UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

“ESTUDIO DEL EFECTO DEL ÁCIDO LIPOICO EN RATAS CON DIABETES EXPERIMENTAL”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

QUÍMICA FARMACOBIÓLOGA

P R E S E N T A

CELINA MARIEL SANCHEZ MEDINA

Asesores de tesis:

Doctor en Ciencias Biomédicas Asdrúbal Aguilera Méndez

Maestra en Ciencias en Biología Experimental Xóchitl Leticia Ruiz Pérez

Morelia, Michoacán, Mayo 2022

La presente investigación se realizó en el:

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas

Laboratorio de Bioquímica y Genética de la Nutrición

Edificio B-3, Ciudad Universitaria

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

DEDICATORIA

A mi padre Nicolás Sánchez Ayala que, con su apoyo, comprensión y sus consejos esto ha sido posible y no me ha dejado sola, gracias a él he podido concretar uno de mis objetivos planteados y a mi abuelita paterna Esther Ayala Barajas que en paz descanse, ya que sin ella no habría podido llegar tan lejos, ella fue una madre para mí a lo largo de mi vida y me enseñó que con esfuerzo y dedicación todo es posible sin perder la humildad. También a algunos familiares que aportaron y me apoyaron en el camino.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor de tesis el D.C. Asdrúbal Aguilera Méndez quien me aceptó para realizar este trabajo y a lo largo del mismo me ha apoyado y tenido mucha paciencia, además de contribuir en mi aprendizaje de manera fructífera en el ámbito académico y me ha enseñado como mejorar en muchos aspectos.

A mi co-asesora M.C. Xóchitl Leticia Ruiz Pérez quien me apoyó en mis experimentos y me enseñó las técnicas con las cuales pude realizar mi trabajo.

A mis compañeros de laboratorio Ma. Guadalupe Arellano Salgado, José Carlos Ayala Almonte, Eduardo Murguía Ceja y Patricia Mendoza Quiterio que me han ayudado y apoyado además de ser unos buenos amigos y compañeros de trabajo con los que estuve durante mi estancia y la hicieron más amena ya que nos apoyamos mutuamente.

A Annel Ceja Fernández y Lizbeth Guadalupe Villalón Magallán alumnas de maestría con quienes conviví y aprendí.

A mis sinodales revisores de tesis:

Q.F.B. José Jesús Villagómez Rangel

M.C. Flora María Cabrera Matías

M.C. Dafne Vanessa García Chávez

D.C. Daniel Godínez Hernández

D.C. Zurisaddai Hernández Gallegos

Quienes me ayudaron con consejos realizando las correcciones y observaciones pertinentes de mi tesis.

“La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos”.

Albert Einstein

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE FIGURAS I
LISTA DE TABLAS II
ABREVIATURAS III
RESUMEN IV
ABSTRACT V
1. INTRODUCCIÓN 1
1.1. Las vitaminas 1
1.2. Ácido lipoico 1
1.3. Funciones del ácido lipoico 3
1.4. Disponibilidad y suplementos del ácido lipoico 5
1.5. Fuentes de ácido lipoico de los alimentos 6
1.6. Valores circulantes del ácido lipoico y deficiencia en los tejidos 6
1.7. Indicaciones farmacológicas 7
1.8. Mecanismo de acción 7
1.9. Administración 7
1.10. Efectos adversos y toxicidad 8
1.11. Contraindicaciones 8
1.12. El ácido lipoico y su papel en la diabetes 9
1.13. Función del ácido lipoico en la reactividad vascular 9
2. DIABETES MELLITUS 10
2.1. Definición de diabetes 10
2.2. Epidemiología 10
2.3. Clasificación de la diabetes mellitus 12
2.4. Diabetes mellitus experimental 13
2.5. Fisiopatología 14
2.6. Signos y síntomas 15
2.7. Complicaciones 15
2.8. Prevención y tratamiento 16
3. DISLIPIDEMIA DIABÉTICA 18
3.1. Diabetes y metabolismo de los lípidos 18

3.2. Epidemiología de la dislipidemia diabética 19
3.3. Fisiopatología de la dislipidemia diabética 19
3.4. Tratamiento de la dislipidemia diabética 20
3.5. Papel de la hiperglucemia en la lesión específica de tejido 20
4. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES 21
4.1. Hipertensión arterial 21
4.2. Endotelio vascular 22
4.2.1. Funciones del endotelio vascular 22
4.2.2. Fisiología del endotelio vascular 23
4.3. Participación del endotelio en la regulación del tono muscular 24
4.4. Síndrome de disfunción endotelial 24
4.5. Alteraciones en las respuestas vasculares asociadas a la diabetes mellitus 25
5. ANTECEDENTES DIRECTOS 26
6. JUSTIFICACIÓN 27
7. HIPÓTESIS 28
8. OBJETIVOS 28
8.1. General 28
8.2. Específicos 28
9. MATERIALES Y MÉTODOS 29
9.1. Diseño experimental 29
9.2. Determinación de peso corporal, consumo de alimento y agua 30
9.3. Prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa 30
9.4. Prueba de resistencia intraperitoneal a la insulina 30
9.5. Recolección de las muestras 31
9.6. Cuantificación de triacilglicéridos séricos 31
9.7. Cuantificación de triacilglicéridos hepáticos 32
9.8. Estudios de reactividad vascular 32
10. RESULTADOS 34
10.1. Determinación de peso corporal, consumo de alimento y agua 34
10.2. Prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa 36

10.3. Prueba de resistencia intraperitoneal a la insulina 36
10.4. Cuantificación de triacilglicéridos séricos 37
10.5. Cuantificación de triacilglicéridos hepáticos 38
10.6. Cuantificación de la contracción arterial en aortas 39
11. DISCUSIÓN 42
12. CONCLUSIONES 46
13. REFERENCIAS 47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del ácido lipoico (forma oxidada y reducida).

Figura 2. Funciones del ácido lipoico.

Figura 3. Peso corporal durante el tratamiento.

Figura 4. Consumo de alimento.

Figura 5. Consumo de agua.

Figura 6. Prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa.

Figura 7. Prueba de resistencia intraperitoneal a la insulina.

Figura 8. Cuantificación de triacilglicéridos séricos.

Figura 9. Cuantificación de triacilglicéridos hepáticos.

Figura 11. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en anillos de aorta sin endotelio de ratas con diabetes experimental tratadas con ácido lipoico.

Figura 12. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en anillos de aorta con endotelio de ratas con diabetes experimental tratadas con ácido lipoico.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Alimentos con alto contenido de antioxidantes.

Tabla 2. Estimaciones y proyecciones mundiales de diabetes.

ABREVIATURAS

ADA: Asociación Americana de Diabetes

AGL: Ácidos grasos libres

AL: Ácido lipoico

CE: Con endotelio

CML: Células musculares lisas

CV: Cerebrovascular

DD: Dislipidemia diabética

DHLA: Ácido dihidrolipoico

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

ECV: Enfermedad cerebrovascular

eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial

FID: Federación Internacional de Diabetes

GSH: Glutatión

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HTG: Hipertrigliceridemia

IL: Interleucina

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IP: Intraperitoneal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

Mcg: Microgramos

MEC: Matriz extracelular

MetS: Síndrome metabólico

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NO: Óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

RL: Radicales libres

RNS: Especies reactivas de nitrógeno

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SE: Sin endotelio

STZ: Estreptozotocina

TG: Triacilglicéridos

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad metabólica frecuentemente asociada a la hipertensión arterial. Actualmente estas enfermedades son una pandemia y la principal causa de muerte en el mundo. Para su tratamiento se usan diversos fármacos, pero todos producen efectos secundarios y ninguno es totalmente efectivo. Se ha demostrado en varios estudios que el ácido lipoico (AL) tiene efectos hipoglucemiantes, antioxidantes y anticancerígenos. El AL es esencial para las células, al ser cofactor de diversas enzimas involucradas en el metabolismo aeróbico. Por lo que en el presente trabajo investigamos el efecto hipoglucémico, hipolipemiante y sobre la reactividad vascular del AL en ratas diabéticas. La diabetes se indujo con una dosis única de estreptozotocina vía IP en ratas Wistar macho (220g ±20g). Se tuvieron 4 grupos con 6 animales cada uno: grupo control (1), grupo control + AL (35 mg/kg), administrado vía IP durante 15 días (2), grupo diabético (3), grupo diabético + AL (4). Al terminar el tratamiento se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa, de resistencia a insulina y se cuantificaron los triacilglicéridos (TG). También se determinó, la contracción arterial en aortas aisladas en respuesta a la fenilefrina. Observamos un efecto hipoglucémico comparando el grupo 4 contra el grupo 3, así como una disminución en los TG. También se observó un efecto vasorrelajante en las aortas del grupo 4 con respecto al 3. Por lo tanto, al presentar un efecto hipoglucémico e hipolipemiante, el AL podría ayudar al tratamiento de la DM y por su efecto vasorrelajante también podría ser útil para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Ácido lipoico, diabetes, hipertensión.

ABSTRACT

Diabetes is a metabolic disease often associated with high blood pressure. Currently these diseases are a pandemic and the leading cause of death in the world. Several drugs are used to treat it, but all have side effects and none are totally effective. Lipoic acid (LA) has been shown in several studies to have hypoglycemic, antioxidant, and anticancer effects. LA is essential for cells, being a cofactor of various enzymes involved in aerobic metabolism. Therefore, in the present work we investigated the effect of hypoglycemic, hypolipidemic and on vascular reactivity of LA in diabetic rats. Diabetes was induced with a single dose of streptozotocin intraperitoneally (IP) in male Wistar rats (220g + 20g). There were 4 groups of 6 animals each: control group (1), control group + LA (35 mg/kg), administered via IP for 15 days (2), diabetic group (3), diabetic group + LA (4). At the end of the treatment, glucose tolerance and insulin resistance curves were performed and triacylglycerides (TG) were quantified. Arterial contraction in isolated aortas in response to phenylephrine. We observed a hypoglycemic effect comparing group 4 against group 3, as well as a decrease in TG. A vasorelaxant effect was also observed in the aortas of group 4 respect to group 3. Therefore, by presenting a hypoglycaemic and hypolipidemic effect, LA can help the treatment of DM and by its vasorelaxant effect it can also be useful for treatment of arterial hypertension.

Keywords: Lipoic acid, diabetes, hypertension.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Las vitaminas

Las vitaminas son micronutrientes esenciales para el metabolismo celular y sus deficiencias provocan enfermedades. Las vitaminas, además de sus funciones nutricionales, son moduladores de la expresión genética y la transducción de señales, cuando se consumen en concentraciones farmacológicas. Numerosos ensayos preclínicos y clínicos aleatorizados han evaluado el uso de suplementos vitamínicos en la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares (Aguilera *et al*., 2021).

Las deficiencias de vitaminas se relacionan con alteraciones metabólicas, como aumento del estrés oxidativo, resistencia a la insulina, disfunción endotelial y deterioro del metabolismo de la glucosa y los lípidos, lo que conduce al desarrollo y progresión de la enfermedad relacionada con síndrome metabólico (MetS). Las vitaminas son compuestos químicos que no se pueden sintetizar por el huésped o solo en cantidades mínimas y son esenciales para las vías metabólicas. La palabra vitamina deriva del latín "*vita*" que significa "vida", indicando sus funciones esenciales para una mejor salud y bienestar (Aguilera *et al*., 2021).

1.2. Ácido lipoico

El ácido lipoico (AL) o ácido α-lipoico es un compuesto natural que también se conoce como ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico o ácido tióctico (Golbidi *et al*., 2011). En vista de su importante papel en los procesos bioquímicos, el AL fue incluido en el complejo de la vitamina B, aunque, ahora los investigadores no la consideran una vitamina (Tibullo *et al*., 2017).

El AL se sintetiza enzimáticamente en las mitocondrias de plantas y animales a partir de ácido octanoico y cisteína. Actúa como cofactor para la actividad de la piruvato deshidrogenasa y α-ceto-glutarato deshidrogenasa y es necesario para la descarboxilación oxidativa del piruvato a acetil-CoA, un paso crítico que une la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico. La presencia de un carbono asimétrico produce dos isómeros ópticos R-AL y S-AL. Sólo el isómero R natural está unido a la proteína y actúa como cofactor esencial en los sistemas biológicos. Por otra parte, el AL sintético es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S, donde el S-AL puede prevenir la polimerización del R-AL mejorando su biodisponibilidad. En las células que contienen mitocondrias, el AL se reduce en una reacción dependiente de NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) con la lipoamida deshidrogenasa para formar DHLA (ácido dihidrolipoico), mientras que en las células que carecen de mitocondrias, el AL se puede reducir a DHLA a través de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) con GSH (glutatión) y tiorredoxina reductasas. A diferencia del GSH, para el cual solo la forma reducida es un antioxidante, tanto la forma oxidada como la reducida del AL son poderosos antioxidantes (Golbidi *et al*., 2011).

Biewenga *et al*. (1997) menciona que el ácido lipoico contiene dos grupos tiol, que pueden oxidarse o reducirse. El AL es parte de un par redox, siendo el socio oxidado del DHLA de forma reducida. Tanto la forma oxidada como la reducida del ácido lipoico son antioxidantes (Fig. 1).

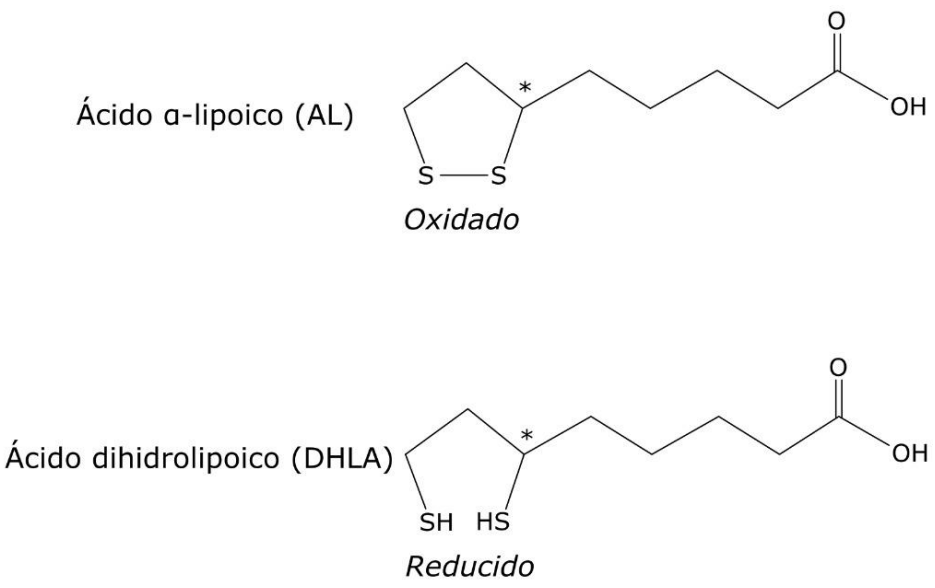

Figura 1. Estructura del ácido lipoico (forma oxidada y reducida). El ácido lipoico contiene dos grupos tiol, que pueden oxidarse o reducirse. El AL es parte de un par redox, siendo el socio oxidado del DHLA de forma reducida. (Biewenga *et al.,* 1997).

1.3. Funciones del ácido lipoico

Cantú *et al*. (2007) menciona que el ácido lipoico tiene 4 propiedades antioxidantes las cuales son:

1.- Reduce las especies reactivas de oxígeno (ROS).

2.- Regenera antioxidantes endógenos.

3.- Repara el daño tisular oxidativo.

4.- Es un compuesto quelante.

Biewenga *et al.* (1997) y Packer 1998 mencionan que las funciones que tiene el ácido lipoico son: (1) extinción de especies reactivas de oxígeno (ROS), (2) regeneración de antioxidantes exógenos y endógenos tales como vitaminas C y E, y GSH, (3) quelación de iones metálicos y (4) reparación de proteínas oxidadas (5) regulación de la transcripción génica (6) inhibición de la activación del factor nuclear kappa B (NF-Kb). Las funciones celulares y moleculares han generado interés considerable por el uso de esta sustancia como suplemento nutritivo y también como agente terapéutico (Fig. 2).

Figura 2. Funciones del ácido lipoico. En la figura se muestran las funciones que tiene el ácido lipoico (Biewenga *et al*., 1997; Packer, 1998).

1.4. Disponibilidad y suplementos del ácido lipoico

En los seres humanos el AL se sintetiza en el hígado y otros tejidos y también se obtiene de fuentes tanto animales como vegetales en la dieta. El AL se absorbe fácilmente de la dieta y se convierte rápidamente en DHLA mediante la reducción del dinucleótido de nicotinamida y adenina o la reducción del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina en la mayoría de los tejidos (Singh y Jialal, 2008).

1.5. Fuentes de ácido lipoico de los alimentos

El R-AL se encuentra de forma natural en los alimentos unidos covalentemente a la lisina en las proteínas (lipoilisina). Se encuentran altas concentraciones de AL en tejidos animales con amplia actividad metabólica como corazón, hígado y riñón. Las fuentes vegetales de AL, son la espinaca, el brócoli, los tomates, los guisantes, las coles de Bruselas y el salvado de arroz (Singh y Jialal, 2008).

Antioxidante	Alimento	Contenido mg/100g
Vitamina E	Aceite de girasol	55
	Aceite de maíz	31
	Germen de trigo	30
	Avellanas	25
Vitamina C	Kiwi	500
	Pimiento rojo	204
	Grosella negra	200
	Perejil	150
B-Caroteno	Vísceras	5 800
	Zanahorias	2 000
	Espinacas	1 000
Flavonoides	Cocoa	108
	Jugo de ciruelas	25
	Chocolate oscuro	20
Ácido α lipoico	Levadura	0.85
	Espinaca	0.315
	Riñón	0.264
	Corazón	0.151

Tabla 1. Alimentos con alto contenido de antioxidantes. Entre los alimentos que contienen ácido lipoico se encuentran la levadura, espinaca, riñón y corazón (Vallejo-Zamudio, 2017).

1.6. Valores circulantes del ácido lipoico y deficiencia en los tejidos

Los niveles endógenos de AL plasmáticos son de 1 a 25 ng/mL y de DHLA de 33 a 145 ng/mL en humanos sanos. Los seres humanos pueden sintetizar suficiente

AL para satisfacer sus necesidades de cofactores enzimáticos. En cambio, su síntesis disminuye con la edad y en personas con problemas de salud, incluida la diabetes y anomalías asociadas, como la neuropatía diabética. Por lo tanto, en estos casos, es posible que sea necesario obtener AL de fuentes externas mediante el consumo de ciertos alimentos y de suplementos (Ross, 2006).

1.7. Indicaciones farmacológicas

En su forma reducida, el dihidrolipoato reacciona y neutraliza las ROS, como los radicales superóxido, el oxígeno singlete y los radicales hidroxilos. Por lo que, es beneficioso en varias afecciones asociadas al estrés oxidativo, como la isquemia-reperfusión o la lesión por radiación (Hiep y Vikas, 2021).

1.8. Mecanismo de acción

La reactividad química de AL viene dictada por su anillo de ditiolano. Hay dos formas de AL: ácido lipoico oxidado y ácido dihidrolipoico reducido. Ambos son capaces de eliminar una variedad de ROS. El DHLA es un potente antioxidante que puede neutralizar los radicales libres sin convertirse en uno en el proceso. Además, el AL regenera simultáneamente otros factores antioxidantes como la vitamina C y E, aumentando posteriormente la síntesis de glutatión. En la patogenia de la inflamación, el factor NF-kB modula las citocinas inflamatorias, incluidas las interleucinas (IL) como IL-1β e IL-6. El AL expresa su efecto antiinflamatorio inhibiendo la quinasa I Kappa B, una enzima convergente para la activación de NF-kB, suprimiendo así la activación de otras citocinas inflamatorias (Hiep y Vikas, 2021).

1.9. Administración

Oral**:** La suplementación oral diaria de 300 mg de AL en el transcurso de 3 meses mantiene y mejora la visión funcional en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (Hiep y Vikas, 2021).

Inyección intravenosa: Tratamiento intravenoso de 600 mg diarios para mejorar los síntomas neuropáticos positivos y los déficits neuropáticos (Hiep y Vikas, 2021).

1.10. Efectos adversos y toxicidad

El AL se considera un suplemento seguro. Un estudio que respalda la seguridad del medicamento indica que un adulto puede tomar hasta 2400 mg diarios sin experimentar efectos secundarios dañinos; no se recomiendan dosis altas de AL ya que no brindan ningún beneficio adicional. Por ello, se considera un fármaco seguro en general, pudiéndose usar una dosis diaria de 200 a 2400 mg. En el caso de niños, a la fecha no se tiene reportada una dosis de seguridad. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento si se produce una reacción alérgica, como erupción cutánea, náuseas o vómitos (Hiep y Vikas, 2021).

1.11. Contraindicaciones

Existen pocos estudios sobre las contraindicaciones del uso de AL. Sin embargo, debido a los efectos adversos del AL en los animales y debido a los efectos fisiológicos del AL, se debe consultar con un médico antes de tomarlo si presenta las siguientes condiciones:

- Enfermedad del hígado.
- Consumo de grandes cantidades de alcohol.
- Diabetes (se sabe que el AL tiene efecto hipoglucemiante).
- Trastorno de la tiroides.
- Deficiencia de tiamina.

No existe ninguna contraindicación establecida de AL en mujeres embarazadas y lactantes (Hiep y Vikas, 2021).

1.12. El ácido lipoico y su papel en la diabetes

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica con una alta prevalencia en todo el mundo. La diabetes y la resistencia a la insulina están asociadas con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y nerviosas. El desarrollo de estos trastornos refleja procesos patológicos complejos en los que el estrés oxidativo causado por las ROS y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) tienen un papel fundamental. La diabetes disminuye la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y aumenta la producción de ROS, lo que resulta en una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y un aumento del estrés oxidativo. El AL posee efectos beneficiosos tanto en la prevención como en el tratamiento de la diabetes. Por otro lado, el AL es un potente antioxidante con actividad antiinflamatoria e hipoglucemiante mimética de la insulina. En la dieta se absorbe rápidamente, transportado a los compartimentos intracelulares, en donde es reducido a DHLA bajo la acción de enzimas. Tiene un papel esencial en las reacciones bioenergéticas mitocondriales en donde está formado por depuradores no enzimáticos de las ROS, esto se debe a que el AL se sintetiza en el hígado, corazón y riñones, en específico en las mitocondrias, mediante síntesis enzimática a partir del ácido octanoico, participando de manera importante en el metabolismo energético de las mismas, tiene uso como antioxidante para el manejo de complicaciones diabéticas como retinopatía, neuropatía y otras enfermedades vasculares (Luc *et al*., 2015).

1.13. Función del ácido lipoico en la reactividad vascular

La función endotelial está alterada muchas veces en diabéticos e incrementa el riesgo de enfermedad vascular. Se ha observado que 300 mg de AL oral mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio (relacionada con un aumento de NO) en

pacientes diabéticos (44% de los pacientes tratados) en 4 semanas. Los diabéticos también presentan un mayor riesgo de enfermedades microvasculares, lo que puede contribuir a la neuropatía diabética. El uso de AL durante 6 semanas mejoró la perfusión capilar de los dedos de pacientes diabéticos con neuropatía periférica (Lamberts, 2014).

2. DIABETES MELLITUS

2.1. Definición de diabetes

La diabetes se clasifica en un grupo de alteraciones metabólicas el cual se distingue por padecer hiperglucemia crónica debido a problemas en la secreción y acción de la insulina, altera metabólicamente los niveles de glucosa y lípidos (Méndez *et al*., 2013).

Los pacientes con esta alteración metabólica en los lípidos tienen concentraciones elevadas en el suero de triacilglicéridos totales, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), valores elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de muy baja densidad (VLDL), así como una disminución en receptores de lipoproteínas de baja densidad (R-LDL). Tiene una cantidad menor de lipoproteína lipasa lo que baja la eliminación de las LDL y las VLDL en circulación, facilitando un incremento en la concentración en estados postprandiales para la creación de ateromas (lesiones focales de aterosclerosis). De modo que, las alteraciones de las lipoproteínas en pacientes con diabetes aumentan las concentraciones de triacilglicéridos y colesterol y esto causa que aumente el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Méndez *et al*., 2013).

2.2. Epidemiología

En México, en 2020, la diabetes mellitus pasó a ser la tercera causa de defunciones, superada por el COVID 19 y las enfermedades del corazón. A nivel de

municipios y alcaldías del país, se estimó la prevalencia de la obesidad, hipertensión y diabetes para 2018. La diabetes tiene un comportamiento uniforme a nivel municipal. Sin embargo, a nivel estatal, se observan menores proporciones de la enfermedad en Jalisco, Chiapas y Oaxaca. En cambio, las proporciones de diabetes más altas se dan en los municipios de los estados de Veracruz, Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila, Chihuahua y Sonora (INEGI, 2020).

Descripción breve	2019	2030	2045
Total de población mundial	7,7 mil millones	8,6 mil millones	9,5 mil millones
Población adulta (20-79 años)	5,0 mil millones	5,7 mill millones	6,4 mil millones
Diabetes (20-79 años)			
Prevalencia mundial	9,3%	10,2%	10,9%
Número de personas con diabetes	463,0 millones	578,4 millones	700,2 millones
Número de muertes por diabetes	4,2 millones	-	-
Total de gastos de salud para la diabetes	760,3 mil millones de USD	824,7 mil millones de USD	845,0 mil millones de USD
Hiperglucemia en el embarazo (20-49 años)			
Proporción de nacidos vivos afectados	15,8%	14,0%	13,3%
Cantidad de nacidos vivos afectados	20,4 millones	18,3 millones	18,0 millones
Tolerancia anormal a la glucosa (20-79 años)			
Prevalencia mundial	7,5%	8,0%	8,6%
Número de personas con tolerancia anormal a la glucosa	373,9 millones	453,8 millones	548,4 millones
Diabetes tipo 1 (0-19 años)			
Número de niños y adolescentes con diabetes tipo 1	1,110.100	-	-
Cantidad de diagnósticos nuevos por año	128.900	-	-

i Se asume que los gastos en salud para las personas con diabetes representan una media dos veces más alta que las personas sin diabetes.
ii Prevalencia ajustada por edad

Tabla 2. Estimaciones y proyecciones mundiales de la diabetes mellitus. La tabla describe la estimación y proyección desde el año 2019 hasta el 2045 de la población adulta afectada por diabetes donde se observa el número de personas; número de muertes; total de gastos en salud; proporción y cantidad de nacidos afectados; prevalencia mundial; número de personas con tolerancia anormal a la glucosa: número de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1) y cantidad de diagnósticos nuevos por año (FID, 2019).

La Federación Internacional de Diabetes (FID) reportó que, en 2021 (FID, 2021):

- Aproximadamente 537 millones de adultos (20-79 años) viven con diabetes.
- Se prevé que el número total de personas que viven con diabetes aumente a 643 millones en 2030 y a 783 millones en 2045.
- 3 de cada 4 adultos con diabetes viven en países de ingresos bajos y medianos.
- Casi 1 de cada 2 (240 millones) de adultos que viven con diabetes y no están diagnosticados.
- La diabetes provocó 6.7 millones de muertes.
- La diabetes causó al menos 966 mil millones de dólares en gastos de salud, el 9% del gasto total en adultos.
- Más de 1.2 millones de niños y adolescentes (0-19 años) viven con diabetes tipo 1.
- 1 de cada 6 nacidos vivos (21 millones) se ven afectados por la diabetes durante el embarazo.
- 541 millones de adultos tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (DM2).

2.3. Clasificación de la diabetes mellitus

La clasificación de la diabetes según la ADA (ADA, 2021) es la siguiente:

1. Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción de las células β autoinmunes, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta).

2. Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de células β con frecuencia en el contexto de resistencia a la insulina).

3. Tipos específicos de diabetes debida a otras causas, p. Ej., síndrome de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez en los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) y enfermedades inducidas por fármacos o productos químicos.

4. Diabetes mellitus gestacional (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación).

2.4. Diabetes mellitus experimental

El uso de agentes químicos para producir diabetes como la estreptozotocina (STZ) y el aloxano causan citotoxicidad que destruyen a las células β del páncreas (Rodríguez y Méndez, 1994).

La estreptozotocina es un fármaco que causa la destrucción de las células β de los islotes del páncreas, las cuales son las que producen la insulina. La sensibilidad al fármaco varia en cepa, sexo, edad, estado nutricional y especie animal de experimentación. La dosis y la vía de administración determinan el tipo de diabetes que se inducirá ya sea DM1 o DM2. Cuando la rata es adulta y se administran distintas dosis provoca una deficiencia de insulina, por lo que los niveles de hiperglucemia se elevan y simulan la DM1 (Bequer *et al*., 2016).

La muerte de las células β-pancreáticas en la diabetes tipo 1. Los mecanismos de destrucción o muerte de las células β-pancreáticas son diversos, pero involucran una respuesta autoinmune mediada por anticuerpos específicos contra proteínas de las células β, así como la actividad directa de células inmunes, como células T citotóxicas (CTc) y natural killer (NK). En el diagnóstico de diabetes tipo 1, los primeros anticuerpos detectados son contra insulina (Cervantes y Presno. 2013).

La muerte de las células β-pancreáticas en la diabetes tipo 2. La mayoría de los triacilglicéridos del cuerpo se encuentran en el tejido adiposo (>95%), y la lipólisis determina el suministro de ácidos grasos sistémicos; la insulina y las catecolaminas son los principales reguladores de este proceso. La insulina tiene un efecto antilipolítico, y durante la diabetes se pierde, incrementa la lipólisis e induce hipertrigliceridemia mediante la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), proceso que contribuye a la aterogénesis. Las cadenas largas de ácidos grasos en el plasma normalmente son reguladas por la insulina, y durante la resistencia a la insulina, incrementan y producen toxicidad de células β (lipotoxicidad), que junto con la toxicidad de la glucosa dan el fenómeno diabético (glucolipotoxicidad). El tejido adiposo tiene la capacidad de liberar diversas proteínas diabetogénicas como el TNF, la IL-6, leptina, adipocitocinas, resistina y ácidos grasos libres, los cuales incrementan en la obesidad y pueden afectar a las células β, mientras que la adiponectina disminuye. La leptina es una hormona sintetizada en el tejido adiposo que actúa en el centro de saciedad localizado en el hipotálamo, donde disminuye el apetito al inducir la sensación de saciedad. Durante la obesidad, el receptor para leptina en el sistema nervioso se desensibiliza, lo cual evita la saciedad y favorece el incremento gradual en la ingesta de alimento. Mientras tanto, en el páncreas la leptina puede inducir apoptosis en las células β porque inhibe la biosíntesis de insulina, incrementa reacciones inflamatorias y produce estrés oxidativo (Cervantes y Presno. 2013).

2.5. Fisiopatología

Las complicaciones, dependiendo de si afectan los vasos capilares sanguíneos pequeños o de mayor calibre, se clasifican en micro y macrovasculares. Las microvasculares se relacionan con daño al endotelio y músculo liso de microvasculatura y se manifiesta como nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética. Este tipo de complicaciones surge por influencias genéticas sobre las cuales se yuxtaponen trastornos metabólicos y hemodinámicos, que tiene como característica anatómica el engrosamiento de las membranas basales de los vasos capilares, lo que conduce a angiopatía oclusiva, hipoxia y daño del tejido. El aumento de estas

complicaciones se correlaciona en la mayoría de los casos con la severidad y duración de la hiperglucemia crónica. Las complicaciones macrovasculares son más comúnes en la DM2, incluye a un grupo de trastornos que se caracterizan por ateroesclerosis y enfermedad isquémica del corazón, y son una de las principales causas de muerte en el paciente diabético. La hiperglucemia ha sido identificada como factor de riesgo autónomo, que causa daño cardíaco y conduce a la cardiomiopatía diabética, independiente de la presencia de enfermedad vascular. Los factores de riesgo para estas enfermedades (obesidad, hipertensión y dislipidemia), anteceden al diagnóstico de DM hasta por ocho o más años. En gran parte las complicaciones de la diabetes inducida por la hiperglucemia, se originan por cambios químicos y funcionales de las proteínas, alteración en la expresión de los genes y daño del endotelio. Al parecer la disfunción del endotelio es la causa principal de las complicaciones vasculares, porque en este tejido se presenta un desequilibrio en la producción de sustancias vasoactivas, que consiste en la disminución de la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico, y en el aumento de la liberación de vasoconstrictores como la endotelina-1 (Díaz *et al*., 2004).

2.6. Signos y síntomas

Los síntomas de hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y visión borrosa. El deterioro del crecimiento y la susceptibilidad a ciertas infecciones también pueden acompañar a la hiperglucemia crónica. Las consecuencias agudas y potencialmente mortales de la diabetes no controlada son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica (ADA, 2013).

2.7. Complicaciones

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía con posible pérdida de la visión, nefropatía que conduce a insuficiencia renal, neuropatía

periférica con riesgo de úlceras en los pies, amputaciones y articulaciones de Charcot, y neuropatía autónoma que causa síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares y disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, arterial periférica y cerebrovascular. La hipertensión y las anomalías del metabolismo de las lipoproteínas se encuentran en personas con diabetes. Los adultos con diabetes tienen un riesgo superior de presentar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. La neuropatía diabética en los pies, junto con la reducción del flujo sanguíneo, aumenta el riesgo de presentar úlceras e infecciones que pueden requerir una amputación. La retinopatía diabética, que se debe a la acumulación de lesiones en los capilares de la retina, es una causa importante de ceguera. La diabetes es una de las principales causas de insuficiencia renal (ADA, 2013; OMS, 2021).

2.8. Prevención y tratamiento

Conseguir y mantener un peso corporal saludable, realizar al menos 30 minutos de actividad física de intensidad moderada, tomar una alimentación saludable, sin azúcar ni grasas saturadas, y no consumir tabaco (OMS, 2021).

El tratamiento de la diabetes consiste en llevar una dieta saludable y realizar actividad física y en reducir la glucemia y otros factores de riesgo conocidos que dañan los vasos sanguíneos (OMS, 2021).

El tratamiento farmacológico: debe considerarse su empleo en el paciente cuando con la dieta y el ejercicio físico no se consiga un adecuado control de la DM, después de un período razonable (4-12 semanas) luego del diagnóstico.

Medicamentos para el tratamiento de la DM2 (Reyes *et al*., 2016):

1.-Aumentan la secreción de insulina independiente del nivel de glucosa.

- Sulfonilureas: primera generación (clorpropamida, tolbutamida).
- Segunda generación: glibenclamida, glicazida, glipizida, glimepirida.

Meglitinidas: repaglinida, nateglinida.

2.-Disminuyen la resistencia a la insulina.

- Biguanidas: metformina.
- Tiazolidinedionas: pioglitazona, rosiglitazona.

3.-Disminuyen los niveles de glucosa actuando en el tracto digestivo.

- Inhibidores de las alfa glucosidasas: acarbosa, miglitol.
- Secuestrador de ácidos biliares: colesevelam.

4.-Aumentan la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa y suprimen la secreción de glucagón.

- Inhibidores de DPP4 (enzima dipeptildipeptidaza IV): sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptin.
- Agonistas del receptor de GLP1 (glucagon-like peptide 1): exenatida, liraglutida.
- Análogos de amilina: pramlintida.

5.- Insulinas y análogos de insulina.

- Insulina basal: insulina NPH.
- Insulina prandial: insulina cristalina.
- Análogos basales: glargina, detemir.
- Análogos prandiales: lyspro, aspart, glulisina.

En el control de la glucemia en personas con DM1, necesitan inyectarse insulina. La DM2 puede tratarse con antidiabéticos de administración oral, aunque en algunas ocasiones también requiere insulina. Es necesario también el control de la tensión arterial, y los cuidados podológicos, las pruebas de detección de retinopatías

que puedan causar ceguera, los análisis de sangre para conocer los niveles de lípidos, con el fin de regular las concentraciones de colesterol y la detección de los signos tempranos de nefropatía relacionada con la diabetes (OMS, 2021).

3. DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

Muchos pacientes con DM2 tienen dislipidemia. Los lípidos y la glucosa juegan un papel crucial en el metabolismo energético. Los pacientes con diabetes a menudo tienen dislipidemia, caracterizado por aumento de triacilglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), un predominio de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Sin embargo, investigaciones recientes indican que los cambios de lípidos pueden no ser los únicos consecuencia de la diabetes, ya que también pueden causar alteraciones en el metabolismo de la glucosa (Parcero-Valdés, 2021).

La hipertrigliceridemia (HTG) puede inducir inflamación subclínica, que luego conduce a resistencia a la insulina y disfunción de las células β. Estos cambios de lípidos se observan en pacientes con diabetes y pacientes con síndrome metabólico y obesidad, y reflejan la resistencia a la insulina en lugar de hiperglucemia. La HTG puede empeorar el metabolismo de la glucosa. Es por eso, que es más difícil controlar la hiperglucemia en pacientes con HTG que en aquellos con valores normales de triacilglicéridos y los pacientes generalmente requieren antidiabéticos menos intensivos (Parcero-Valdés, 2021).

3.1. Diabetes y metabolismo de los lípidos

La DM es un factor de riesgo importante de enfermedad arterial coronaria (EAC), accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica (EAP), miocardiopatía, nefropatía diabética, retinopatía diabética y neuropatía central y periférica. Una de las principales características de la DM que está estrecha y

causalmente relacionada con sus complicaciones macrovasculares es la dislipidemia diabética (DD) (Athyros *et al*., 2018).

3.2. Epidemiología de la dislipidemia diabética

En todo el mundo, cerca del 80% de las personas con DM2 viven en países de ingresos medios y bajos, y una proporción significativa de ellos (41.1 millones) vive en América Latina. En esta última región, se ha expresado una gran preocupación con respecto al rápido aumento de la prevalencia de DM y DD durante las últimas décadas. Esta epidemia causó un aumento sustancial no solo en las muertes por ECV sino también en la retinopatía diabética, amputaciones de miembros inferiores y enfermedad renal crónica (nefropatía diabética). El crecimiento de la población, el envejecimiento y los cambios importantes en el estilo de vida han contribuido al aumento de la prevalencia de la DM2 en los países de América Latina (Athyros *et al*., 2018).

3.3. Fisiopatología de la dislipidemia diabética

El mecanismo de la resistencia a la insulina inducida por la grasa visceral está mediado en parte por la liberación por parte del tejido adiposo de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-Ļ) y la interleucina 6 (IL-6). La resistencia a la insulina produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) desde los adipocitos, lo que induce la síntesis hepática de triacilglicéridos y estimulan la producción de Apo B. De este modo, la resistencia a la insulina promueve una sobreproducción de partículas VLDL ricas en triacilglicéridos, hecho que explica la hipertrigliceridemia en la diabetes mellitus (Cuevas y Alonso, 2016).

3.4. Tratamiento de la dislipidemia diabética

Las estatinas, los fibratos, los ácidos grasos omega-3 y el policosanol constituyen alternativas farmacológicas para tratar la dislipidemia en el diabético. Las estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) constituyen un grupo de medicamentos que inhiben la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, enzima clave para la síntesis endógena del colesterol, que secundariamente promueve la entrada de LDL-C del suero a los hepatocitos, provocando su disminución en sangre. Los fibratos (bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozil) son efectivos reductores de los triacilglicéridos, aumentan, además, la concentración de las HDL-C y producen un moderado descenso de las LDL-C. Se indican principalmente en las hipertrigliceridemias aisladas, la hiperlipidemia mixta y, especialmente, la dislipidemia asociada al síndrome metabólico y la diabetes (Tagle, 2000).

3.5. Papel de la hiperglucemia en la lesión específica de tejido

Los mecanismos subyacentes al daño celular mediado por hiperglucemia incluyen la formación de productos finales de glicación avanzada, aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y activación de las vías de poliol y hexosamina, patogénesis de la enfermedad renal diabética, la retinopatía y la neuropatía, incluido un papel central de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos. La retina es el tejido neurosensorial del ojo y es extremadamente rica en membranas con lípidos poliinsaturados, característica que la hace especialmente sensible a la acción deletérea de los RL (radicales libres) derivados del oxígeno y el nitrógeno. El riñón es otro órgano que puede sufrir los daños derivados del aumento del estrés oxidativo que acompaña a la hiperglucemia crónica. Un blanco frecuente del ataque de los RL en el riñón son los lípidos de las membranas de las células renales, lo cual provoca la peroxidación de éstos, y altera la integridad y la función de estas membranas. Más de la mitad de los sujetos con diabetes mellitus desarrollan una neuropatía y los así afectados tienen 15% de probabilidad de sufrir una o más amputaciones. En el estado

diabético, la excesiva acumulación de O_2 y el resultante incremento de la actividad de la proteína cinasa C y del flujo de las hexosaminas provocan disfunción celular progresiva. En los nervios, ésta confluencia de alteraciones metabólicas y vasculares producen trastornos en la función neuronal y favorecen la pérdida del soporte neurotrófico y, a largo plazo, la aparición de la apoptosis de las neuronas, de las células de Schwann y de las células gliales (Hernández *et al*., 2011).

4. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

4.1. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se origina por una combinación de factores genéticos y ambientales, de los cuales la herencia constituye del 30 al 50%, resultando la mayoría de los casos poligénicos, mientras que los factores ambientales inducen modificaciones epigenéticas. El mantenimiento de la presión arterial normal es el resultado del equilibrio entre el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas. Esto se puede afectar por alteraciones en el sistema renal, hormonal, cardiovascular y neurológico, las cuales pueden elevar el gasto cardiaco, resistencias o ambas, ocasionando hipertensión (Gopar-Nieto *et al*., 2021).

Los principales mecanismos fisiopatológicos para la aparición de hipertensión arterial sistémica son: a) la disminución en excreción renal de sodio, que aumenta el volumen y precarga; b) la activación de endotelina 1, que ocasiona vasoconstricción sistémica; c) a nivel vascular la disfunción endotelial por especies reactivas de oxígeno que evita la liberación de óxido nitroso, un potente vasodilatador, y d) la hiperactividad simpática, tanto central y periférica, que aumenta las resistencias periféricas (Gopar-Nieto *et al*., 2021).

4.2. Endotelio vascular

El endotelio es una barrera selectiva y un órgano metabólicamente muy activo y con un papel importante en la homeostasis vascular. La homeostasis vascular implica mantener un balance altamente regulado entre un estado vasodilatador, el cual es a menudo asociado con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas, y un estado vasoconstrictor, frecuentemente asociado con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico (Carvajal, 2017).

El endotelio está formado por una monocapa de células endoteliales y estas células forman el sistema circulatorio comprendiendo arterias, venas y capilares. Las células endoteliales realizan una serie de funciones que son fundamentales para la biología vascular (Carvajal, 2017).

4.2.1. Funciones del endotelio vascular

El endotelio vascular es un órgano distribuido en todo el organismo con múltiples funciones físicas, bioquímicas y hormonales, como barrera de contención, regulador del flujo y de la migración celular, modulador del tono vascular local, expresión de factores de crecimiento y de hormonas locales responsables de influir en procesos como el estrés oxidativo, la inflamación, la respuesta inmunitaria, la trombosis, la remodelación vascular y la apoptosis (Rosas *et al*., 2003).

El endotelio vascular tiene varias funciones (Cruz *et al*., 2012) entre las cuales están:

- Creación de una superficie no trombogénica, lo que le permite a la sangre circular libremente por el interior de los vasos sanguíneos.
- Mantenimiento del tono vascular, y, por tanto, de la presión arterial, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.
- Mantenimiento y renovación de la arquitectura vascular (angiogénesis).

- Regulación del equilibrio entre coagulación y fibrinolisis.
- Regulación de la composición de la matriz subendotelial.
- Control del crecimiento y la migración de la fibra muscular lisa vascular subyacente.
- Control de la permeabilidad a sustancias y células durante la respuesta Inflamatoria.

4.2.2. Fisiología del endotelio vascular

Los vasos sanguíneos están formados por una capa adventicia y una capa media formada por células musculares lisas (CML) de potencia variable. Además, en la parte más interna se localiza la capa íntima formada por el endotelio de estructura variable según el tipo de vaso (arterial o venoso, grandes vasos, medianos o microvasculatura) y el territorio (cerrado, continuo, discontinuo o fenestrado) (Esteller, 2005).

Las células endoteliales forman una monocapa continua que tapiza la cara luminal interna de las arterias, las venas, los capilares y los vasos linfáticos, con una estructura muy organizada que asegura el acoplamiento funcional entre ellas. En el endotelio podemos encontrar dos zonas especializadas, la apical o luminal y la basal que interacciona con las proteínas de la matriz extracelular (MEC) de la lámina basal a la que está firmemente adherida, anclando las células al subendotelio. La MEC está compuesta fundamentalmente por glucoproteínas (laminina, fibronectina, vitronectina, trombospondina, entactina, heparan sulfato y factor Von Willebrand, entre otros) (Esteller, 2005).

4.3. Participación del endotelio en la regulación del tono muscular

El endotelio vascular tiene un papel fisiológico importante en el control local de la circulación, por la producción de factores relajantes (NO, factor hiperpolarizante derivado del endotelio y protaglandina I2) y contráctiles (endotelinas, angiotensina II, aniones superóxido, tromboxano A2, prostaglandina H2 y otros metabolitos del ácido araquidónico). Estos mediadores químicos se liberan por las células endoteliales en condiciones basales o cuando se estimulan por factores físicos y sustancias vasoactivas como noradrenalina o serotonina en estados fisiológicos o patológicos (Saavedra, *et al*., 2007).

El endotelio ejerce una influencia reguladora profunda sobre la arquitectura vascular y las interacciones de la pared vascular con las células sanguíneas ya que algunos de los factores endoteliales cuentan con actividad antiproliferativa y trombolítica (Saavedra *et al*., 2007).

4.4. Síndrome de disfunción endotelial

La disfunción endotelial es la pérdida de la capacidad vasodilatadora del endotelio, debida a la disminución de su principal mediador: el óxido nítrico. No se limita sólo a la circulación coronaria, sino que forma parte de una alteración generalizada del tono vasomotor, demostración que se comprueba en los pacientes con angina microvascular, donde dicha disfunción sobrepasa la microcirculación y se extiende a las grandes arterias de conducción periférica. Toda esta complejidad funcional del endotelio no puede medirse por completo en la clínica, sin embargo, tres de estas funciones pueden valorarse indirectamente (Rosas *et al*., 2003):

• Vasodilatación dependiente del endotelio.

• Medición de marcadores de activación endotelial.

• Evaluación de la permeabilidad vascular.

4.5. Alteraciones en las respuestas vasculares asociadas a la diabetes mellitus

De las complicaciones de la DM están las que implican daño vascular. Dentro de esas alteraciones están las enfermedades microvasculares y macrovasculares las cuales conducen a incapacidad y deterioro en la calidad de vida de los pacientes. La DM se ha asociado con hiperreactividad del músculo liso vascular. Las alteraciones vasculares pueden estar relacionadas a la producción de factores angiogénicos y las citocininas por parte del hígado que conducen al desarrollo de la ateroesclerosis. Esto es porque en el hígado de los pacientes diabéticos se han encontrado genes sobre expresados que codifican para factores angiogénicos, endotelina, citocininas y factores de crecimiento derivados de plaquetas. Estas modificaciones en la expresión génica pueden contribuir a la disfunción endotelial, cuando el endotelio carece de la capacidad para liberar agentes vasodilatadores. También la función alterada del músculo liso vascular es debida a la liberación de prostaglandinas vasoconstrictoras derivadas de células endoteliales conduciendo a un aumento del efecto contráctil en arterias de ratas diabéticas (Saavedra *et al*., 2007).

El deterioro vascular es una de las complicaciones tanto en modelos de diabetes experimental como en humanos. Algunos cambios vasculares en la diabetes pueden estar relacionados con alteraciones en la función endotelial (Saavedra *et al*., 2007).

5. ANTECEDENTES DIRECTOS

En un modelo de ratas con diabetes inducida por STZ, se demostró que el AL, mejora el flujo de la sangre de los nervios que fueron dañados por la diabetes y disminuye el estrés oxidativo cuando se eleva la actividad del glutatión (Cantú *et al*., 2007). En otra investigación se encontró que el AL mejoró la función endotelial mediante el aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico derivado del endotelio y la disminución del estrés oxidativo y la inflamación. Estos resultados sugieren una mejora de la función endotelial, pero no una vasodilatación independiente del endotelio como un mecanismo potencial por el cual el AL atenúa las enfermedades cardiovasculares (Fatemeh y Elham, 2020).

En otro estudio paralelo, aleatorizado, controlado, doble ciego con 30 pacientes con DM2 se evaluó el control glucémico y las respuestas endoteliales a la acetilcolina intravenosa (dependiente del endotelio) y al nitrato (independiente del endotelio), para determinar flujo sanguíneo del antebrazo antes y después del uso de 600 mg de AL por vía intravenosa durante tres semanas. Se observó una disminución de los niveles de HbA1c (hemoglobina glicosilada), colesterol total y triacilglicéridos en ambos grupos el grupo placebo y el grupo que recibió el tratamiento con AL. Sin embargo, sólo los pacientes tratados con AL mostraron una mejora en la vasodilatación dependiente del endotelio. (Gomes y Negrato, 2014).

Okudan en 2011 observó que el tratamiento de AL *in vivo* puede proteger contra la capacidad de respuesta vascular alterada en ratas diabéticas inducidas con STZ. Durante la diabetes mellitus se ha reportado que hay una alteración endotelial por una disminución de la respuesta relajante producida por el NO. No obstante, la respuesta contráctil a estímulos vasoconstrictores como los agentes adrenérgicos aumenta (Saavedra *et al*., 2007).

6. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es un problema de salud pública a nivel mundial, el cual se ha ido incrementando. La búsqueda de tratamientos que no causen efectos adversos, es de suma importancia. Por ello, se hace uso de micronutrientes a dosis farmacológicas. Tal es el caso del AL, el cual es un potente antioxidante que en diversos estudios ha demostrado que tiene efectos hipoglucémicos, hipolipemiantes, antioxidantes, así como efecto vasodilatador en la contracción de la aorta en ratas diabéticas. Por lo anterior, el trabajo presentado tiene como objetivo demostrar los efectos hipoglucémicos y hipolipemiantes del AL para el tratamiento de la DM y su efecto vasorrelajante en la contracción de aorta mejorando la hipertensión arterial.

7. HIPÓTESIS

El ácido lipoico tiene un efecto hipoglucémico, hipolipemiante y vasodilatador en ratas con diabetes experimental.

8. OBJETIVOS

8.1. General:

Determinar el efecto del ácido lipoico sobre la glucemia, lipemia y la función vascular en ratas con diabetes experimental.

8.2. Específicos:

1.- Determinar el efecto hipoglucémico e hipolipemiante del ácido lipoico en ratas con diabetes experimental.

2.- Cuantificar los triacilglicéridos séricos y hepáticos en ratas con diabetes experimental.

3.- Evaluar la contracción adrenérgica en la aorta de rata.

9. MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales:
El ácido lipoico (mezcla racémica) fue obtenido de la empresa Sigma-Aldrich.
La estreptozotocina fue obtenida de la empresa Sigma-Aldrich.
El Tris fue obtenido de la compañía Bio-Rad Laboratories, Inc.
El citrato de sodio fue obtenido del proveedor de equipos de laboratorio Materiales y Abastos Especializados S.A. de C.V.
La fenilefrina y el carbacol fueron obtenidos de la empresa Sigma-Aldrich.
La Insulina humana 100 UI/mL inyectable fue obtenida del laboratorio farmacéutico PISA BIOTEC.
La glucosa solución 50 % inyectable fue obtenida de la compañía Fresenius Kabi México S.A. de C.V.
El pentobarbital inyectable fue obtenido de la empresa veterinaria Aranda Salud Animal.

9.1. Diseño experimental

Para los estudios "*in vivo*" se utilizaron ratas macho jóvenes (5 semanas de edad) con un peso promedio de 262 g, de la cepa Wistar. Los animales fueron manipulados siguiendo los lineamientos establecidos en la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999. Los animales tuvieron agua y alimento *ad libitum* y se mantuvieron en condiciones de temperatura (25± 2 °C) y ciclos de luz/oscuridad (12-12 h). Las ratas fueron distribuidas al azar en 4 grupos de 6 ratas cada uno: grupo control (1); grupo control + AL (2); grupo (3) diabético, al cual se les indujo diabetes experimental con estreptozotocina (45 mg/kg de peso) vía intraperitoneal (IP) y en animales con ayuno de 16 h; grupo (4) diabéticas + AL, a los que se les administró AL (35 mg/kg de peso) durante 15 días vía intraperitoneal.

El AL se preparó realizando una dilución de 20 mg de AL en 200 µL de TRIS 0.5 M. Para administrar en cada rata una dosis de 35 mg/kg de peso y se realizaron los cálculos correspondientes para la administración de cada rata. La dilución fue la base para calcular tanto los mg de AL como los µL de TRIS 0.5 M.

9.2. Determinación de peso corporal, consumo de alimento y agua

Al nacer, los animales fueron seleccionados y sobrealimentados por reducción de camada durante el periodo de lactancia. Todos los animales fueron alimentados con dieta estándar para roedores y agua *ad libitum*. Después del periodo de adaptación las ratas fueron divididas al azar en cuatro grupos (control, control + AL, diabético y diabético + AL) de 6 individuos cada uno y se alojaron 3 ratas por jaula. Durante 2 semanas que duró el periodo experimental los 4 grupos fueron alimentados con dieta estándar y agua *ad libitum*. En las 2 semanas las ratas del grupo control + AL y del grupo diabético + AL fueron tratadas diariamente con dosis farmacológicas de AL (35 mg/kg de peso corporal) y fueron pesadas cada 3 días.

9.3. Prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa

Para determinar la homeostasis de glucosa *in vivo*, se realizó la prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa. Los animales se dejaron en ayuno durante 16 horas, tres días antes de comenzar el sacrificio (se retiró el alimento) y posteriormente se les administró una carga de glucosa vía intraperitoneal (2 g/kg de peso corporal). Se determinaron las concentraciones de glucosa con el glucómetro Accu-Chek Performa (ROCHE) en sangre de la vena caudal a los 0, 30, 60 y 120 minutos posteriores a la administración de glucosa.

9.4. Prueba de resistencia intraperitoneal a la insulina

El análisis detallado de la homeostasis de glucosa *in vivo* debe incluir alguna medida de la resistencia a la insulina. La prueba de resistencia a la insulina se realizó en animales alimentados para evitar hipoglucemia dos días antes del sacrificio de los animales. Se les administró vía intraperitoneal 1 UI/kg de peso corporal de insulina regular humana. Se determinaron las concentraciones de glucosa con el glucómetro

Accu-Chek Performa (ROCHE) en sangre de la vena caudal a los 0, 30, 60 y 90 minutos posteriores a la administración de insulina.

9.5. Recolección de las muestras

Previo al sacrificio las ratas se dejaron en ayuno durante 16 horas y se anestesiaron vía intraperitoneal con pentobarbital sódico (100 mg/kg de peso corporal). Se realizó una toracotomía y se obtuvieron muestras de sangre de la vena cava. La sangre se dejó a temperatura ambiente aproximadamente 1 hora para permitir la formación del coagulo y posteriormente obtener el suero, el cual se almacenó a -80 °C para posteriormente realizar la cuantificación de triacilglicéridos séricos.. Se aisló el lóbulo lateral izquierdo del hígado y se sumergió en solución salina para retirar la sangre. El lóbulo hepático se almacenó a -80°C hasta el momento de la determinación de triacilglicéridos hepáticos. Inmediatamente, se aisló la arteria aorta torácica y se limpió retirando el tejido adiposo para realizar los estudios de reactividad vascular.

9.6. Cuantificación de triacilglicéridos séricos

Se determinaron mediante un ensayo enzimático-colorimétrico utilizando el *kit* comercial de Spinreact (Sant Esteve de Bas, Spain), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se utilizó un espectrofotómetro (JENWAY 7305 Spectrophotometer) a una longitud de onda de 505 nm. Para la cuantificación de triacilglicéridos (TG) séricos se extrajo la sangre de la vena cava y se reposó por 1 hora en hielo para posteriormente centrifugar a 14,000 rpm durante 5 minutos. Después se separó el suero con una micropipeta. Para la cuantificación se tomaron 5 µL de cada una de las muestras. Se homogenizaron en el vórtex, se reposaron por 10 minutos y finalmente se determinaron las absorbancias de cada muestra en el espectrofotómetro a 505 nm, siguiendo las indicaciones del *kit*.

9.7. Cuantificación de triacilglicéridos hepáticos

La concentración (TG) hepáticos se determinó siguiendo el protocolo reportado por Aguilera y Fernández en 2012. Brevemente se describe a continuación: de las muestras de lóbulo hepático lateral izquierdo almacenadas a -80 °C se pesaron 100 mg de tejido por muestra. Después, a cada muestra se le agrego 1 mL de solución PBS que contenía Triton-X100 al 5% y se homogenizaron con el homogenizador Polytron. Posteriormente, para solubilizar los triacilglicéridos las muestras se colocaron en baño María a 60 ° C por 5 minutos dejando enfriar a temperatura ambiente. Finalmente, las muestras se centrifugaron a 14,000 rpm durante 15 minutos y se separó el sobrenadante para posteriormente determinar los TG. Para determinar la concentración de TG del sobrenadante, se cuantificaron los TG mediante espectrofotometría a 505 nm. Con los reactivos del kit, se homogenizaron con el uso de un vórtex, se reposaron por 10 minutos y finalmente se determinaron las absorbancias de cada muestra en el espectrofotómetro a 505 nm.

9.8. Estudios de reactividad vascular

A las ratas se les indujo la dosis letal de pentobarbital 100 mg/kg de peso de rata y se realizó una laparotomía amplia incluyendo al tórax, aislando y diseccionando la arteria aorta torácica y limpiándola del tejido graso. La arteria se cortó en anillos de 3-4 mm de longitud, a la mitad de los anillos de aorta les fue removido el endotelio frotando suavemente la superficie interna de los vasos con un estilete metálico de superficie rugosa. Los anillos aórticos se colocaron en ganchos de nicrom y se introdujeron en cámaras para tejido aislado con 10 mL de solución Krebs-Henseleit con la siguiente composición: 118mM NaCl; 4.7mM KCl; 1.2mM KH_2PO_4; 1.2 mM $MgSO_4 \cdot 7H_2O$; 2.5 mM $CaCl_2 \cdot 2H_2O$; 20 mM $NaHCO_3$; 11.7 mM glucosa y 0.026 mM EDTA. El tejido se mantuvo a una temperatura de 37°C, pH de 7.4 y con burbujeo constante de carbógeno (O_2 al 95% con 5% de CO_2). Cada anillo arterial se fijó del fondo de la cámara y a un transductor de tensión Grass FT03 (Astro-Med, Inc., West Warwick, RI, EE.UU.), que a su vez estaba conectado a un sistema de adquisición de

datos MP100 (Biopac Systems Inc., Santa Barbara, California, EE. UU). Una vez montados los anillos se mantuvo una tensión inicial de 3 g (previamente determinada para optimizar la respuesta del tejido), y se permitió un periodo de estabilización de 20 minutos. Enseguida los anillos fueron sometidos a un proceso de sensibilización a intervalos de 30 minutos con fenilefrina a una concentración de $1X10^{-5}$ M, con la finalidad de sensibilizar el tejido a responder a un estímulo externo. Posteriormente se realizaron tres lavados al final de cada sensibilización con solución Krebs. Para verificar la presencia y funcionalidad del endotelio, se realizó una prueba con un agonista colinérgico, el carbacol ($1X10^{-6}$ M), el cual produce vasorrelajación en los anillos con endotelio presente y fue adicionado cuando se alcanzó el efecto máximo posterior a la tercera sensibilización con fenilefrina. Después de la sensibilización del tejido, se esperó un tiempo de 30 minutos para su estabilización. Una vez que la tensión del tejido regreso a una cifra basal estable, se realizaron curvas concentración-respuesta a la fenilefrina ($1X10^{-7}$ a $1X10^{-3}$ M) agregando 100 µL cada 4 min de cada concentración. Los cambios en la tensión de los anillos de aorta se registraron en gramos fuerza como unidad de medida.

10. RESULTADOS

10.1. Determinación de peso corporal, consumo de alimento y agua

Se encontró una disminución de peso corporal en las ratas del grupo diabético y diabético + AL, comparado con los grupos controles. Esto concuerda con la pérdida de peso característica de la DM (Fig. 4). Se midió el consumo de agua y alimento cada 3 días, durante las 2 semanas del periodo experimental. Se observó un aumento en el consumo de alimento en los grupos diabéticos, siendo este un síntoma característico de la diabetes (polifagia) respecto a las ratas control (Fig. 5). Adicionalmente, se observó un aumento en el consumo de agua (polidipsia) en las ratas diabéticas comparado con las ratas control (Fig. 6).

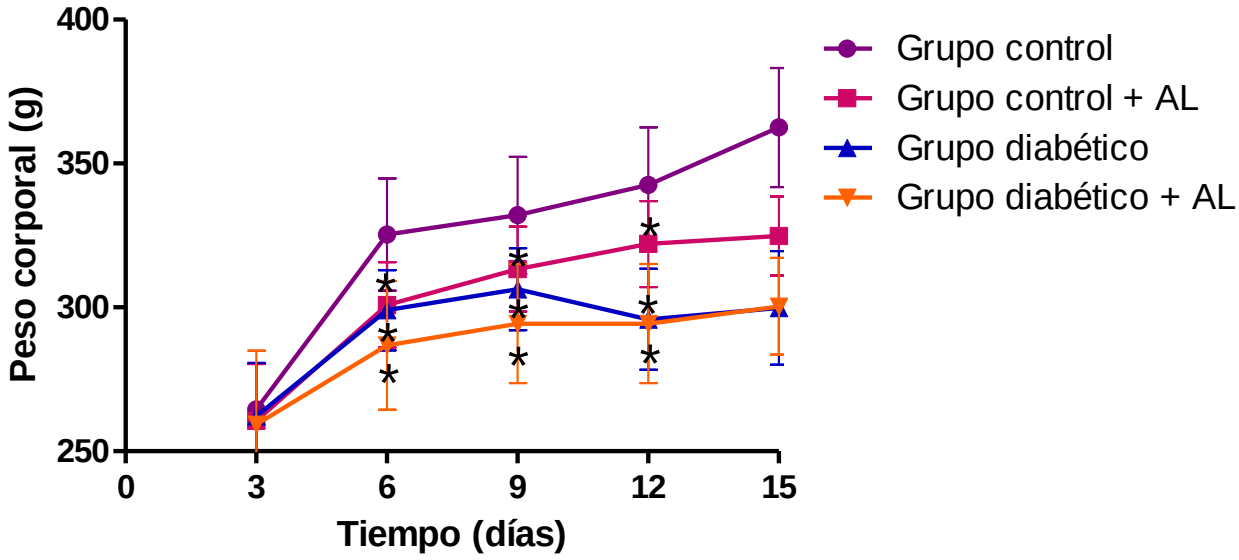

Figura 4. Peso corporal durante el tratamiento. Los valores representan las medias (n = 6) ± el error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey. *P < 0.05 vs Grupo control.

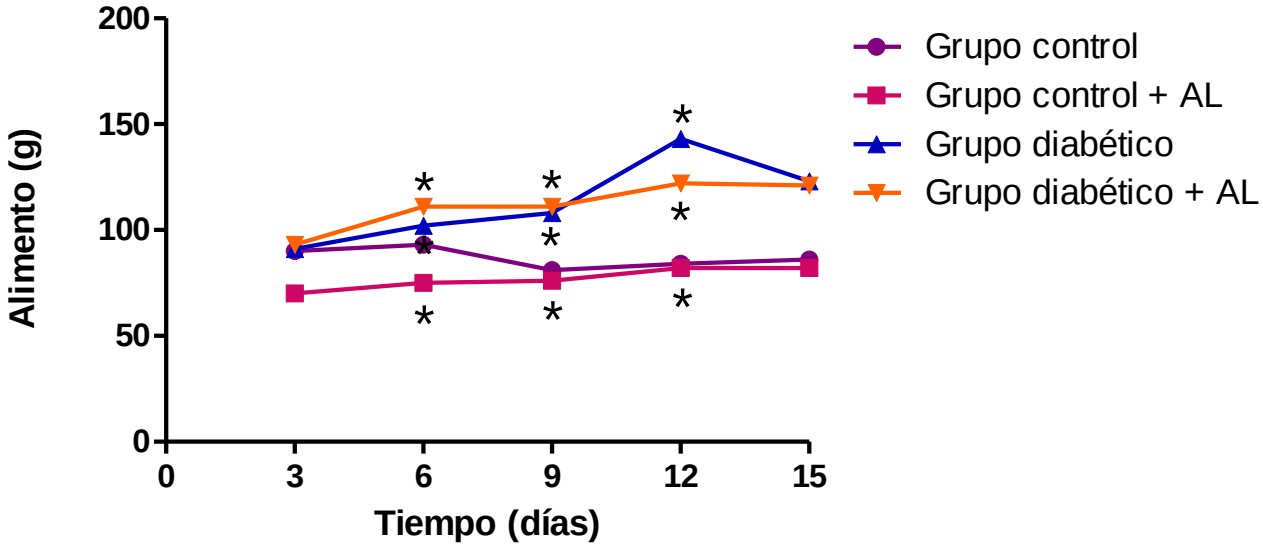

Figura 5. Consumo de alimento. Los valores representan las medias (n = 6) ± el error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey**.** *P < 0.05 vs Grupo control**.**

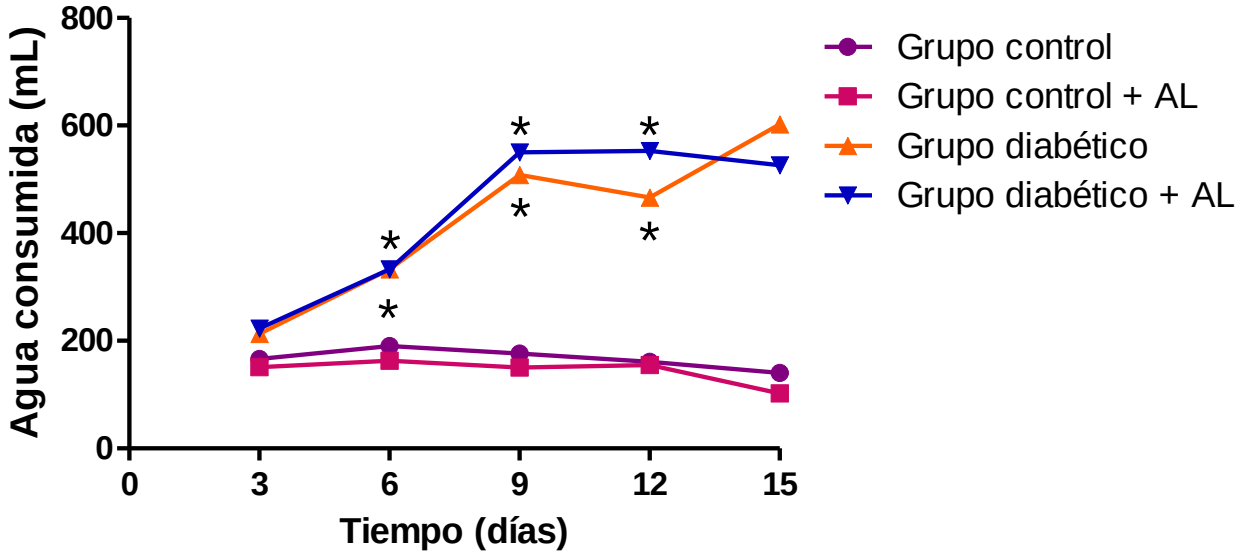

Figura 6. Consumo de agua. Los valores representan las medias (n = 6) ± el error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey. *P < 0.05 vs Grupo control, Grupo control + AL.

10.2. Prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa

Se observó una disminución en los niveles de glucosa en sangre en los grupos con tratamiento, demostrando el efecto hipoglucémico del AL en la DM. El grupo control + AL respecto al grupo control y el grupo diabético + AL respecto al grupo diabético (Fig. 7).

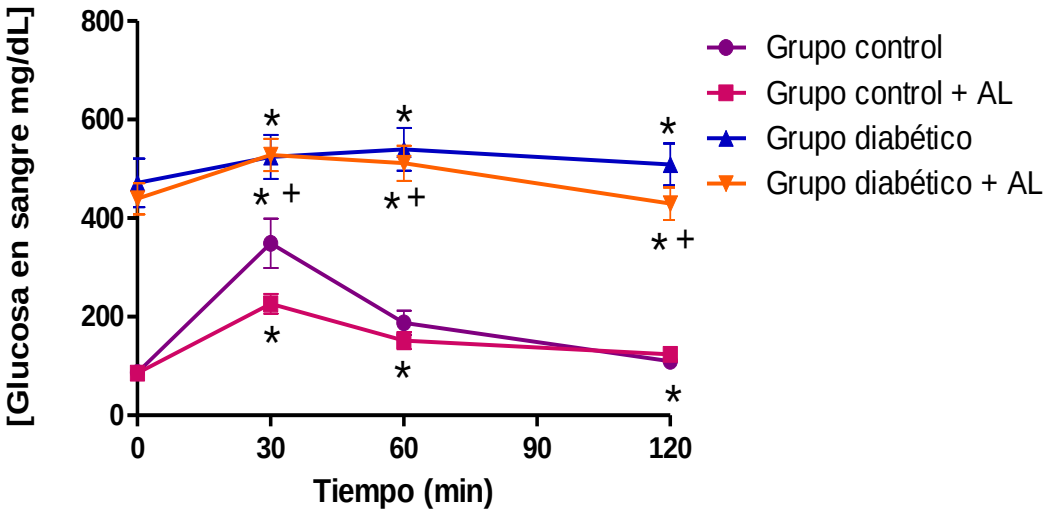

Figura 7. Prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa. Los valores representan la concentración de glucosa en sangre posterior a la administración vía IP de glucosa (2 g/kg de peso corporal). Los datos representan la media (n=6) ± el error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey *P < 0.05 vs Grupo control. ⁺P < 0.05 vs Grupo diabético.

10.3. Prueba de resistencia intraperitoneal a la insulina

Dos días después de realizar la prueba de tolerancia a la glucosa, se realizó un control de niveles de glucosa en sangre y posteriormente se les administró vía intraperitoneal insulina (1 UI/Kg).

La insulina disminuyó los niveles de glucosa en sangre de todos los grupos, sin embargo, en las ratas tratadas con AL se observó una disminución de los niveles de glucosa del grupo diabético + AL (Fig. 8). Los grupos controles se mantuvieron en los mismos niveles de glucosa en sangre.

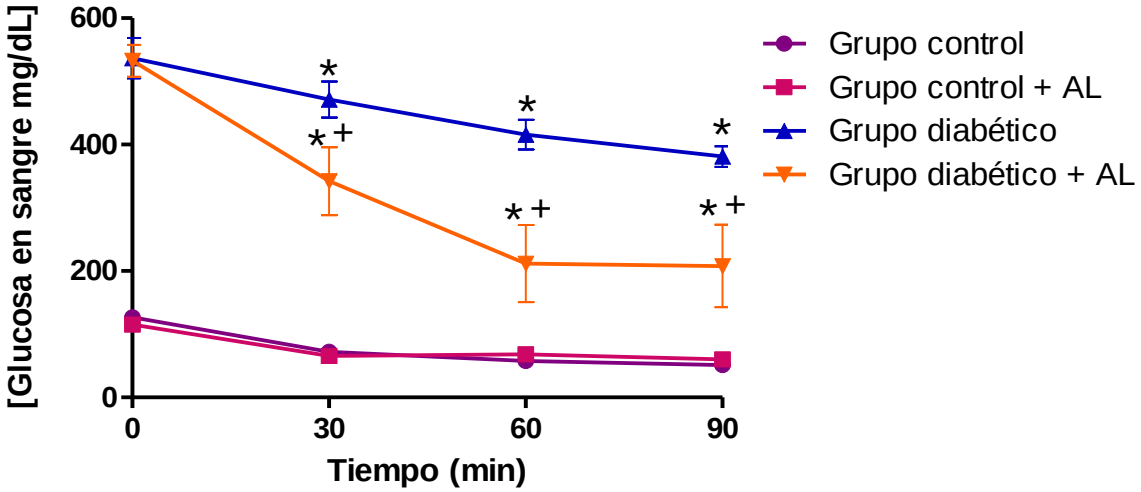

Figura 8. Prueba de resistencia intraperitoneal a la insulina. Los valores representan la concentración de glucosa en sangre posterior a la administración de insulina (1 UI/kg de peso corporal). Los datos representan la media (n=6) ± el error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey. *P < 0.05 vs Grupo control, Grupo control + AL. $^{+}$P < 0.05 vs Grupo diabético.

10.4. Cuantificación de triacilglicéridos séricos

El tratamiento con AL durante las 2 semanas del periodo experimental disminuyó los niveles de TG séricos en ratas. Se observó una disminución en la concentración de TG séricos en las ratas del grupo control + AL respecto al grupo control. Entre los grupos diabéticos no hubo diferencia (Fig. 9).

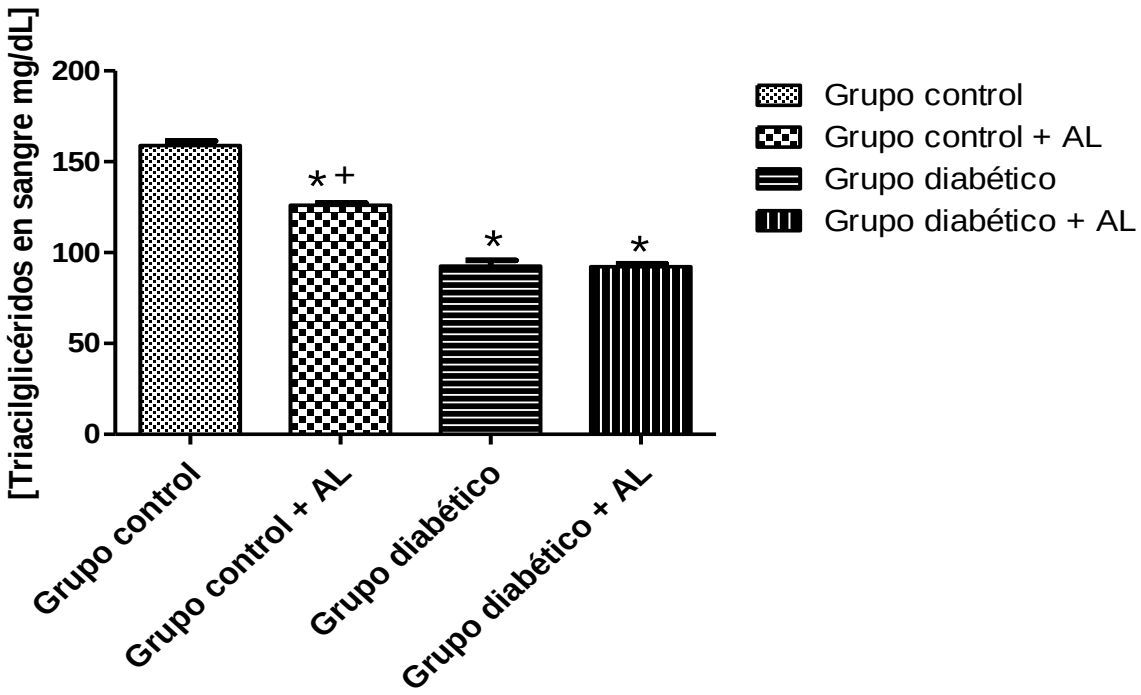

Figura 9. Cuantificación de triacilglicéridos séricos. Los valores representan la media de la concentración TG séricos (n=6) ± el error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey. *P < 0.05 vs. Grupo control. $^{+}$P < 0.05 vs. Grupo diabético, Grupo diabético + AL.

10.5. Cuantificación de triacilglicéridos hepáticos

El tratamiento con AL durante 2 semanas disminuyó la concentración de triacilglicéridos hepáticos. Se observó una disminución en el grupo diabético + AL en comparación al grupo diabético. El grupo control + AL también tuvo una disminución comparado con el grupo control (Fig. 10).

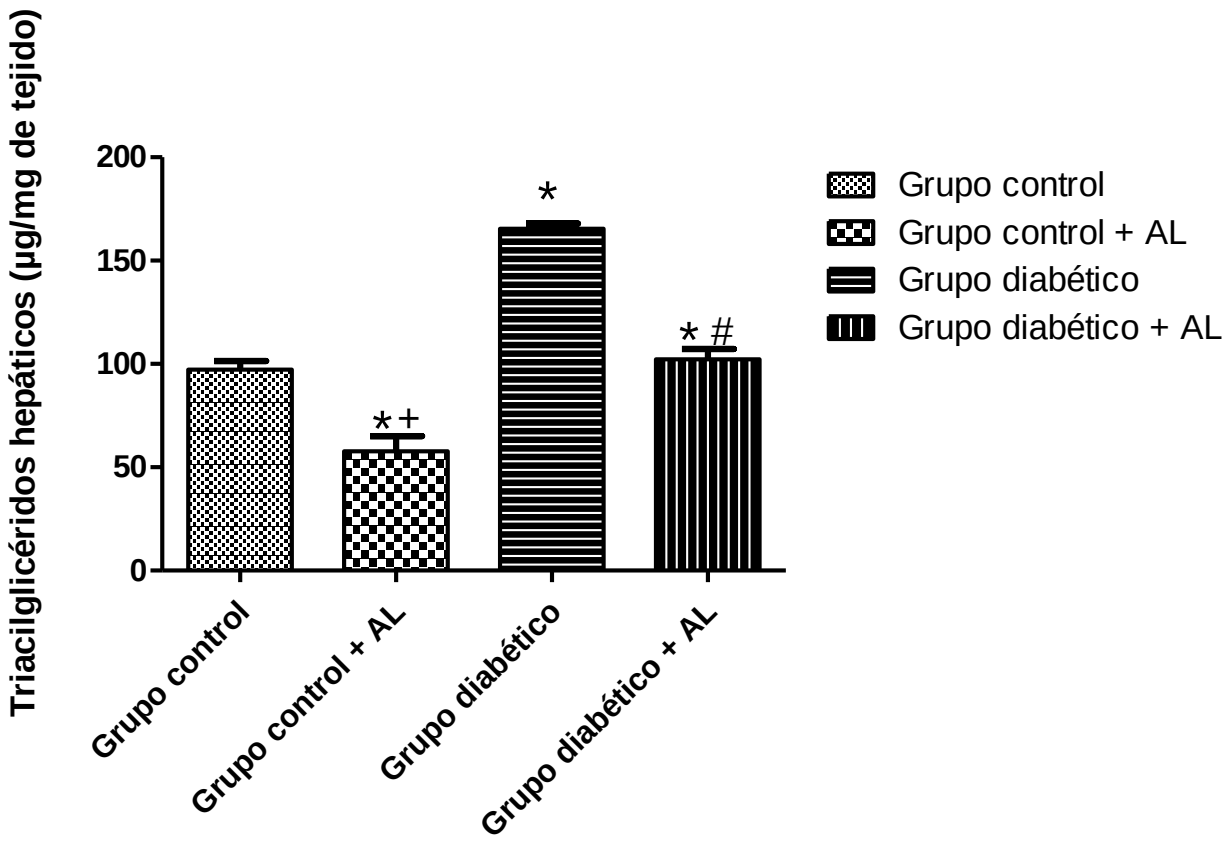

Figura 10. **Cuantificación de triacilglicéridos hepáticos**. Los valores representan la media (n = 6) ± el error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey. *P < 0.05 vs. Grupo control. $^{+}$P< 0.05 vs Grupo control. $^{\#}$P < 0.05 vs Grupo diabético.

10.6. Cuantificación de la contracción arterial en aortas

Para evaluar el efecto del AL en la contracción vascular *ex vivo* de las ratas con diabetes experimental se realizaron curvas sobre la respuesta a la fenilefrina (agonista selectivo por los receptores α1) en anillos de aorta con y sin endotelio de ratas con diabetes experimental.

En las ratas diabéticas tratadas con AL se observó una mayor contracción en respuesta a fenilefrina que en su control en los anillos sin endotelio (SE). El grupo control + AL comparado con el grupo control tuvo una menor contracción. El grupo diabético comparado con el grupo control tuvo una menor contracción (Fig. 11).

Se observó en el grupo diabético + AL, una menor contracción en respuesta a fenilefrina que en su control en los anillos con endotelio (CE). El grupo control + AL comparado con el grupo control se mantuvo la contracción. El grupo diabético comparado con el grupo control tuvo mayor contracción. El grupo diabético + AL comparado con el grupo diabético tuvo menor contracción en respuesta a la fenilefrina (Fig. 12).

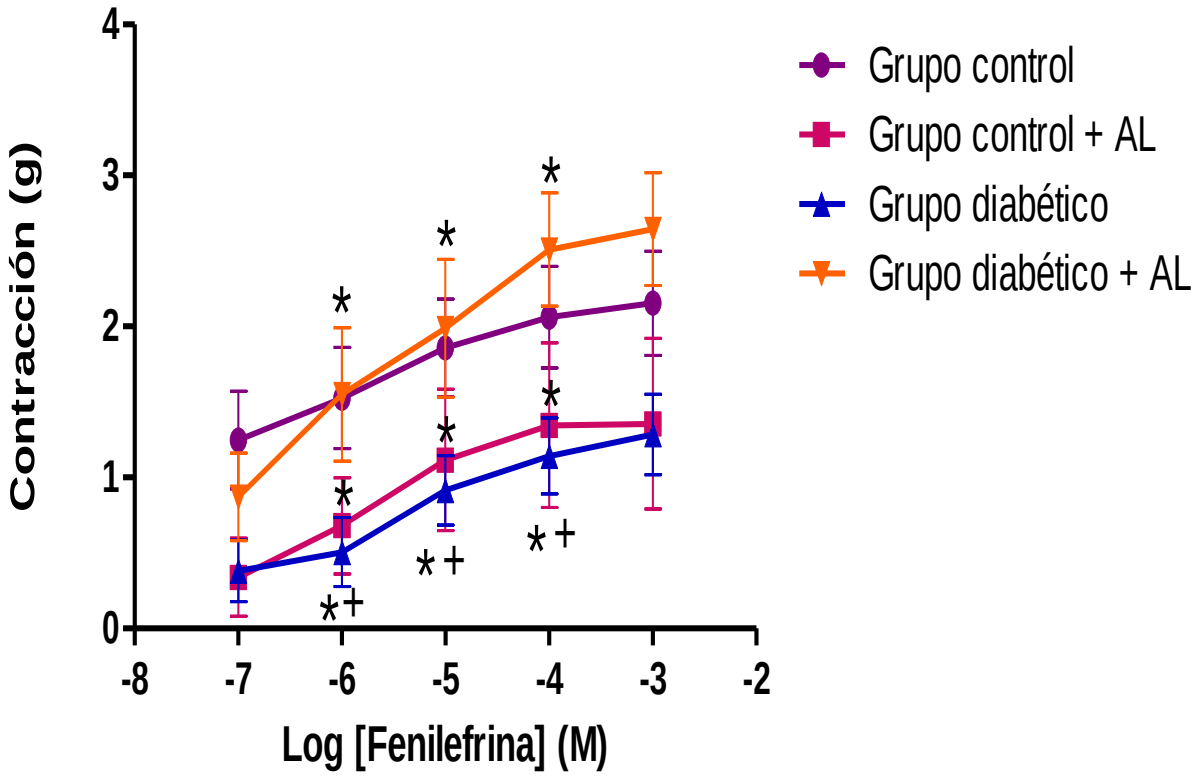

Figura 11. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en anillos de aorta sin endotelio de ratas con diabetes experimental tratadas con ácido lipoico. Efecto del ácido lipoico (AL) *ex vivo* sobre la contracción arterial en aortas de ratas. Cada punto representa el promedio de una N= 6 ± error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey. *P < 0.05 vs. Grupo control. $^{+}$P < 0.05 vs Grupo diabético + AL.

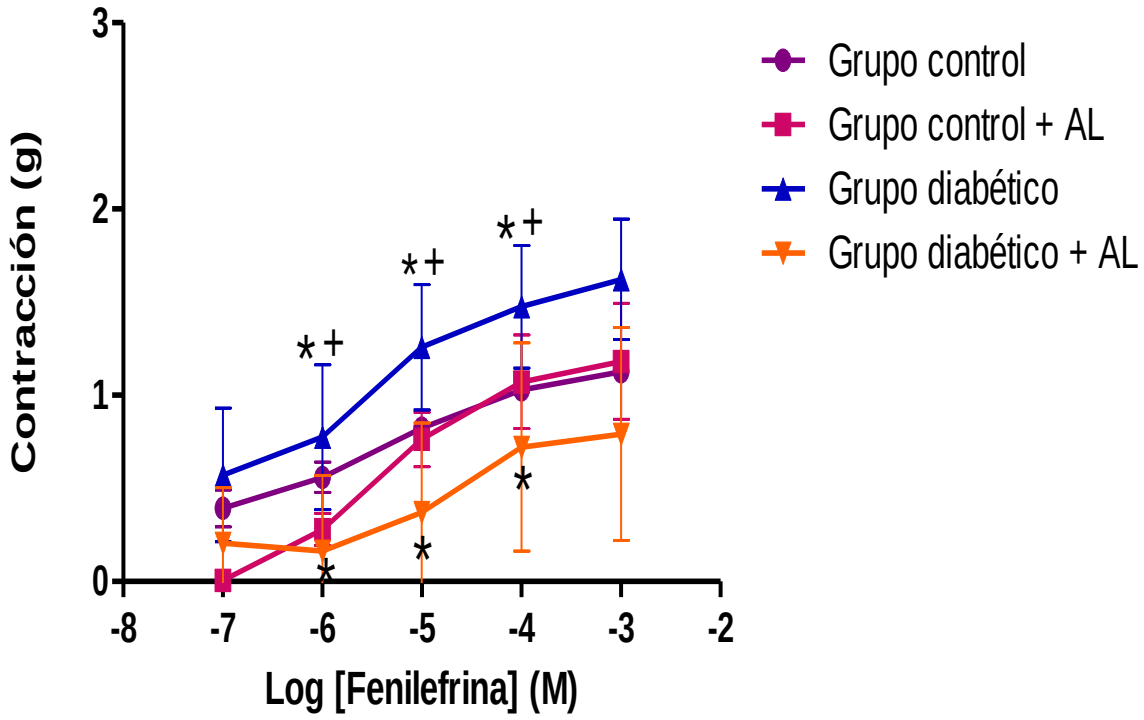

Figura 12. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en anillos de aorta con endotelio de ratas con diabetes experimental tratadas con ácido lipoico. Efecto del ácido lipoico (AL) ex vivo sobre la contracción arterial en aortas de ratas. Cada punto representa el promedio de una N= 6 ± error estándar. Se realizó un ANOVA seguida de una prueba de Tukey. *P < 0.05 vs. Grupo control, Grupo control + AL. $^{+}$P < 0.05 vs Grupo diabético + AL.

11. DISCUSIÓN

La diabetes es una enfermedad a nivel mundial que afecta a toda la población y está asociada a diferentes complicaciones, como son la dislipidemia, la esteatosis hepática, el síndrome metabólico, entre otras, y también a enfermedades cardiovasculares de las cuales el factor más importante es la hipertensión arterial, la cual se desarrolla por la alteración del sistema cardiovascular.

Los tratamientos farmacológicos para éstas enfermedades tienen efectos adversos, por lo que se busca encontrar alternativas como son el uso de micronutrientes tales como el ácido lipoico. Se ha demostrado que el AL tiene efectos hipoglucémicos, hipolipemiantes y antioxidantes. Actúa como un cofactor esencial de las enzimas respiratorias mitocondriales, por ejemplo, la piruvato deshidrogenasa. Además, es el cofactor principal para la producción de energía en las mitocondrias (Ragab *et al*, 2017). Su capacidad antioxidante protege las células pancreáticas y es capaz de estimular la captación de glucosa en el músculo, mejorando la sensibilidad a la insulina y colaborando en el control de los niveles de glucosa en sangre.

En el presente trabajo se usó un modelo experimental de ratas de la cepa Wistar a las cuales se les indujo diabetes experimental por la administración vía intraperitoneal de STZ. El efecto benéfico antioxidante del AL en los síntomas y signos neuropáticos se ha demostrado, consistentemente, en forma experimental y en varios ensayos clínicos controlados, sobre todo por sus efectos en el estrés oxidativo. En un modelo murino de diabetes inducido por STZ, demostraron que el AL, mejora el flujo sanguíneo de los nervios afectados por la diabetes; así mismo, reduce el estrés oxidativo al aumentar la actividad del glutatión, con lo que mejora la velocidad de conducción nerviosa (Brito *et al*., 2007).

La efectividad del AL ha sido comprobada en multitud de estudios en pacientes con DM2 y se han obtenido buenos resultados. Además de los efectos sobre la glucemia, el AL protege del daño vascular renal, reduce los síntomas de la neuropatía y mejora la función nerviosa. Su actividad en la protección de las células nerviosas

se debe a su capacidad de ser soluble tanto en grasa como en agua. lo que le permite alcanzar zonas de los nervios poco accesibles y protegerlos de la oxidación.

Durante la diabetes, además de la hiperglucemia, un síntoma característico de la enfermedad, es la pérdida de peso, que al no poderse metabolizar los carbohidratos se busca otra fuente de energía, como los lípidos del tejido adiposo o las proteínas del músculo esquelético. El tratamiento tuvo una duración de 15 días en los cuales se pesaron cada tercer día a las ratas de los 4 grupos y de igual forma de midió la cantidad de alimento y agua consumidos, observándose una pérdida de peso en los grupos diabéticos, así como un aumento en el consumo de agua y alimento, que está de acuerdo con los síntomas que se presentan en la diabetes.

Las pruebas de tolerancia IP a la glucosa y de resistencia IP a la insulina demostraron una tendencia a disminuir los niveles de glucosa en sangre con respecto al tiempo de los grupos diabéticos + AL por lo que se observa el efecto hipoglucemiante del AL.

La deficiencia o resistencia a la insulina promueve un estado de dislipidemia, en la cual, debido a la activación de lipasas, se promueve un aumento en la acumulación de TG séricos y hepáticos, debido a la acumulación de ácidos grasos provenientes del aumento de la lipólisis del tejido adiposo (Alexopoulos *et al*., 2019). En el presente trabajo, se observó una disminución en los TG séricos entre los grupos control y control + AL, pero no hay diferencia entre los grupos diabéticos. Por otro lado, en los TG hepáticos se observó una disminución en los grupos con tratamiento en comparación con los grupos control y diabético. Demostrando así su efecto hipolipemiante.

En los estudios de reactividad vascular, en las ratas tratadas con AL se observó una mayor contracción en el grupo diabético + AL que en el control sin endotelio (SE). Esto se debe a que durante de DM se generan ROS que provocan que el NO, al no tener el endotelio se contraiga más. Por lo tanto, las aortas de las ratas diabéticas CE se contraen más que las aortas de las ratas controles. Para ello, se han realizado estudios *in vivo* que han demostrado que la acción de distintos vasoconstrictores se puede potenciar por la ausencia del endotelio, siendo que el

endotelio modula la respuesta contráctil del músculo liso vascular por medio de la liberación de NO que contrarresta la acción del vasoconstrictor (Brian y Kennedy, 1993). Los resultados obtenidos de los demás grupos fueron: el grupo control + AL comparado con el grupo control tuvo una mayor contracción. El grupo diabético comparado con el grupo control tuvo una menor contracción. El grupo diabético + AL comparado con el grupo diabético, tuvo mayor contracción en respuesta a la fenilefrina (Fig. 11). El endotelio sintetiza NO (vasodilatador), si el endotelio es eliminado, también el NO, por lo que habrá una mayor contracción, ya que no tendría endotelio que sintetizara NO. El NO dilata (relaja) la aorta.

En la aorta con endotelio (CE) el grupo diabético + AL disminuyó con respecto al grupo control. El grupo diabético se contrae más que el grupo control porque hay disfunción endotelial. Durante la DM se genera descontrol si el endotelio no trabaja adecuadamente, por ello los vasodilatadores no se pueden sintetizar correctamente. Si hay un estímulo vasoconstrictor y hay daño en el endotelio, tendrá un efecto constrictor. En ratas sanas con vasoconstricción el endotelio trabaja sintetizando NO y contrarresta el efecto constrictor de la fenilefrina. Al agregar fenilefrina en una aorta control con endotelio, el NO hizo que la aorta no se contraiga tanto. Esto quiere decir que el AL, reduce la disfunción endotelial en el grupo diabético con tratamiento. Los resultados obtenidos de los grupos fueron los siguientes: El grupo control + AL comparado con el grupo control se mantuvo la contracción. El grupo diabético comparado con el grupo control tuvo mayor contracción. El grupo diabético + AL comparado con el grupo diabético tuvo menor contracción en respuesta a la fenilefrina (Fig. 12). Como se observó en los resultados de reactividad vascular, el endotelio es importante en la regulación de la contracción vascular ya que mantiene el equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, debido a que en la diabetes mellitus ocurre la disfunción endotelial, los niveles de NO y PGs sufren alteraciones, dando como resultado un funcionamiento inadecuado del endotelio (Goligorsky *et al*., 2001). La DM puede afectar la función moduladora del NO a tres niveles: 1) modificando la síntesis de NO en las células endoteliales; 2) disminuyendo la biodisponibilidad del NO liberado; 3) modificando la sensibilidad del receptor (Chan *et al.,* 2000).

El AL presenta cualidades de preservar y mejorar la función cardiovascular gracias a que cuida los vasos sanguíneos, reduce la presión arterial, reduce el colesterol LDL y triacilglicéridos, aumenta el colesterol HDL (bueno) y reduce la susceptibilidad de las lipoproteínas a ser oxidadas; como consecuencia reduce el riesgo cardiovascular y mejora la sintomatología de las afecciones cardiovasculares.

12. CONCLUSIONES

1. El AL presentó un efecto hipoglucémico en ratas con diabetes experimental.
2. El AL presentó un efecto hipolipemiante en el hígado de ratas con diabetes experimental.
3. El AL disminuye la contracción en el grupo diabético + AL en anillos con endotelio lo que indica que puede atenuar los daños vasculares provocados por la DM y reduce el daño en la disfunción endotelial.

13. REFERENCIAS

Aguilera-Méndez, A., Boone-Villa, D., Nieto-Aguilar, R., Villafaña-Rauda, S., Saavedra-Molina, A., y Ventura-Sobrevilla, J. (2021). Role of vitamins in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. Pflugers Arch - Eur J Physiol. 474, 117–140. https://doi.org/10.1007/s00424-021-02619-x.

Alexopoulos, A. S., Qamar, A., Hutchins, K., Crowley, M. J., Batch, B. C., y Guyton, J. R. (2019). Triglycerides: emerging targets in diabetes care? Review of moderate hypertriglyceridemia in diabetes. Current diabetes reports, 19(4), 1-11.

American Diabetes Association. (2013). Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. https://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S67.

American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care; 44 (Supplement_1): S15–S33. https://doi.org/10.2337/dc21-S002.

Athyros, VG, Doumas, M., Imprialos, KP., Stavropoulos, K., Georgianou, E., Katsimardou, A., y Karagiannis, A. (2018). Diabetes y metabolismo lipídico. Hormonas 17, 61–67. https://doi.org/10.1007/s42000-018-0014-8.

Bequer, L., Gómez, T., Molina, JL., Artiles, D., Bermúdez, R., y Clapés, S. (2016). Acción de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal de la diabetes. Biomédica. 36:230-8. doi: http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2686.

Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. (1997). La farmacología del ácido lipoico antioxidante. Gen Pharmacol. 29 : 315–33.

Brian, J.R. and Kennedy, R.H. (1993). Modulation of cerebral arterail tone by endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 264; H1245-H1250.

Brito, C. C., Carvallo, F. B., Velasco, J. A., y Güitrón, E. C. (2007). Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido α-lipoico) en pacientes con neuropatía diabética sintomática: revisión. de México, 23(2), 151.

Cantú, B., Baizával, C., Aldrete, V., y Chávez, G. (2007). Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido α-lipoico) en pacientes con neuropatía diabética sintomática: revisión. Med Int Mex; 23:151-8. https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim072j.pdf.

Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Medicina Legal de Costa Rica, 34(2), 90-100.

Cervantes-Villagrana, R. D., y Presno-Bernal, J. M. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. Rev Endocrinol Nutr, 21(3), 98-106.

Chan, N. N., Vallance, P. and Colhoun, M. (2000). Nitric oxide and vascular responses in type I diabetes. Diabetologia 43: 137-147.

Cruz Hernández, J., Licea Puig, M. E., Hernández García, P., Yanes Quesada, M., y Salvato Dueñas, A. (2012). Disfunción endotelial y diabetes mellitus. Revista Cubana de Endocrinología, 23(2), 166-185.

Cuevas, A., y Alonso, R. (2016). Dislipidemia diabética. Revista Médica Clínica Las Condes, 27(2), 152-159.

Díaz-Flores, M., Baiza-Gutman, L. A., Ibáñez-Hernández, M. Á., Pascoe-Lira, D., Guzmán-Greenfel, A. M., y Kumate-Rodríguez, J. (2004). Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. Gaceta médica de México, 140(4), 437-448.

Esteller, P. (2005). Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. Nutr. Hosp. vol.20 no.1. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-.16112005000100003.

Fatemeh Hajizadeh-Sharafabad y Elham Sharifi Zahabi. (2020). Papel del ácido alfa-lipoico en la función vascular: una revisión sistemática de estudios de intervención humana, revisiones críticas en ciencia de los alimentos y nutrición, doi: 10.1080 / 10408398.2020.1861425.

Federación Internacional de Diabetes. (2019). Atlas de la Diabetes de la FID. Novena edición. https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf.

Federación Internacional de Diabetes. (2021). Datos y cifras. https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html.

Golbidi, S., Badran, M., y Laher, I. (2011). Diabetes and alpha lipoic Acid. Frontiers in pharmacology, 2, 69. https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00069.

Goligorsky, M.S. and Gross, S.S. (2001). The ins and outs of endotelial dysfunction: mucha ado about NO-thing. Drug News Perspect. 14(3):133-42.

Gomes, MB y Negrato, CA. (2014). Ácido alfa-lipoico como compuesto pleiotrópico con potencial uso terapéutico en diabetes y otras enfermedades crónicas. Diabetología y síndrome metabólico, 6 (1), 80. https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-80.

Gopar-Nieto, R., Ezquerra-Osorio, A., Chávez-Gómez, N. L., Manzur-Sandoval, D., y Raymundo-Martínez, G. (2021). How to treat hypertension? Current management strategies [¿Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? Estrategias de tratamiento actuales]. Archivos de cardiologia de Mexico, 91(4), 493–499. https://doi.org/10.24875/ACM.200003011.

Hernández, J. C., Puig, M. E. L., García, P. H., Marcel, E. A. A., y Quesada, M. Y. (2011). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio, 58(1), 4-15.

Hiep Nguyen y Vikas Gupta. (2021). Ácido alfa lipoico. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564301/.

INEGI. (2020). Defunciones registradas en 2020. Base de datos. SNIEG. Información de Interés Nacional.

Lamberts, E. (2014). Ácido Alfa Lipoico Resumen de acciones y documentación. https://lambertsusa.com/wp-content/uploads/2014/04/dosier-acido-alfa-lipoico.pdf.

Luc Rochette, Steliana Ghibu, Adriana Muresan y Catherine Vergely. (2015).Ácido alfa lipoico: mecanismos moleculares y potencial terapéutico en diabetes. Revista Canadiense de Fisiología y Farmacología. Volumen 93, Número 12. https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0353.

Méndez, A. A., Peña, E. B., Marin, H. U., Molina, A. S., Villa, D. B., & Mejía, C. F. (2013). Triglicéridos y su relación con el síndrome metabólico. Ciencia Nicolaita, (58), 51-66.

Okudan, N, Nurullahoglu, A., Gokbel, H., Canbilen, A., y Kara, I. (2011). Alpha Lipoic Acid Treatment Improved Endothelium-dependent Relaxation in Diabetic Rat Aorta. Volume 131 Issue 5 Pages 739-74. https://doi.org/10.1248/yakushi.131.739.

Organización Mundial de la Salud. (2021). Diabetes. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.

Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. (1995). Ácido alfa-lipoico como antioxidante biológico. Free Radic Biol Med; 19: 227–250.

Parcero-Valdés, J. J. (2021). Dislipidemia diabética. Cardiovascular and Metabolic Science, 32(S3), 168-172.

Ragab A, Samy A, Mostafa T. (2017). The Potential Role of α-lipoic acid in Diabetes Mellitus. https://www.researchgate.net/publication/321384471_The_Potential_Role_of_a-lipoic_acid_in_Diabetes_Mellitus.

Reyes Sanamé, F. A., Pérez Álvarez, M. L., Alfonso Figueredo, E., Ramírez Estupiñan, M., y Jiménez Rizo, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Correo científico médico, 20(1), 98-121.

Rodríguez, H. G. R., & Méndez, J. D. (1994). Diabetes mellitus experimental. Ciencia Veterinaria, México, 6, 347-377.

Rosas, G. E. A., Carrasco, Ó. R., Chávez, A. G., y Estévez, J. (2003). Disfunción endotelial e hipertensión arterial. Medicina Interna de México, 19(4), 221.

Ross SM. (2006). Aplicaciones clínicas del ácido lipoico en la diabetes mellitus tipo II. Práctica de enfermeras holistas; 20: 305-306.

Saavedra, M., Godínez, H., Manzo, A., y Urquiza, M. (2007). Respuestas vasculares y mitocondriales en la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Ciencia Nicolaita No. 48.

Singh, U. y Jialal, I. (2008). Suplementación con ácido alfa lipoico y diabetes. Revisiones de nutrición, 66 (11), 646–657. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x (Retracción publicada Nutr Rev. 2012 ago;70(8):482).

Tagle Luzárraga, M. (2000). Diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia diabética: un enfoque actualizado. Educ. méd. contin, 2-6.

Tibullo, D., Li Volti, G., Giallongo, C., Grasso, S., Tomassoni, D., Anfuso, C. D., Lupo, G., Amenta, F., Avola, R., y Bramanti, V. (2017). Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society, 66(11), 947–959. https://doi.org/10.1007/s00011-017-1079-6.

Vallejo, E. Z., Rojas, A. V., y Torres, O. B. (2017). Una poderosa herramienta en la medicina preventiva del cáncer: los antioxidantes. El Residente, 12(3), pp. 104-111.