The open medicinal chemistry journal*, 5, 70.
- Spellman, C. (2011). Pharmacology of GLP-1 agonists: describing the therapeutic potential to patients. *Journal of the American Osteopathic Association*, 111(2 Supplement 1), eS10.

- Tian, M., Zeng, X. Q., Song, H. L., Hu, S. X., Wang, F. J., Zhao, J., & Hu, Z. B. (2014). Molecular diversity and hypoglycemic polypeptide- P content of *Momordica charantia* in different accessions and different seasons. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(6), 1328-1335. DOI: 10.1002/jsfa.6826
- Wang, H. Y., Kan, W. C., Cheng, T. J., Yu, S. H., Chang, L. H., & Chuu, J. J. (2014). Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin-rich extract of Taiwanese *Momordica charantia* between type 1 and type 2 diabetic mice. *Food and chemical toxicology*, 69, 347-356.
- Wu, S. B., Yue, G. G., To, M. H., Keller, A. C., Lau, C. B., & Kennelly, E. J. (2014). Transport in Caco-2 cell monolayers of antidiabetic cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* fruits. *Planta medica*, 80(11), 907-911. DOI <http://dx.doi.org/>
- Xu, X., Shan, B., Liao, C. H., Xie, J. H., Wen, P. W., & Shi, J. Y. (2015). Anti-diabetic properties of *Momordica charantia* L. polysaccharide in alloxan-induced diabetic mice. *International journal of biological macromolecules*, 81, 538-543. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813015005966>
- Yang, S. J., Choi, J. M., Park, S. E., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Oh, K. W., Park, C. Y. (2014). Preventive effects of bitter melon (*Momordica charantia*) against insulin resistance and diabetes are associated with the inhibition of NF- κ B and JNK pathways in high-fat-fed OLETF rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(3), 234-240. Recuperado de