



EL SABER DE MIS HIJOS
PARA MI GRANDEZA

UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL SUR

DIVISION DE CIENCIAS E INGENIERIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUIMICO-BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

EFFECTO DE NANOPARTICULAS DE PLATA SINTETIZADAS MEDIANTE QUIMICA VERDE EN DIABETES EXPERIMENTAL

TESIS PROFESIONAL PRACTICA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO BIOLOGO CLINICO

PRESENTA

Miguel Angel Soto Covarrubias

NAVOJOA, SONORA

AGOSTO DEL 2015

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

UNIVERSIDAD DE SONORA
DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERIA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS

Efecto de Nanopartículas de Plata Sintetizadas Mediante Química Verde en Diabetes Experimental.

TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA

Que para obtener el título de:

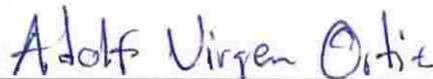
QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

Miguel Angel Soto Covarrubias

FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado designado para revisar la Tesis Profesional de **Miguel Angel Soto Covarrubias**, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico.



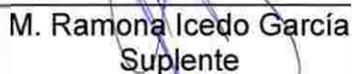
Dr. Adolfo Virgen Ortiz
Director de Tesis



Dr. Jesús Alfredo Rosas Rodríguez
Secretario



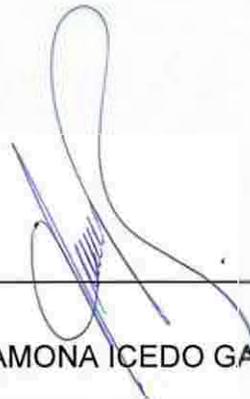
Q.B. Martín Gustavo Echeverría Jacobo
Vocal



M. Ramona Icedo García
Suplente

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permite y agradece las citas breves del material contenido en este trabajo sin permiso especial de los autores, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente a los autores y a la Universidad de Sonora, Unidad Regional Sur. La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos en este trabajo de tesis, deberá dar créditos a la Universidad de Sonora, previa aprobación del manuscrito en cuestión del director de tesis.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above a solid horizontal line.

M.C. RAMONA ICEDO GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

- A **Dios** por todas las bendiciones, lecciones y permitirme concluir este trabajo para continuar con mi formación profesional.
- A la **UNIVERSIDAD DE SONORA** por haberme formado como profesionista.
- A mi **Familia**, En especial a mis padres, hermanas y abuelo a quienes agradezco y dedico este trabajo, porque son el pilar de apoyo más fuerte que pueda tener. Así como a mis abuelos que ya no están físicamente pero siempre están conmigo.
- A mi prima, colega y amiga **Paola**, porque sin ella y sin su ayuda no hubiese sido posible completar este trabajo. Así como a todas las personas que colaboraron con mi trabajo de tesis.
- A todos los buenos compañeros y colegas que me mostraron su apoyo en todo momento y en especial a mis buenos amigos **María y Jesús** por los buenos momentos compartidos.
- A **Lupito** por su amistad y toda su ayuda en la etapa experimental de este trabajo
- A mi asesor y director de tesis, el **Dr. Adolfo Virgen**, por la amistad y confianza brindada porque gracias a él ha sido posible iniciar y completar este trabajo.

- A cada uno de mis sinodales, el **Dr. Alfredo Rosas**, la **M.C. Ramona Icedo** y al **Q.B. Martín Echeverría** porque los admiro y cada uno me mostró su apoyo y confianza en todo momento.
- A mis profesores por su conocimiento y experiencia, en particular a los maestros **Ximena** y **Luis** porque siempre encontré en ellos un buen apoyo académico y de amistad.
- A todo el personal del **Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas** en Colima por su amabilidad y apoyo, en especial al **Dr. Jesús Muñiz** y **Víctor** por sus enseñanzas.

Miguel Angel

CONTENIDO

FORMA APROBACIÓN.....	II
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL.....	III
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.....	IV
CONTENIDO.....	VI
LISTA DE TABLAS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
OBJETIVOS.....	XII
Objetivo General.....	XII
Objetivos Específicos.....	XII
RESUMEN.....	XIII
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	4
DEFINICIÓN DE DIABETES.....	4
EPIDEMIOLOGÍA DE DIABETES.....	5
CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE DIABETES.....	12
Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1).....	12

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).....	13
Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).....	13
Diabetes de Tipo Específico.....	14
FISIOPATOLOGÍA DE DIABETES.....	17
Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1).....	22
Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).....	23
Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).....	25
Diabetes de Tipo Específico.....	27
DIAGNÓSTICO DE DIABETES.....	28
Hemoglobina Glicada Fracción A1c (HbA1c).....	29
Glucosa en Plasma en Ayuno (FGT).....	31
Prueba de Tolerancia a Glucosa Oral (OGTT).....	31
Prueba Aleatoria de Glucosa Plasmática.....	31
TRATAMIENTO DE LA DIABETES.....	33
No Farmacológicos.....	33
Farmacológicos.....	34
Insulina.....	34

Fármacos Orales.....	36
Otras Alternativas de Tratamiento Menos Comunes.....	37
Trasplante de páncreas.....	37
Trasplante de Islotes celulares pancreáticos.....	38
Trasplante de células madre.....	39
NANOMEDICINA Y SUS APORTACIONES AL ESTUDIO DE DIABETES.....	40
Química Verde.....	43
Diagnóstico y Monitoreo de Diabetes.....	45
Nanosensores de Glucosa.....	46
Suministro de Insulina.....	48
Tratamiento de Estrés Oxidativo Inducido por Diabetes.....	50
Nanopartículas de Plata.....	51
MATERIALES Y MÉTODOS.....	52
Modelo de Experimentación.....	52
Mediciones Control.....	52
Síntesis y Caracterización de Nanopartículas de Plata.....	53

Modelo de Diabetes.....	54
Diseño Experimental.....	54
Análisis Estadístico.....	55
RESULTADOS Y DICUSIÓN.....	57
Estandarización del Modelo de Diabetes.....	57
Medición de Glucosas Basales.....	58
Curvas de Tolerancia a Glucosa.....	60
CONCLUSIONES.....	65
REFERENCIAS.....	66

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Incidencia de diabetes mellitus.....	7
2.	Tasa de mortalidad por DM2.....	11
3.	Tipos de hiperglicemias.....	16
4.	Pruebas diagnóstico para DM.....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Tasa de mortalidad por entidad federativa de DM.....	9
2.	Distribución porcentual de defunciones por principales causas de muerte.....	10
3.	Glucólisis.....	19
4.	Mecanismo de liberación de insulina.....	20
5.	Ejemplo de curva de tolerancia a glucosa.....	32
6.	Aplicaciones de la nanotecnología.....	47
7.	Etapas del proceso de experimentación.....	56
8.	Glucosa basal en ayunas.....	59
9.	Curvas de tolerancia a glucosa.....	62

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la actividad antidiabética de nanopartículas de plata, sintetizadas mediante química verde utilizando un extracto de *Rumex hymenosepalus*, en diabetes experimental.

Objetivos Específicos

- Estandarización del modelo de diabetes experimental en rata utilizando el fármaco estreptozotocina.
- Evaluar efecto de nanopartículas de plata sobre los niveles de glicemia en ayunas, en ratas sanas y diabéticas.
- Determinar el efecto de las nanopartículas de plata en ratas sanas y diabéticas cuando son sometidas a una carga de glucosa.

RESUMEN

La nanomedicina aplicada a sistemas biológicos busca nuevas alternativas de diagnóstico y tratamiento a diversas enfermedades. Las Nanopartículas de plata (NPAg) tienen aplicaciones en el campo de la medicina, actuando como biosensores, presentar actividad antimicrobiana, reducción de toxicidad celular y mejora en los procesos de cicatrización de heridas.

Las Nanopartículas son sintetizadas en base a distintos métodos tanto físicos como químicos, sin embargo, ha nacido la preocupación por reducir a la medida de las posibilidades los productos de deshecho que dañan tanto al ser humano como al medio ambiente siendo así se ha apoyado la idea de la "síntesis verde" la cual consiste en aprovechar métodos y materias primas naturales menos contaminantes para este fin.

Diabetes Mellitus es un desorden metabólico de alto impacto negativo a nivel mundial que conlleva tratamientos difíciles e incómodos a los pacientes. Hoy en día la búsqueda de propuestas a nuevas alternativas más amigables y menos dolorosas promete al paciente diabético una mejor calidad de vida. Estructuras nanométricas, en especial las nanopartículas ya tienen aplicación en modelos y pacientes diabéticos, de tal manera que investigar y proporcionar información de otras posibles aplicaciones de distintas nanopartículas metálicas, como nanopartículas de plata, en diabetes es interesante.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la actividad antidiabética de nanopartículas de plata sintetizadas mediante química Verde en diabetes experimental. Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar (n=12), con un peso promedio de 150 ± 12 gr al inicio de los experimentos. Como parámetros control se evaluaron los niveles de glicemia en ayunas y se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa. Posteriormente, se administró intraperitonealmente (i.p) estreptozotocina (STZ) (disuelta en buffer citrato pH = 4.5) a una dosis de 55 mg/kg de peso para inducir la diabetes, 9 días después se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa y se midieron los niveles de glicemia para determinar que las ratas fueran hiperglicémicas. Enseguida, las ratas fueron divididas en 2 grupos: ratas diabéticas y ratas diabéticas con tratamiento. Este último grupo junto con el grupo de ratas control con tratamiento recibieron una dosis única de 150 μ g/kg de NPAg vía i.p durante 9 días. Post-tratamiento se evaluaron sus efectos antidiabéticos. Las NPAg no alteran los niveles de glicemia de las ratas sanas (103.5 ± 4.4 y 107.75 ± 8.32 mg/dL control y tratadas respectivamente). Posterior a la administración de STZ se obtuvieron niveles de glicemia promedio de 315.2 ± 36.1 mg/dL. Con el tratamiento de NPAg por 9 días los niveles de glicemia en las ratas diabéticas disminuyeron significativamente a un promedio de 159 mg/dL en comparación al grupo de ratas diabéticas control. Los datos obtenidos, de momento sugieren que las NPAg tienen un efecto antihiperglicémico

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un desorden metabólico crónico-degenerativo caracterizado por una hiperglicemia sostenida. Según la naturaleza de la enfermedad, el páncreas, la insulina que debe producir o los receptores de esta no funcionan de manera adecuada lo que se ve reflejado en la hiperglicemia sostenida (OMS, 2014). Por lo anterior, las células de los diferentes tejidos no son capaces de internalizar la glucosa del torrente sanguíneo y no es aprovechada para la producción de energía, como consecuencia, esta incapacidad reúne características que un paciente diabético presenta (Cervantes y Presno, 2013).

Se reportan 4 grupos distintos de diabetes según el origen causante: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus gestacional y otros tipos específicos de diabetes (ADA, 2013).

A beneficio de los pacientes diabéticos, algo novedoso es el uso de materiales nanométricos, su aplicación en medicina es denominada como nanomedicina y diversos reportes centran su atención en investigación para el tratamiento y monitoreo de pacientes diabéticos (Veiseh y cols. 2015), (Rahiman y Tantry, 2012).

Las Nanopartículas, es una de las aplicaciones de la nanotecnología con fuerte investigación en el área médica, son nanopartículas, de entre otros materiales, metálicas que comprenden su tamaño de 1 – 100 nm. Las propiedades que pueda adquirir una nanopartícula metálica radican en el tamaño, la forma y las

propiedades de carga que puedan adquirir en su proceso de síntesis (Auffan y cols. 2009).

Las nanopartículas metálicas y otros nanomateriales son sintetizados por diferentes métodos tanto químicos como físicos que va desde el control de la temperatura y presión hasta el uso de agentes reductores tanto orgánicos como inorgánicos. (Zanella, 2012) La síntesis por química verde nace del esfuerzo por reducir los agentes contaminantes generados en la preparación, de entre otras cosas, los nanomateriales evitándose o reduciéndose al máximo el uso de materia prima no renovable así como de materiales tóxicos para el humano y el medio ambiente sin intervenir con el avance científico. De esta manera la síntesis por química verde representa un *plus* porque se evita el uso de sustancias sintéticas y en cambio se aprovechan las propiedades de agentes naturales (Salinas-Estevané y cols. 2012).

El uso de plantas es uno de los nuevos sustitutos de agentes reductores que se emplean en esta "síntesis verde" se aprovechan las propiedades reductoras de plantas ricas en polifenoles, que son compuestos químicos orgánicos ricos en grupos -OH con capacidad reductora importante, evitando de esta manera el uso de agentes reductores tóxicos. Esta manera de síntesis verde representa un método más amigable tanto con el medio ambiente como con la salud humana reduciendo de manera notable desechos y productos secundarios tóxicos y de difícil y peligrosa disposición (Rodríguez-León y cols. 2013).

Investigaciones han reportado el uso de nanopartículas metálicas en modelos de diabetes con efectos favorables sobre los niveles glicémicos (Alkaladi y cols. 2014). Sin embargo no hay reportes donde se indique el haber probado nanopartículas de plata en modelo de diabetes.

Por lo tanto en este trabajo se evaluó el efecto de Nanopartículas de plata sintetizadas por medio de química Verde en un modelo de diabetes experimental con el fin de buscar un efecto benéfico sobre los niveles de glicemia del modelo y de esta manera poder proporcionar datos útiles para una posible futura terapia alternativa, novedosa y más específica y menos dolorosa en comparación a los medicamentos y métodos que se usan en pacientes diabetes hoy en día.

DEFINICIÓN DE DIABETES

Diabetes del griego *diabétes*, que a su vez deriva del verbo *diabáino* "caminar", formado a partir del prefijo *dia*, "a través de", y *báino*, "andar, pasar" hace referencia a uno de los primeros síntomas de diabetes, la poliuria. *Mellitus* es una adopción de la lengua inglesa como sinónimo a "sacarina", "azucarada", o "miel" haciendo referencia a la presencia de glucosuria (Díaz-Rojo, 2004).

La Diabetes es una enfermedad crónico-degenerativa de afección sistemática asociada a niveles altos y sostenidos de glicemia. Se presenta cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no la puede utilizar adecuadamente (OMS, 2014). En diabetes, debido a un desorden metabólico de origen variable, la glucosa no puede internalizarse a la célula y por lo tanto no se genera energía química necesaria para tejidos y órganos. Específicamente, el páncreas limita o pierde su capacidad endocrina o los tejidos donde la insulina realiza su función efectora pierden su funcionalidad (Cervantes y Presno, 2013). La insulina, es la hormona indispensable en el metabolismo de glucosa en la célula (Atlas Diabetes, 2013).

EPIDEMIOLOGÍA DE DIABETES

En diabetes los niveles de glicemia permanecen altos, resultado de afecciones relacionadas a la hormona insulina. En ocasiones la diabetes es asociada a predisposición genética y hay personas más susceptibles que otras (IDF, 2013).

Diabetes mellitus es un grave problema de salud pública, donde su incidencia comprende del 1-5% de la población mundial, siendo el tipo más frecuente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa de 3-5 % de los casos de diabetes en el mundo; la DM2 el 95% de los casos, mientras que la diabetes mellitus gestacional tiene una afección en 4% de las mujeres embarazadas (IDF, 2013).

La Federación Internacional de Diabetes reportó que al finalizar el año 2013 diabetes causó 5.1 millones de muertes a nivel mundial con posibilidad de incrementar a 591 millones en los próximos 25 a 30 años. Hoy en día, 382 millones de personas a nivel mundial viven con diabetes. Más de 316 millones sufren tolerancia anormal a la glucosa que puede desencadenar en la enfermedad y para el 2035 se estima que la cifra ascienda alarmantemente a 471 millones de casos (IDF, 2013).

El INEGI reportó que en México hay una elevada tendencia a padecer diabetes sobre todo en personas con obesidad y sobrepeso que representa un factor de riesgo para padecer DM2. En el 2011, en el número de casos nuevos

se reportó mayor incidencia de diabetes en mujeres que en hombres (442 casos de 100 mil mujeres frente a 326 casos por cada 100 mil hombres) (INEGI, 2011). Además se reporta que al avanzar en edad, tanto en el grupo del género masculino como el femenino, la incidencia aumenta con una notoria marca después de los 60 años como se muestra en la Tabla 1 la incidencia de DM por 100 mil habitantes de cada grupo.

Según la Federación Internacional de Diabetes en 2011, 4.6 millones de vidas en promedio cobró la diabetes a nivel mundial (IDF, 2012 según INEGI). Más del 80% de las muertes son en países en vías de desarrollo medio bajo. Según la OMS para el año 2030 se estima que la diabetes será la séptima causa de muerte a nivel mundial (OMS, 2014).

En México el INEGI reportó que en 2010 se registraron 592,018 defunciones de las cuales 82,964 fueron atribuidas a diabetes. En el país de cada 100,000 personas que murieron, 70 se le atribuyeron a diabetes en el 2011. Entidades federativas con las más elevadas tasas de mortalidad se registraron en Distrito Federal, Veracruz y Puebla mientras que las tasas más bajas se registraron en Chiapas, Quintana Roo y Baja California Sur como se muestra en la Figura 1 con la descripción de tasa de mortalidad por entidad federativa por cada 100 mil habitantes (INEGI, 2013).

Tabla 1. Incidencia de diabetes mellitus por grupo de edad.

<i>Grupo de edad</i>	<i>Total</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
Menores de 10 años	3.83	3.55	4.13
10 a 14	10.85	8.85	12.93
15 a 19	17.73	14.14	21.34
20 a 24	46.59	34.66	58.02
25 a 44	280.47	240.69	316.67
45 a 49	977.69	828.15	1113.28
50 a 59	1363.83	1163.67	1545.06
60 a 64	1787.60	1636.57	1924.23
65 y mas	1249.29	1160.42	1325.11

Tomado de: INEGI, 2013

El estado de Sonora, Figura 1, cuenta con una tasa de mortalidad media respecto a otras entidades federativas. Del total de fallecimientos registrados en 2011, 11.3%, Figura 2, es atribuida a diabetes mellitus, representando un importante porcentaje de defunciones (INEGI, 2013).

Al igual que los reportes de tasas de morbilidad, las tasas de mortalidad por diabetes mellitus son más atribuidas a defunciones por DM2 que por DM1 representando la primera un porcentaje muy elevado respecto a la segunda (INEGI, 2013). La Tabla 2 muestra la tasa de mortalidad por diabetes mellitus tipo 2 por 100 mil habitantes de cada grupo de edad y sexo.

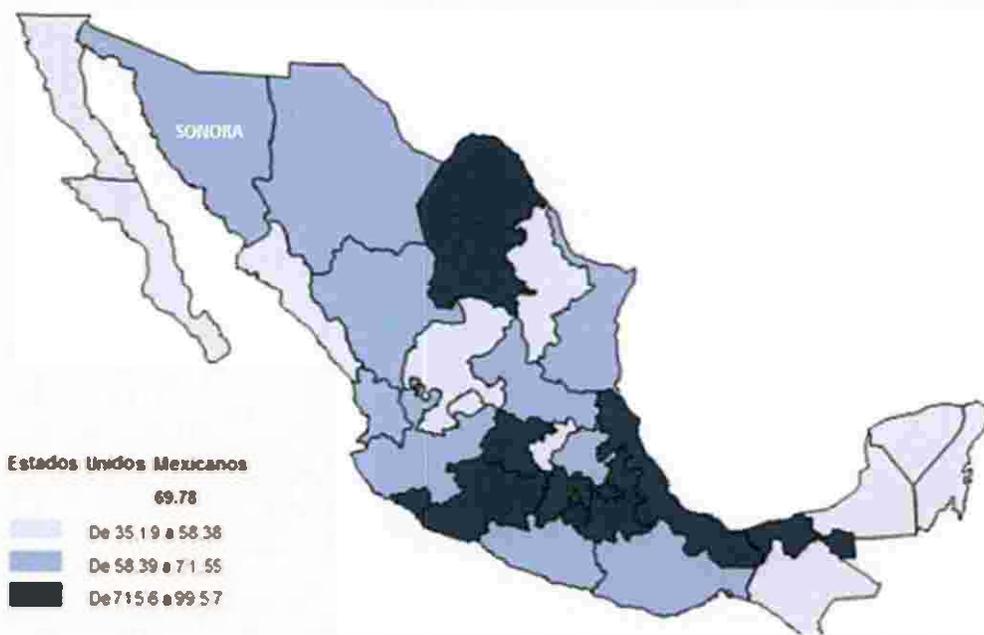


Figura 1: Tasa de mortalidad por entidad federativa a causa de DM.
(INEGI, 2013).

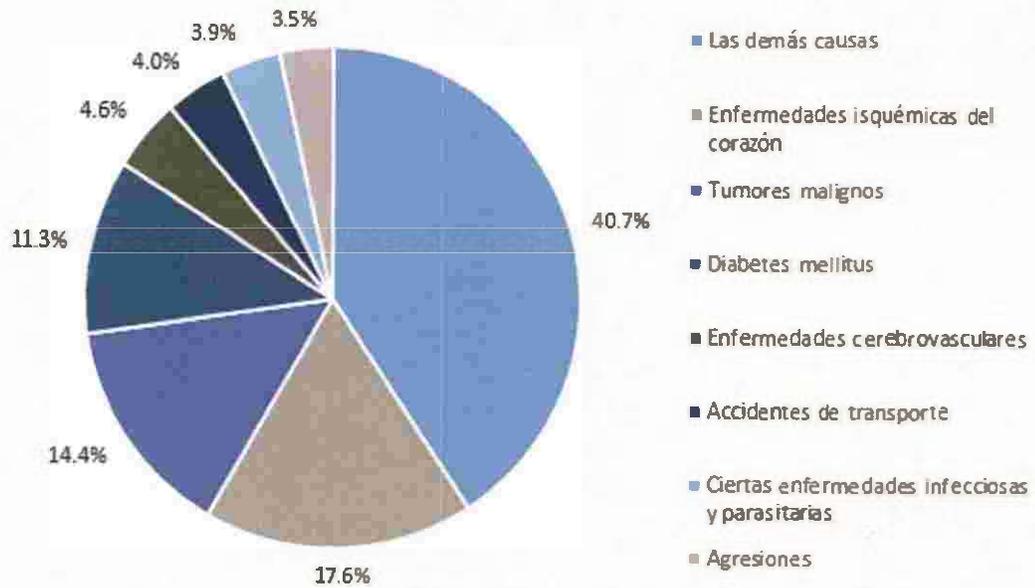


Figura 2: Distribución porcentual de defunciones por principales causas de muerte. DM representa un 11.3% del total. (INEGI, 2013).

Tabla 2. Tasa de mortalidad por DM2

<i>Grupo de edad</i>	<i>Total</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
20 a 29	0.51	0.67	0.37
30 a 39	4.04	5.12	3.06
40 a 49	23.70	29.20	18.69
50 a 59	89.47	98.96	80.87
60 a 64	193.23	202.57	184.78
65 a 74	316.71	321.13	312.80
75 a 79	498.44	480.79	513.48
80 y mas	638.47	584.19	680.61

Tomado de: INEGI, 2013.

CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE DIABETES

La diabetes y sus clasificaciones son un tipo de hiperglicemias patológicas la Tabla 3 (Cervantes y Presno, 2013) las enlista. La IDF al igual que la OMS proponen 3 tipos primarios Diabetes: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2 y Diabetes Mellitus Gestacional. La ADA a diferencia de las organizaciones anteriores destaca desde 1997 y aún con vigencia de una cuarta clasificación denominada: "otro tipo de diabetes específico" (diabetes de tipo secundario) donde las causas de diabetes son muy específicas. (ADA, 2013).

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

También conocida como insulino dependiente, la DM1 generalmente es causada por una reacción autoinmune en la que el organismo por medio del sistema inmunológico ataca las células que producen insulina (IDF, 2014). Las células β pancreáticas secretoras de insulina comienzan a destruirse y la enfermedad evoluciona desde una disminución de la secreción de insulina hasta no producirse por completo. La DM1 suele presentarse a edad temprana, donde se desconoce completamente la razón de su presencia y donde se sugiere que puede haber predisposición genética (IDF, 2013).

Este tipo de diabetes puede ser atribuida a dos causas diferentes (Cervantes y Presno, 2013): Autoinmune (1A) donde hay evidencia y se presentan marcadores indicadores de destrucción de células β del páncreas e ideopática

(1B) donde relativamente poca la población que recae en esta categoría, este tipo de pacientes presentan insulinopenia, su enfermedad no se asocia a marcadores autoinmunes. (ADA, diabetes care, 2013).

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

También llamada Diabetes no insulino dependiente, DM2 se debe a una utilización ineficaz de insulina (OMS, 2014) presentando resistencia a la insulina o deficiencia en sí de la función de la insulina (IDF, 2014). El resultado se ve reflejado en una hiperglicemia descontrolada. Este tipo de diabetes se presenta de manera más común en la etapa adulta, aunque cada vez más se presenta en niños y adolescentes (IDF, 2013). Los pacientes con tendencia a padecer DM2 con frecuencia comparten características como ser obesos, malos hábitos nutricionales y otros desordenes metabólicos (INEGI, 2013).

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

La DMG se puede presentar a lo largo del embarazo, principalmente en las etapas intermedia y tardía de la gestación, donde la mujer desarrolla resistencia a la insulina y por lo tanto niveles de glucosa elevados en sangre. Se sugiere que la condición de insulinoresistencia sea provocada por hormonas propias del embarazo, donde se bloquea la acción de la insulina. Si no se controla la hiperglicemia en la mujer embarazada las consecuencias son variables en cuanto a su importancia puesto que implica complicaciones para el feto como para la madre. La DMG suele desaparecer después del parto, sin embargo la

predisposición a padecerla en embarazos posteriores es alta al igual que DM2 tanto la madre como el neonato (IDF, 2013).

Diabetes de Tipo Específico

En esta categoría se describen los tipos específicos y poco comunes de diabetes, los cuales se determinan por un diagnóstico más preciso. Además en la Tabla 3, establece una clasificación detallada de los tipos de hiperglicemias.

El defecto genético en la célula β . Es un tipo de diabetes específico que se le atribuye a los pacientes denominados MODY (Maturity Onset Diabetes Young) los cuales son pacientes diabéticos que poseen la enfermedad a muy temprana edad. Son mutaciones genéticas a nivel cromosoma que repercuten en las células β . Los MODY son clasificados por números según la afección cromosomal. Defectos genéticos en la acción de la insulina es otro tipo de diabetes que se da por un defecto genético que repercute en la acción de la insulina, ejemplos de este tipo de defectos es la resistencia a la insulina tipo A y el síndrome Rabson-Mendenhall. Hay enfermedades que afectan al páncreas exócrino a causa de pancreatitis, neoplasias, pancreatectomía o traumatismo en páncreas. Como endocrinopatías donde se ve afectada la función endócrina pancreática entre otras funciones endócrinas, algunos ejemplos son: acromegalia y glucagonoma que suele ser canceroso. La diabetes también se puede dar por la inducción de fármacos o químicos tales como el ácido nicotínico, glucocorticoides y los agonistas β adrenérgicos. Hay diabetes

desencadenada por procesos infecciosos como los asociados a rubeola congénita o citomegalovirus. Además hay diabetes mediadas por acciones inmunes poco comunes las cuales son a causa de reacciones del sistema inmune como por ejemplo: Síndrome Stiff-man y anticuerpos frente al receptor anti-insulina. Finalmente hay síndromes genéticos asociados a diabetes como el Síndrome de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, entre otros. (ADA Diagnosis and Classification of diabetes mellitus, 2013).

Tabla 3. Tipos de hiperglicemias (Cervantes y Presno, 2013)

<i>Tipo</i>	<i>Características</i>
Diabetes tipo 1 (insulinodependiente)	
DM de tipo 1^a	Destrucción autoinmune de las células β
DM de tipo 1B	Carecen de inmunomarcadores indicadores de un proceso autoinmune destructivo de las células β pancreáticas. La categoría 1B ideopática.
Diabetes tipo 2 (no insulinodependiente)	
DM tipo 2 común	Varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina.
Diabetes de adulto de inicio juvenil	
MODY1	Mutación en gen de factor nuclear de hepatocitos 4 α (HNF-4 α)
MODY2	Mutación en el gen de glucocinasa
MODY3	Mutación en gen del factor nuclear de hepatocitos 1 α (TCF-1)
MODY4	Mutación en el gen del factor promotor insulinico 1 (IPF 1)
MODY5	Mutación en el gen del factor nuclear de hepatocitos 1 β (HNF-1 β)
MODY6	Mutación en el gen de diferenciación neurógena (NEUROD1)
	Mutación en el gen RNAT de leucina mitocondria.
MODYX	Mutación en el gen de la insulina. Mutación en el gen del receptor.
Tipos de diabetes secundarias a circunstancias o patologías primarias	
	Pancreatitis crónica
Diabetes por pancreopatía	Operaciones quirurgicas Diabetes tropical
Diabetes como consecuencias de endocrinopatías	Enfermedad de cushing Glucocorticoides Acromegalia
	Diabetes gestacional
Otras	Diabetes secundaria a suspensión inmunitaria Diabetes que acompañan síndromes genéticos como el de Prader-Willy. Diabetes por farmacoterapia

MODY= maturity onset diabetes o the young

FISIOPATOLOGÍA DE DIABETES

La glicemia alta anormal (Es decir las que no están asociadas a incrementos de glucosa normales) sostenida está directamente relacionado a la deficiencia de insulina a causa de una función endócrina anormal del páncreas o a los tejidos donde la insulina lleva a cabo su función. En consecuencia los niveles de glucosa alcanzan una concentración nociva para el organismo dando como resultado comúnmente neuropatías, nefropatías y retinopatías (Cervantes y Presno, 2013).

La secreción de insulina se ve estimulada en respuesta al incremento de glicemia principalmente, además de otras moléculas como aminoácidos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos. La liberación de insulina se da por una despolarización de membrana de la célula β pancreática y esta responde a la presencia de glucosa en plasma (Cervantes y Presno, 2013).

La glucosa es una molécula polar que requiere de proteínas transportadoras para ser internalizada a la célula, estos transportadores pertenecen a una familia de genes que los codifican de tipo GLUT, donde GLUT4 presenta mayor afinidad que GLUT2 a glucosa (Thorens, 2001). Este tipo de moléculas, realizan su función a concentraciones $> 70\text{mg/dl}$ de glucosa en sangre; GLUT2 se expresa en otras células como hepatocitos donde cumple su función de acoplar moléculas de glucosa para la síntesis de glucógeno, o participar cuando el organismo requiere de glucosa; por las razones anteriores GLUT2 es un

transportador bidireccional que ayuda a preservar los niveles de glucosa en sangre requeridos (Cervantes y Presno, 2013).

Al ingresar glucosa a la célula β por sus transportadores respectivos, esta se fosforila por acción de la enzima glucocinasa (HK) comenzando el proceso de glucolisis aerobia. El proceso de glucolisis, mostrado en la figura 3, consiste en 10 reacciones con el inicio de la acción de la enzima HK donde al final la glucosa se oxida a piruvato generándose 2 moléculas de ATP (también generándose ATP por otros mecanismos que dan continuidad a la glucolisis como: Ciclo de Krebs y cadena transportadora de electrones) obteniéndose a la par un incremento de ATP en el citosol (Li, X. y cols. 2014). La célula β pancreática, figura 4, detecta los niveles de glucosa para la liberación de insulina, los canales de K sensibles a ATP se cierran, incrementa el potencial de membrana y se abren los canales de Ca dando como resultado que las vesículas contenedoras de insulina se fusionen con la membrana plasmática para su liberación.

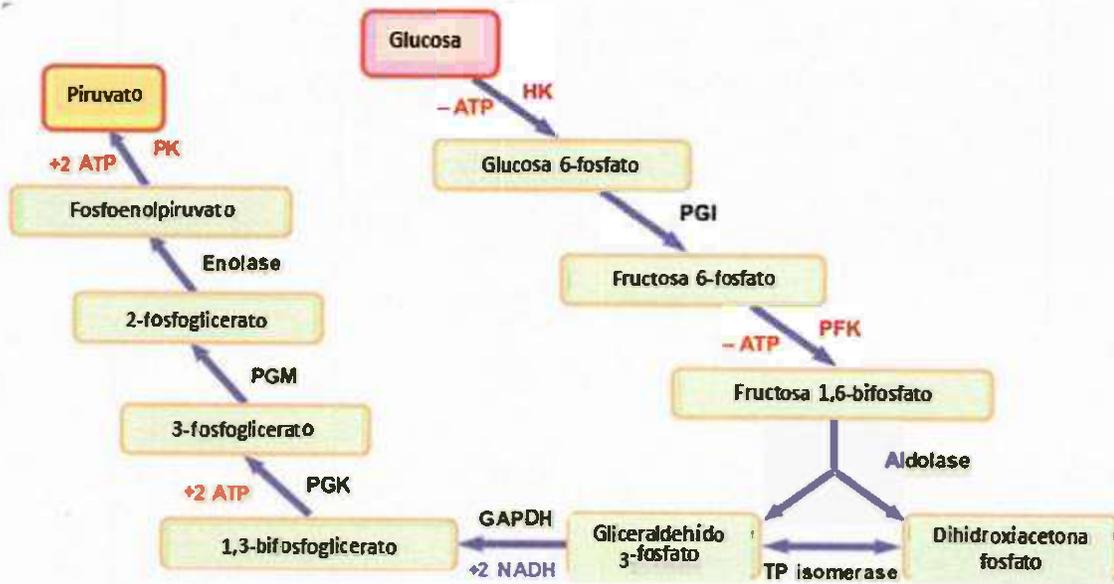


Figura 3. Glucólisis. (Traducido de Li, X. y cols. 2014).

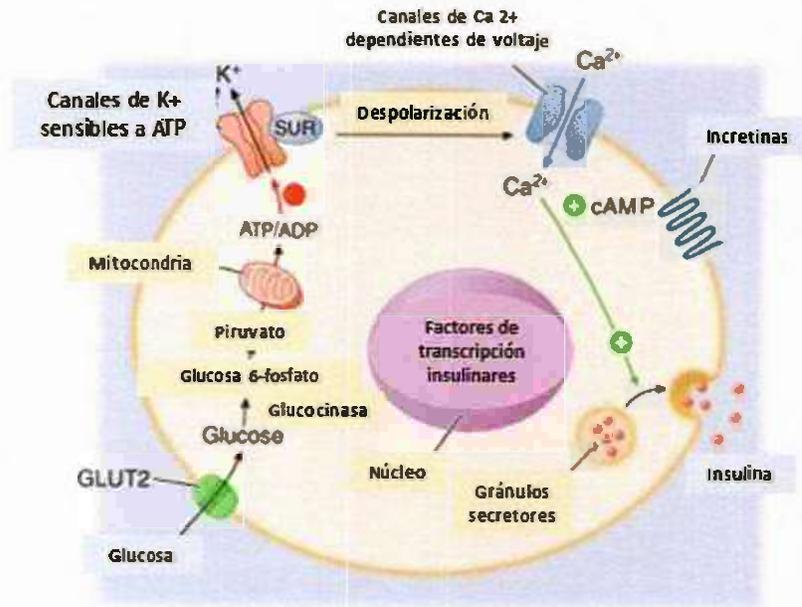


Figura 4. Mecanismo de liberación de insulina (Modificado de Faud, A. y cols. 2010).

Las mutaciones en alguna de las subunidades de los canales de K sensibles a ATP ocasionan liberación inadecuada de insulina. Fármacos empleados para el tratamiento de diabetes como las sulfonilureas y las meglitidinas interaccionan con las subunidades del canal de K evitando su apertura (Cervantes y Presno, 2013).

Los receptores de insulina se encuentran en todas las células y poseen actividad tirosincinasa, se componen de 2 subunidades alfa y 2 subunidades beta, las subunidades alfa se encuentran ubicadas en la parte extracelular y las beta se encuentran insertadas a la membrana celular, siendo las subunidades beta en su región intracelular las responsables de la actividad cinasa, mientras en las subunidades alfa se encuentra el sitio de unión a la insulina. Además, en las subunidades beta en su porción intracelular también poseen residuos de tirosina y un sitio de unión a ATP. (Cervantes y Presno, 2013).

El receptor de insulina activado por la acción de la hormona insulina, al ser este estimulado, se internaliza en la célula, la actividad tirosincinasa asociada es mediada por la acción de AMPc y otras cinasas que finalizan la señalización, esta acción puede inducir una insulinoresistencia. Mutación en los sitios de ATP o residuos de tirosina en el receptor causan una desensibilización. Existen unas moléculas denominadas IRSs que son isoformas del receptor, su función está en la inducción de translocación a la membrana celular de moléculas transportadoras de glucosa como GLUT4. Estudios sugieren que la glucosa y las

sulfonilureas por estos mecanismos estimulan la secreción de insulina. Un polimorfismo en una de las IRSs está asociado a DM2 por el bloqueo del sitio tirosinasa (Cervantes y Presno, 2013).

Diabetes Mellitus Tipo 1

La DM1 se caracteriza por una destrucción de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas, con una consecuente deficiencia en la secreción de Insulina (López-Stewart, 2009). Se ha asociado también una actividad anormal de las células α del páncreas repercutiendo en una cantidad elevada de glucagón, donde éste no se suprime en la hiperglicemia anormal (Ozougwu, J. y cols. 2013).

El padecimiento de DM1 se relaciona a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (HLA II) del cromosoma 6 (Cervantes y Presno, 2013) entre otros. Factores exógenos y endógenos pueden intervenir en el desencadenamiento de esta susceptibilidad genética (López-Stewart, 2009).

La velocidad de destrucción de las células, determina la intensidad del cuadro clínico, la destrucción es gradual y poco se conoce del mecanismo implicado. Hoy en día se sabe que un paciente presenta DM1 cuando el 90% de sus células β han sido destruidas (López-Stewart, 2009).

Aunque no están dilucidadas las causas de destrucción de las células β o la destrucción de insulina, se ha encontrado relación con la actividad directa de células *natural killers* (NK) y células T citotóxicas así como anticuerpos dirigidos

a proteínas celulares, a la misma insulina o incluso anticuerpos contra albumina o caseína de acción cruzada (Cervantes y Presno, 2013).

El hígado se ve forzado a producir glucosa por medio de gluconeogénesis posterior al consumo de glucógeno por no haber o detectarse que la glucosa se ha metabolizado. La glucosa se incrementa en plasma porque no hay metabolismo de esta y los riñones pierden su capacidad de reabsorción de glucosa, comienzan a eliminarla por medio de la orina (glucosuria). Las propiedades químicas de glucosa permiten eliminar por orina más electrolitos y agua (más volumen de orina) y como consecuencia hay polidipsia, síntomas comunes de la diabetes (Raju y Raju, 2010).

La deficiencia de la insulina, el no aprovechamiento de la glucosa y la elevación plasmática de ácidos grasos afecta la expresión de genes que codifican a proteínas como GLUT4 o HK indispensables en el proceso de regulación de hiperglicemia (Raju y Raju, 2010).

Diabetes Mellitus Tipo 2

En la DM2 las células β del páncreas son capaces de producir insulina, pero al ser estimuladas constantemente por niveles altos de glicemia, para poder crear insulinoresistencia, crecen en masa para mayor producción y con el tiempo se deterioran. La insulina aunque a veces es suficiente en cantidad, la células del organismo ya no responden normalmente a su estímulo lo que desemboca en la hiperglicemia sostenida (Castillo-Barcias, 2010).

La DM2 es un tipo de padecimiento que es inducido principalmente por el estilo de vida del paciente y padecimientos como sedentarismo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y tabaquismo (Cervantes y Presno, 2013), aunque además intervengan factores genéticos (herencia poligénica) como por ejemplo regeneración deficiente de las células β e insulinoresistencia (López-Stewart, 2009).

El páncreas se encuentra hiperactivo al tratar de mantener una glicemia normal en un paciente con ingesta regular y constante de alimentos ricos en carbohidratos y así contrarresta este efecto. Por esta razón, la DM2 se asocia a una falta de adaptación de la célula β al incremento de la demanda de insulina y a la pérdida de masa celular por glucotoxicidad (Cervantes y Presno, 2013). Uno de los primeros indicios de DM2 se le atribuye a la insulinoresistencia donde disminuye o cesa la capacidad del tejido para ser estimulado por insulina ya sea a nivel hígado, músculo liso y tejido adiposo. Los tipos de insulinoresistencia se clasifican según en el lugar donde ocurre la resistencia a esta y puede ser: resistencia periférica a la insulina y resistencia central a la insulina (López-Stewart, 2009).

Otras irregularidades que se presentan en un paciente con DM2 son: defecto en la función de las incretinas, aumento en la secreción del glucagón postprandial y la citotoxicidad por parte de la glucosa que desestabiliza y afecta las células β pancreáticas haciéndolas insulinoresistentes (López-Stewart, 2009) que en

conjunto al aumento de la actividad lipolítica aumentando los ácidos grasos en sangre (por deficiencia de insulina) se produce glucolipotoxicidad en conjunto que afecta a las células β del páncreas (Cervantes y Presno, 2013).

La leptina, hormona producida en su mayoría por el tejido adiposo, inhibe la biosíntesis de insulina y como resultado se genera estrés oxidativo, esta hormona junto con otras proteínas han sido denominadas diabetogénicas porque incrementan en la obesidad y afectan a la célula β .

Diabetes Mellitus Gestacional

Es un tipo de Diabetes que se desarrolla en el embarazo y se caracteriza por insulinoresistencia (OMS, 2014), en parte, por acción de hormonas diabetogénicas que están elevadas en el embarazo tales como: cortisol, hormona lactógena y progesterona (Almirón, M. y cols. 2005)

Aunque aún no se conoce completamente la fisiopatología de la DMG (Amaya-Mandal, 2014), se proponen 4 etapas fisiológicas de la gestación en relación a la DMG: iniciando el proceso con una hiperplasia de las células β pancreáticas seguido de un aumento en los niveles de insulina que se ve reflejado en la reducción de los niveles glicémicos en ayunas, consumo periférico de glucosa y disminución de la producción de glucosa a nivel hepático. La siguiente etapa, en estado inicial, comprende un aumento en la sensibilidad a insulina que es considerado un proceso normal, sin embargo, eventualmente la resistencia a la insulina se hace presente y contrario a la fisiología normal, las células β

pancreáticas no son capaces de adaptarse al proceso y de la mano de hormonas diabetogénicas la hiperglicemia se hace presente en la etapa final. (Mena-Peráz, E. 2012).

La DMG suele ser resultado de un desequilibrio que se desarrolla en el primer trimestre de gestación. Un embarazo normal representa un modelo de estrés de las células β por haber insulinoresistencia (Kautzky-Willer, A. 2015), hay diversos factores (principalmente hormonales) causales, normalmente la gestante responde al efecto de insulinoresistencia con producción de insulina contrarrestando el efecto que genera la glicemia, cosa de la que no es capaz una gestante con DMG (Vamberque, 2002).

Durante el primer trimestre, la gestante, presenta una regular sensibilidad a la insulina acompañado de aumento de glucosa materna, ácidos grasos y aminoácidos que garantizan un correcto aporte de energía al feto (Kautzky-Willer, A. 2015). Además, hay una elevación de diferentes hormonas, algunas con propiedades diabetogénicas (cortisol, hormona lactógeno placentaria, progesterona y estrógenos) uno de los efectos de estas hormonas es conducir inicialmente la anterior sensibilidad a insulina (disminuyendo concentraciones de glucosa), al paso de las semanas la condición anterior se restablece y se comienza a generar una insulinoresistencia por falta de sensibilidad, donde las células β de la gestante son incapaces de adaptarse (Wollitzer y Jovanovic, 2007). Se cree que las hormonas que se elevan en el embarazo bloquean o

interfieren con la unión de la insulina a sus receptores en las células, lo que provoca una interferencia en las vías de señalización activadas por insulina (Amaya-Mandal. 2014). Como la translocación de GLUT4 para el transporte e internalización en la célula de glucosa (Almirón, 2005).

Diabetes de Tipo Específico

Las causas de Diabetes no asociados a los anteriores son muy diversas y específicas por factores como alguna afección directa al páncreas, ciertas cirugías, medicamentos o algún tipo de infección que dé como resultado diabetes (Dansinger, 2014).

De todos los tipos de diabetes incluidos en esta categoría Cervantes y Presno destacan la Diabetes de adulto de inicio juvenil (MODY, *Maturity-Onset Diabetes of the Young*). La capacidad de las células β pancreáticas es inadecuada frente a una estimulación por hiperglicemia crónica esto por una mutación en la enzima HK VI, la cual cataliza la fosforilación de glucosa y es expresada por células de tejidos hepáticos y pancreáticos pero que en dicho padecimiento se ve afectada en cantidad y función; además, hay glicación de genes de esta enzima que reduce el RNAm que la expresa (Cervantes y Presno, 2013).

DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Aunado a una sintomatología que suele ser común entre los individuos, dependiendo del tipo de diabetes que se padece, las pruebas de laboratorio son las herramientas de apoyo recurrentes para el diagnóstico. La OMS menciona que la sintomatología de una hiperglicemia determinada por un médico más una o varias pruebas sanguíneas anormales es suficiente para el diagnóstico de diabetes.

El paciente con DM suele presentar un cuadro clínico poco variable entre los distintos tipos de diabetes los cuales: en DM1 se presenta poliuria, polidipsia, astenia, pérdida de peso y glucemia ocasional sin ayuno previo (Gil-Velázquez y cols. 2013) siendo los dos primeros síntomas como los casi únicos presentes en DMG (OMS, 2014). La OMS adiciona a los anteriores, síntomas más claros como: polifagia, entumecimiento de extremidades, dolor en los pies, fatiga, infecciones recurrentes y severas, y visión borrosa. Por otra parte en DM2 puede no haber síntomas o síntomas mínimos durante años antes del diagnóstico. Los síntomas presentes son los mismos a los de DM1 a excepción de menos frecuencia de cetonuria (más frecuente en DM1).

Además del cuadro clínico, el médico debe tomar en cuenta factores adicionales como: edad, obesidad, historia familiar y comorbilidad antes de efectuar un diagnóstico y tomar medidas terapéuticas (ALAD, 2013).

Se ha establecido al menos en México que cada paciente que presente desordenes metabólicos asociados y después de los 45 años, cada 3 años es necesario realizar pruebas para detección de diabetes (DM2) como método de prevención al igual que en pacientes menores de 45 años que presenten sobrepeso u obesidad (Gil-Velázquez y cols. 2013).

La ADA especifica 4 técnicas empleadas en el laboratorio basadas en análisis sanguíneos que se utilizan aunadas a síntomas, como definitivas para el diagnóstico de DM, la Tabla 4 muestra los valores diagnósticos para DM de cada prueba.

Hemoglobina Glicada Fracción A1c (HbA1c)

El eritrocito humano se compone, entre otras cosas, por hemoglobina que se constituye de dos dímeros de globina, la porción HbA, represente un 97% del total de hemoglobina, la HbA1 es una manera de glicación no enzimática, mientras que por su parte la porción HbA1c hace referencia a glicación con glucosa, es decir HbA1c, es una glicación de la hemoglobina del eritrocito de manera no enzimática con glucosa. El eritrocito en contacto permanente con glucosa, hace incorporarla a su estructura en proporción a la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo (Peterson, K. y cols. 1998).

La HbA1c es útil para el diagnóstico de diabetes porque su glicación lenta e irreversible es proporcional a la concentración en el torrente sanguíneo y

Tabla 4. Pruebas diagnóstico para DM.

<i>Pruebas</i>	<i>Valores Diagnóstico</i>	
HbA1c	DM1	≥6.5%
	DM2	≥6.5%
	DMG	≥6.5%
FGT	DM1	≥120mg/dL (7mmol/L)
	DM2	≥120mg/dL (7mmol/L)
	DMG	≥120mg/dL (7mmol/L) 2x
OGTT*	DM1	≥200mg/dL (11.1 mmol/L)
	DM2	≥200mg/dL (11.1 mmol/L)
	DMG	≥140mg/dL (7.8mmol/L)
Prueba Aleatoria	DM1	≥200mg/dL (11.1 mmol/L)
	DM2	≥200mg/dL (11.1 mmol/L)
	DMG	≥200mg/dL (11.1 mmol/L)

* Se practica entre la semana 24 y 28 de gestación. La medición es a las 2 horas.

2x= En 2 ocasiones.

Recopilación de datos de ADA, 2014

representa un promedio de glicemia de hasta 4 meses (vida del eritrocito) (Campuzano-Maya y cols. 2010).

Glucosa en Plasma en Ayuno (FGT)

Es una evaluación de los niveles de glucosa en plasma con un ayuno mínimo de 8 horas hasta máximo 10 horas. La evaluación suele hacerse en suero.

Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTT)

También denominada *Curva de tolerancia a glucosa*, es una prueba que evalúa el estatus de tolerancia que se tiene a glucosa, con ayuno previo, en un lapso de 120 minutos. Se toma una glucosa basal y se prosigue con suministro de una solución glucosada (La OMS recomienda solución que contenga 75gr. de dextrosa) seguido de evaluación de glucosa en sangre por obtención venosa en los lapsos de 30, 60, 90 y 120 minutos. La Figura 5 muestra dos comportamientos en la curva de tolerancia a glucosa, uno normal y otro asociado a DM2 (Tschrutter, O. y cols. 2003).

Prueba Aleatoria de Glucosa Plasmática

Es un análisis de glucosa en sangre en cualquier momento del día, sin requerimiento de ayuno.

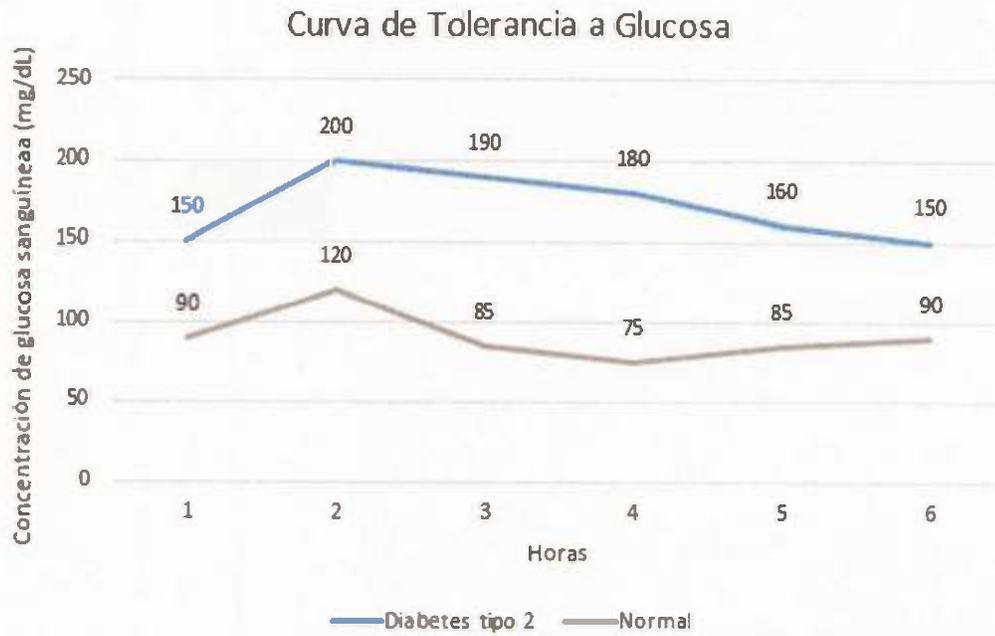


Figura 5. Ejemplo de curva de tolerancia a glucosa.

TRATAMIENTO DE DIABETES

El tratamiento no cura al paciente solo implica evitar o retrasar su progresión naturalmente crónico-degenerativa. Dependiendo del tipo de diabetes, así como la evaluación particular del paciente determina el tratamiento adecuado. Según la OMS, el tratamiento de diabetes es el indicado cuando este mantiene o ayuda a mantener los niveles de glucosa estables y de otros componentes que representan un riesgo de daño de los vasos sanguíneos para evitar futuras complicaciones. (OMS, 2014).

Según el tipo de Diabetes es el algoritmo de tratamiento que se sigue según las necesidades del paciente. Se ha reportado 2 principales tipos de tratamientos que ayudan al mantenimiento del paciente:

No Farmacológicos

Tanto en DM2 como DM1 y DMG lo más recomendable es la adopción de un estilo de vida más saludable que ayude en el mantenimiento de los niveles de glucosa que complemente la utilización de un tratamiento farmacológico (Gil-Velázquez, 2013).

En el control de DM2 la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) propone 3 aspectos básicos a tomar en cuenta como parte de un tratamiento no farmacológico:

Plan de alimentación completamente personalizado en base a edad, sexo, condición física, estado metabólico y condición biológica. Especificando las cantidades y proporciones del consumo de macronutrientes, especialmente el de carbohidratos. Se vuelve necesario distribuir la ingesta de carbohidratos a lo largo del día para un mejor control de glicemia y una adecuada combinación con el tratamiento farmacológico (Gil-Velázquez, 2013). Implementar actividad física que evite el sedentarismo, según el paciente y con los cuidados necesarios, como aeróbica y anaeróbica moderada es uno de los principales cambios que debe hacer el paciente diabético. Por último tomar hábitos saludables, evitar los que contribuyan al daño a su salud como fumar, además, educar al paciente sobre su enfermedad, riesgos y limitaciones es de igual importancia para el control de diabetes (Gil-Velázquez, 2013).

En DM1 el tratamiento no farmacológico implica: un control en el consumo de carbohidratos, un monitoreo frecuente de los niveles de glicemia, consumo de alimentos saludables y ejercicio regular para mantenimiento del peso (Mayo Clinic, 2015). Para DMG se incluye un plan alimenticio de acuerdo a la gestante más un plan de actividad física (ADA, 2014).

Farmacológicos

Insulina

Todo paciente con DM1 requiere de un tratamiento que implique un suministro de insulina por la naturaleza de su enfermedad. En ciertos casos DM2 y DMG

pueden requerir suministro de dosis de insulina. El suministro de insulina no es oral y por lo tanto se hace por medio de inyecciones o bombas de inyección que se colocan bajo la piel abdominal (Mayo Clinic, 2014).

Existen, por su naturaleza, 3 tipos de insulina: insulina animal, insulina humana (producida sintéticamente) e insulina análoga (estructura química análoga a la insulina humana). Estas últimas dos son las que hoy en día se usan más a comparación de la insulina animal (Diabetes UK, 2015). Los tipos de insulina de igual manera pueden clasificarse de acuerdo al tiempo de acción en el cuerpo. Aunque hay clasificaciones de 7 tipos (Diabetes UK, 2015) o de 5 tipos (Diabetes Australia, 2008) donde las divisiones son a diferentes criterios, en esencia son los mismos. En general la ADA propone los primeros 4 tipos básicos de insulina: Insulina de acción rápida. Es útil a aproximadamente a los 15 minutos de su administración, su máximo efecto es a la hora y su duración de 2 a 4 horas. La insulina de acción breve (insulina regular) se utiliza después de los 30 minutos de su administración, con efecto máximo de 2 a 3 horas, siendo eficaz de 3 a 6 horas. La insulina de acción intermedia llega a flujo sanguíneo a las 2 a 4 horas con efecto máximo de 4 a 12 horas siendo eficaz de 12 a 18 horas. Por otro lado la insulina de acción prolongada tarda algunas horas en llegar a flujo sanguíneo y presenta un efecto constante en 24 horas. Además es posible la mezcla de insulinas que son una mezcla de 2 tipos de insulina de cualquiera de las anteriores, con la ventaja de contar con los efectos de 2 tipos de insulina en una misma inyección (ADA, 2015).

Fármacos Orales

Existen familias de fármacos orales de posible empleo en la DM2. Se recurre a este tipo de fármacos hipoglicemiantes orales solo cuando los pacientes no han respondido a una dieta balanceada y ejercicio. La acción de los fármacos es en base a efectos por diferentes mecanismos y rutas metabólicas que pueden involucrar bloqueo o estimulación de enzimas, receptores celulares y hormonas.

Los primeros 6 tipos más utilizados (Llave-gomero, 2008) son: sulfonilureas (Ejemplo: glibenclamida) esta familia actúa sobre las células β pancreáticas para la producción de insulina y estimulan los receptores de insulina para su aprovechamiento. Las biguanidas (Ejemplo: metformina): su actividad es extrapancreática, disminuyen la liberación hepática de glucosa. Su magnitud de acción es similar a la de las sulfonilureas además de tener efectos favorables sobre lípidos (triglicéridos y LDL). Los inhibidores de α -glucosidasas actúan sobre las glucosidasas intestinales, retardando la digestión de carbohidratos y evitando picos postprandiales. Las meglitidinas actúan por un rápido mecanismo de acción de corta duración, sus propiedades son ideales para un mejor control de glucemias postprandiales. Las Glitazonas reducen la resistencia a la insulina principalmente a nivel tejidos periféricos. Los mimetizadores de incretinas estimulan la producción de incretinas las cuales son hormonas secretadas en el intestino que frente a los alimentos estimulan la producción de insulina, por otro lado los inhibidores de la DPP-IV (incretinas),

retardan la inactivación de incretinas. Los inhibidores SGLT2 reducen la cantidad de glucosa que está siendo absorbida en los riñones y reducen la cantidad de glucosa en sangre (Diabetes UK, 2015).

Dependiendo de la evolución de la diabetes y el cuidado del paciente el médico sigue algoritmos de acción para la implementación de uno o más fármacos en dosis y frecuencia. La metformina es el fármaco de primera opción para pacientes con DM2 aunado a un cambio en el estilo de vida (ADA, 2014). El tratamiento con metformina reduce de 1 - 2% de HbA1c y si está contraindicada o se es intolerante a ella, el médico evalúa el resto de las familias de fármacos para emplearlos según se sean útiles a la condición de cada paciente (Gil-Velázquez, 2013).

Otras Alternativas de Tratamiento Menos Comunes

Trasplante de Páncreas

Es una de las alternativas de tratamiento para pacientes con DM1, se determinó como una nueva alternativa por el hecho de que hay un remplazo del órgano dañado que no es capaz de cumplir correctamente su función exocrina y endógena. Existen 3 tipos de trasplantes: Trasplante de combinado de páncreas y riñón, trasplante de páncreas posterior a trasplante de riñón o únicamente trasplante de páncreas, siendo el primero el más practicado (Serrano y cols. 2014). Un trasplante de páncreas es una alternativa delicada y complica por lo que es una alternativa practicada a un población de pacientes

reducida con complicaciones de DM1 severas (Mayo Clinic, 2015). La ADA especifica que esta alternativa presenta tanto beneficios como: dejar de lado la insulino-dependencia y mantener los niveles de glicemia, como consecuencias: el paciente necesita estar inmunosuprimido y es susceptible a otros padecimientos (ADA, 2013).

Trasplante de Islotes Celulares Pancreáticos

Es una terapia celular para pacientes con DM1. Es una técnica mínimamente invasiva donde las células pancreáticas, como normalmente lo hacen, después de ser trasplantadas son capaces de sentir los niveles de glicemia y liberar insulina bajo esta condición. Investigaciones recientes han generado "recipientes" para estas células que garantizan al ser implantadas un año de control glicémico (Fung y cols. 2004). Las condiciones y pruebas de trasplante son similares a las del páncreas completo. Esta terapia ofrece un control de glicemia sin las complicaciones de una cirugía de trasplante de páncreas o los riesgos de hipoglicemia por el uso constante de insulina exógena. El implante se hace de un aislamiento y preparado previo de la solución de las células con una punción de vena porta transhepática percutánea guiada por medio de ultrasonidos (Gaba y cols. 2012).

Trasplante de Células Madre

Es una alternativa en constante investigación, bastante prometedora que consiste en suministrar células madre que puedan adoptar la capacidad de las células productoras de insulina. Un estudio del 2007 en un pequeño grupo de individuos diagnosticado con DM1 fueron tratados con sus propias células madre lo que conllevó a ser independientes de suministro de insulina por 5 años (Mayo Clinic, 2014).

Existen alternativas de tratamiento que la gente ha adoptado como por ejemplo el uso de plantas con propiedades hipoglicemiantes, incluso numerosas investigaciones científicas han aportado datos importantes sobre las propiedades como materia prima de algún posible fármaco. Además hay investigaciones recientes donde por medio de este tipo de plantas aprovechando sus propiedades químicas, se puedan sintetizar nanocomponentes que sean más efectivos en modelos experimentales.

NANOMEDICINA Y SUS APORTACIONES AL ESTUDIO DE LA DIABETES

El término Nanotecnología deriva del término griego *nanos* la cual significa "Dwarf" y su traducción al español es "diminuto" (Yadav y Singh 2012). Nanotecnología se puede definir como: diseño, caracterización, producción y aplicación intencional de materiales, estructuras, dispositivos y sistemas controlando su tamaño y forma en un rango nanométrico (1 - 100nm) (Betty, 2010). Por otro lado, definimos nanociencia como el estudio de las propiedades de la materia a nivel nanométrico que particularmente se centra en el estudio de las propiedades del material a esta escala en estado sólido (Goltzer, 2015).

Entre las aplicaciones de la nanotecnología encontramos los nanomateriales, los cuales se definen como: materiales con al menos una dimensión menor a 100 nm presentando propiedades únicas debido a su forma y tamaño nanométrico (Webster, 2012).

Las nanopartículas es otra aplicación de nanotecnología que implica partículas de material específico entre los 1-100 nm con propiedades particulares a las que presenta el material normalmente (Auffan y cols. 2009).

Los nanotubos de carbono son estructuras cilíndricas con propiedades eléctricas y mecánicas especiales, con aplicación destacada en nanomedicina y biotecnología, consisten en una hoja de una o varias capas de grafeno con formas cilíndricas, estas redes son formadas por carbonos enlazados covalentemente con formaciones hexagonales excepto en los límites donde

puede haber formaciones pentaméricas o heptaméricas que pueden interferir con sus propiedades. Los nanotubos pueden ser de una capa o múltiples capas de diámetro de 0.8 – 2nm y 5 – 20nm respectivamente (Volder y cols. 2013).

La nanotecnología es una ciencia relativamente novedosa que emerge a principios de los 90's numerosas fuentes convergen en que el precursor reconocido de esta ciencia fue el premio nobel de física de 1959 Richard Feynman con sus visiones de construir materiales "átomo por átomo". Posterior a eso no fue hasta décadas después que se comenzó con el auge de la nanotecnología respaldado por otros científicos. Parte de la definición de nanotecnología destaca que es una ciencia transdisciplinaria, su campo de acción es aplicado en muchas áreas tales como: industria, agricultura, biología, física, química entre muchas otras (Blanco-Bea y cols. 2011).

Como se ha mencionado la nanotecnología es una ciencia aplicada a muchas áreas, su aplicación en el área de medicina es denominada nanomedicina, en este campo son aprovechadas las propiedades de los nanomateriales para diagnóstico, tratamiento, monitoreo y control de enfermedades a nivel molecular donde la acción del nanomaterial está dirigido a células específicas disminuyendo así el daño a células no afectadas (Betty, 2010). Aunque esta ciencia sugiere numerosos avances y promesas un problema actual en relación a la nanomedicina es el impacto ambiental y de toxicidad que representa el uso de estos nanomateriales.

Debido a que los nanomateriales y otro tipo de aplicaciones de la nanotecnología son similares en escala a moléculas biológicas, estos son potencialmente útiles en el área de la medicina (Betty, 2010). El manejo de materiales a esta escala permite el aporte novedoso de terapias médicas como el diseño de fármacos basados en nanopartículas con especificidad hacia un tejido, disminuyendo efectos secundarios. Otras aplicaciones implican dispositivos médicos e instrumentación de aplicación en cirugías reduciendo la invasividad de instrumentación y mejorando la recuperación del paciente (Pautler, y Brenner, 2010). Otras tantas aplicaciones con bastante potencial en investigación comprende: partículas localizadoras de células cancerosas, nanopartículas empleadas en quimioterapia a células cancerosas específicas, nanoescudos que concentran calor y atacan a células cancerosas, nanopartículas con capacidad de adherirse a células de un padecimiento específico y nanotubos usados en huesos rotos que provee estructura para nuevo material de hueso en crecimiento (Bhattacharyya, y cols. 2009).

Las propiedades de las nanopartículas, entre otras cosas, normalmente están asociadas al metal que las componen a macroescala. La plata a nanoescala ha sido utilizada por sus propiedades antibióticas incluso ante las cepas más agresivas, de esta manera a las nanopartículas de plata se les ha atribuido su aplicación en biomedicina, nanosensores, catalizadores, material quirúrgico y tratamiento del agua, así como propiedades en modelos patológicos como la

curación de heridas y como tratamiento tópico antibiótico en diabetes (NNIN, 2007).

Química Verde

La síntesis es el proceso por el cual se obtiene el tamaño, la forma y las propiedades eléctricas de las nanopartículas pudiendo ser sintetizadas por numerosos métodos tanto físicos como químicos. La metodología para síntesis de nanopartículas suele dividirse en dos tipos: la primera básicamente consiste en la división de sólidos másicos por diversos métodos seguido de la condensación de los compuestos volátiles, la segunda, consiste en la condensación de átomos o entidades moleculares en una fase gaseosa o en solución (Zanella, R. 2012). Algunos ejemplos de métodos tanto químicos como físicos pueden ser: microemulsion, rayos γ , radiación UV, radiación por microondas y pirolisis por spray además del uso de diversas soluciones tanto orgánicas como inorgánicas acompañado de control de presión y temperatura (Majid, D. y cols. 2010).

De la preocupación y con el fin de no contaminar ni dañar el medio ambiente y la salud del ser humano, nace un esfuerzo colectivo por reducir o eliminar por completo el uso de materia prima no renovable, compuestos tóxicos y demás agentes dañinos así como los subproductos producidos en la síntesis de nanomateriales, esta tendencia es denominada "química verde". Los recursos que se desea que se empleen con química verde radica en el uso de productos más amigables y de menos potencial residual sin sacrificar el avance científico

(Salinas-Estevané y cols. 2012). Un ejemplo de recurso muy empleado en investigaciones es de aprovechamiento de plantas como potenciales agentes reductores de una calidad similar a los agentes más tóxicos. Estas plantas son ricas en polifenoles, compuestos químicos con abundantes grupos $-OH$, y por eso son utilizadas como potentes agentes reductores en la síntesis de nanopartículas (Rodríguez-León, 2013). Hoy en día la tendencia es que la síntesis de nanopartículas sea por química verde porque además de cuidar el medio ambiente representa un *plus* para su utilización en modelos de experimentación.

La aplicación de la nanomedicina en investigaciones relacionadas a diabetes ha desarrollado novedosos y distintas maneras de tratamiento de diabetes, básicamente en: detección y tratamiento de la enfermedad (Veiseh y cols. 2015), monitoreo de glicemia, suministro y distribución de insulina como medicamento y tratamiento de estrés oxidativo que suele ser el causal etiológico de varias complicaciones en diabetes (DiSanto y cols. 2015).

Aplicaciones de nanomedicina como nanosensores de glucosa con componentes a nanoescala (nanoestructuras de carbono y nanopartículas metálicas), técnica capa por capa (LBL) o Nano-ink tattoos, nanotubos de carbono y Quantum Dots (QD's) están siendo probados y aplicados para el monitoreo de glucosa por medio de la nanotecnología de medición, la cual precisamente emplea nano dispositivos de medición sobre analitos específicos.

Para un mejor control y distribución de insulina están en investigación: formulaciones de insulina oral con el uso de microesferas, páncreas artificial y nanobombas de insulina entre otras mientras que para el tratamiento de estrés oxidativo el uso de nanopartículas metálicas y no metálicas (Rahiman y Tantry, 2012).

Diagnóstico y Monitoreo de Diabetes

Es de gran importancia la detección oportuna y la detección del progreso de la enfermedad para un tratamiento oportuno y correcto. Las nuevas terapias de nanomedicina apuntan a evaluar de manera no invasiva la masa celular de las células β pancreáticas por medio de generación de imágenes por técnicas como tomografía computarizada y resonancia magnética de imágenes. Se han desarrollado componentes de contraste que permitan ver las imágenes celulares, particularmente nanopartículas supermagnéticas de óxido de hierro (SPIONs) como acarreadores de estos, que por sus propiedades magnéticas ayudan con las técnicas de imágenes además de ser biocompatibles por degradarse en hierro y oxígeno. El uso de estas nanopartículas aunado a tecnologías de nuestros días facilita el monitoreo y detección de los tipos de diabetes (Veisoh y cols. 2015). La figura 6 muestra posibles aplicaciones de la nanotecnología como la utilización de contraste en base de nanopartículas para monitoreo y detección de DM1, sensores de glucosa más cómodos y precisos, nanopartículas que mejoran la farmacodinámica de la insulina que satisfacen

las necesidades fisiológicas del cuerpo o bien para otro tipo de fármacos y nanotecnología empleada para la protección de islotes de células β pancreáticas.

Nanosensores de Glucosa

Los nanosensores de glucosa son dispositivos implantados que permiten el monitoreo constante de los niveles de glicemia, totalmente útiles para el control del paciente. Los dispositivos sensores generalmente se componen de 3 partes: el detector que mide los niveles de glicemia, el transductor que emite señales de la medición y el reportero que transforma las señales en códigos que el paciente o el médico puede interpretar. Uno de las bases que fundamenta esta técnica es el uso de glucosa-oxidasa donde su acción es proporcional a la concentración de glucosa, los nanosensores se fundamentan en esta reacción (hay otros métodos de detección), pero empleando nanopartículas recubierta con esta enzima, lo cual mejora su acción enzimática y precisión (Veisheh y cols. 2015).

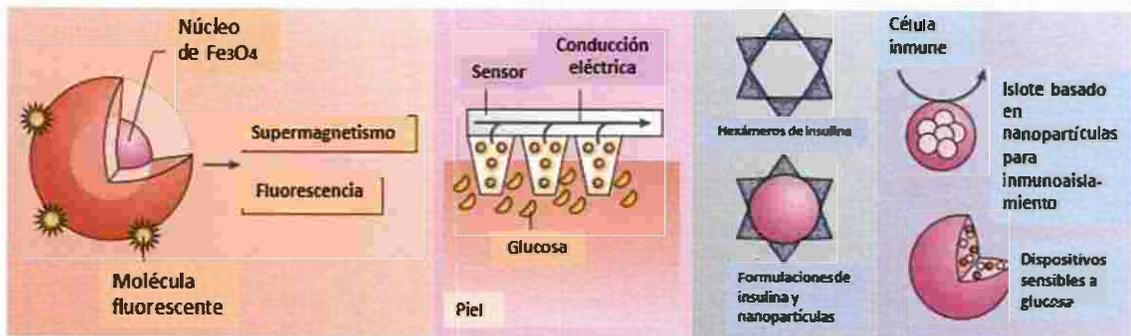


Figura 6. Aplicaciones de nanotecnología (Traducida de Veisoh y cols. 2014).

Layer by Layer (LBL) o Nano-Ink Tattoo: es una estructura que busca ser implantada en la dermis del paciente compuesta por un nanoensamblado de capsulas nanométricas que contiene o están recubiertas por sensores de glucosa estos sensores emitirían una señal detectable por el paciente del equivalente al nivel glicémico. Estas capas serían biocompatibles y su degradación controlada (Rahiman y Tantry, 2012).

Los Nanotubos de carbono y los Quantum Dots son otras dos aportaciones de la nanotecnología a la medicina que se están implementando en la estructuración de sensores, donde se aprovechan propiedades controlables magnéticas y ópticas según la estructura. (Cash y Clark, 2010).

Suministro de Insulina

Normalmente los pacientes que padecen diabetes, reciben según lo requieren, las dosis de insulina por múltiples inyecciones vía parenteral con esto efectos secundarios al paciente como: dolor local, irritación, infecciones e incluso hasta reacciones inmunes (Kübra y Demir, 2014).

Se han realizado Investigaciones de diversas índoles sobre el suministro de insulina analizando como posibles vías de administración: nasal, pulmonar, bucal (por medio del uso de aerosoles), transdermal, ocular e incluso por vía rectal y vaginal. Todas presentan tanto ventajas como buena área de exposición, alta vascularización, alta permeabilidad y fácil distribución, así como

desventajas lo que implica interferencia de mucosas, enzimas digestivas, dolor para el paciente o incomodidad. (Kübra y Demir, 2014).

Otra vía de administración de insulina ampliamente estudiada es por vía oral. El suministro de insulina por vía oral como el de otros péptidos no es satisfactorio, los péptidos son sometidos a acciones digestivas varias como el pH estomacal y enzimas proteolíticas así como interferencias con la mucosa intestinal que evita la absorción de péptidos de un tamaño determinado. De esta manera esta vía de administración aunque representa al paciente comodidad es necesario garantice que la insulina requerida no sea degradada y sea absorbida en el tracto gastrointestinal hacia torrente sanguíneo. (Lan-Anh y cols. 2012).

Investigaciones en nanomedicina encuentran en el suministro por vía oral de insulina y otros fármacos empleados para el tratamiento de DM numerosas ventajas con el uso de partículas nanométricas (nanopartículas) o también denominadas microesferas (Rahiman y Tantry, 2012). Estas nanopartículas son útiles para encapsular la insulina y otros fármacos ya sea de la misma o de diferente naturaleza con el fin de mejorar la biodisponibilidad, bioactividad y el control de la distribución mejorando la eficacia de la insulina o cualquier otro fármaco. En concreto este tipo de nanopartículas transportadoras ofrecen protección del fármaco frente a degradación enzimática del sistema gastrointestinal y por sus propiedades presentan fácil absorción intracelular (Gudogdu y cols. 2014).

Las nanobombas son dispositivos ya en uso que consisten en una pequeña bomba montada en un parche desechable para la piel que permite un suministro constante de insulina. Las nanobombas representan una excelente alternativa al uso de inyecciones ya que actúan de manera muy similar a la secreción de insulina pancreática. (BattleDiabetes.com, 2015)

Tratamiento de Estrés Oxidativo Inducido por Diabetes

Investigaciones han visto efectos de nanopartículas frente a estrés oxidativo y hoy en día una propuesta es precisamente su uso para que actúen neutralizando radicales libres. El uso de nanopartículas en modelos experimentales de diabetes ha arrojado buenos resultados disminuyendo indicadores de estrés. El uso de nanopartículas metálicas como nanopartículas de Oro (AuNPs) o de óxido de Zinc (ZnONPs) han resultados favorables (Selim y cols. 2015), (Hussein y cols. 2014).

Otras nanopartículas como las de Óxido de Cerio (CeO_2) y Óxido de Yttrium (Y_2O_3) han presentado características experimentales de evitar el estrés oxidativo en las células y baja toxicidad gracias propiedades naturales moleculares interfiriendo con las vías de inducción de muerte celular (Rahiman y Tantry, 2012).

R.T170071

Nanopartículas de Plata

A todas las aportaciones anteriores de la nanomedicina, las Nanopartículas de plata, entre otros metales, han sido de alto impacto en especial para su aplicación en pacientes diabéticos, atribuyéndoseles importantes hazañas que mejoran los padecimientos del paciente. Se ha planteado un modelo de zapato sintetizado, entre otras cosas, con componentes como nanopartículas de plata que mantendrían un ambiente antiséptico para el pie del paciente, el cual es propenso por la naturaleza de la enfermedad, a presentar heridas con el fin de evitar infecciones (Rodríguez, 2012). Así mismo también hay reportes de la actividad curativa de las nanopartículas de plata sobre heridas dérmicas, además también del efecto benéfico antimicrobiano, que los pacientes diabéticos son propensos a padecer (Torres, 2014).

Un reporte reciente demuestra que se ha comenzado a experimentar e investigar las propiedades de las nanopartículas de plata en modelos diabéticos, este ha demostrado incluso, que estas nanopartículas tienen actividad antidiabética (Alkaladi y cols. 2014).

MATERIALES Y MÉTODOS

Modelo de Experimentación

Se emplearon 12 ratas macho (n=12) de la cepa *Wistar* con 6 semanas de vida y un peso promedio de 150 gr nacidas el mismo día y bajo las mismas condiciones tomadas del bioterio de la Universidad de Colima, Figura 7(a). Previa experimentación las ratas fueron tratadas con una dieta promedio (*ad libitum*) que consistía en alimento especial (cubos para roedores: 18% de proteínas, 5% de grasas, 5% de fibras, enriquecidos con minerales y vitaminas) y agua potable, iniciado el experimento el alimento y el agua fueron estrictamente controladas según fue el caso del grupo así como de la etapa de experimentación. Las ratas fueron alojadas en jaulas de acrílico individuales con espacio suficiente y limpieza de las mismas de manera regular, Figura 7(b). Se establecieron periodos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (12 hrs/12 hrs). El ambiente tenía un control óptimo de 24°C de temperatura. De manera diaria desde el inicio del experimento los roedores fueron pesados con una balanza granataria así como pesaje del alimento y la medición del volumen de agua que fueron consumidos.

Mediciones Control

Medición de glucosa basal y curvas de tolerancia a glucosa fueron practicadas a manera de control como se menciona en el apartado de diseño experimental.

Se utilizó un glucómetro *Accutrend Plus* de Cobas fundamentado en la reacción de glucosa-oxidasa y triglicéridos un método igualmente enzimático. El instrumento emplea una muestra sanguínea para hacer las mediciones. Todas las mediciones fueron practicadas con 8 horas de ayuno a los roedores. Se comenzó con una toma de muestra sanguínea de la cola del roedor, haciendo un pequeño corte en la punta, la muestra fue recolectada con una tira reactiva que era analizada por el dispositivo, así, se usaron 3 muestras, una para cada medición. Las curvas de tolerancia a glucosa fueron practicadas posterior a las mediciones anteriores, se empleó solución glucosada a dosis de 1 gr/kg de peso suministrada a las ratas vía intraperitoneal (i.p) con mediciones a los 5', 10', 15', 30' 60' y 120' para observar el comportamiento de la curva.

Síntesis y Caracterización de Nanopartículas de Plata

Las nanopartículas de plata fueron proporcionadas, siendo sintetizadas y caracterizadas en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Universidad de Sonora siguiendo la metodología de Rodríguez-León (2013) empleando un método de síntesis verde.

Se utilizó nitrato de plata (AgNO_3) en solución acuosa como sal de plata y el extracto etanólico de *R. hymenosepalus* como agente reductor. Los dos componentes (Sal de plata y extracto) se mezclaron hasta obtener una concentración del extracto de 5% v/v.

La reacción de reducción se llevó a cabo durante 96 hrs, con iluminación de habitación y una temperatura de 25 °C. Tras la reacción de reducción, la solución resultante se analizó para caracterizar las nanopartículas de plata obtenidas.

Con Microscopía Electrónica de Transmisión (MET) y un análisis de distribución de tamaños se obtuvo la forma y tamaño de las nanopartículas de plata; finalmente se empleó Microscopía Electrónica de Alta Resolución para la visualización de la estructura cristalina de las nanopartículas.

Modelo de Diabetes

El modelo de diabetes fue inducido por medio del fármaco estreptozotocina (STZ), antibiótico que entre otras propiedades es diabetógeno. Las ratas fueron tratadas con estreptozotocina (STZ) (disuelta en buffer de citrato a 4.5 de pH) a una dosis de 65 mg/kg, 3 días de después se realizaron parámetros control al igual que una semana después. En la Figura 7(c), podemos observar la toma de muestra sanguínea y el uso del glucómetro.

Diseño Experimental

Al ser el modelo diabético efectivo se procedió a dividir en 2 grupos las ratas, un grupo de 4 ratas diabéticas y un grupo de 4 ratas diabéticas con tratamiento. El tratamiento de las ratas consistió en una dosis única de nanopartículas de plata, Figura 7(d), (disueltas en NaCl a 0.9%) de 150 µg/kg de peso corporal

suministrada vía i.p, Figura 7(e), por 9 días. Finalmente fueron evaluados los efectos del tratamiento por medio de glucosa basal y curvas de tolerancia.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis de varianza, expresando los datos como medias \pm error estándar. Ambos grupos experimentales fueron comparados con la prueba de *t-student* con una significancia de 95% ($p \leq 0.05\%$). Para el análisis se empleó el programa Sigmaplot versión 10.0.

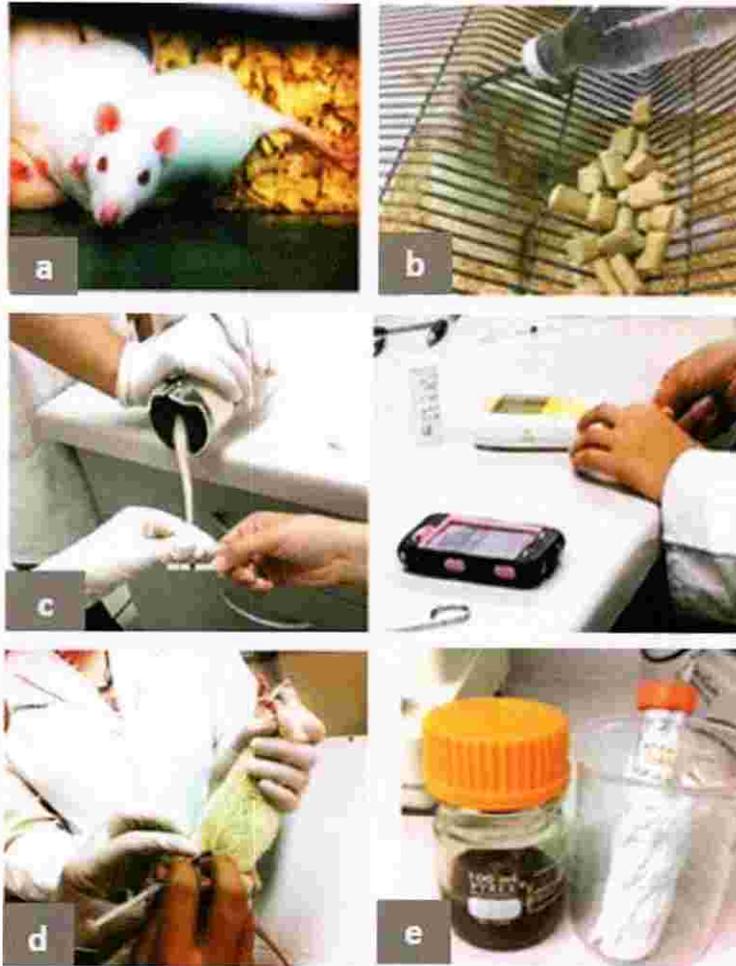


Figura 7. Etapas del proceso de experimentación. (a). Rata macho de la cepa *Wistar*. (b). Jaula de acrílico con alimento y agua. (c). Toma y medición de muestra sanguínea. (d). Suministro de NPAg vía intraperitoneal. (e). Contenedores de NPAg.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estandarización del Modelo de Diabetes

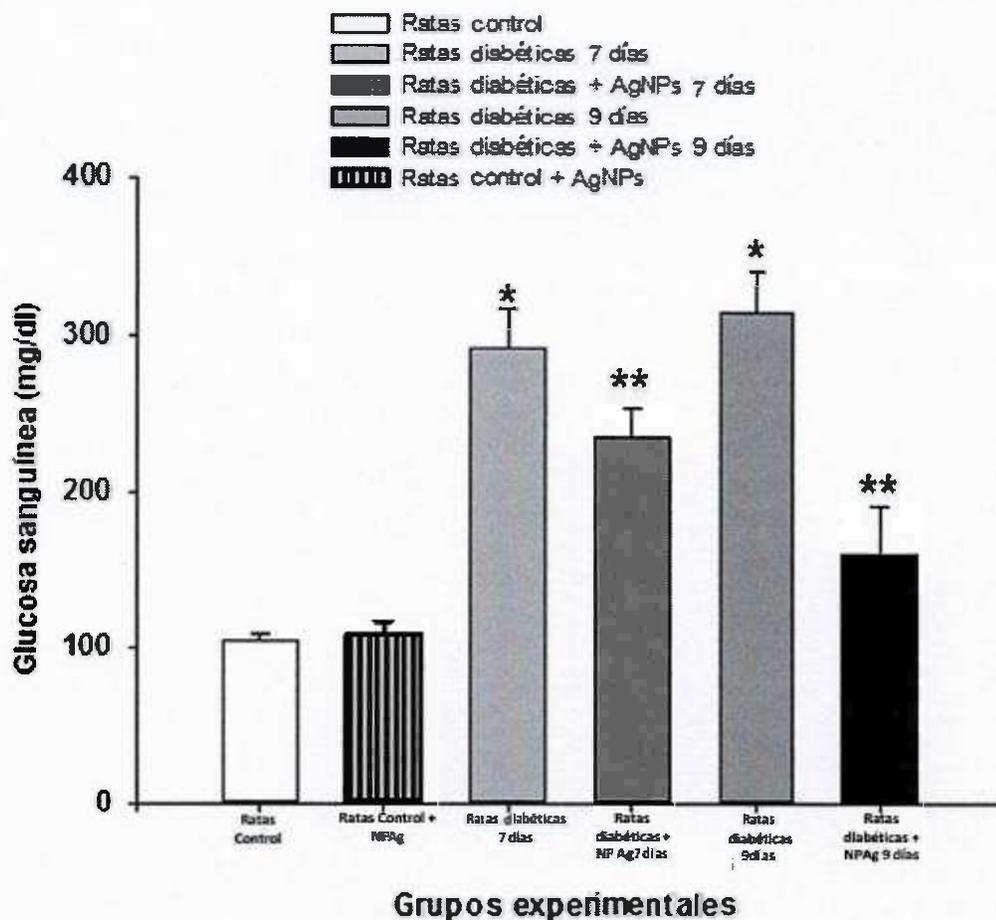
El grupo control de ratas diabéticas presentó un incremento de los niveles de glicemia basales post-tratamiento con STZ a un promedio de 315.2 ± 36.1 mg/dL, en comparación, el grupo control de ratas sanas presentó un promedio de glicemia basal de 103.5 ± 4.4 mg/dL, Figura 8. Las curvas de tolerancia a glucosa, Figura 9, muestran que el grupo control muestra un incremento inicial en el nivel de glicemia después de la carga de glucosa, pero los niveles se reestablecen en un lapso de aproximadamente 25 minutos. Por otro lado el grupo control diabético posterior a la carga de glucosa no restablece sus niveles basales de glicemia en comparación al grupo control.

De tal manera, en base a las mediciones control de ratas sanas, se puede apreciar un incremento notable en los niveles de glicemia y falta de metabolismo de glucosa en el grupo control diabético, siendo este un modelo de estudio efectivo. Los niveles de glicemia en ratas obtenidos en este trabajo son similares y entran en el rango que se estableció en una investigación previa (Urzúa, Z., 2011).

Medición de Glucosas Basales

Como se mencionó, las ratas diabéticas presentaron un incremento de 3 veces el nivel de glicemia respecto a las ratas sanas (315.2 ± 36.1 mg/dL y 103.5 ± 4.4 mg/dL de glucosa respectivamente con diferencia significativa). Posterior al tratamiento con NPAg se observó una disminución significativa de los niveles de glucosa a los 9 días de tratamiento a un promedio de 159 mg/dL, Figura 8. El grupo control con tratamiento de NPAg arrojó un promedio de niveles de glicemia de 107.75 ± 8.32 mg/dL no representando una diferencia significativa frente al modelo control. Las mediciones a los 7 días fueron con el fin de observar la progresión del tratamiento con NPAg hasta completar los 9 días de tratamiento.

Con los datos de glucosa basal obtenidos se puede determinar que las NPAg no tiene un efecto negativo en los 9 días de experimentación, según se puede comprar el grupo control y el grupo control con tratamiento de NPAg no habiendo diferencia significativa entre los niveles de glicemia basales de ambos grupos y siendo prácticamente los mismos valores.



* Cambio significativo respecto a control.

** Cambio significativo respecto a grupos (*) y control.

Figura 8. Glucosa basal en ayunas. En la figura se muestra los efectos del tratamiento con NP Ag sobre los niveles de glucosa sanguínea. Los datos corresponden a valores de media \pm error estándar.

Curvas de Tolerancia a Glucosa

Se analizó y comparó las curvas de tolerancia a glucosa de cada uno de los grupos experimentales empleados, la carga de glucosa suministrada fue de 1gr/kg vía intraperitoneal, Figura 9. El grupo control, después del suministro de la carga glucosada, los valores de glicemia fueron incrementando a su punto más alto sin sobrepasar los 150 mg/dL para posteriormente decrecer a valores basales. El grupo control con NPAg presentó un comportamiento similar al de un grupo control, el pico más alto no sobrepasa los 250 mg/dL y después se regularizaron los niveles glicémicos, no se presentan diferencias significativas entre ambos grupos. El grupo de ratas diabéticas, posterior a la carga de glucosa, incrementa de manera constante los niveles de glicemia sobrepasando valores de 350 mg/dL y donde no hay un restablecimiento de los niveles de glicemia basales dentro de los primeros 100 minutos. Finalmente el grupo de ratas diabéticas con tratamiento de NPAg incrementa su valor de glicemia, posterior a la carga glucosada, más que las ratas sanas, pero no más que el grupo de ratas diabéticas.

Con los resultados obtenidos se puede observar que las NPAg no presentan efecto negativo en el grupo control a diferencia del grupo diabético con NPAg donde se observa claramente un efecto positivo, la Figura 9 muestra el comportamiento de la curva de tolerancia a glucosa del grupo de ratas diabéticas con NPAg donde aunque los valores de glicemia elevados no son

reestablecidos se puede observar un efecto bueno como antihiper glucémico denominado así porque si bien las NPAg no evitan que los niveles de glicemia se eleven, comparado con el grupo diabético sin tratamiento, estos valores no son tan elevados sugiriéndose que la manera en que estas NPAg actúan pueda ser por un mecanismo donde la insulina no está directamente implicada.

Se ha mencionado la importancia de diferentes metales como cofactores en los procesos metabólicos de glucosa como su oxidación para producción de energía, así como la presente deficiencia de estos metales en diabetes (Alkañadí, A. y cols 2014). Por otra parte un estudio con nanopartículas metálicas de ZnO han discutido que los iones de Zn liberados pudiesen tener un efecto en las células β pancreáticas con estimulación en la producción de insulina así como su protección por los iones antes de ser liberada (Niranjan y cols. 2015). De tal manera que es interesante sugerir que otro tipo de nanopartículas metálicas, como las de plata puedan, tener un efecto similar, porque aunque los metales no compartan la misma familia, si tienen posición en la tabla periódica que es cercana, similitud de propiedades metálicas y propiedades que puedan ser similares, como forma y tamaño, que pueden adoptar las nanopartículas.

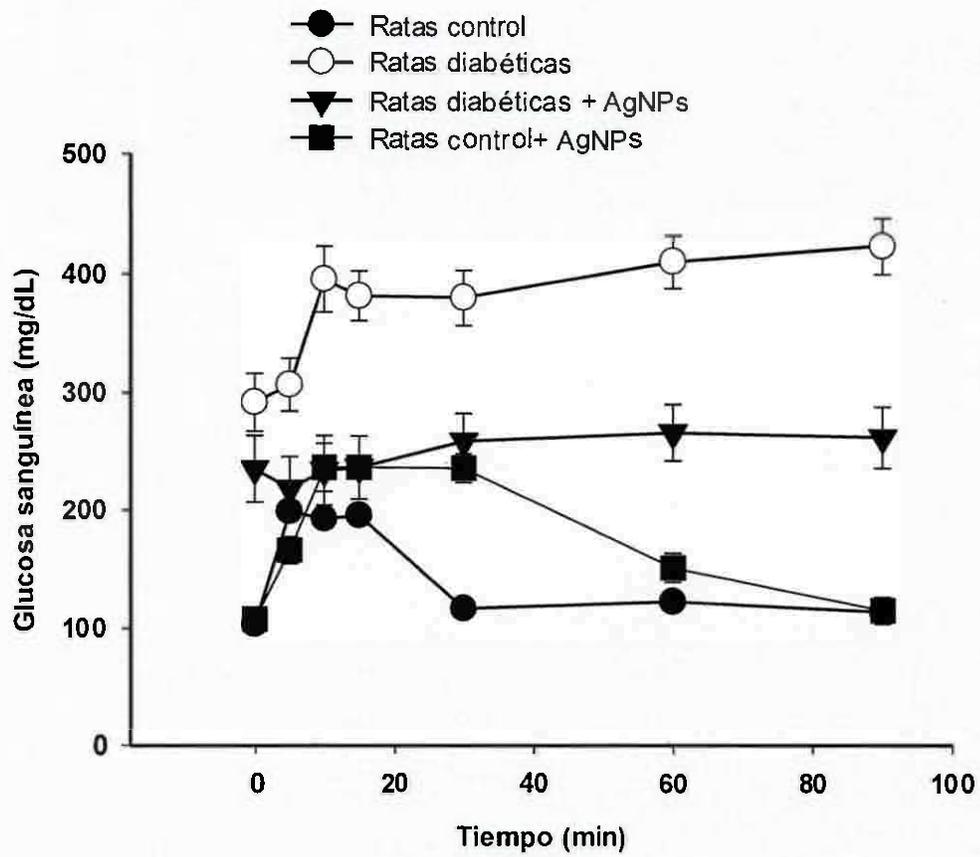


Figura 9. Curvas de tolerancia a glucosa.

Si bien autores reportan que la plata no es un metal implicado en los mecanismos metabólicos del organismo humano con investigaciones clínicas, ya sea por su ingesta, contaminación o experimentales, se ha sugerido que la plata puede interactuar con sitios de unión enzimáticos (Lansdown, 2010). Hay autores que están en total desacuerdo en cuanto a que la plata no cumple ninguna función en el metabolismo humano, con antecedentes de que múltiples enfermedades se han disparado con la falta de consumo de dosis mínimas de plata. Investigaciones recientes han expuesto posibles efectos de la plata como la capacidad de absorber y transportar oxígeno y por lo tanto estar implicada en funciones dependientes de oxígeno, su implicación con el sistema inmune y la implicación de la plata con evitar el desarrollo de células cancerígenas (The Silver Edge, 2013).

Son muy pocos los reportes encontrados en relación al efecto de nanopartículas de plata en modelos de diabetes (Alkaladi y cols 2014), pero pensar que las nanopartículas por su tamaño, forma y propiedades adquiridas tengan un efecto en algún nivel de organización, podría ser una de las explicaciones al efecto antihiper glucémico que estas presentan. En este trabajo podemos destacar que con resultados obtenidos son bastante buenos utilizando la síntesis verde de nanopartículas de plata, que estas mismas son de un tamaño más pequeño y que la dosis utilizada es bastante más pequeña en comparación a otro reporte con nanopartículas de plata en modelo de diabetes (Alkaladi y cols 2014).

Con los resultados obtenidos y las referencias revisadas. Se puede sugerir que para explicar el efecto antihiperglicémico encontrado, las NPAg puedan actuar como cofactor, como lo hacen otros metales, en enzimas del metabolismo de glucosa (Alkaladi y cols 2014).

CONCLUSIÓN

El modelo estandarizado en el presente trabajo, permitió identificar el efecto antihiper glucémico de las nanopartículas de plata sobre el Modelo de diabetes. Las NPAg presentan un efecto positivo reduciendo significativamente los niveles de glicemia basales en el modelo diabético con tratamiento de 9 días, además las NPAg no disminuyeron o aumentaron los niveles de glicemia basales en el modelo de estudio no patológico. Las NPAg tuvieron un efecto positivo como antihiper glucemiante cuando el grupo diabético con tratamiento por 9 días fue sometido a cargas de glucosa. Los resultados posicionan a las nanopartículas como una alternativa novedosa, eficaz y menos invasiva para su aplicación futura en tratamiento de pacientes diabéticos.

REFERENCIAS

1. Academia Mexicana de Ciencias (2014). AMC, Nanomedicina en el tratamiento de pie diabético. Boletín AMC 399. Revisado en: <http://www.comunicacion.amc.edu.mx/comunicados/nanomedicina-en-el-tratamiento-de-pie-diabetico/>
2. Alkaladi, A., Abdelazim, AM., y Affi, M. (2014). Antidiabetic activity of zinc oxide and silver nanoparticles on streptozotocin-induced rats. *Int. J. Mol. Sci.* 15: 2015-2023. DOI: 10.3390/ijms15022015.
3. Almirón, M. y cols. (2005) Diabetes Gestacional. Revista de posgrado de la VIa cátedra de medicina, No. 152, 23-27. Revisado en: med.unne.edu.ar/revista/revista152/7_152.pdf
4. American Diabetes Association (2013). ADA. Pancreas transplantation. Revisado en: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/transplantation/pancreas-transplantation.html>
5. American Diabetes Association (2014). ADA. Diagnosing diabetes and learning about prediabetes. Revisado en: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/>
6. American Diabetes Association (2014). ADA. How to Treat Gestational Diabetes Revisado en: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/how-to-treat-gestational.html>

7. American Diabetes Association (2015). ADA Insulin Basics. Revisado en: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-basics.html>
8. Anaya-Mandal, M.D. (2014). News Medical. Gestational Diabetes Pathophysiology. Revisado de: <http://www.news-medical.net/health/Gestational-Diabetes-Pathophysiology.aspx>
9. Asociación Latinoamericana de Diabetes (2013). Guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la ALAD, edición 2013, 142.
10. Auffan, M. y cols. (2009). Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nature Nanotechnology*, 4, 634 - 641
DOI:10.1038/nnano.2009.242.
11. Bala, N., Saha, S., Chakraborty, M., Maiti, M., Das, S., Basu, R., & Nandy, P. (2015). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Hibiscus subdariffa* leaf extract: effect of temperatura on synthesis, anti-bacterial activity and anty-diabetic activity. *RSC adv*, 5, 4993-5003. DOI: 10.1039/c4ra12784f
12. BattleDiabetes.com (2015). Insulin Pump breakthrough: The Nanopump. Revisar en: <http://www.battlediabetes.com/diabetes-nanopump>

13. Betty, Y.S. y cols. (2010). Current concepts nanomedicine. *N Engl J Med*, 363, 2434 – 2443. Consultar en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0912273>
14. Bhattacharyya, D. y cols. (2009). Nanotechnology, Big things from a Tiny World: a Review. *International Journal of u- and e- Service, Science and Technology*, 2(3), 30-38. Revisado en: www.sersc.org/journals/IJUNESST/vol2_no3/3.pdf
15. Bhattacharyya, S., Das, J., Das, S., Samadder, A., Das, D., De, A., Paul, S. & Khuda-Bukhsh, A. (2012). Rapid Green synthesis of silver nanoparticles from silver nitrate by a homeopathic mother tincture *Phytolacca Decandra*. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 10(5): 546-554. DOI: 10.3736/jcim20120510
16. Blanco-Bea, D. y cols. (2011). Nanomedicina: aspectos generales de un futuro promisorio. *Rev Haban Cienc Med*, 10(3), 410-421. Revisado en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2011000300018
17. Campuzano-Maya, G. & Latorre-Sierra, G. (2010). La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio*, 16(5-6), 211-241. Revisado en: www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl105-6b.pdf

18. Cash, K.J. & Clark, H.A. (2010). Nanosensors and nanomaterials for monitoring glucose in diabetes. *Trends Mol Med*, 16(12), 584–593. DOI:10.1016/j.molmed.2010.08.002.
19. Castillo-Barcias (2010). Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2. Asociación colombiana de endocrinología, 18-21. Revisado en: http://www.endocrino.org.co/files/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo.pdf
20. Cervantes-Villagrana, R.J. y Presno-Bernal, J.M. (2013). Fisiopatología de la Diabetes y los mecanismo de muerte de las células β pancreáticas, *Revista de endocrinología y nutrición*, 21(3), 98-106.
21. Daisy, P. & Saijiya, K. (2012). Biochemical analysis of Cassia fistula aqueous extract and photochemically synthesized gold nanoparticles as hypoglycemic treatment for diabetes mellitus. *International Journal of Nanomedicine*, 2(7), 1189-1202. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S26650>
22. Dansinger, M. (2014). WebMD. Types of diabetes mellitus. Revisado en: <http://www.webmd.com/diabetes/types-of-diabetes-mellitus?page=3#2>
23. Darroudi, M. y cols. (2010). Effect of accelerator in green synthesis of silver nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci*, 11, 3898-3905; DOI:10.3390/ijms1103898

24. De Volder, M.F.L. et al. (2013) Carbon Nanotubes: Present and Future Commercial Applications. *Science*, 339, 535-539. DOI: 10.1126/science.1222453
25. Diabetes UK (2015) Diabetes Treatments. Revisado en: <http://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/What-is-diabetes>
26. Diabetes UK (2015) SGLT2 inhibitors. Revisado en: <http://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/What-is-diabetes/Diabetes-treatments/SGLT2-inhibitors/>
27. Díaz-Rojo, J.A. (2004) El término Diabetes: Aspectos históricos y lexicográficos. *Panace*, 15, 30-36.
28. DiSanto, R. y cols. (2015). Recent advances in nanotechnology for diabetes treatment. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. DOI: 10.1002/wnan.1329.
29. Federación Internacional de Diabetes (2013). Atlas de la Diabetes de la FID 6th edición.
30. Fung, M. y cols. (2004) Pancreatic islet transplantation: a review. *BC Medical Journal*, 46(9), 457-460. Revisado en: <http://www.bcmj.org/article/pancreatic-islet-transplantation-review>
31. Gaba, R.C. y cols. (2012) Pancreatic islet cell transplantation: an update for interventional radiologists. *J Vasc Interv Radiol*, 23, 583-594. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.01.057

32. Gil-Velázquez, L.E. y cols. (2013) Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc., 51(1), 104-19. Revisado en: www.imss.gob.mx/sites/all/.../guiasclinicas/000GER_DiabetesMellitus.pdf
33. Glotzer, S. (2015). Nanoscience vs Nanotechnology; Defining the Field. *Acsnano*, 9(3), 2215–2217. Revisado en: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsnano.5b01418>
34. Gundogdu, E. & Yurdasiper, A. (2014). Drug transport mechanism of oral antidiabetic nanomedicines. *Int J Endocrinol Metab*, 12(1), 2-4. DOI: 10.5812/ijem.8984.
35. Hussein, S. y cols. (2014). Protective effect of zinc oxide nanoparticles on oxidative stress in experimental – induced diabetes in rats. *BENHA VETERINARY MEDICAL JOURNAL*, 27(2), 405-414
36. Instituto Nacional De Estadística y Geografía (2013). Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes. Aguas Calientes, México 2013.
37. International diabetes federation (2013). IDF. Plan mundial contra la diabetes 2011-2021. ¿Qué es la diabetes?. Revisado en: <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDP-Spanish.pdf>
38. International Diabetes Federation (2014). IDF. What is Diabetes?. Revisado en: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/what-is-diabetes>

39. Karthick, V., Ganesh, V., Stalin, T., Singaravelu, G., Mohamed, A. & Govindaraju, K. (2014). Effect of biologically synthesized gold nanoparticles on alloxan-induced diabetic rats- An *in vivo* approach. *Colloids and Surfaces B; Biointerfaces*, 122, 505-511. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.07.022>
40. Kautzky-Willer, A. (2015). *Diapedia*. Pathogenesis of gestational DM. DOI: <http://dx.doi.org/10.14496/dia.41040851394.19>
41. Kübra, H. & Demir, A. (2014). Nanoparticle insulin drug delivery: applications and new aspects, Capítulo 7. INTECH. 238-256. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/58538>.
42. Lan-Anh, L., Hunter, R.J. y Preedy, V.R. (2012) *Nanotechnology and nanomedicine in diabetes*. Boca Raton, FL. Editorial CRC press Taylor & Francis group. Recuperar en: <https://books.google.com.mx/books>
43. Lansdown, A.B.G. (2010). A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Advances in Pharmacological Sciences. Review* 2010: 1-16. DOI: 10.1155/2010/910686
44. Llave-Gomero, F.J. (2008) Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en atención primaria. *Medicina de familia*, 8(2), 98-111. Revisado en: www.samfyc.es/Revista/PDF/v8n2/07.pdf

45. Li, W.R. y cols. (2010) Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *E. coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 85(4). DOI: 10.1007/s00253009-2159-5
46. López-Stewart, G. (2009). Diabetes Mellitus: Clasificación, Fisiopatología y Diagnóstico. *MedWave.* 9(12), 1-6. DOI: 10.5867/medwave.2009.12.4315
47. Mayo Clinic Staff (2014). Mayo Clinic. Diseases and conditions type 1 diabetes: treatments and drugs. Revisado en: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-1-diabetes/basics/treatment/con-20019573>
48. Mayo Clinic Staff (2015). Mayo clinic. Pancreas transplant. Revisado en: <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/pancreas-transplant/basics/definition/prc-20014239>
49. Mena-Pérez, E. (2012). Diabetes Mellitus Gestacional. Presentación. Revisado en: <http://www.aebm.org/jornadas/22.-%20leganes/5.-%20DIABETES%20MELLITUS%20GESTACIONAL.pdf>
50. Nilanjana, G., Samrat, P. & Piyali, B. (2014). Silver nanoparticles of *Moringa oleífera* – Green synthesis, characterisation and its antimicrobial efficacy. *Journal of drug delivery and therapeutics, special issue 1*, 42-46. Revisado en: <http://jddtonline.info>
51. NNIN (2007) Nanotechnology education. NNIN document: NNIN-1299. 1-8.

- 52.Ozougwu, J.C. y cols. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 of diabetes mellitus. *Academic Journals*, 4(4), 46-57. DOI: 10.5897/JPAP2013.0001
- 53.Pautler, M. & Brenner, S. (2010). Nanomedicine: promises and challenges for the future of public health. *International Journal of Nanomedicine*, 5, 803–809. DOI: 10.2147/IJN.S13816.
- 54.Peterson, K. y cols. (1998) What is hemoglobin A1c? An analysis of glycated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clinical Chemistry*, 44(9), 1951-1958. Revisado en: <http://www.clinchem.org/content/44/9/1951.long>
- 55.Piyush Yadava & Rupali Singhb (2012). A short review on nanotechnology – the new trend in the medical field. *Journal of Advanced Scientific Research*, 3(1), 13-16. Revisado en: http://sciensage.info/journal/1362030835JASR_2301121.pdf
- 56.Pourkhalili, N., Hosseini, A., Nili-Ahmadabadi, A., Hassani, S., Pakzad, M., Baeri, M., Mohammadirad, A. & Abdollahi, M. (2011). Biochemical and celular evidence of the benefit of a combination of cerium oxide nanoparticles and selenium to diabetic rats. *World J Diabetes*, 2(11), 204-210. DOI: 10.4239/wjd.v2.i11.204
- 57.Rahiman, S. & Tantry, B. (2012). Nanomedicine current trends in diabetes management. *J Nanomed Nanotechol* 2012, 3(5), 137. DOI: 10.4172/2157-7439.1000137.

- 58.Raju, S.M. & Raju, B. (2010). Illustrated Medical Biochemistry. DOI: 10.5005/jp/books/11067
- 59.Ramchandani, N. & Heptulla, R. (2012). New technologies for diabetes: a review of the present and the future. International Journal of Pediatric Endocrinology, 28, 1-7. DOI: 10.1186/1687-9856-2012-28.
- 60.Rinku, D. Umrani & Kishore, M Paknikar. (2014). Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced type 1 and 2 diabetic rats. Nanomedicine. 1: 89-104. DOI: 10.2217/nnm.12.205
- 61.Rodríguez, A. (2012). Nanoplata la medicina del futuro. Russia beyond the headlines. Rossiyskaya Gazeta. Revisado en: http://es.rbth.com/articles/2012/12/21/nanoplata_la_medicina_del_futuro_23373.html
- 62.Rodríguez-León, E., Iñiguez, R., Navarro, R.E. y cols.. (2013). Synthesis of silver nanoparticles using reducing agents obtained from natural sources (*Rumex hymenosepalus* extracts). Nanoscale Research Letters, 8:318. DOI: 10.1186/1556-276x-8-318.
- 63.Salinas-Estevané, P. y Sánchez, E. (2012). La química verde en la síntesis de nanoestructuras. Ingenierías, 54, 7-16.
- 64.Santosh, G., Kulkarni, A., Khurana, A., Kaur, J. & Tikoo, K. (2014), Selenium nanoparticules involve HSP-70 and SIRT1 in preventing the progression of type 1 diabetic nephropathy. Chemico-Biological interactions, 223, 125-133. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.09.017

- 65.Selim, M., Abd-Elhakim, Y. & Al-Ayadhi, L. (2015). Pancreatic response to gold nanoparticles includes decrease of oxidative stress and inflammation in autistic diabetic model. *Cell Physiol Biochem*, 35(5), 586-600. DOI: 10.1159/000369721.
- 66.Selim, M.E. y cols. (2015) Pancreatic response to gold nanoparticles includes decrease of oxidative stress and inflammation in autistic diabetic model. *Cell physioll Biochem*, 35(2), 586-600. DOI: 10.1159/000369721.
- 67.Selvaraj, B., Kalimuthu, K., Muthuirulappan, S., SuresBabu, R.K.P., Hyung-seop, Y., SooHyun, E. & Sangiliyandi, G. (2010). Anti-oxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice. *Journal of Nanobiotechnology*, 8(16), 1-15. Revisado en: <http://www.jnanobiotechnology.com/content/8/1/16>
- 68.Serrano, O.J. y cols. (2014) Trasplante simultáneo de riñón y páncreas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, clínica fundación Valle de Lili, Cali, *Rev Colomb Cir*, 39, 32-41. Revisado en: www.scielo.org.co/pdf/rcci/v29n1/v29n1a6.pdf
- 69.Shashank, R.J., Rakesh, M.P. & Das, A.K. (2007). Insulin – History, Biochemistry, Physiology and Pharmacology. *Supplement of Japi*. 55. 19-25. Revisado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17927007>
- 70.Shoe-Hagh, P., Rahimifard, M., Navaei-Nigjeh, M., Baeeri, M., Gholami, M., Mohammadirad, A. & Abdollahi, M. (2014). Zinc oxide nanoparticles

reduce apoptosis and oxidative stress values in isolated rat pancreatic islets. *Bio Trace Res*, 162, 262-269. DOI: 10.1007/s12011-0140113-6.

71. Territory Organisations of Diabetes Australia. (2008) *Insulin and diabetes. Talking Diabetes No. 24*. Revisado en: <https://www.diabetesaustralia.com.au/.../Diabetes.../!...>
72. The Silver Edge (2013). *The Silver Edge. Is There Really Such a Thing as a "Silver Deficiency" in Humans?*. Revisado en: <http://www.thesilveredge.com/silverdef.shtml#.VWfWGU8irIW>
73. Thorens, B. (2001). Pathophysiology of Glut2 in diabetes mellitus. molecular basis of pancreas development and function *endocrine updates*, 11, 337-350. Revisado en: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4615-1669-9_20
74. Torres, I (2014). Cierran heridas con nanoparticulas de plata y compuesto de exoesqueletos de crustáceos. *La crónica de hoy*. Recuperado en: <http://www.cronica.com.mx/notas/2014/869217.html>
75. Tschritter, O. y cols. (2003). Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *DIABETES CARE*, 26(4), 1026-1033. Revisado en: care.diabetesjournals.org/content/26/4/1026.full.pdf
76. Urzúa, Z. (2011). Efectos crónicos de la cafeína sobre el nivel y tolerancia a la glucosa en ratas sanas y con diabetes mellitus experimental (tesis de maestría). Universidad de Colima, Colima.

- 77.Vamberque, A y cols. (2002) Pathophysiology of gestational diabetes. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 6 Suppl: 4S3-4S10. Revisado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451352>
- 78.Veiseh, O. y cols. (2014). Managing diabetes with nanomedicine: challenges and opportunities. Nature reviews Drug discovery,14, 45-57. DOI: 10.1038/nrd4477.
- 79.Venkatachalam, M., Govindraju, K., Mohamed, A., Tamilselvan, S., Ganesh, V. & Singaravelu, G. (2013). Functionalization of gold nanoparticles as antidiabetic nanometarial. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 116, 331-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2013.07.038>
- 80.Waghmode, S., Chavan, P., Kalyankar, V. & Dagade, S. (2013). Synthesis of silver nanoparticles using Triticum aestivum and its effect on peroxide catalytic activity and toxology. Journal of chemistry, 1-5. DOI: 10.1155/2013/265864
- 81.Webster, T.J. (2012). Nanomedicine technologies and applications. Recuperado en: <http://books.google.com.mx>
- 82.Wollitzer, A. & Jovanovic, L. (2007). 10 years later... diabetes mellitus and pregnancy. Endocrinologist, 17(1), 30-34. DOI: 10.1097/01.ten.0000255881.94515.28

83. Wong, K. ed. (2015) Silver nanoparticles in medicine: is the pancea here?
Nanomedjournal. Revisado en:
<http://www.nanomedjournal.com/content/silvernanoparticlesinmed>
84. World Health Organization (2014). WHO. About diabetes. Revisado en:
http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html
85. World Health Organization (2014). WHO. Global Status Report on
noncommunicable diseases 2014. Revisado de:
http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/
86. World Health Organization (2015). Diabetes. Reporte de hechos No. 312.
Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
87. Xue-Bing, L., y cols. (2015). Review of aerobic glycolysis and its key
enzymes – new targets for lung cancer therapy. Thoracic cancer, 6(1),
17-24. DOI: 10.1111/1759-7714.12148
88. Yoon, Y. (2013). Emerging Technology in Evaluation of Nanomedicine.
Mol. Pharmaceutics, 10, 2091–2092. DOI:
dx.doi.org/10.1021/mp400264n.
89. Zanella, R (2012). Metodologías para la síntesis de nanopartículas:
controlando su forma y tamaño. Mundo Nano, 5(1), 69-81.