



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
Unidad Xochimilco

# **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

**UNIDAD XOCHIMILCO**

Informe final de servicio social

## **“INTERACCIONES FARMACO NUTRIMENTOS EN DIABETES MELLITUS: TERAPIA INTEGRAL COMO MEJORA A LOS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES”**

Nombre: Alma Mireya Martínez Martínez  
Matrícula: 2182799160

Trabajo de revisión, unidad Xochimilco de la Universidad Autónoma  
Metropolitana.

Unidad Xochimilco  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Periodo de realización: del 15 de diciembre del 2022 al 15 de junio del  
2023

Asesor interno: Dra. Norma Angélica Noguez Méndez.

Número económico: 17902 Cargo: Coordinadora de la Licenciatura de QFB

Asesor externo: Lic. Nidia Elizabeth Padilla Zamarripa

Número de cédula profesional: 5511752 Cargo: Nutriólogo Clínico Especializado

## Resumen

La DMT2 (DMT2) es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. El tratamiento convencional de la DMT2 incluye el uso de medicamentos orales, pero estos pueden interactuar con los nutrientes en el cuerpo, lo que puede afectar su eficacia y causar efectos secundarios. Por lo tanto, es importante considerar estas interacciones para mejorar la eficacia de los tratamientos y prevenir efectos adversos en pacientes con diabetes. Este trabajo revisa las interacciones entre fármacos y nutrientes en el tratamiento de la DMT2 y sugiere una terapia integral como alternativa a los tratamientos convencionales. Se destaca la importancia de una nutrición adecuada en el manejo de la diabetes y las diversas rutas de administración de medicamentos. El artículo proporciona información sobre los diferentes tipos de medicamentos antidiabéticos y cómo interactúan con los nutrientes en el cuerpo. Se describen los procesos ADME y cómo estos pueden influir en la eficacia de los fármacos antidiabéticos. También se discute la DMT2 y sus mecanismos etiológicos clave; la inflamación crónica de bajo grado en tejidos como el tejido adiposo y el hígado asociado con resistencia a la insulina. El trabajo también aborda las interacciones entre los fármacos y los nutrientes, incluyendo cómo algunos nutrientes pueden afectar la absorción y eliminación de los fármacos y cómo los fármacos pueden producir deficiencias nutricionales. Entre lo más relevante se encontró que es fundamental evitar las grasas saturadas y consumir alimentos ricos en fibra y carbohidratos de absorción lenta al tratar la DMT2 con biguanidas. En el caso de los tratamientos con insulina, se necesita controlar la ingesta de carbohidratos y evitar consumir demasiados. Las recomendaciones para los inhibidores de la DPP-4 y las sulfonilureas son similares a los dos anteriores, ya que aún no hay estudios que demuestren interacciones directas significativas con los nutrientes o viceversa. Para controlar la diabetes tipo 2, los inhibidores del SGLT2 requieren una ingesta reducida de carbohidratos, sodio y ácidos grasos.

En conclusión, la terapia integral busca abordar la diabetes de manera holística, considerando la alimentación, el ejercicio, el control del peso y la gestión del estrés. La educación y el apoyo de profesionales de la salud especializados pueden mejorar el control glucémico, la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, se necesitan más investigaciones sobre las interacciones entre los fármacos y la nutrición para tomar decisiones clínicas más informadas y desarrollar tratamientos eficientes y personalizados.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, interacción fármaco-nutriente, terapia integral.

## Tabla de contenido

<b>Resumen .....</b>	<b>2</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>5</b>
<b>Metodología .....</b>	<b>7</b>
<b>Descripción de los criterios de búsqueda utilizados para identificar los estudios relevantes....</b>	<b>7</b>

Explicación de la selección de artículos y estudios incluidos en la revisión.....	8
Descripción de los métodos utilizados para analizar y sintetizar los datos recopilados. ....	9
<b><i>Generalidades sobre la enfermedad de DMT2 .....</i></b>	<b>10</b>
Nutrición adecuada en la enfermedad de DMT2.....	10
Generalidades de los fármacos antidiabéticos.....	10
Vías de administración .....	10
Farmacocinética y farmacodinamia .....	11
Interacciones fármaco-nutriente.....	17
Tipos de interacciones.....	17
Interacciones medicamento-alimento .....	18
Interacciones nutrimento-medicamento.....	19
<b><i>Consideraciones específicas de la DMT2 .....</i></b>	<b>19</b>
Etiología y mecanismos de la enfermedad de DMT2.....	20
Principales fármacos antidiabéticos y su clasificación.....	21
<b><i>Interacción entre fármacos antidiabéticos y nutrientes .....</i></b>	<b>26</b>
Influencia de los fármacos antidiabéticos sobre los nutrientes.....	26
Influencia de los nutrimentos sobre los fármacos antidiabéticos.....	28
<b><i>Consideraciones para una terapia integral para pacientes con DMT2.....</i></b>	<b>30</b>
Análisis de la terapia integral como enfoque complementario a los tratamientos convencionales de la diabetes mellitus. ....	30
Exposición de las estrategias de terapia integral en el enfoque en la dieta y sus interacciones con los fármacos antidiabéticos. ....	31
Discusión de los beneficios potenciales y los resultados clínicos de la terapia integral en comparación con los tratamientos convencionales. ....	33
<b><i>Conclusiones .....</i></b>	<b>34</b>
<b><i>Referencias .....</i></b>	<b>35</b>

## Introducción

Las alteraciones en la farmacocinética y/o farmacodinamia de un fármaco o elemento nutricional que pueden afectar su acción y/o efecto en términos de magnitud y duración se conocen como interacciones fármaco-nutriente (**Chan, 2013**). A pesar de que estas interacciones han sido reconocidas durante décadas, su importancia ha aumentado debido a un mayor número de estudios que demuestran sus efectos. Se sabe que los alimentos contienen nutrientes y otras sustancias que pueden afectar tanto el estado nutricional de una persona como su actividad terapéutica con medicamentos, con efectos leves o graves (**López y D. A., 2014**).

Las interacciones pueden ser buenas o malas. La deficiencia de vitamina B6 causada por la isoniazida fue uno de los primeros casos de interacción que se describieron con efectos perjudiciales. En los años sesenta se describió una interacción entre medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa y aminas, como la tiramina que se encuentra en alimentos y bebidas fermentadas, que puede causar crisis hipertensivas graves e incluso la muerte (San Miguel Sámano, 2009). Aunque estos efectos negativos pueden ocurrir en todos los pacientes, algunos pueden ser más susceptibles a estas interacciones. Los pacientes mayores y aquellos con enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes son especialmente vulnerables porque representan más del treinta por ciento de todos los medicamentos prescritos (**Genser, 2008**).

En el caso de los pacientes con diabetes, son altamente propensos a sufrir efectos adversos debido al consumo crónico de medicamentos hipoglucemiantes y a una dieta desregulada y poco vigilada.

Los niveles elevados de glucosa en sangre son un signo de un trastorno metabólico persistente conocido como diabetes mellitus (DM) (**American Diabetes Association, 2010**). Debido a factores socioambientales, sedentarismo y otros factores, la DM ha aumentado significativamente en las últimas décadas, especialmente la DM tipo 2 (**Rodulfo, 2019**). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el número de personas con diabetes casi se triplicó entre 1995 y 2013, alcanzando más de 347 millones (**Hernández-Ávila, 2013**). Más de 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, y se espera que la tasa aumente en el futuro (**Lovic et al., 2020**). Estas cifras muestran que la DM se ha convertido en una epidemia, y México no es una excepción. México es uno de los diez países con más personas con diabetes, con más de 6.4 millones de casos en 2012, según la Encuesta Nacional de Salud (**Rojas-Martínez et al., 2018**).

Los medicamentos orales y dietas destinadas a reducir la ingesta de azúcares y lípidos son dos tipos de tratamientos comunes para la diabetes mellitus (DM) (**Lopera Vargas et al., 2020**). Sin embargo, rara vez se consideran las interacciones entre los fármacos antidiabéticos y los nutrientes, lo que puede afectar la eficacia de los tratamientos. La capacidad de un fármaco para mantenerse dentro de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas, manteniendo su seguridad, eficacia y rendimiento durante su uso en un sistema de cierre específico se conoce como estabilidad del fármaco (**Chavda, 2021**). La calidad de vida de los pacientes con diabetes podría mejorarse al cambiar estas terapias hacia un enfoque integral que tenga en cuenta las características de los medicamentos, los nutrientes y las

interacciones entre ellos. El objetivo principal de este trabajo de revisión es analizar las interacciones fármaco-nutriente que pueden manifestarse durante el tratamiento de la DMT2 y sugerir una terapia integral como alternativa a los tratamientos convencionales.

## Antecedentes

Con base en la revisión bibliográfica implementada, se encontraron diversos textos que abordan las interacciones entre fármacos en general y nutrientes, así como fármacos antidiabéticos y nutrientes.

De los primeros trabajos que mencionan las interacciones entre los fármacos y los nutrientes fue la publicada por Roe Daphne en 1979, donde en su estudio encontró que las interacciones fármaco-alimento, fármaco-álcohol y fármaco-nutriente incluyen un cambio en la tasa o el nivel de absorción del fármaco, un cambio en la tasa de metabolismo del fármaco, incompatibilidades y deficiencias nutricionales.

De igual manera, dos de los primeros estudios publicados al respecto, titulados “Interactions between Drugs and Nutrients” del año 1996, Tschanz C. e “Important Drug-Nutrient Interactions in the Elderly” del año 1998, por Thomas y Burns, donde se llegó a las conclusiones de que ciertas clases de fármacos, como los antimicrobianos, pueden ver modificada su absorción por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. Además de que, aunque el perfil farmacocinético de un fármaco suele ser predecible, puede verse modificado por los nutrientes y por determinadas condiciones fisiopatológicas, incluido el envejecimiento.

En el año 2010 se publicó un trabajo más, con el título “Important drug–nutrient interactions” por Mason P. Mencionan que estas interacciones aún no son del todo claras, sin embargo, se sabe que los fármacos pueden afectar a la nutrición como resultado de cambios en el apetito y el gusto, así como influir en la absorción o el metabolismo de los nutrientes. Además, los alimentos y los suplementos también pueden interactuar con los fármacos, de los que el zumo de pomelo y la hierba de San Juan son ejemplos clave. Llaman a que los profesionales responsables del cuidado de los pacientes, como farmacéuticos, dietistas, enfermeros y médicos, comprueben las interacciones que puedan existir entre los fármacos y los nutrientes, sobre todo pacientes con tratamientos crónicos como los de DMT2.

Un artículo más, publicado en el año de 2012, con el título de “Drug–Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice” por Joseph I. Boullata, Se trata de una revisión en la cual se menciona la premisa de que las interacciones fármaco-nutriente pueden afectar a un único nutriente, a múltiples nutrientes, a los alimentos en general o al estado nutricional. Así mismo enfatizan la importancia de la atención óptima del paciente, que incluye la identificación, evaluación y gestión de estas interacciones.

Hablando de trabajos más recientes, en el año 2014 se publicó un trabajo titulado “Fármaco-nutriente: interacción insuficientemente considerada”, por Deborah Alejandra Araujo López, QFB Farmacéutico clínico del Instituto Nacional de Pediatría, México. En este se enfatiza la importancia de las interacciones fármaco-nutriente para todos los profesionales

de la salud (médicos, nutriólogos, farmacéuticos, odontólogos y enfermeros) que tienen relación directa con los pacientes, con su alimentación y su farmacoterapia. También realizan recomendaciones prácticas que pueden servir como guía para las indicaciones que los médicos hagan a sus pacientes, en relación con los medicamentos y los alimentos que consumen.

Otro trabajo titulado “Drug-Nutrient Interactions” por Chan en 2013, se realiza una revisión y evaluación minuciosas de los antecedentes y regímenes de tratamiento del paciente y una estrategia de gestión cuidadosamente ejecutada, con el objetivo de la investigación conocer mejor la función, la regulación y la especificidad de sustrato de las enzimas y proteínas transportadoras relacionadas con los nutrientes presentes en el tracto gastrointestinal, así como evaluar cómo la incidencia y la gestión de las interacciones entre fármacos y nutrientes pueden verse afectadas por el sexo, la etnia, los factores ambientales y los polimorfismos genéticos. Con ello poder prevenir los acontecimientos adversos asociados a las interacciones entre fármacos y nutrientes.

En 1988 Roe D. publicó un artículo titulado "Drug and nutrient interactions in the elderly diabetic", de los primeros que aborda las interacciones fármaco-nutriente específicamente en la enfermedad de DM2. El autor menciona que Los fármacos que toman los ancianos diabéticos y que contribuyen a la elevada prevalencia de interacciones medicamentosas incluyen los antidiabéticos, como la insulina, las sulfonilureas y los antagonistas del calcio, así como las tiazidas, los diuréticos de asa, las sulfamidas, los antibióticos de cefalosporina, las tetraciclinas, los antifúngicos, la colestiramina y el colestipol, la niacina, la prednisona y otros corticosteroides; estos pueden tener interacciones con vitaminas como la B12 y la vitamina K, que puede desencadenar en hipoglucemias.

Se ha mencionado la importancia del papel que juegan los profesionales de la salud en la cuestión de las interacciones fármaco-nutriente. Con referencia a esto, en 1994 Teresi y Morgan publicaron un estudio titulado “Attitudes of healthcare professionals toward patient counseling on drug-nutrient interactions”. El objetivo de este trabajo fue evaluar las actitudes de los profesionales sanitarios respecto al asesoramiento sobre la interacción fármaco-nutriente. Los autores encontraron que setenta y un encuestados (72%) consideraban que los farmacéuticos estaban en la mejor posición para hablar de las DNI con los pacientes, el 86% indicó que sería útil una tabla sobre interacciones fármaco-nutriente dirigida a los profesionales sanitarios y concluyen que deberían desarrollarse recursos orientados al paciente para mejorar el asesoramiento sobre estas interacciones. De igual manera argumentan que los farmacéuticos se encuentran en una posición especialmente ventajosa para proporcionar asesoramiento sobre DNI.

Un trabajo de revisión más, publicado en 2021 por Manon D. Owen y colaboradores, con el título “Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies”, habla sobre las interacciones existentes entre el antidiabético metformina y el folato y la vitamina B<sub>12</sub>, y su impacto en el crecimiento fetal. La metformina es el tratamiento de primera línea para muchas personas con DM2; pruebas recientes sugieren que la metformina puede atravesar la placenta durante el embarazo, exponiendo así al feto a altas concentraciones de metformina

y restringiendo potencialmente el crecimiento placentario y fetal. De igual manera este fármaco se asocia a una deficiencia materna de vitamina B<sub>12</sub> y a una actividad antifolato. El desequilibrio folato-vitamina B<sub>12</sub> inducido por la metformina puede provocar inestabilidad genómica y expresión génica aberrante. De acuerdo a los autores, como las tasas de diabetes en el embarazo siguen aumentando, es probable que se prescriba metformina a más mujeres; por lo tanto, es de vital importancia mejorar nuestra comprensión de los efectos de las interacciones de la metformina con diferentes nutrientes para desarrollar estrategias profilácticas para la prevención de resultados fetales adversos.

Por último, en el trabajo “Different Interactive Effects of Metformin and Acarbose With Dietary Macronutrient Intakes on Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Novel Findings From the MARCH Randomized Trial in China” publicado por Yu An y colaboradores en 2022, se incluyeron en el ensayo pacientes con DMT2 de reciente diagnóstico procedentes de China. Los participantes fueron aleatorizados para recibir metformina o acarbose en monoterapia como tratamiento inicial, seguido de una fase de tratamiento de 24 semanas, durante la cual se utilizó terapia añadida en caso necesario. La ingesta dietética de hidratos de carbono, proteínas, grasas y energía total se calculó mediante un diario de alimentos de 24 horas. De acuerdo a los resultados obtenidos, la metformina y la acarbose ejercían principalmente diferentes efectos interactivos con la ingesta dietética de energía, hidratos de carbono y proteínas sobre la liberación de insulina y la PAS. Sus conclusiones fueron que la interacción entre el tratamiento farmacológico y la intervención nutricional en la glucemia pone de manifiesto la complejidad del tratamiento combinado.

## Metodología

Se desarrolló una metodología para llevar a cabo una revisión de tipo evaluativo en función del objetivo general del presente trabajo (“Analizar las interacciones del tipo fármaco-nutriente que pueden manifestarse durante el tratamiento de la DMT2 y proponer una terapia integral como sustituto a los tratamientos convencionales”). Dicha metodología se organizó en tres componentes principales, que se detallan a continuación.

### Descripción de los criterios de búsqueda utilizados para identificar los estudios relevantes.

Para comenzar, se establecieron los criterios de búsqueda para determinar los artículos que se utilizarían en este trabajo de revisión. A continuación, se proporciona una descripción de los estándares establecidos.

- Se encontraron palabras clave relacionadas con el tema de investigación, como diabetes mellitus, terapia farmacológica, nutrición, efectos secundarios, tratamiento integral, entre otras. Estas palabras clave ayudaron a identificar estudios que investigaron la interacción entre nutrientes y fármacos antidiabéticos.
- Bases de datos: se realizaron búsquedas en bases de datos científicas y académicas, como PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, entre otras. Estas bases de

datos proporcionaron una amplia gama de estudios publicados en revistas científicas y académicas.

- Filtros de búsqueda: Para obtener la literatura más actualizada, se utilizaron filtros para refinar los resultados, como el idioma (inglés y español), el tipo de estudio (revisiones sistemáticas, descriptivas y evaluativas; ensayos clínicos, estudios observacionales) y el rango de fechas.
- Revisión de referencias: al final de cada artículo, las listas de referencias se revisaron para encontrar otras fuentes relevantes que pueden no haber aparecido en sus búsquedas iniciales. Esto permitió que la búsqueda se extendiera y se obtuviera más información relevante.
- Consulta a expertos: se contactó a especialistas en diabetes mellitus y interacciones fármaco-nutrientes para obtener recomendaciones de estudios importantes y referencias.

#### Explicación de la selección de artículos y estudios incluidos en la revisión.

A continuación se detallan los métodos de selección de los artículos que se usaron en este trabajo.

1. Antes de comenzar la búsqueda de artículos y estudios, se establecieron criterios claros para la inclusión y exclusión de publicaciones (**ver Tabla 1**). Estos criterios incluyeron características como el tipo de estudio (por ejemplo, ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas), el enfoque temático, el idioma, el año de publicación y otros. Los criterios de exclusión también se establecieron para eliminar los estudios que no cumplieron con los criterios.
2. Búsqueda y selección inicial: se realizó una búsqueda completa utilizando las estrategias y palabras clave mencionadas anteriormente. Después de obtener los resultados, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos para determinar su relevancia con respecto al tema de investigación y los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Los que claramente no cumplieron con los criterios fueron descartados y los que parecieron relevantes para una revisión más profunda fueron seleccionados.
3. Lectura y evaluación completa: se llevó a cabo una lectura completa de los artículos seleccionados para determinar su calidad y rigor científico. La metodología empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones fueron examinados. Para garantizar la calidad de la información que se incluiría en la revisión, fue crucial considerar la validez y confiabilidad de los estudios.
4. Lectura y evaluación completa: se llevó a cabo una lectura completa de los artículos seleccionados para determinar su calidad y rigor científico. La metodología empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones fueron examinados. Para garantizar la calidad de la información que se incluiría en la revisión, fue crucial considerar la validez y confiabilidad de los estudios.



Tabla 1: criterios de inclusión y exclusión establecidos (tabla de elaboración propia)

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Tipo de estudio (Ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios experimentales relevantes)	Estudios no relacionados con los objetivos del trabajo.
Tema y población (Interacciones fármaco-nutrientes en el contexto de la diabetes mellitus)	Estudios que no aborden directamente o indirectamente las interacciones fármaco-nutrientes en la diabetes mellitus
Diseño de investigación (Estudios con un diseño robusto y riguroso que permita obtener resultados confiables y válidos)	Estudios con diseños inadecuados o metodología deficiente que comprometa la validez de los resultados
Población objetivo (Pacientes con diabetes mellitus, independientemente de edad, sexo o estado de salud)	Estudios que se centren en poblaciones diferentes a pacientes con diabetes mellitus
Idioma (Estudios publicados en idioma o idiomas relevantes para la investigación, por ejemplo, español e inglés)	Estudios publicados en idiomas no relevantes o de comprensión limitada

#### Descripción de los métodos utilizados para analizar y sintetizar los datos recopilados.

- **Análisis y organización de los datos:** las variables relevantes, como los fármacos antidiabéticos, los nutrientes involucrados y los resultados de interacción, se organizaron en grupos.
- **Codificación de datos:** para facilitar la clasificación y agrupación de los datos, se les agregaron códigos o etiquetas. Esto permitió identificar tendencias y patrones comunes en los hallazgos de los estudios incluidos.
- **Exploración de los datos:** se realizó un análisis exploratorio para encontrar relaciones o asociaciones entre los fármacos antidiabéticos y los nutrientes, así como posibles inconsistencias o resultados contradictorios.
- **Síntesis de los datos:** se identificaron temas y categorías y se agruparon de acuerdo con los datos para reflejar los aspectos pertinentes de las interacciones fármaco-nutrientes en diabetes mellitus.
- **Análisis comparativo:** los datos de cada tema o categoría se compararon para encontrar similitudes y diferencias entre los estudios. Los hallazgos más comunes, los hallazgos consistentes y las discrepancias o contradicciones entre los estudios se destacaron.

- Evaluación de la calidad de los estudios: después de una evaluación, se tomó en cuenta la calidad y el rigor científico de los estudios al interpretar y sintetizar los datos.
- Análisis de los hallazgos: se analizaron los resultados y se buscaron patrones o relaciones en los datos. Para mostrar los resultados de manera clara y concisa, se utilizaron herramientas como tablas, gráficos o diagramas.
- Discusión de los resultados: los hallazgos se interpretaron en relación con la investigación y los objetivos. Las implicaciones clínicas, las limitaciones y las brechas en el conocimiento existente se identificaron. Los resultados se compararon y contrastaron con la bibliografía actual.

## Generalidades sobre la enfermedad de DMT2

### Nutrición adecuada en la enfermedad de DMT2

En el caso de las personas que viven con DMT2, una buena nutrición tiene como objetivo ayudar a normalizar los niveles de glucemia y grasa durante todo el día. Este objetivo debe alcanzarse de manera ética y sin afectar la calidad de vida de los pacientes, además de ayudar a prevenir la hipoglucemia (**Fernández González et al., 2018**). Los cambios en la dieta, el ejercicio y las terapias conductuales ayudan a reducir el peso y mantener el control glucémico. Los pacientes con DMT2 deben ingerir entre el 15 % y el 20 % del valor calórico total en forma de proteínas y entre el 50 % y el 60 % de carbohidratos para mantener un balance energético adecuado. Las dietas con alto contenido en fibra y una proporción adecuada de hidratos de carbono son efectivas para controlar la glucemia (**Reyes Sanamé et al., 2016**).

### Generalidades de los fármacos antidiabéticos

Es importante enfatizar que el tratamiento contra la DMT2 incluye no sólo dieta y ejercicio, sino también combinaciones de tratamiento farmacológico antihiper glucémico con hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios (**Stumvoll et al., 2005**). Este tratamiento suele ser crónico y los medicamentos hipolipemiantes mayormente utilizados en este tratamiento son Metformina más Levotiroxina y Metformina más Furosemida (**Pérez Sanches, 2015**).

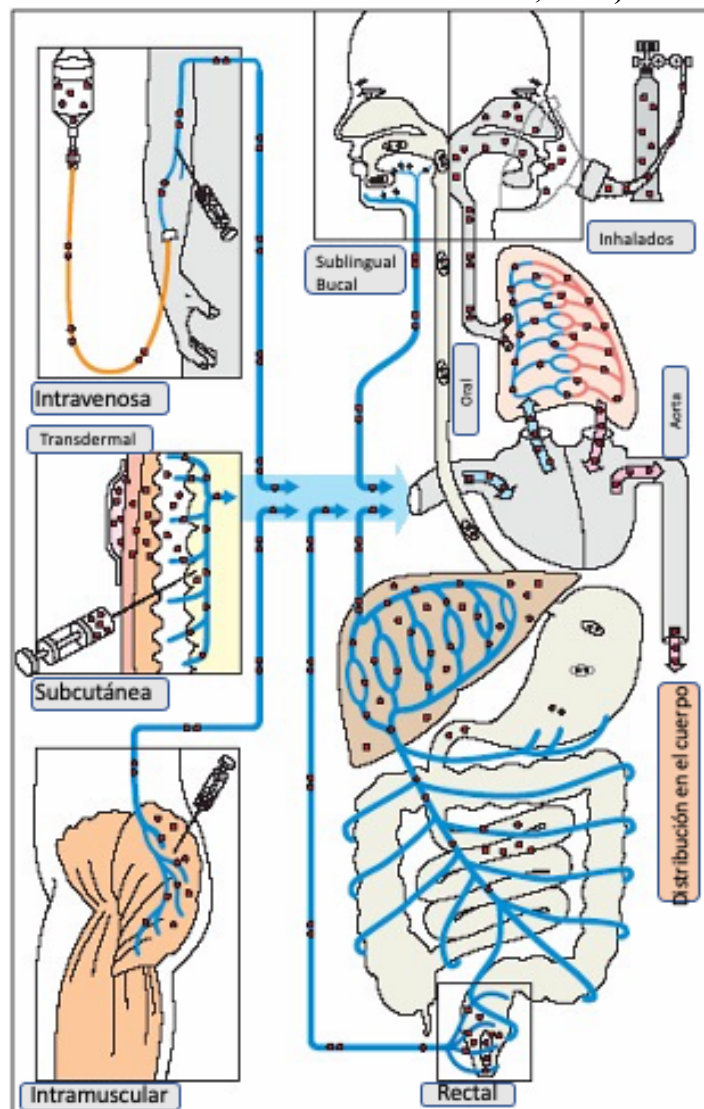
### Vías de administración

Las vías de administración de fármacos son los medios por los cuales el medicamento entra en el organismo y cumple su función terapéutica. Para diseñar la mejor estrategia de terapia dependiendo del padecimiento y las necesidades del paciente, se deben conocer sus ventajas y desventajas porque, dependiendo de la ruta, pueden influir en la latencia, intensidad y duración del efecto (**Alvarado et al., 2007**).

La mayoría de los sistemas de administración de fármacos los cuales en su gran mayoría están representados por fármacos químicos y los productos biológicos, están diseñados para

la administración intravenosa, la administración local o la administración oral, en la **figura 2** se puede observar las principales rutas de administración (**Muro S., 2021**). Es por ello que, como se mencionó anteriormente, continuamente se buscan estrategias de administración de fármacos pueden ayudar a mejorar su biodisponibilidad y reducir los efectos secundarios (**Pang et al., 2014**). Hablando específicamente, la vía de bucal u oral es la más utilizada en todo el mundo, con ella y mediante formulaciones poliméricas se pueden proporcionar liberaciones sostenidas y controladas de fármacos en respuesta a cambios en condiciones como el pH, la temperatura o la fuerza iónica (**Anderson & Saneto, 2012**).

Figura 2: Principales vías de administración de fármacos (**recurso obtenido y reacondicionado Alvarado et al., 2007**)



#### Farmacocinética y farmacodinamia

La farmacocinética (FC) es el estudio de cómo interactúa el organismo con las sustancias administradas durante todo el tiempo de exposición. La absorción de un fármaco desde el

intestino al torrente sanguíneo implica la desintegración de la forma farmacéutica sólida, la disolución del principio activo y su transporte a través de la pared intestinal (Urso et al., 2002). La eficacia de estos procesos viene determinada por una interacción muy compleja y dinámica entre el tracto gastrointestinal, la forma farmacéutica y el principio activo, con estos datos se puede decidir la forma y la vía de administración del fármaco (Vertzoni et al., 2019). Así mismo, la farmacocinética estudia el destino de un fármaco para lo cual se clasifica en cuatro etapas principales, estas son las siguientes y se pueden observar en la **figura 3**: absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME), a intensidad que presenta cada uno de estos procesos varía con el tiempo, es decir la cantidad de fármaco que hay en el organismo no permanece estática, sino que varía en función de los procesos de absorción, distribución y eliminación del fármaco (Verstuyft et al., 2022).

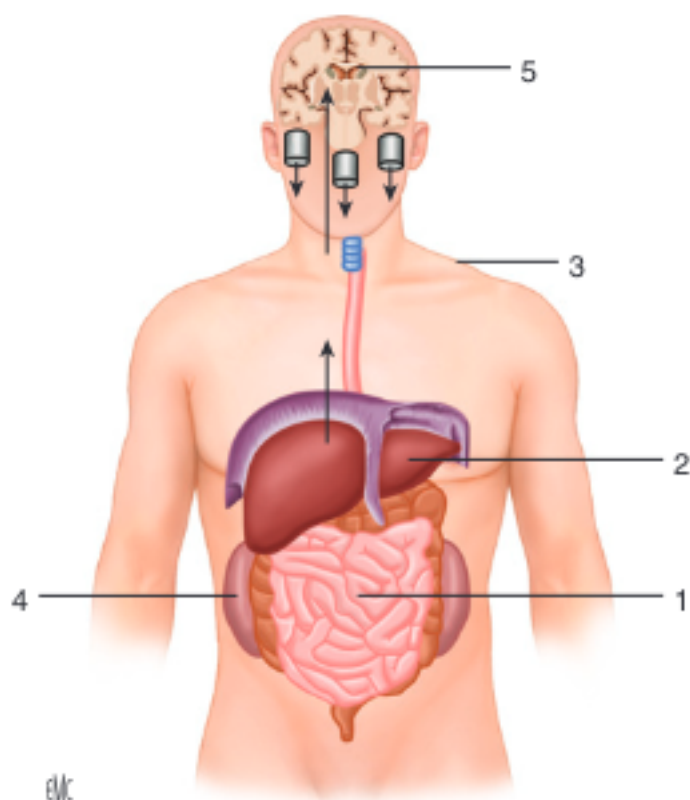


Figura 3: Esquematación del destino de un fármaco oral en el organismo. 1. Absorción (intestino); 2. metabolismo (hígado, intestino); 3. distribución; 4. eliminación (bazo, riñones); 5. diana (receptores) (Verstuyft et al., 2022).

### Absorción

La absorción estudia la penetración de los fármacos en el organismo, es decir, el paso de los fármacos desde el exterior al medio interno (circulación sistémica). Los fármacos deben atravesar membranas biológicas en este proceso y en los restantes procesos a los que quedan sometidos en el organismo (Fernández P. L., 2015). Por lo anterior, los factores que afectan la absorción del fármaco se pueden observar en la **tabla 2** y los métodos de transporte a través de las membranas en la **tabla 3**. En el caso de fármacos hipoglucemiantes como la

metformina, la absorción puede verse afectada por los cambios de maduración en el pH gástrico e intestinal, el tiempo de vaciado gastrointestinal, la circulación, la actividad enzimática y las diferencias en la flora gastrointestinal pueden influir en la absorción del fármaco (Akhlaghi et al., 2017).

Tabla 2: principales factores que pueden afectar la absorción de fármacos (Bressan Martin, 2020).

<b>Factor</b>	<b>Característica</b>
Fisiológicos	Debido a alteraciones en el pH y la motilidad intestinal, en recién nacidos, sobre todo prematuros, embarazadas y ancianos, la absorción de medicamentos administrados por vía oral se encuentra limitada, mientras que la vía intramuscular o subcutánea se encuentra limitada por la disminución del flujo sanguíneo.
Patológicos	La absorción oral puede verse alterada por la presencia de vómitos, diarrea y enfermedades digestivas que alteren el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal o la superficie de absorción.
Alimenticios	La absorción de fármacos por vía oral puede alterarse en presencia de alimentos o de algún componente concreto como las grasas. Los alimentos sólidos pueden disminuir, retrasar, aumentar o no producir cambios en la absorción de nutrientes
Lugar de absorción	Este depende de la vía de administración. Oral: depende del pH alcalino o ácido del medio y la motilidad gastrointestinal. Intramuscular: depende de los espacios intercelulares.
Eliminación presistémica	Los fármacos que se administran por vía oral pueden ser eliminados antes de llegar a la circulación sistémica. Esto puede ser por quelación, degradación, secreción gástrica, enzimas digestivas, entre otros.
Forma farmacéutica	Se puede presentar, por ejemplo en: solución, polvo, cápsulas o comprimidos; y de esto dependerá la velocidad de liberación y disolución.
Propiedades fisicoquímicas del fármaco	Tipo de solubilidad, ionización y tamaño de partícula.

Tabla 3: principales métodos de transporte de fármacos a través de las membranas (Fernández P. L., 2015).

<b>Tipos de transporte</b>		
<b>Activo</b>	<b>Pasivo</b>	<b>Facilitado</b>

<p>Acontece cuando una sustancia pasa a través de una membrana biológica en contra de un gradiente electroquímico. Ello requiere consumo energético y la utilización de una o varias proteínas de la membrana con función transportadora, alguna de las cuales suele tener función enzimática.</p>	<p>El sistema más utilizado por los fármacos para atravesar las membranas biológicas por disolución en la bicapa lipídica. Este proceso está condicionado por la liofilia de las sustancias, es decir, por su coeficiente de partición lípido/agua. El paso está también condicionado por el coeficiente de difusión, una medida de la movilidad de las moléculas en los lípidos, pero este factor tiene menos influencia.</p>	<p>Precisa que una proteína transportadora de la membrana se fije a la molécula en cuestión. Se forma así un complejo más liposoluble, que puede atravesar la membrana mejor que el sustrato original. El complejo se traslada a través de la membrana y se desdobra cuando alcanza el lado opuesto, liberando el sustrato.</p>
--	--	---

### *Distribución*

La distribución estudia el transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos. Es muy frecuente que los fármacos interactúen con las proteínas del plasma, y esto condiciona sus efectos farmacológicos. Otro concepto importante es el de volumen de distribución (Vd) el cual se define como el volumen necesario para contener la cantidad total del fármaco en el organismo (Q) en la misma concentración que en el plasma (Cp) (**Ritter et al., 2020**).

Si el fármaco es de naturaleza liposoluble, puede acceder más fácilmente a los órganos muy irrigados como el cerebro, corazón, hígado o riñones. Sin embargo, difunde más lentamente hacia músculos y con mayor lentitud hacia la grasa y tejidos poco irrigados. Por el contrario, un fármaco menos liposoluble ingresa fácilmente a aquellos tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares como el caso de sinusoides hepáticos, que permiten el acceso de moléculas con elevado peso molecular, pero tendrán dificultad de acceder a tejidos que carecen de ellas como el sistema nervioso central (**Bressan Martin, 2020**).

En el caso de fármacos hipoglucemiantes como la metformina, algunos de los factores que pueden afectar su distribución son un aumento de la relación agua corporal total-grasa corporal, la disminución de las proteínas de unión en plasma y las diferencias en la unión tisular afectarán al Vd. La alteración del Vd dependerá de las características fisicoquímicas de un fármaco determinado (**Akhlaghi et al., 2017**).

### *Metabolismo*

El principal objetivo del metabolismo de fármacos es su transformación en moléculas hidrosolubles, para con esto facilitar el proceso de eliminación. El metabolismo farmacológico depende de dos tipos de reacciones bioquímicas, conocidas como de fase 1 y de fase 2. A menudo, se suceden de manera secuencial. Ambas fases reducen la liposolubilidad y, en consecuencia, aumentan la eliminación renal (**Ritter et al., 2020**). La biotransformación produce usualmente Inactivación del compuesto original, pero hay

fármacos que se convierten en metabolitos igual de activos, o más activos, que Los productos de Los que derivan. Estos metabolitos, que ejercen efectos similares o diferentes de Los de La molécula madre, prolongan Los efectos del compuesto original y pueden ser responsables de efectos tóxicos (Fernández P. L., 2015). Las principales características de las dos fases del metabolismo de fármacos se resumen en la **tabla 4**, además, en la **tabla 5** se enlistan las principales reacciones metabólicas de ambas fases.

Tabla 4: principales características de las fases del metabolismo de fármacos (Ritter et al., 2020).

<b>Fases del metabolismo de fármacos</b>	
<b>Fase I</b>	<b>Fase II</b>
La oxidación, reducción o hidrólisis son ejemplos de reacciones metabólicas de fase 1, estas son ser catabólicas y los productos suelen tener una mayor reactividad química; por los que pueden llegar a resultar más tóxicos o carcinógenos que el fármaco original. Las reacciones de tipo 1 suelen introducir en la molécula un grupo relativamente reactivo, como el grupo hidroxilo.	Las reacciones de fase 2 son por lo general anabólicas e implican conjugación (es decir, unión de un grupo sustituto), lo que suele dar lugar a productos inactivos, aunque hay excepciones. Tienen lugar principalmente en el hígado. Si una molécula de fármaco o producto de fase 1 tiene un asidero adecuado (un grupo hidroxilo, tiol o amino), es capaz de ser conjugado. El grupo químico insertado puede ser glucuronilo, sulfato, metilo o acetilo.

Tabla 5: Principales reacciones metabólicas de las dos fases del metabolismo de fármacos (Fernández P. L., 2015).

<b>Reacciones fase I</b>	<b>Reacciones fase II</b>
<p>Reacciones de oxidación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxilación alifática y aromática</li> <li>• Desalquilación</li> <li>• Desaminación oxidativa</li> <li>• N-Oxidación y N-hidroxilación</li> <li>• Sulfoxidación</li> <li>• Desulfuración</li> <li>• Epoxidación</li> <li>• Deshalogenación</li> <li>• Oxidación no microsomal de alcoholes y aldehidos</li> <li>• Desaminación oxidativa extramicrosomal</li> <li>• Oxidación no microsomal de purinas</li> </ul> <p>Reacciones de reducción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrorreducción y azorreducción</li> <li>• Deshalogenación reductora</li> </ul> <p>Reacciones de hidrólisis:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucuroconjugación</li> <li>• Sulfoconjugación</li> <li>• Mutilación Acilación</li> <li>• Conjugación con aminoácidos (glicina, glutatión, ornitina) incorporación de ribósidos</li> <li>Glucosilación.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrólisis de esteres y amidas</li> <li>• Hidrólisis de glucósidos</li> <li>• Hidrólisis de péptidos</li> </ul>	
--	--

Otro elemento importante del metabolismo de fármacos es el citocromo P-450. Este se localiza en el retículo endoplásmico de todas las células del organismo, pero sus concentraciones mayores se encuentran en el hígado y la pared intestinal, es también importante su presencia en el riñón y en las mitocondrias de la corteza suprarrenal. Este sistema participa en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como esteroides, eicosanoides, ácidos grasos, hidroperóxidos lipídicos, retinoides, acetona, etc. (Fernández P. L., 2015).

### Eliminación

Se denomina excreción de fármacos a la salida, a través de diferentes mecanismos, de éstos y de sus metabolitos desde el sistema circulatorio al exterior del organismo. Las vías de excreción son los órganos, o sistemas, a través de los cuales se lleva a cabo dicha salida. Las principales vías de excreción son el riñón, el pulmón y el sistema hepatobiliar. El riñón es el órgano más importante para la excreción de la mayoría de los fármacos, y el pulmón lo es para gases y fármacos volátiles. Las sustancias excretadas en las heces son principalmente fármacos ingeridos no absorbidos, o metabolitos excretados en la bilis y no reabsorbidos en el intestino. Vías de menor cuantía son las glándulas salivales, el estómago, el intestino, el colon, las glándulas sudoríparas, la mama, las glándulas lagrimales, el pelo y la piel (Fernández P. L., 2015).

La eliminación de los fármacos por los riñones se expresa más adecuadamente por medio del aclaramiento renal. Este se define como el volumen de plasma que contiene la cantidad de sustrato que se elimina del cuerpo por los riñones por unidad de tiempo (Ritter et al., 2020). La excreción renal de los fármacos depende de tres procesos fundamentales, los cuales se resumen en la **tabla 6**.

Tabla 6: principales mecanismos de eliminación de fármacos mediante aclaramiento renal (Ritter et al., 2020).

Mecanismos de eliminación de fármacos mediante aclaramiento renal		
Filtración glomerular	Secreción tubular activa	Reabsorción pasiva
Los capilares glomerulares dejan que las moléculas de fármaco con un peso molecular menor de 20 kDa difundan al filtrado glomerular. La albúmina plasmática (peso molecular, aproximadamente 6 kDa) es prácticamente impermeable, pero la mayoría de los fármacos.	Hasta un 20% del flujo plasmático renal se filtra por el glomérulo, lo que deja pasar al menos el 80% del fármaco administrado a los capilares peritubulares del túbulo proximal. Allí, las moléculas de fármaco son transportadas a la luz tubular por dos sistemas independientes y	Cuando el filtrado glomerular atraviesa el túbulo, se reabsorbe agua y el volumen de orina resultante es solo el 1% del filtrado, aproximadamente. Si el túbulo deja pasar libremente las moléculas farmacológicas, la concentración de fármaco en el filtrado se mantendrá en valores parecidos a los del



	relativamente poco selectivos.	plasma y prácticamente el 99% del fármaco filtrado se reabsorberá de forma pasiva.
--	--------------------------------	--

### Interacciones fármaco-nutriente

Las interacciones farmacológicas son las alteraciones de los efectos de un fármaco debidas a la modificación de sus propiedades físicas o químicas, por el contacto con otros fármacos, compuestos o nutrientes (**Benet et al., 2019**). Los tipos de interacciones se resumen en la **tabla 7**.

Las interacciones entre los nutrientes y los fármacos ocurren de manera bidireccional, esto es que los alimentos pueden estimular, ralentizar o atenuar la absorción de fármacos y, a su vez los alimentos pueden alterar las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de los medicamentos (**Deng et al., 2017**). Por ejemplo, las dietas ricas en proteínas pueden acelerar el metabolismo de ciertos fármacos mediante la estimulación del citocromo P-450 y la ingestión de pomelos puede inhibir el citocromo P-450 3A4 (**Lourenço, 2001**).

Tabla 7: Resumen de los tipos de interacciones farmacológicas (**Deng et al., 2017**).

Tipo de interacción	Ejemplo	Efecto
Suma	Interacción entre Gentamicina o tobramicina con cefalotina.	Aumento de efectos adversos como toxicidad en los riñones
Potenciación	Interacción de Trimetoprima con sulfametoxazol	La actividad antimicrobiana es excesiva (mayor que la suma de ambos)
Antagonismo	Interacción entre anticoagulantes orales y vitamina K	Atenúa el efecto de anticoagulante.

### Tipos de interacciones

La mayoría de estas interacciones son de importancia clínica y deben tenerse en cuenta en las recomendaciones relativas a los métodos de administración de fármacos (**Boullata, J. I. Et al., 2013**). En la **tabla 8** se resumen los tipos de interacciones entre fármacos y nutrientes; en la **tabla 9** se resumen las localizaciones y mecanismos de estas interacciones.

Tabla 8: tipos de interacciones fármaco-nutriente (**Chan, 2013**).

Tipo de interacción	Característica	Ejemplo
1	Implicar reacciones químicas o físicas que tienen lugar antes de que el fármaco y el nutriente implicados hayan entrado en el organismo.	Contaminación de la nutrición enteral con levotiroxina.
2 <sub>a</sub>	Modifican la función de una enzima	Jugo de toronja con ciclosporinas
2 <sub>b</sub>	Modifican la función de una proteína de transporte	Ácido valproico con L-carnitina

2c	Se producen como procesos de complejación u otros procesos de desactivación que tienen lugar en el tracto gastrointestinal	Suplementos de calcio orales con ciprofloxacina oral.
3	Se producen después de que la fase de absorción se haya completado para al menos 1 de los pares de interacción. Los mecanismos implican un cambio en la distribución celular o tisular, el metabolismo sistémico o el transporte, o la penetración en órganos o tejidos específicos del compuesto objeto.	Tirosina con rasagilina
4	Implican la modulación, el antagonismo o la alteración de la eliminación renal o enterohepática. Algunas de estas interacciones pueden estar mediadas por fármacos y nutrientes que compiten por la eliminación de determinadas proteínas transportadoras específicas de los tejidos.	Restricción de sodio en la dieta con el litio como objetivo

Tabla 9: Principales localizaciones y mecanismos de las interacciones entre fármacos y nutrimentos (Chan L-N., 2002).

Sitio de interacción	Consecuencia	Mecanismo de interacción
En el dispositivo de administración de fármacos o en el lumen gastrointestinal	Reducción de la biodisponibilidad	Reacción fisicoquímica e inactivación
Mucosa gastrointestinal	Alteración de la biodisponibilidad	Alteración del transportador y/o de la función enzimática
Tejidos o circulación sistémica	Alteración de la distribución o el efecto del fármaco	Alteración del transportador, enzima u otra función fisiológica
Órganos de excreción como riñones	Alteraciones en la eliminación del fármaco	Antagonismo, alteración o modulación de la eliminación

#### Interacciones medicamento-alimento

Las interacciones desde el medicamento hacia el alimento se dan cuando el fármaco produce una deficiencia nutricional. Esta deficiencia puede ser porque impida la absorción o bien, porque induzca la eliminación de un componente nutricional o varios nutrimentos de un alimento. De igual manera se incluyen en este apartado las modificaciones en el consumo de alimentos (perdida o aumento de apetito) que ocasiona la terapia farmacológica, por ejemplo, los medicamentos oncológicos que producen náuseas, vómito o disgeusia y, por lo tanto, disminuyen el hambre y el consumo de alimento y generan deficiencias (López D. A. A., 2014).

### Interacciones nutrimento-medicamento

Aunque se ha reconocido su influencia en el metabolismo de los fármacos, el estado nutricional de los sujetos en ensayos clínicos con fármacos no siempre se ha descrito bien. Las interacciones que tienen lugar donde el alimento ejerce un efecto sobre la acción del fármaco se da por efectos inespecíficos, es decir, debido a la presencia del alimento en el tracto gastrointestinal al momento de la administración del medicamento, lo cual afecta al fármaco porque los alimentos modifican la acidez gástrica, o bien porque los componentes de los alimentos lo hacen más o menos soluble. Otras maneras en que pueden repercutir los alimentos sobre la acción del fármaco es modificando el tiempo de exposición (mayor o menor) en el estómago, por las variaciones en el vaciamiento gástrico por la presencia de alimentos, o también como consecuencia de un componente concreto de los alimentos que afecta la absorción del fármaco. Por ejemplo, la pectina de las frutas disminuye la absorción del paracetamol (**López D. A. A., 2014**).

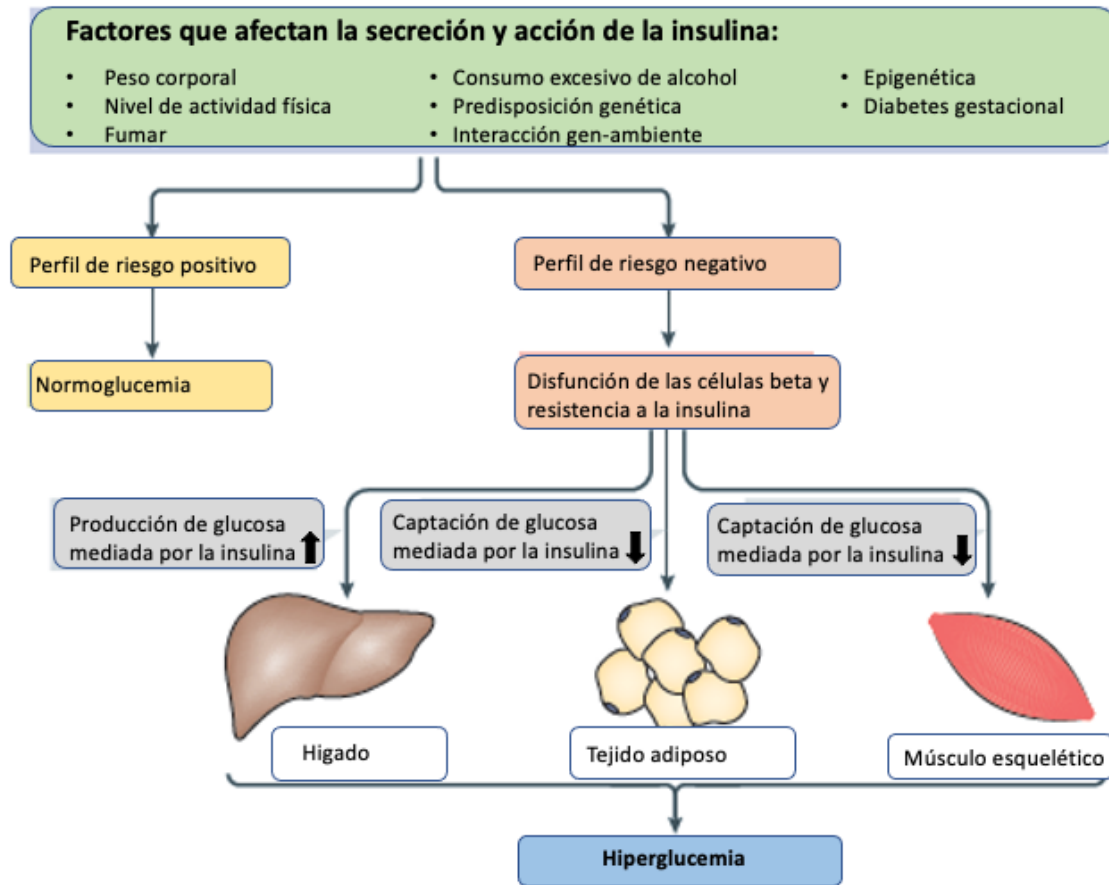
De igual manera, los nutrimentos pueden tener efecto sobre la eliminación de fármacos, la capacidad de predecir la influencia de los alimentos en el metabolismo y eliminación de los fármacos se ha afianzado en la ciencia (**Custodio JM et al., 2008**). El el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ha resultado una manera de predicción basada en clasificaciones de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos (**Amidon et al., 1995**).

### Consideraciones específicas de la DMT2

Se trata de una enfermedad metabólica compleja que se define como un síndrome heterogéneo originado por la interacción genético-ambiental y está caracterizado por una hiperglucemia crónica, que puede tener diferentes orígenes o fisiopatologías, como se describe en la **figura número 4**. Esta enfermedad que desencadena complicaciones agudas, crónicas y microvasculares (**Zheng et al., 2018**). Los factores de riesgo con mayor importancia para el desarrollo de DMT2 son los antecedentes familiares, así como, la edad, la obesidad y la inactividad física (**Fletcher et al., 2002**).

La fisiopatología de la DMT2 implica una combinación de factores genéticos y factores ambientales. En lugar de la resistencia sistémica a la insulina, la falla de los islotes pancreáticos es la causa de la hiperglucemia. La insuficiencia de islotes en DMT2 también puede estar relacionada con un aumento de la secreción de glucagón y un déficit de masa y función celular. La resistencia a la insulina en DMT2 se manifiesta principalmente en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. Se caracteriza por una disminución de la eliminación de glucosa estimulada por la insulina, una incapacidad para suprimir la producción hepática de glucosa y un aumento de la lipólisis y la inflamación del tejido adiposo (**Javeed et al., 2018**).

Figura 4: Fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 2 (recurso obtenido y reacondicionado de Zheng et al., 2018)



### Etiología y mecanismos de la enfermedad de DMT2

La DMT2 es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por una resistencia a la insulina y una deficiencia relativa de la secreción de insulina. En la tabla 10 se presentan los mecanismos etiológicos clave involucrados en el desarrollo de la DMT2.

Tabla 10: mecanismos etiológicos subyacentes de la enfermedad de DMT2 (Taylor, 2013 y Zheng et al., 2018).

Mecanismo	Descripción
Resistencia a la insulina	Disminución en la respuesta de las células a la insulina debido a alteraciones en la señalización de la insulina y los mecanismos de transporte de glucosa. Puede estar relacionada con la disfunción de la proteína quinasa AMPc y la activación de vías inflamatorias intracelulares.
Disfunción de las células beta pancreáticas	Disminución en la cantidad de insulina secretada y alteración en la función de la insulina producida debido a una disfunción de las células beta del páncreas. Puede estar asociada con el estrés del retículo endoplásmico, acumulación de lípidos y la inflamación crónica.

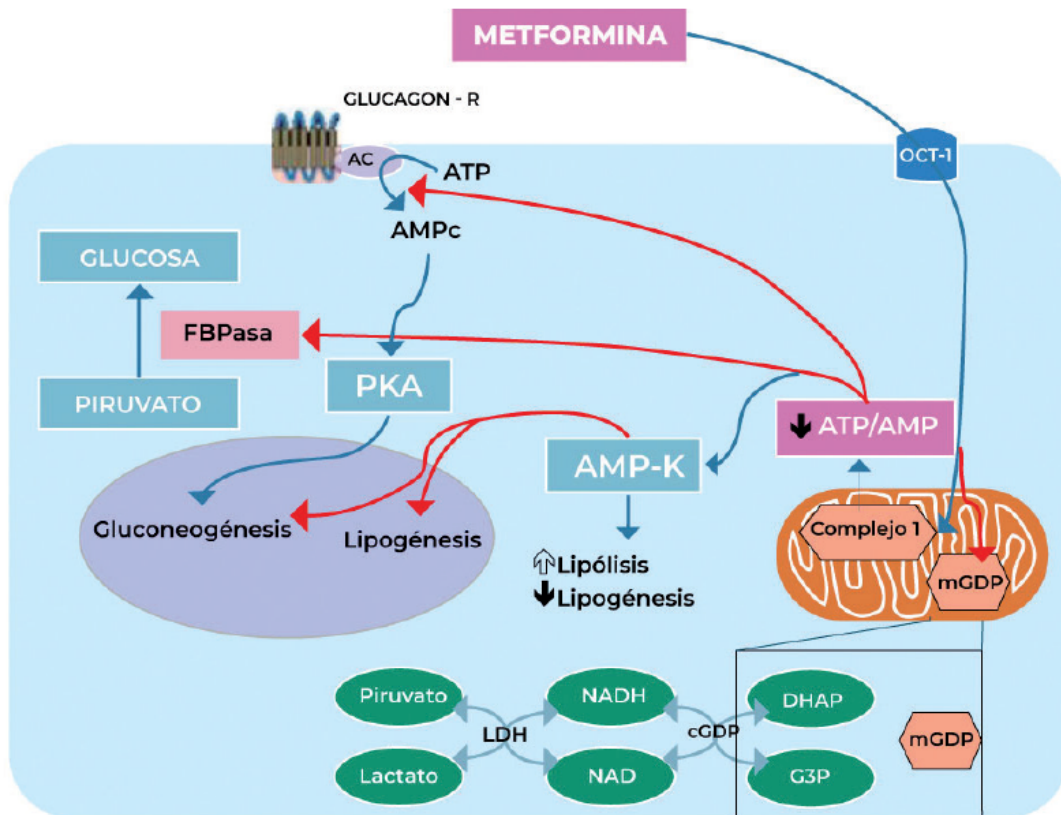
Acumulación de lípidos	Acumulación de lípidos, especialmente ácidos grasos no esterificados, en tejidos como el músculo y el hígado, lo cual contribuye a la resistencia a la insulina. Puede interferir con la señalización de la insulina y afectar la captación y metabolismo de la glucosa, relacionado con alteraciones en las vías de transporte de glucosa.
Inflamación crónica de bajo grado	Presencia de inflamación crónica de bajo grado en tejidos como el tejido adiposo y el hígado, asociada con la resistencia a la insulina. Puede ser mediada por la liberación de citocinas proinflamatorias y adipocitoquinas anormales, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6). Puede activar vías de señalización intracelular.

### Principales fármacos antidiabéticos y su clasificación

Las biguanidas, las insulinas, las sulfonilureas, los inhibidores de la DPP-4 e los inhibidores del SGLT2 son las cinco principales categorías de medicamentos antidiabéticos. Estos grupos actúan de varias maneras. Es importante destacar que el primer grupo es el más empleado en todo el mundo. La siguiente es una descripción de estos cinco grupos, así como de sus mecanismos y algunos ejemplos.

**Biguanidas:** El principal medicamento de este grupo, la metformina, funciona principalmente activando la enzima proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en las células. Mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, la activación de AMPK impide que el hígado produzca glucosa. Además, aumenta la captación y utilización de glucosa en tejidos periféricos, como el músculo esquelético. La inhibición de la vía de señalización de la proteína cinasa mTOR y la estimulación de la vía de señalización de la proteína cinasa AMPK contribuyen a estos efectos, este mecanismo se puede observar en la figura 5 (**American Diabetes Association, 2022**). Además de su función en la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la metformina también inhibe el complejo mitocondrial de la cadena respiratoria. En particular, la enzima complejo I (NADH deshidrogenasa) es un ejemplo de esto. El metabolismo energético se ve alterado por esta inhibición, que fomenta la oxidación de ácidos grasos en lugar de glucosa, lo que ayuda a reducir los niveles de glucosa en sangre (**Owen et al., 2000**). Algunos ejemplos de esta clasificación son: metformina, fenformina y buformina.

Figura 5: Esquema del efecto anti-hiperglicémico de la metformina en el hepatocito (recurso obtenido de: de Vicente Aguilera et al., 2019).



Insulina: La insulina, una hormona peptídica, se une a los receptores de insulina en la superficie de las células diana. La activación de la proteína tirosina quinasa del receptor de insulina (IR) y la fosforilación de sustratos intracelulares, como el sustrato del receptor de insulina (IRS), son parte de una cascada de señalización intracelular que ocurre cuando la insulina se une a su receptor. Esto activa la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa B (PKB/Akt), que son esenciales para la captación de glucosa y la transferencia de transportadores de glucosa GLUT4 a la membrana celular, la disminución en la cantidad de receptores se explica en la figura 6 y el mecanismo antes explicado en la figura 7 (American Diabetes Association, 2022).

La insulina se une a su receptor (IR) y luego se activa la tirosina quinasa del receptor, que fosforila los sustratos del receptor de insulina. La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa B (PKB/Akt) son otras moléculas de señalización que se reclutan y activan por los IRS fosforilados. Estas proteínas son esenciales para llevar los transportadores de glucosa GLUT4 a la membrana celular, lo que permite que los tejidos periféricos capten glucosa (Saltiel & Kahn, 2001). Algunos ejemplos de esta clasificación son: insulina humana, insulina lispro, insulina glargina.

Figura 6: concentración y unión de insulina en sujetos normales y con sobrepeso (**recurso obtenido y reacondicionado de: Lüllmann et al., 2000**)

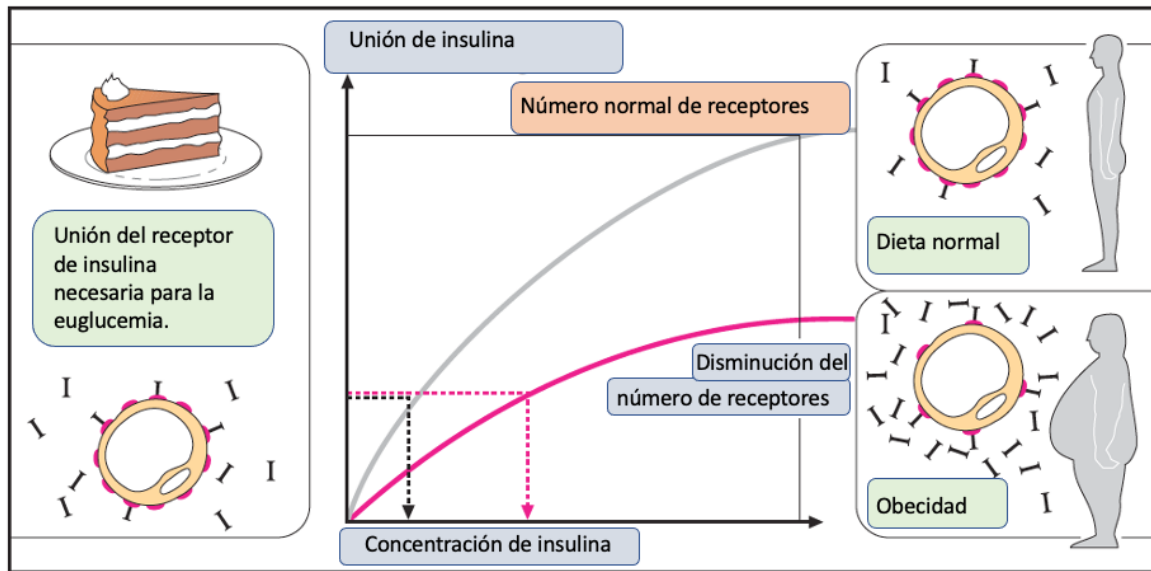
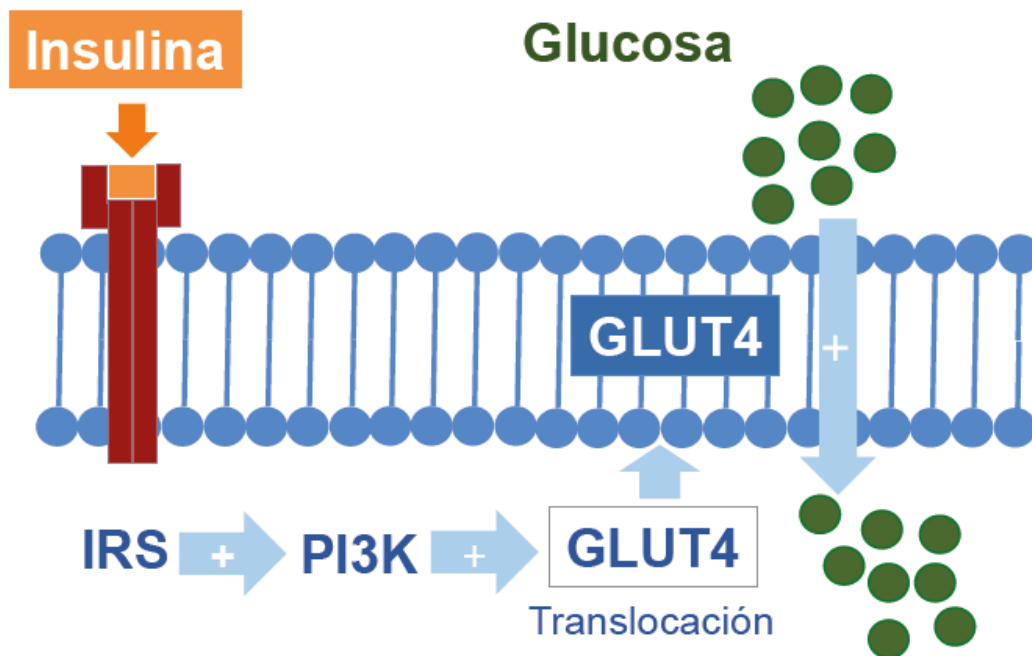


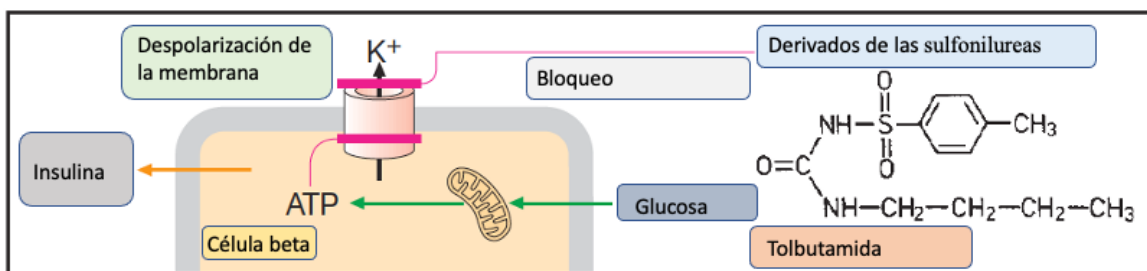
Figura 7: mecanismo acción de la insulina (**recurso obtenido de: Ríos et al., 2016**).



El reclutamiento del sustrato del receptor de insulina, la activación de la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K) y la translocación de la proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina (GLUT4) hacia la membrana plasmática son los mecanismos de estimulación inducidos por la insulina. Esto promueve la captación de glucosa.

Sulfonilureas: Las sulfonilureas se unen a los receptores de los canales de potasio sensibles al ATP (KATP) en las células beta del páncreas para que actúen. La membrana celular se despolariza como resultado de esta unión, que cierra los canales de potasio. La despolarización activa los canales de calcio voltaje-dependientes, lo que conduce a la entrada de calcio en las células beta y la liberación de insulina almacenada en gránulos hacia la circulación sanguínea (**American Diabetes Association, 2022**). Las sulfonilureas no solo despolarizan las células beta del páncreas, sino que también promueven la liberación de insulina a través de otros mecanismos. Las sulfonilureas han demostrado aumentar la sensibilidad de las células beta a la glucosa, lo que mejora su respuesta a los niveles elevados de glucosa en sangre. Se ha sugerido que las sulfonilureas pueden afectar directamente la actividad de las células beta al estimular la producción y liberación de insulina (**Heinemann & Heise, 2004**). Algunos ejemplos de esta clasificación son: glipizida, gliburida, glimepirida.

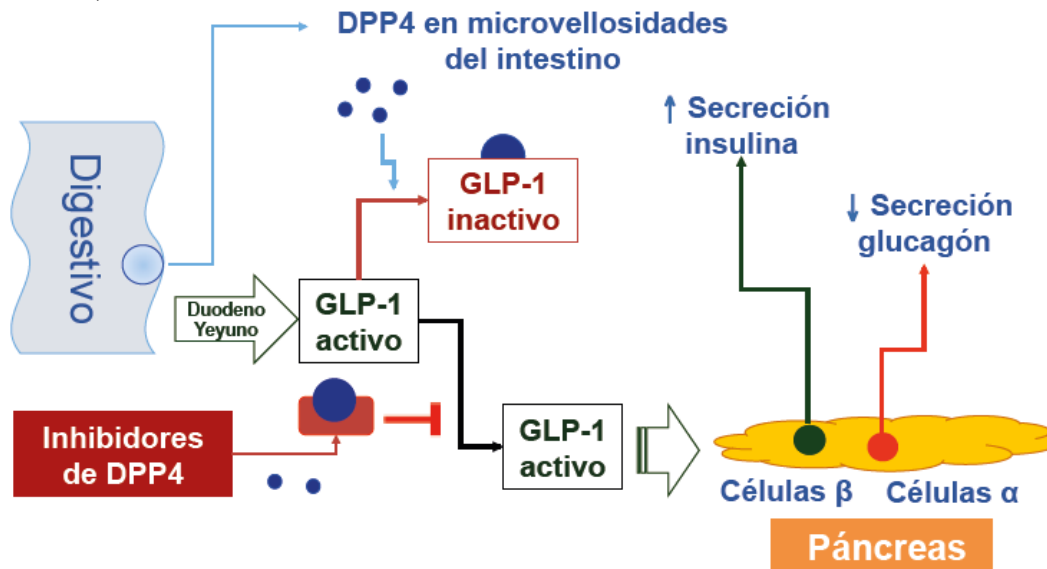
Figura 8: mecanismo de acción de las sulfonilureas (**recurso obtenido y reacondicionado de: Lüllmann et al., 2000**).



Inhibidores de la DPP-4: la enzima DPP-4, que normalmente degrada incretinas como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), es bloqueada por los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La acción de las incretinas se prolonga al inhibir la DPP-4. El GLP-1 y el GIP aumentan la liberación de insulina y reducen la producción de glucosa del hígado. Además, el GLP-1 reduce el apetito, retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta la sensación de saciedad (**American Diabetes Association, 2022**). Los inhibidores de la DPP-4 alteran la señalización intracelular además de inhibir la enzima DPP-4, que prolonga la acción de las incretinas. Se ha demostrado que estos medicamentos aumentan la supervivencia y la función de las células beta pancreáticas y promueven la proliferación y la diferenciación de las células beta pancreáticas. Además, se ha demostrado que los inhibidores de la DPP-4 ayudan a las células a funcionar mejor al aumentar la producción de insulina y detener la liberación de glucagón innecesario (**Ahrén, B., 2009**). Algunos ejemplos de esta clasificación son: sitagliptina, saxagliptina, linagliptina.



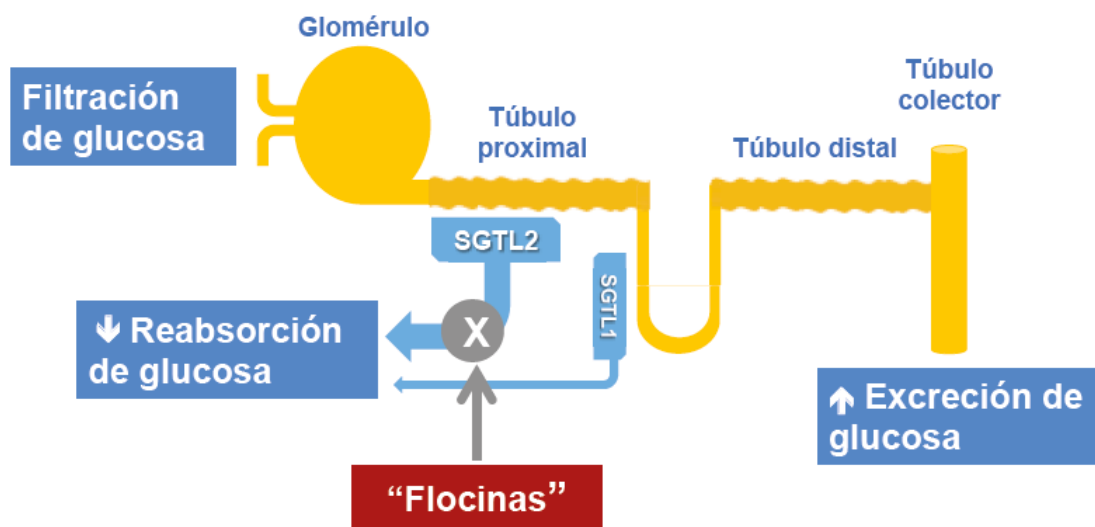
Figura 9: mecanismo de acción de los inhibidores de la DPP-4 (recurso obtenido de: Ríos et al., 2016).



La desactivación de las hormonas incretinas a través de la enzima DPP4 y el efecto resultante de inhibir dicha enzima en la liberación de insulina y glucagón por parte del páncreas.

**Inhibidores del SGLT2:** los inhibidores del SGLT2 funcionan bloqueando el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 de los riñones. La reabsorción de la glucosa filtrada en la orina es realizada por este cotransportador que se encuentra en los túbulos renales proximales. La reabsorción de glucosa disminuye al inhibir el SGLT2, lo que aumenta la excreción de glucosa a través de la orina y reduce los niveles de glucosa en sangre (**American Diabetes Association, 2022**). Se ha descubierto que los inhibidores del SGLT2 no solo impiden el SGLT2 en los riñones, sino que también tienen una variedad de efectos a nivel molecular. Estos medicamentos disminuyen la reabsorción de sodio en los túbulos renales proximales. Como resultado, se excreta más sodio a través de la orina, lo que contribuye a la acción de la diurética. Se ha demostrado también que los inhibidores del SGLT2 aumentan la capacidad de las células beta al aumentar la secreción de insulina. Se ha sugerido que estos medicamentos pueden mejorar el metabolismo de los lípidos y reducir la resistencia a la insulina (**DeFronzo et al., 2013**). Algunos ejemplos de esta clasificación son: empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina.

Figura 10: mecanismo de acción de los Inhibidores del SGLT2 (recurso obtenido de: Ríos et al., 2016).



La supresión del mecanismo de reabsorción de glucosa en el túbulo proximal por la proteína cotransportadora SGLT2 y el consiguiente aumento de la excreción renal debido a la inhibición selectiva de dicha proteína cotransportadora.

## Interacción entre fármacos antidiabéticos y nutrientes

### Influencia de los fármacos antidiabéticos sobre los nutrientes

Los efectos que producen los fármacos hipoglucemiantes en el aprovechamiento de nutrientes se describen a continuación, de acuerdo con la clasificación de los fármacos antes mencionados.

Las biguanidas interactúan con una variedad de nutrientes del cuerpo, lo que puede tener efectos tanto positivos como negativos. La metformina, la biguanida más conocida, es el medicamento más estudiado en cuanto a sus interacciones con los nutrientes. En términos de metabolismo de la glucosa, la metformina promueve la captación de glucosa por parte de las células musculares y adiposas, lo que ayuda a mantener un equilibrio adecuado de glucosa en el organismo. Esto se debe a que activa la enzima AMPK, que regula el metabolismo de la glucosa (Viollet et al., 2012).

Las biguanidas también afectan algunos nutrientes, como la vitamina B12; el uso prolongado de estos fármacos, particularmente la metformina, se ha relacionado con niveles más bajos de vitamina B12 en el cuerpo. Se cree que las biguanidas impiden que el intestino absorba la vitamina B12, lo que puede causar deficiencia de vitamina B12 a largo plazo (Bauman et al., 2000). Se sugiere también que la inhibición de la absorción de vitamina B12 por parte de la metformina se debe a un mecanismo aún no completamente explicado. Se cree que esto se debe a la interferencia de la unión calcio-dependiente del complejo factor intrínseco de

vitamina B12 al receptor cubam en el íleon terminal (**Bell, 2022**). Los pacientes que reciben metformina tienen una prevalencia del 6% al 50% de deficiencia de vitamina B12. Sin embargo, es importante señalar que, además del tratamiento prolongado con metformina, varias causas y afecciones, incluida la malnutrición general, el abuso crónico de alcohol y dietas estrictamente veganas o vegetarianas, aumentan el riesgo de deficiencia de vitamina B12 (**Infante et al., 2021**).

Hablando de la siguiente categoría de medicamentos antidiabéticos, la insulina y los nutrientes juegan un papel importante en la regulación del metabolismo. Las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas producen la hormona insulina, que se libera en respuesta a un aumento en los niveles de glucosa en sangre. Su función principal es ayudar a las células del cuerpo en absorber y usar la glucosa (**Saltiel & Kahn, 2001**). La insulina regula el metabolismo de los lípidos y las proteínas, así como la glucosa. La insulina inhibe la lipólisis, que es la descomposición de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, y estimula la síntesis de ácidos grasos y la formación de triglicéridos en las células adiposas en el caso de los lípidos. Esto ayuda a mantener el balance energético y aumenta el almacenamiento de grasa (**White, 2003**).

En cuanto a las proteínas, la insulina estimula la síntesis de proteínas en diferentes tejidos, como el músculo esquelético. Activa la vía de señalización del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), que a su vez estimula la síntesis de proteínas y la proliferación celular (**Saltiel & Kahn, 2001**).

Es importante destacar que los efectos de la insulina sobre el metabolismo de los nutrientes pueden variar en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas. En el caso de la resistencia a la insulina, que es una condición en la cual los tejidos no responden adecuadamente a la insulina, la señalización intracelular se ve alterada y los efectos metabólicos de la insulina se reducen. Esto puede llevar a un desequilibrio en el metabolismo de los nutrientes, como una disminución en la captación de glucosa por parte de las células musculares y adiposas, y un aumento en la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo (**Joslin et al., 2005**).

En cuanto a los efectos de las sulfonilureas sobre los nutrientes, es importante destacar que estas no tienen un impacto directo en la captación de otros nutrientes, como ácidos grasos o aminoácidos (**Henquin et al., 2006**). No obstante, tienen la capacidad de afectar varias vías metabólicas debido a que promueven la producción de insulina, fomentan la captación de glucosa por parte de las células y reducen los niveles de glucosa en la sangre. Como resultado, pueden desempeñar un papel en la regulación indirecta del metabolismo de estos nutrientes (**DeFronzo et al., 2013**).

Los inhibidores de la DPP-4 pertenecen a la siguiente categoría porque se unen de manera reversible a la enzima DPP-4 y bloquean su actividad catalítica. La enzima de membrana DPP-4 se encuentra en el páncreas, el intestino delgado y las células del sistema inmunitario. Al inhibir la DPP-4, se evita la degradación de las incretinas, lo que prolonga su acción en el cuerpo (**Drucker, 2003**). La acción de las incretinas, especialmente del GLP-1, está mediada por la unión a los receptores de incretinas presentes en diversas células, como las células beta pancreáticas, las células alfa pancreáticas, las células del sistema nervioso central y las células del tracto gastrointestinal. Una vez unidas a sus receptores, las incretinas

desencadenan una serie de eventos a nivel intracelular que tienen efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa (**Scheen et al., 2015**).

Los inhibidores de la DPP-4 y las sulfonilureas alteran de manera indirecta la captación de glucosa y otros nutrientes por parte de las células en relación con los nutrientes. Estos medicamentos pueden tener un impacto indirecto en el metabolismo de los nutrientes, pero la regulación de la glucosa en sangre se logra potenciando la acción de las incretinas (**Nauck, 2011**). Se ha observado que los inhibidores de la DPP-4 pueden tener efectos positivos o negativos sobre otros aspectos del metabolismo, como la reducción del estrés oxidativo y la inflamación, además de sus efectos sobre la glucosa (**Pathak et al., 2022**).

Por último, la categoría de inhibidores del SGLT2 también puede tener efectos sobre otros sustratos reabsorbidos por esta proteína. Además de la glucosa, el SGLT2 también tiene la capacidad de reabsorber sodio. Por lo tanto, la inhibición del SGLT2 puede conducir a una mayor excreción de sodio en la orina (**DeFronzo et al., 2017**). El equilibrio de electrolitos y la presión arterial puede verse afectado por esta excreción aumentada de sodio. Se ha demostrado que los inhibidores del SGLT2 también pueden afectar cómo se metabolizan los ácidos grasos. La inhibición del SGLT2 puede aumentar la oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis, que aumenta la producción de cuerpos cetónicos. Estos cambios metabólicos pueden afectar cómo el organismo usa y almacena ácidos grasos (**Vallon & Thomson, 2017**). Es importante tener en cuenta que los efectos de los inhibidores del SGLT2 sobre los nutrientes pueden variar según el individuo y otros factores, como el estado de la enfermedad y el uso concomitante de otros medicamentos.

### Influencia de los nutrimentos sobre los fármacos antidiabéticos

Al igual que los fármacos sobre los nutrientes, los nutrientes también pueden ejercer efectos positivos o negativos sobre la acción de los fármacos antidiabéticos. Los principales efectos se describen según las diferentes categorías de los antidiabéticos a continuación.

- **Biguanidas:** se ha demostrado que los altos niveles de glucosa en sangre pueden hacer que las biguanidas sean menos efectivas. La principal forma en que la metformina funciona es activando una enzima conocida como AMPK (proteína quinasa activada por AMP), que controla el metabolismo de la glucosa y la producción de energía de las células. La activación de AMPK puede verse inhibida cuando los niveles de glucosa son elevados, lo que limita la capacidad de la metformina para ejercer sus efectos hipoglucemiantes (**Bailey & Scarpello, 2008**). Además, se ha observado que ciertos nutrientes, como los carbohidratos de absorción rápida, pueden interferir con la acción de las biguanidas. Estos nutrientes pueden estimular la liberación de insulina en el páncreas, lo que contrarresta los efectos de la metformina en la reducción de la producción hepática de glucosa (**Pernicova & Korbonits, 2014**).

Como adicional, la vitamina B12 de manera bidireccional también ejerce un efecto negativo para la metformina, al afectar la absorción y sus niveles plasmáticos, esto debido a que se une a una proteína llamada factor intrínseco, que es necesaria para su absorción en el íleon terminal del intestino delgado (**Infante et al, 2021**).

- Insulina: las interacciones de los nutrientes pueden tener un impacto significativo en la acción de la insulina, este impacto es amplio e involucra a carbohidratos, fibras, grasas y proteínas. Esta información se resume en la **tabla 11**.

Tabla 11: efectos de las interacciones que ejercen los nutrientes sobre la insulina (**American Diabetes Association, 2022; Östman et al., 2001; Robertson et al., 2012**).

<b>Tipo de nutriente</b>	<b>Efecto</b>
Carbohidratos	La ingestión de carbohidratos, particularmente los que se absorben rápidamente, como los azúcares refinados, provoca un aumento rápido de la glucosa en sangre. Esto provoca una reacción de insulina que ayuda a transportar la glucosa de la sangre a las células. Como resultado, una ingesta excesiva de carbohidratos puede causar una liberación excesiva de insulina, lo que a largo plazo puede reducir la sensibilidad de las células a la insulina, lo que contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina.
Fibra	La acción de la insulina puede verse afectada por la fibra dietética, especialmente la fibra soluble. La fibra soluble retrasa la absorción de carbohidratos, lo que hace que la glucosa en sangre se libere más lentamente y lentamente. Esto evita picos de glucosa y una respuesta de insulina excesiva. Además, la fibra puede aumentar la sensibilidad de las células a la insulina.
Grasas	Las grasas no afectan directamente la acción o la liberación de insulina. Sin embargo, las comidas ricas en grasas pueden retrasar la absorción de carbohidratos, lo que puede tener un efecto en los niveles de glucosa en sangre y la respuesta de insulina. El consumo excesivo de grasas saturadas también puede causar resistencia a la insulina.
Proteína	La liberación de una hormona llamada glucagón es estimulada por la ingesta de proteínas, que tiene el efecto opuesto a la insulina, aumentando los niveles de glucosa en sangre. Pero las proteínas no afectan directamente la producción de insulina. Además, las proteínas pueden influir en la rapidez con la que se absorben los carbohidratos consumidos, lo que puede afectar los niveles de glucosa y la respuesta de insulina.

- Sulfonilureas: si bien las sulfonilureas no ejercen un efecto directo sobre la captación de nutrientes, estos sí pueden ejercer un efecto sobre estos fármacos; los dos principales se resumen en la **tabla 12**.

Tabla 12: efectos de las interacciones que ejercen los nutrientes sobre la insulina (**American Diabetes Association, 2022 y Bailey & Scarpello, 2008**)

<b>Tipo de nutriente</b>	<b>Efecto</b>
Carbohidratos	El cuerpo obtiene su glucosa principalmente de los carbohidratos. La ingestión de carbohidratos puede elevar la glucosa en sangre y aumentar la producción de insulina. La estimulación de la secreción de insulina puede ser más pronunciada en presencia de sulfonilureas,

	lo que puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, es fundamental que las personas que toman sulfonilureas controlen su consumo de carbohidratos y ajusten su dosis de medicamento de acuerdo con las recomendaciones médicas.
Alimentos con contenido alcohólico	La acción de las sulfonilureas puede verse afectada de varias maneras por el consumo de alcohol. Por un lado, el alcohol puede potenciar el efecto de las sulfonilureas en la liberación de insulina, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia. Además, el alcohol puede causar una disminución de los niveles de azúcar en sangre al interferir con la capacidad del hígado para producir glucosa. Sin embargo, el alcohol puede interactuar con ciertas sulfonilureas y aumentar la probabilidad de efectos secundarios. Como resultado, se recomienda moderar el consumo de alcohol y consultar con el médico sobre su compatibilidad con las sulfonilureas.

- Inhibidores de la DPP-4: la información disponible sobre las interacciones de los nutrientes con los inhibidores de la DPP-4 es limitada y se basa principalmente en estudios observacionales y datos clínicos (**Garber et al., 2020**). Los carbohidratos, que son el nutriente más estudiado, promueven la liberación de incretinas como el GLP-1 y el GIP. Las incretinas aumentan la secreción de insulina y reducen la producción de glucosa en el hígado. Sin embargo, la cantidad y la composición de los carbohidratos consumidos pueden afectar la acción de los inhibidores de la DPP-4. Según algunos estudios, una dieta rica en carbohidratos puede inhibir los inhibidores de la DPP-4 al aumentar la actividad de la DPP-4 y disminuir la concentración de incretinas circulantes (**Deacon & Holst, 2013**).
- Inhibidores del SGLT2: los principales nutrientes que tienen efecto sobre este tipo de fármacos son los carbohidratos (**American Diabetes Association, 2022**). Los inhibidores del SGLT2 hacen que los riñones reabsorban menos glucosa, lo que aumenta la excreción de glucosa en la orina. Por lo tanto, el consumo de carbohidratos puede tener un impacto en la eficacia de estas drogas. La carga de glucosa en los riñones puede aumentar como resultado de una ingesta alta de carbohidratos, lo que a su vez reduce la capacidad de los inhibidores del SGLT2 para eliminarla. Sin embargo, una disminución en la ingesta de carbohidratos puede ayudar a maximizar los efectos de estos medicamentos al reducir la carga de glucosa que los riñones deben reabsorber (**Neal et al., 2017**).

## Consideraciones para una terapia integral para pacientes con DMT2

### Análisis de la terapia integral como enfoque complementario a los tratamientos convencionales de la diabetes mellitus.

La terapia integral se ha establecido como un tratamiento complementario valioso para la diabetes mellitus. Al abordar varios aspectos de la enfermedad, como la alimentación, el ejercicio, el control del peso y el manejo del estrés, busca mejorar el control glucémico y prevenir complicaciones a largo plazo. Se ha demostrado que esta estrategia personalizada mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la resistencia a la insulina y reduce los factores de

riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes a través de una combinación de una alimentación saludable, ejercicio regular y control del peso. Este estilo de tratamiento se adapta a cada paciente en función de su estado de salud, historial médico y preferencias personales. Los profesionales de la salud especializados en diabetes deben brindar educación y apoyo continuo a los pacientes para que tomen decisiones informadas sobre su estilo de vida y autocuidado (**Jellinger et al., 2017**).

### Exposición de las estrategias de terapia integral en el enfoque en la dieta y sus interacciones con los fármacos antidiabéticos.

En general, las estrategias para implementar una terapia integran en el tratamiento de la DMT2 se resumen en los siguientes puntos:

1. Para el manejo de la diabetes mellitus, una terapia integral de la dieta combina una dieta saludable con medicamentos antidiabéticos para mejorar el control glucémico.
2. Para mejorar el control glucémico y prevenir complicaciones asociadas a la diabetes, se recomienda una dieta rica en frutas, verduras, granos integrales y proteínas magras, y baja en grasas saturadas y azúcares añadidos.
3. Se deben tener en cuenta las interacciones entre la dieta y los medicamentos antidiabéticos al ajustar las dosis y establecer pautas específicas sobre el momento de tomar los medicamentos en relación con las comidas.
4. La terapia integral implica educar al paciente sobre la importancia de una alimentación saludable y el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Se enfatiza la importancia de un enfoque individualizado que tenga en cuenta los antecedentes médicos, el estado de salud y las preferencias personales.
5. Para establecer metas alcanzables y brindar un apoyo continuo en el manejo de la diabetes mediante la terapia integral, es esencial la colaboración entre el paciente, los profesionales de la salud y los dietistas especializados.

En un enfoque específico, las estrategias de las dos primeras categorías de medicamentos utilizados en el tratamiento de la DMT2 para implementar una terapia integral se describen en las tabla 13 y 14. Estas tablas proporcionan un resumen de las recomendaciones específicas para cada tipo de medicamento, así como las formas en que se pueden incorporar en un enfoque integral de la enfermedad. Las estrategias se enfocan en temas importantes como la selección de alimentos adecuada, el control de los carbohidratos, la distribución equilibrada de macronutrientes y cómo la medicación y la alimentación interactúan entre sí.

En el caso de que el paciente consuma metformina u otros tipos de biguanidas, se aconseja una dieta baja en grasas saturadas, rica en fibra y con carbohidratos de absorción lenta. Para mantener los niveles de glucosa estables puede ayudar la ingesta de alimentos como frutas, verduras, granos integrales y proteínas magras. Así mismo trabajar con un médico, como un dietista o nutricionista, para recibir una educación nutricional individualizada. En el caso del consumo de carbohidratos, que es uno de los nutrientes que pueden tener interacción negativa

en conjunto con biguanidas, es recomendable que ingerir carbohidratos que se absorben lentamente, los cuales tienen un efecto menor en la glucosa, lo que puede ayudar a potenciar los efectos de las biguanidas. Por último, si está tomando biguanidas a largo plazo, es recomendable tomar suplementos de vitamina B12.

Tabla 13: combinaciones favorables y no favorables cuando se trata la DBT2 con metformina u otras biguanidas.

<b>Favorables</b>	<b>No favorables</b>
Biguanidas y dieta equilibrada (rica en fibra, baja en grasas saturadas, carbohidratos de absorción lenta)	Biguanidas y alta ingesta de carbohidratos de absorción rápida (puede interferir con los efectos de las biguanidas)
Biguanidas y monitoreo regular de la glucosa	Biguanidas y deficiencia de vitamina B12 no tratada (puede agravar la deficiencia)
Biguanidas y educación nutricional personalizada	Biguanidas y dietas estrictamente veganas o vegetarianas sin suplementación de vitamina B12 (aumenta el riesgo de deficiencia de B12)
Biguanidas y consumo de carbohidratos complejos (granos enteros, legumbres, verduras)	Biguanidas + abuso crónico de alcohol (aumenta el riesgo de deficiencia de B12)
Biguanidas y suplementos de vitamina B12 (según la indicación médica).	

Cuando el tratamiento de la DMT2 se base en insulina, es fundamental realizar un seguimiento frecuente de los niveles de glucosa para ajustar tanto la dosis de insulina como la alimentación, ya que un plan de alimentación equilibrado y controlado en carbohidratos puede ayudar a mantener los niveles de glucosa en sangre estables y optimizar la respuesta a la insulina. Para evitar picos de glucosa en sangre, es mejor distribuir los carbohidratos a lo largo del día. En lugar de carbohidratos refinados de absorción rápida, es mejor ingerir carbohidratos complejos de absorción lenta, como legumbres, verduras y granos enteros. Limitar el consumo de grasas saturadas ya que un consumo excesivo de estas grasas puede contribuir a la resistencia a la insulina; en su lugar, optar por grasas saludables como el aceite de oliva, el aguacate y nueces. Por último, es importante complementar la dieta con alimentos ricos en fibra, como frutas, verduras, legumbres y granos enteros. La fibra soluble puede mejorar la sensibilidad a la insulina y controlar la glucosa en sangre.

Tabla 14: combinaciones favorables y no favorables cuando se trata la DBT2 con insulina.

<b>Favorables</b>	<b>No favorables</b>
Insulina y un plan de alimentación individualizado	Insulina y alta ingesta de carbohidratos refinados y de absorción rápida
Insulina y monitoreo regular de glucosa en sangre	Insulina y consumo excesivo de grasas saturadas
Insulina y distribución adecuada de carbohidratos (carbohidratos complejos de absorción lenta)	Insulina y deficiencia de fibra en la dieta
Insulina y control de grasas saturadas	



Insulina e inclusión de fibra en la dieta	Insulina y patrones irregulares de alimentación o comidas omitidas sin ajuste de dosis de insulina
---	--

Si la DMT2 se está tratando con sulfonilureas o inhibidores de la DPP-4, como se mencionó anteriormente, no se han registrado interacciones directas perjudiciales o beneficiosas. Sin embargo, estos medicamentos alteran indirectamente la captación de glucosa y otros nutrientes por parte de las células en relación con los nutrientes. Por lo tanto, las recomendaciones pueden resumirse en la tabla 14, siguiendo las mismas indicaciones para la insulina.

En el caso de los pacientes que llevan el control de su enfermedad con fármacos inhibidores del SGLT2, deben tener especial atención en las interacciones con tres especiales grupos de nutrimentos:

- Carbohidratos: mantener un control adecuado de la ingesta de carbohidratos es crucial reducir la cantidad de carbohidratos en la dieta puede ayudar a los inhibidores del SGLT2 a funcionar mejor porque reduce la carga de glucosa que los riñones deben reabsorber.
- Sodio: se debe tener en cuenta el equilibrio de electrolitos y la presión arterial porque los inhibidores del SGLT2 pueden aumentar la excreción de sodio en la orina. La restricción de sodio en la dieta puede ser necesaria en algunos casos.
- Ácidos grasos: los inhibidores del SGLT2 pueden alterar el metabolismo de los ácidos grasos al aumentar su oxidación y la producción de cuerpos cetónicos.

En resumen, al emplear inhibidores del SGLT2 para el control de la DMT2 se debe vigilar un bajo consumo de carbohidratos, sodio y ácidos grasos.

#### Discusión de los beneficios potenciales y los resultados clínicos de la terapia integral en comparación con los tratamientos convencionales.

Con base en la información proporcionada, se puede inferir que el tratamiento convencional de la diabetes mellitus se centra en la administración de medicamentos antidiabéticos, como insulina y hipoglucemiantes orales, así como en cambios en el estilo de vida, como una dieta saludable y actividad física regular. Sin embargo, un enfoque llamado terapia integral ha surgido en los últimos años que busca integrar tanto medicamentos como nutrimentos (considerando las interacciones entre estos) en el manejo de la diabetes. La idea de que los alimentos y los medicamentos interactúan entre sí es fundamental para la terapia integral de la diabetes mellitus, y una combinación adecuada de ambos puede mejorar el control glucémico y la calidad de vida de los pacientes. Algunos de los beneficios potenciales de esta terapia se describen a continuación:

1. Reducción de la dosis de medicamentos: al incluir nutrimentos con propiedades antidiabéticas en la terapia, es posible reducir la dosis de medicamentos convencionales necesarios para mantener un control glucémico adecuado. Esto puede reducir los efectos secundarios de los medicamentos.

2. Mejora en la calidad de vida: Los pacientes con diabetes mellitus pueden mejorar su calidad de vida con terapia integral. Al incorporar una dieta equilibrada y adecuada en la terapia, los pacientes pueden disfrutar de una mayor variedad de alimentos y tener una alimentación más placentera, a la vez que mantienen un buen control glucémico.
3. Prevención de complicaciones a largo plazo: la terapia integral puede prevenir o retrasar la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes, como neuropatía, daño renal y enfermedad cardiovascular. Algunos alimentos, como los ácidos grasos omega-3 y los antioxidantes, tienen características protectoras que pueden reducir el riesgo de estas complicaciones.
4. Mejor control glucémico: La combinación de fármacos y nutrimentos puede tener un efecto sinérgico en el control de la glucosa en sangre. Las fibras alimentarias y algunos compuestos bioactivos que se encuentran en los alimentos pueden ayudar a controlar la glucosa en sangre y aumentar la sensibilidad a la insulina.

Aunque hay estudios que apoyan la terapia integral para la diabetes mellitus, aún se requiere una mayor investigación y difusión sobre las interacciones que pueden existir entre los nutrimentos y los fármacos antidiabéticos. Además, es importante recordar que cada paciente es diferente y que los resultados clínicos pueden variar. La adherencia del paciente, el manejo de otros factores de riesgo, como la presión arterial y el perfil lipídico, y la supervisión médica adecuada son algunos de los factores que determinarán la eficacia de esta terapia.

## Conclusiones

La investigación actual examinó las interacciones entre los fármacos y los nutrimentos en el tratamiento de la DMT2 con el objetivo de proponer un enfoque integral como alternativa a los tratamientos convencionales. Se recopiló información relevante sobre las interacciones actuales entre los fármacos antidiabéticos y los nutrientes, así como su impacto en el tratamiento de la enfermedad a través de una revisión evaluativa. Primero, se describieron los diversos tipos de interacciones potenciales entre medicamentos y nutrientes. Estas interacciones incluyen los efectos de los nutrientes en la acción de los fármacos y los efectos de los fármacos en la absorción de los nutrientes. Se destacó la importancia de comprender estas interacciones para manejar correctamente la diabetes y maximizar su eficacia.

El uso de medicamentos orales y modificaciones en la dieta son los tratamientos convencionales más comunes para la DMT2. Sin embargo, para lograr una terapia completa, es importante tener en cuenta la implementación de pautas específicas que indiquen el momento adecuado para la administración de los medicamentos en relación con la ingesta de nutrientes, así como la importancia de las interacciones fármaco-nutriente. Las biguanidas (como la metformina), la insulina, las sulfonilureas, los inhibidores de la DPP-4 y los inhibidores del SGLT2 son los medicamentos para tratar la DMT2 más comunes en México.

Al controlar la DMT2 con biguanidas se debe es crucial evitar consumir grasas saturadas, comer alimentos ricos en fibra y elegir carbohidratos de absorción lenta. El control de la ingesta de carbohidratos es esencial para la insulina para evitar ingestas excesivas. Dado que no hay evidencia significativa de interacciones con nutrientes, las recomendaciones para los

inhibidores de la DPP-4 y las sulfonilureas son similares a las mencionadas anteriormente. Finalmente, para controlar la DMT2, se debe prestar atención a la ingesta reducida de carbohidratos, sodio y ácidos grasos al utilizar inhibidores del SGLT2.

La propuesta de una terapia integral como alternativa a los tratamientos convencionales se basa en la necesidad de abordar la enfermedad de manera holística, considerando aspectos como la alimentación, el ejercicio, el control del peso y la gestión del estrés. La educación continua y el apoyo por parte de profesionales de la salud especializados en diabetes pueden mejorar el control glucémico, reducir la resistencia a la insulina, mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir los factores de riesgo cardiovascular mediante la implementación de esta estrategia personalizada. No obstante, es crucial resaltar la necesidad de llevar a cabo más investigaciones para comprender completamente las interacciones entre los fármacos y la nutrición en relación con la DMT2 y su eficacia en todos los pacientes. Esto permitirá tomar decisiones clínicas más informadas y desarrollar un tratamiento más eficiente, adaptado a las necesidades individuales de cada persona.

## Referencias

- Ahrén, B. (2009). DPP-4 inhibitors. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(4), 479-486.
- Akhlaghi, F., Matson, K. L., Mohammadpour, A. H., Kelly, M., & Karimani, A. (2017). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antihyperglycemic medications in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Clinical pharmacokinetics*, 56, 561-571.
- Alvarado, M. Y. L. S. (2007). Vías de Administración de Fármacos. *Revista Electrónica de PortalesMedicos.com*.
- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement\_1), S62-S69.
- American Diabetes Association. (2022). 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1), S111-S134.
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, 12, 413-420.
- An, Y., Li, Y., Bian, N., Ding, X., Chang, X., Liu, J., & Wang, G. (2022). Different Interactive Effects of Metformin and Acarbose With Dietary Macronutrient Intakes on Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Novel Findings From the MARCH Randomized Trial in China. *Frontiers in Nutrition*, 789.
- Anderson, G. D., & Saneto, R. P. (2012). Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 64(10), 911-918.
- Bailey, C. J., Wilcock, C., & Scarpello, J. H. B. (2008). Metformin and the intestine. *Diabetologia*, 51, 1552-1553.
- Bauman, W. A., Shaw, S., Jayatilleke, E., Spungen, A. M., Herbert, V., & Schwartz, E. (2000). Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*, 23(9), 1227-1231.
- Bell, D. S. (2022). Metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(8), 1423-1428.
- Benet, L. Z., Bowman, C. M., Koleske, M. L., Rinaldi, C. L., & Sodhi, J. K. (2019). Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 46(2), 155-163.
- Boullata, J. I. (2013). Drug and nutrition interactions: not just food for thought. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(4), 269-271.

- Bressan Martin, G. S. (2020). Interacción Fármaco-Nutriente.
- Chan L-N. (2002). Drug–nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*;5:327–332.
- Chan, L. N. (2013). Drug-nutrient interactions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(4), 450-459.
- Chavda, H. (2021). In-use stability studies: guidelines and challenges. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(9), 1373-1391.
- Custodio, J. M., Wu, C. Y., & Benet, L. Z. (2008). Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Advanced drug delivery reviews*, 60(6), 717-733.
- de Vicente Aguilera, I. I., Betancourt, M. O., Rodríguez, L. A., Gallardo, S. B. R., Guifarro, M. A. R., & Turcios, D. M. Á. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista Médica Hondureña*, 87(1), 28-32.
- Deacon, C. F., & Holst, J. J. (2013). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14(15), 2047-2058.
- DeFronzo, R. A., Eldor, R., & Abdul-Ghani, M. (2013). Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes care*, 36(Supplement\_2), S127-S138.
- DeFronzo, R. A., Norton, L., & Abdul-Ghani, M. (2017). Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology*, 13(1), 11-26.
- Deng, J., Zhu, X., Chen, Z., Fan, C. H., Kwan, H. S., Wong, C. H., ... & Lam, T. N. (2017). A review of food–drug interactions on oral drug absorption. *Drugs*, 77(17), 1833-1855.
- Drucker, D. J. (2003). Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 26(10), 2929-2940.
- Fernández González, L., Rodríguez Salvá, A., Seuc Jo, A., & Díaz Piñera, A. (2018). Evaluación de la estructura para la atención a diabéticos tipo 2. *Revista Finlay*, 8(4), 274-283.
- Fernández, P. L. (2015). Velázquez. *Farmacología básica y clínica*. Ed. Médica Panamericana.
- Fletcher, B., Gulanick, M., & Lamendola, C. (2002). Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 16(2), 17-23.
- Garber, A. J., Handelsman, Y., Grunberger, G., Einhorn, D., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., ... & Umpierrez, G. E. (2020). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2020 executive summary. *Endocrine Practice*, 26(1), 107-139.
- Genser, D. (2008). Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(Suppl. 1), 29-32.
- Heinemann, L., & Heise, T. (2004). Insulin secretion: actions of antidiabetic drugs. *Hormone and Metabolic Research*, 36(11-12), 742-746.
- Henquin, J. C., Dufrane, D., & Nenquin, M. (2006). Nutrient control of insulin secretion in isolated normal human islets. *Diabetes*, 55(12), 3470-3477.
- Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J. P., & Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud pública de México*, 55, s129-s136.
- Infante, M., Leoni, M., Caprio, M., & Fabbri, A. (2021). Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. *World Journal of Diabetes*, 12(7), 916.
- Javeed, Naureen; Matveyenko, Aleksey V. (2018). Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology*, 33(2), 138–150.
- Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., ... & Zangeneh, F. (2017). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*, 23, 1-87.
- Joseph I. Boullata; Lauren M. Hudson (2012). Drug–Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice., 112(4), 0–517. doi:10.1016/j.jada.2011.09.002
- Joslin, E. P., & Kahn, C. R. (Eds.). (2005). *Joslin's Diabetes Mellitus*: Edited by C. Ronald Kahn...[et Al.]. Lippincott Williams & Wilkins.
- Lopera Vargas, J. M., Rico Fontalvo, J. E., Melgarejo, E., Castillo Barrios, G. A., Ramírez Rincón, A., Gómez, A. M., ... & Ibatá Bernai, L. (2020). Efecto de terapias farmacológicas para el control

glicémico en pacientes con DMT2 en los desenlaces vasculares. *Revista Colombiana de Nefrología*, 7(1), 44-59.

- López, D. A. A. (2014). Fármaco-nutrimiento: interacción insuficientemente considerada. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 19(2), 244-250.
- Lourenço, R. (2001). Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition*, 20(2), 187-193.
- Ortiz-García, J. M. (2006). Guía descriptiva para la elaboración de protocolos de investigación. *Salud en Tabasco*, 12(3), 530-540.
- Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A. (2020). The growing epidemic of diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 104-109.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., & Bieger, D. (2000). *Color atlas of pharmacology* (p. 166). New York: Thieme.
- Mason, P. (2010). Important drug–nutrient interactions. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(4), 551-557.
- Muro, S. (2021). Drug Delivery Systems: A Few Examples of Applications, Drug Cargoes, and Administration Routes. *Current Pharmaceutical Design*, 27(17), 1975-1976.
- Nauck, M. A. (2011). Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *The American journal of medicine*, 124(1), S3-S18.
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., ... & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644-657.
- Östman, E. M., Liljeberg Elmståhl, H. G., & Björck, I. M. (2001). Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products. *The American journal of clinical nutrition*, 74(1), 96-100.
- Owen, M. D., Baker, B. C., Scott, E. M., & Forbes, K. (2021). Interaction between metformin, folate and vitamin B12 and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5759.
- Owen, M. R., Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*, 348(Pt 3), 607-614.
- Pang, X., Yang, X., & Zhai, G. (2014). Polymer-drug conjugates: recent progress on administration routes. *Expert opinion on drug delivery*, 11(7), 1075-1086.
- Pathak, R., Kumar, A., Palfrey, H. A., Stone, K. P., Raju, N. R., Gettys, T. W., & Murthy, S. N. (2022). Prolonged effects of DPP-4 inhibitors on steato-hepatic changes in Sprague–Dawley rats fed a high-cholesterol diet. *Inflammation Research*, 71(5-6), 711-722.
- Pérez Sánchez, S. E. (2015). Seguimiento farmacoterapéutico para pacientes con diabetes mellitus que integran el club de diabéticos del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) Ambato en el período marzo-julio 2014 (Bachelor's thesis, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo).
- Pernicova, I., & Korbonits, M. (2014). Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 143-156.
- Reyes Sanamé, F. A., Pérez Álvarez, M. L., Alfonso Figueredo, E., Ramírez Estupiñán, M., & Jiménez Rizo, Y. (2016). Tratamiento actual de la DMT2. *Correo científico médico*, 20(1), 98-121.
- Ríos, J. L., Francini, F., & Schinella, G. R. (2016). Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (I): mecanismos de acción.
- Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G., Rang, H. P., Loke, Y. K., & MacEwan, D. (2020). *Rang y dale. Farmacología*. Elsevier.
- Robertson, M. D., Wright, J. W., Loizon, E., Debard, C., Vidal, H., Shojaee-Moradie, F., ... & Umpleby, A. M. (2012). Insulin-sensitizing effects on muscle and adipose tissue after dietary fiber intake in men and women with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3326-3332.
- Rodulfo, J. I. A. (2019). Sedentarismo, la enfermedad del siglo XXI. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*, 31(5), 233-240.
- Roe, D. A. (1988). Drug and nutrient interactions in the elderly diabetic. *Drug-nutrient interactions*, 5(4), 195-203.
- Roe, Daphne A. (1979). Interactions Between Drugs and Nutrients. *Medical Clinics of North America*, 63(5), 985–1007.

- Rojas-Martínez, R., Basto-Abreu, A., Aguilar-Salinas, C. A., Zárate-Rojas, E., Villalpando, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2018). Prevalence of previously diagnosed diabetes mellitus in Mexico. *Salud publica de Mexico*, 60(3), 224-232.
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.
- San Miguel Sámano, M. T., Vargas Castrillón, E., & Martínez Hernández, A. (2009, January). Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 70, No. 1).
- Scheen, A. J. (2015). Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert opinion on drug safety*, 14(4), 505-524.
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haefen, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365(9467), 1333-1346.
- Taylor, R. (2013). Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes care*, 36(4), 1047-1055.
- Teresi, M. E., & Morgan, D. E. (1994). Attitudes of healthcare professionals toward patient counseling on drug-nutrient interactions.
- Thomas, J. A., & Burns, R. A. (1998). Important drug-nutrient interactions in the elderly. *Drugs & aging*, 13, 199-209.
- Tschanz, C. (1996). [Advances in Pharmacology] Volume 35 || Interactions Between Drugs and Nutrients. , (), 1-26.
- Urso, R., Bardi, P., & Giorgi, G. (2002). A short introduction to pharmacokinetics. *European review for medical and pharmacological sciences*, 6, 33-44.
- Vallon, V., & Thomson, S. C. (2017). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*, 60(2), 215-225.
- Verstuyft, C., Becquemont, L., & Mouly, S. (2022). *Farmacocinética de los medicamentos*. EMC-Tratado de Medicina, 26(1), 1-9.
- Vertzoni, M., Augustijns, P., Grimm, M., Koziolk, M., Lemmens, G., Parrott, N., ... & Wilson, C. G. (2019). Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. *European journal of pharmaceutical sciences*, 134, 153-175.
- Viollet, B., Guigas, B., Sanz Garcia, N., Leclerc, J., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science (London, England : 1979)*, 122(6), 253-270.
- White, M. F. (2003). Insulin signaling in health and disease. *Science*, 302(5651), 1710-1711.
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews endocrinology*, 14(2), 88-98.

**Visto bueno de las asesoras con respecto al contenido del informe final**

**Asesor interno**

---

**Dra. Norma Angélica Noguez Méndez**  
 Número económico: 17902  
 Cargo: Coordinadora de la licenciatura de  
 QFB

**Asesor externo**

---

**Lic. Nidia Elizabeth Padilla Zamarripa**  
 Número de cédula profesional: 5511752  
 Cargo: Nutriólogo Clínico Especializado